



Colección Razetti

Volumen XXXI



Editores:
Dr. Huniades Urbina-Medina
Dr. Andrés Soyano

Compilador:
Dr. Carlos Cabrera Lozada

ATP Editorial
ATEPROCA

Colección Razetti

Volumen XXXI

Editores:

Dr. Huníades Hubina-Medina

Dr. Andrés Soyano

Compilador:

Dr. Carlos Cabrera Lozada

 Editorial
ATEPROCA

Colección Razetti. Volumen XXXI.

Colección Razetti. Volumen XXXI

Editores:

Dr. Huníades Urbina-Medina
Dr. Andrés Soyano

Compilador:

Dr. Carlos Cabrera Lozada

Depósito Legal DC2024001245

ISBN 978-980-6905-07-8 (Colección)
ISBN 978-980-415-038-8 (Volumen XXXI)

Editorial ATEPROCA C.A., Caracas.

www.ateproca.com

e-mail: ateproca@gmail.com

Versión electrónica Julio, 2024

CONTENIDO

Prólogo	Dr. Huniades Urbina-Medina	V
Capítulo 1.	Conmemoración de los 120 años de la fundación de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela Jueves 13 de junio de 2024 Dr. Rafael Muci-Mendoza	1
Capítulo 2.	Discurso de despedida Dra. Isis Nézer de Landaeta	10
Capítulo 3.	Discurso de Juramentación Dr. Huniades Urbina-Medina	18
Capítulo 4.	Tributo a la amistad Homenaje a los Individuos de Número de la Academia Nacional de Medicina En el centenario de su nacimiento Drs Eduardo Morales Briceño, Alba Cardozo, Rafael Romero-Reverón	28
Capítulo 5.	Cardiopatía isquémica y su asociación con los genes de susceptibilidad, en pacientes con síndrome coronario agudo menores de 55 años Dra. Susana Blanco Sobrino	41

Capítulo 6.	El Dr. Emilio Conde Flores y su protagonismo como creador del primer servicio y cátedra de Otorrinolaringología en Venezuela Dr. Aderito De Sousa Fontes	149
Capítulo 7.	Gestantes en desastres: propuesta de modelo de atención Drs. Carlos Cabrera Lozada, Jeiv Gómez Marín, José Manuel De Abreu, Pedro Faneite Antique	182
Capítulo 8.	Los primeros 1 000 días. Una programación de salud para la vida. Drs. Raíza María Portillo-Pérez, Nelly del Carmen Petit de Molero, Gustavo Adolfo Morales Reincón, Enoe Emperatriz Medrano León	217
Capítulo 9.	Eje microbiota -intestino-cerebro y su relación con los trastornos del neurodesarrollo Drs. Enoe Emperatriz Medrano-León1, Nelly del Carmen Petit de Molero, Raíza María Portillo-Pérez, Gustavo Adolfo Morales-Rincón	240
Capítulo 10.	Descubrimiento de la anestesia, pioneros, polémica, el precursor Dr. Claudio Aoiün Soulie	253
Capítulo 11.	El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos Dr. Germán Rojas Loyola	266

PRÓLOGO

Dr. Huníades Urbina-Medina

En este número de la Colección Razetti que coincide con la toma de posesión de la nueva Junta Directiva de nuestra Academia Nacional de Medicina, para el bienio 2024-2026, manteniendo la secuencia y periodicidad de las publicaciones gracias a nuestro compilador Dr. Carlos Cabrera Lozada.

En este número contamos con los discursos y semblanzas que se dictaron durante el Centésimo Vigésimo aniversario de la ANM, realizado en el Paraninfo del Palacio de las Academias, el 13 de junio de 2024, un trabajo de incorporación y artículos de revisión.

Conmemoración de los 120 años de la fundación de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, una pieza histórica que nos lleva por un recorrido desde la fundación de nuestra docta corporación, a cargo del Dr. Rafael Muci-Mendoza.

El Discurso de despedida de la Dra. Isis Nézer de Landaeta, primera presidenta de la Academia Nacional de Medicina, durante el bienio 2022-2024.

El Presidente Huníades Urbina-Medina, MD, PhD, presidente para el período 2024-2026, pronunció su discurso de recepción al asumir la presidencia,

ORCID: 0000-0002-7267-5619

MD, PhD

Presidente Academia Nacional de Medicina-Venezuela

Individuo de Número Sillón XXII

refiriéndose a la compleja situación de salud del pueblo venezolano y la implementación de la medicina comunitaria.

Tributo a los Académicos, Dr. Otto Lima Gómez, Dr. Esteban Garriga y Dr. Rodolfo Selle en el centenario de sus nacimientos, los cuales fueron relatado por los Académicos Dra. Alba Cardozo y Dr. Eduardo Morales Briceño y el Invitado de Cortesía, Dr. Rafael Romero Reverón.

Trabajo de Incorporación como Miembro Correspondiente Nacional en el puesto número 42 de la Dra. Susana Blanco Sobrino, intitulado Cardiopatía Isquémica y su asociación con los genes de susceptibilidad, en pacientes con Síndrome coronario agudo en menores de 55 años.

El Dr. Aderito De Sousa Fontes nos relata al Dr. Emilio Conde Flores y su protagonismo como creador del primer servicio y cátedra de otorrinolaringología en Venezuela. Los Drs. Carlos Cabrera, José Manuel de Abreu y Pedro Faneite Antique nos plantean una propuesta de modelo de atención de las gestantes en desastres.

Los primeros 1 000 días, una programación de salud para la vida, a cargo de las Dras. Raiza Portillo-Pérez y Nelly Petit de Molero.

El eje microbiota-cerebro y su relación con los trastornos del neurodesarrollo por las Dras. Enoe Medrano León y Nelly Petit de Molero.

Descubrimiento de la Anestesia: pioneros, polémica y el precursor, redactado por el Dr. Claudio Aoñin Soulie; finalizando con El Poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de los eventos académicos por el Dr. Germán Rojas Loyola.

Confiamos en el interés que despertará este número de la colección Razetti entre nuestros lectores, lo cual contribuirá con el acervo científico y cultural de los mismos.

*Conmemoración de los 120 años de la
fundación de la Academia Nacional de
Medicina de Venezuela
Jueves 13 de junio de 2024*

Dr. Rafael Muci-Mendoza

Señora doctora, Individuo de Número Isis Nézer de Landaeta, presidenta de la Junta directiva saliente de la Academia Nacional de Medicina y demás miembros de la Junta Directiva.

Señor doctor Huniades Urbina Medina, presidente electo y demás miembros de la nueva Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina que registrará sus destinos durante el próximo bienio, 2024-2026. Ciudadano Víctor Rago Albuja, rector UCV y demás miembros del Consejo Universitario de la UCV.

Eminentísimo y Reverendísimo Señor Baltazar Cardenal Porras.

Ciudadano doctor Mario Patiño, Decano Facultad de Medicina UCV y demás autoridades.

Doctor José Corado, Decano Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, en representación de la Rectora Magnífica doctora. Jessy Divo de Romero.

Ciudadano Académico Felipe Díaz Araujo, presidente de la Academia de Medicina del Zulia.

Ciudadano Académico doctor Rolando Anselmi, presidente de la Academia de Medicina del Táchira.

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.2>

Individuo de Número, Sillón IV

Ciudadano doctor Sergio Osorio Morales, Individuo de Número y Decano Facultad de Medicina Universidad del Zulia, en representación de la Rectora doctora Judith Aular.

Ciudadano doctor Carlos Ciangherotti, decano de la Facultad de Farmacia.

Profesor Rainer Sousa, en representación del Embajador de Portugal.

Ciudadana doctora Elvia Badell Madrid, presidenta Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría y demás miembros de la Junta Directiva Central.

Ciudadana doctora Aixa Müller, presidenta de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina.

Ciudadano doctor Douglas León Natera, presidente Federación Médica Venezolana.

Señores presidentes, y académicos de las academias hermanas.

Académicos Doctores expresidentes de la ANM, Individuos de Número, Miembros Correspondientes Nacionales y Extranjeros, Invitados de Cortesía.

Ciudadano doctor Vicente Marzullo Director Médico de la Clínica El Ávila.

Ciudadano doctor José Ramón Gómez Mancebo Presidente de la Asociación Médica Santiago Salcedo Bastardo de la Clínica El Ávila.

Orfeón Universitario de la Universidad Central de Venezuela patrimonio artístico de la Nación.

Familiares del Académico Huniades Urbina Medina.

Señoras y Señores

Debo manifestar mi agradecimiento a la Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina por haberme designado orador de orden en esta magna fecha, la celebración de los 120 años de su instalación gestada a comienzos del siglo XX por un puñado de preclaros médicos, prohombres de la medicina nacional, y su parto feliz que posteriormente ocurre mediante una Ley Orgánica sancionada el 7 de abril de 1904, Año 93° de la Independencia y 46° de la Federación. Con ella, el 9 de junio del mismo año, se daba cumplimiento a lo pautado por el

Artículo 5 de dicha ley. En significativa comunión y en torno a una mesa se reunieron en el Salón del Rectorado de la Universidad Central de Venezuela los profesores de la Facultad de Medicina doctores Tomás Aguerrevere Pacanins (Decano), Luis Razetti, Pablo Acosta Ortiz, Juan Pablo Tamayo, David Lobo, Guillermo Delgado Palacios, Juan Díaz y Juan de Dios Villegas Ruiz, para nombrar los quince doctores en medicina que, junto a ellos deberían formar el núcleo fundador de la Academia. Con la Ley Orgánica del 15 de julio de 1941, a la lista de treinta y cinco Miembros Fundadores previstos por la Ley Orgánica desde su fundación, hubo que agregar cinco nuevos puestos, que completan cuarenta, número actual de académicos de número. Reza su artículo 1º, "Se establece en la capital de la República una corporación oficial, científica y doctrinaria que represente la Ciencia Médica Nacional, le de impulso, guarde su tradición y constituya escuela".

Veamos cómo se desarrollaron los hechos: Imbuirse en el ambiente científico, cultural y académico, admirarse de todos los adelantos, sorber con deleite las nuevas tendencias de un país de avanzada y un ferviente deseo de copiar las ideas, meditarlas y soñarlas con llevarlas al terruño para replantarlas, adaptarlas a la idiosincrasia propia y echarlas a funcionar, ha sido una situación que, a no dudar, debe haberse repetido muchas veces en muchos espíritus inquietos de nuestra medicina...

Tal parece haber sido el caso nuestro en época remota en la que algunos médicos de avanzada percibieron que estábamos a la zaga de otros países más desarrollados y necesitábamos recibir el influjo de un impulso creador para salir del marasmo o estancamiento en que sentíamos, nos encontrábamos. Se dio la feliz situación de que fueron varios, muy ilustres, entusiastas y de avanzada, por seguro y, por cierto, que arrastraron a otros con su pasión y arrebató.

La historia nostra da cuenta acerca de los hechos ocurridos durante el otoño parisino de noviembre 1892, cuando dos compañeros que solían encontrarse en el tranvía que los llevaba a sus respectivos hospitales y donde con frecuencia compartían ideas e ilusiones: los doctores Luis Razetti (1862-1932) y Santos Aníbal Dominici (1859-1954), casi

coetáneos y graduados en la UCV en 1884 y 1890 respectivamente, concurrieron en hacer patente su anhelo de trasladarse a París en 1890 en la búsqueda de un oasis donde saciar su sed de conocimientos y regresar con prístinas ideas. Allí concibieron la idea de dar un impulso y una nueva manera de hacer a los estudios clínicos de medicina e investigación a las ciencias biológicas con base en las novísimas doctrinas de ciencia positiva que entonces pululaban en cerebros esclarecidos de aquella tierra, y sobre todo, cómo interpretar los procesos del enfermar sobre bases firmes; todo ello a través de la fundación de la la Sociedad de Médicos y Cirujanos de Caracas y creando una revista que diera visibilidad a sus ideas, la Gaceta Médica de Caracas.

Celebramos pues, el centésimo vigésimo aniversario de la instalación de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, ocurrida en Caracas, en la sede de la Universidad Central de Venezuela, a la sazón ubicada en el recinto que nos acoge el día de hoy del Palacio de las Academias, el 11 de junio de 1904. El Dr. Luis Razetti la presidió y con propiedad es considerado su fundador. En diciembre de 1904 fueron asignados por sorteo los sillones a los 35 Individuos de Número que constituyeron el grupo fundador.

Razetti regresó a Venezuela en diciembre de 1892 rebotante de entusiasmo creador, convoca, reúne, elabora y presenta planes junto a Francisco Antonio Rísquez y once médicos más, fundando la Sociedad de Médicos y Cirujanos de Caracas (SMCC). El proyecto de Razetti para el Colegio de Médicos, inmediato antecesor de la Academia fue sometido a la consideración previa del médico Senador, Dr. Rafael López Baralt, quien al estudiarlo detenidamente opinó: “Pero esto es una Academia, ¿por qué no decimos Academia, en vez de Colegio?”, a lo cual Razetti respondió: “No digo Academia, porque como se sabrá que soy yo el autor del proyecto sobraré quien diga que inicio la fundación de una academia para hacerme académico y ese no es mi objeto. Sólo deseo que se funde una corporación oficial capaz de representar dignamente nuestros intereses científicos y profesionales, ser el centro de la actividad espiritual de nuestro gremio médico y procurar el adelanto de la medicina nacional en todas sus ramas” (1), y la Gaceta

Médica de Caracas (GMC), el 13 de marzo de 1893. Rísquez fue electo presidente de la Sociedad, la cual funcionó apenas durante 3 años y medio desapareciendo por falta de medios de soporte económico en 1896. La Gaceta Médica de Caracas, cuyo primer número fue publicado el 15 de abril de 1893 bajo la dirección de Luis Razetti, se mantuvo sin interrupción “como un símbolo, como una esperanza, como un faro”, luego de la desaparición de la SMCC. Su director logró convertirla en la publicación oficial del Colegio Médico de la República, existente desde 1883. Desde 1899, Luis Razetti, acompañado por Andrés Herrera Vegas y otros, ante la ineficacia de dicho Colegio, pero convencidos de que para que una asociación científica o literaria se sostuviera por muchos años era indispensable que fuera una corporación oficial dependiente del Estado; es por ello que, trabajaron para transformar al Colegio de Médicos de la República en un cuerpo científico y doctrinario con un número limitado de miembros. Luis Razetti redactó el proyecto de ley y logró que el Congreso de los Estados Unidos de Venezuela lo aprobara; fue esta la Ley Orgánica del Colegio de Médicos de Venezuela sancionada el 10 de mayo de 1902. La Sesión Solemne de Instalación tuvo lugar el 5 de julio de 1902. Luis Razetti inició su desempeño como secretario Perpetuo. En 1903, Francisco Antonio Rísquez, a la sazón, Cónsul de Venezuela en Madrid, observó que los Colegios de Médicos en España, “más que de carácter científico, son de carácter disciplinario y de contribución industrial” y propuso cambiar el nombre del Colegio de Médicos por el de Academia de Medicina, “ya que su constitución, estatutos, trabajos, tendencias y representación nacional son exactamente los de las Academias médicas de todos los países”, “como sociedad docta en trabajos científicos, debe distinguir a sus miembros y a la institución con un nombre a la altura de su representación entre las corporaciones científicas” ... “Sólo de este modo podríamos ofrecer como atención u honor, el nombramiento de miembro correspondiente de ese Cuerpo, a los médicos extranjeros”. En 1904, Luis Razetti solicitó a su amigo el diputado Carmelo Arias Sandoval, que propusiera en la Cámara de diputados la creación de la Academia Nacional de Medicina, según el proyecto de ley redactado por él, “que era copia

de la ley orgánica del Colegio de Médicos de Venezuela con las únicas variantes siguientes: reducción de los Individuos de Número a 35 y aumento de los correspondientes nacionales a 40. El Congreso Nacional aceptó mi proyecto sin la más leve modificación y la ley orgánica de la Academia Nacional de Medicina fue dictada el 7 de abril de 1904 y mandada a ejecutar por el presidente de la República el día siguiente”. El Ejecútese de la ley fue firmado por Cipriano Castro el 8 de abril de 1904. El 4 de mayo del mismo año fue publicada en la Gaceta Oficial. La ley dispuso en su artículo 5 cómo designar los primeros 35 Individuos de Número (IN). Los 11 profesores de la Facultad de Medicina de la UCV constituido en núcleo fundador, eligió los restantes 15 el 9 de junio de 1904. La instalación de la Academia el 11 de junio fue realizada por estos 26 Individuos de Número en el Rectorado de la Universidad Central (ubicado en el actual Salón de Sesiones de la Academia Nacional de la Historia). Eligieron la Junta Directiva, presidida por Alfredo Machado, con Luis Razetti como secretario Perpetuo, además, Individuos de Número de la ANM 6 médicos que eran miembros muy activos y destacados del Colegio de Médicos de Venezuela, y acordaron reunirse todos los jueves a las 4:00 pm. En la sesión del 7 de julio de 1904 fueron electos otros tres médicos que se convertirían en Individuos de Número luego de presentar trabajos de incorporación; ello ocurrió en agosto y noviembre respectivamente. Ya completo el número de 35 fundadores, en la sesión del 1 de diciembre de 1904 se realizó un sorteo que determinó la distribución de los sillones: Sillón I: José Antonio Baldó, Sillón II: Simón Vaamonde Blesbois, Sillón III: Elías Rodríguez, Sillón IV: Emilio Ochoa, Sillón V: Rafael Medina Jiménez, Sillón VI: Manuel Antonio Fonseca, Sillón VII: Francisco Hermógenes Rivero, Sillón VIII: Enrique Meier Flegel, Sillón IX: Francisco de Paula Ruiz Mirabal, Sillón X: Eduardo Fernández, Sillón XI: Bernardo Herrera Vegas, Sillón XII: Manuel Pérez Díaz, Sillón XIII: Luis Razetti, Sillón XIV: David Lobo, Sillón XV: Juan de Dios Villegas Ruiz, Sillón XVI: José Ignacio Cardozo, Sillón XVII: Bernardino Mosquera, Sillón XVIII: Alfredo Machado, Sillón XIX: Arturo Ayala Sillón, XX: Guillermo Delgado Palacios, Sillón

XXI: Tomás Aguerreverere Pacanins, Sillón XXII: Pablo Acosta Ortiz, Sillón XXIII: Andrés Sánchez, Sillón XXIV: Andrés Herrera Vegas, Sillón XXV: Miguel Antonio Seco, Sillón XXVI: Pedro Herrera Tovar, Sillón XXVII: José Rafael Revenga, Sillón XXVIII: José Gregorio Hernández, Sillón XXIX: Manuel Ángel Dagnino, Sillón XXX: Juan Pablo Tamayo, Sillón XXXI: Juan Antonio Díaz, Sillón XXXII: Miguel Ramón Ruiz, Sillón XXXIII: Francisco Antonio Rísquez, Sillón XXXIV: Martín Herrera, Sillón XXXV: Narciso López Camacho. Luis Razetti permaneció como secretario de la Academia y como director de la Gaceta Médica de Caracas hasta que la categoría de Perpetuo fue revocada por la Alta Corte Federal y de Casación el 25 de septiembre de 1924. “Sólo aspiro para la memoria de mi humilde nombre que algún día la historia de la medicina venezolana diga que yo inicié la fundación de la Academia Nacional de Medicina y fui su secretario perpetuo durante los primeros 20 años de su existencia, desde el 11 de junio de 1904, hermoso día de fiesta para mi espíritu, hasta el 25 de septiembre de 1924, la inolvidable tarde gris de mi vida”. La ley orgánica vigente de la ANM fue decretada por Congreso de los Estados Unidos de Venezuela el 15 de julio de 1941. El Ejecútese fue firmado por el presidente Isaías Medina Angarita el 1º de agosto de 1941. Fue publicada en Gaceta Oficial el 5 de agosto de 1941. Establece su integración por 40 Individuos de Número, 50 Miembros Correspondientes Nacionales y 30 Miembros Correspondientes Extranjeros. Es la corporación oficial, científica y doctrinaria que representa a la medicina nacional desde hace 120 años. La Gaceta Médica de Caracas continúa en forma ininterrumpida como “Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina y del Congreso Venezolano de Ciencias Médicas”. Es la revista médica venezolana más antigua; habiendo sido ya publicada su último número, volumen 132; No 2, abril-junio 2024.

En medio de aires libertarios celebramos con orgullo estos 120 años de la fundación de la Academia Nacional de Medicina; al frente, no más a pocos pasos, se atisban las elecciones presidenciales el 28 de julio próximo que seguramente marcarán la salida de la dictadura cubana que ha mancillado nuestra tierra, ofendido nuestro gentilicio,

arruinado el país y ha aventado a nuestros hijos y nietos a tierras extrañas, recordando que, en su momento, nuestro fundador y perenne inspiración, el doctor Luis Razetti se enfrentó con la dictadura gomecista. En 1924 y corriendo el despotismo, le vemos navegando en los mares procelosos de la denuncia, y declarando con voz estentórea en un artículo de prensa, "El decrecimiento de la población de Caracas", la alarmante mortalidad infantil que campeaba a su antojo por sus prados. Enterado de la irritación que sus palabras habían causado en el tirano, debió abandonar el país en un doloroso destierro de 10 meses. Como hoy, era una llaga de vieja data que, al taladrar la moral republicana, corroía también su alma. Desde 1902 había escrito sobre el drama igual al presente en el hogaño, de una Caracas minada por una aterradora mortandad de niños, y de nuevo repite en septiembre de 1909 al anotar en diario "El Tiempo", que, "Una nación en la que los nacimientos disminuyen y las defunciones aumentan en la proporción que se observa en Venezuela, va camino de la ruina. Es como una caja fuerte en la cual los ingresos van disminuyendo y los egresos aumentando, sin que su dueño se ocupe ni siquiera de averiguar la causa del mal estado de los negocios: la quiebra es segura en breve plazo" (3) y en El Universal, del 14 de septiembre de 1909 (4) decía, "¡Caracas se despuebla! En los últimos 4 años la natalidad general había sido de 10 092 y una mortalidad de 10 301 con una diferencia efectiva en contra del aumento vegetativo de la población de 209 habitantes". Se atisba pues un enorme parentesco con la situación que en el hogaño sufrimos los venezolanos. Nada extraño que con su sangre escribiera, pues otros médicos antes que él, habían denunciado con ardor la mala influencia de gobiernos jacobinos, álgidos de alma e insensibles al dolor del semejante ante la dolorosa verdad del "pueblo-pueblo". Lanthenas en 1792, en "*De l'influence de la liberté sur la santé, la morale et le bon heur*", asentaba, "La primera tarea del médico es, por consiguiente, política: la lucha contra la enfermedad debe comenzar por una guerra contra los malos gobiernos: el hombre no estará total y definitivamente curado más que si primeramente es liberado: ¿Quién deberá denunciar por tanto al género humano a los tiranos, sino los médicos que hacen del hombre

su estudio único, y que todos los días en casa del pobre y del rico, en casa del ciudadano y del más poderoso, bajo la choza y las moradas suntuosas, contemplan las miserias humanas que no tienen otro origen que la tiranía y la esclavitud?” (5). Y estamos nosotros obligados a decir, ¿Quién como el médico debería erigirse en ese “defensor del pueblo” que tanto echamos de menos en estos tiempos involucionarios? ¿Quién como el médico defenderá, como decía Razetti, “una juventud perjudicada en sus intereses, un país sin porvenir intelectual”? (6).

Finalizo mis palabras para exaltar y felicitar nuestra más que centenaria institución, alabar la labor de la junta directiva saliente, desear al flamante nuevo presidente y sus acompañantes una actuación digna y valiente ajustada a derecho que realmente represente sin remilgos a la medicina nacional y a nuestra academia, a quien deseo salud, crecimiento y fortaleza en los años venideros.

Señoras, señores

REFERENCIAS

1. Archila R. Luis Razetti. Obras completas. Tomo IX. Caracas: Tipografía Vargas; 1975.
2. Razetti L. Doctor Luis Razetti (autobiografía). Director de la Escuela de Medicina. Profesor de Clínica Quirúrgica. Cirujano del Hospital Vargas. Secretario Perpetuo de la Academia de Medicina. Vocal del Consejo Nacional de Instrucción. Director de la “Gaceta Médica de Caracas”. *Rev Venez Contemp.* 1917;2(5 y 6):500-510.
3. Razetti L. Higiene personal. Consideraciones demográficas. *El Tiempo*, año XVI, mes I, n° 2751, martes 30 de marzo de 1909.
4. Razetti L. El gran problema. *El Universal*, año I, n° 141, martes 14 de septiembre de 1909.
5. Foucault M. El Nacimiento de la Clínica. Una arqueología de la mirada médica. Siglo Veintiuno editores SA; 1966.
6. López JE. Luis Razetti: el educador, innovador y reformador. *Gac Méd Caracas.* 2002;110:573-582.

Discurso de despedida

Dra. Isis Nézer de Landaeta

Transcurrieron dos años, que vistos desde ese momento inicial parecían muy largos, el tiempo acordado por la ley para el ejercicio de la nueva Junta Directiva, que conduciría el destino de nuestra Academia Nacional de Medicina en el período comprendido entre julio de 2022 y junio de 2024. Esos casi dos años que se avizoraban eternos, y que tan rápido concluyeron, hoy pretendo hacer una breve reflexión sobre algunas de las cosas que pudimos hacer y sobre las que apenas alcanzamos a proponer.

Los Informes de Gestión correspondientes, ya fueron presentados en detalle a la consideración de los Académicos, por lo que no insistiré sobre ello, me permitiré más bien algunas reflexiones sobre especiales aspectos de lo actuado y sobre el papel que le corresponde a la institución, de acuerdo con lo que establece la Ley que la rige en su artículo primero: como una Corporación Oficial, Científica y Doctrinaria que representa a la Ciencia Médica Nacional y que como tal debería ser consultada para orientar la toma de decisiones en las políticas concernientes a la salud.

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.3>

ORCID: 0000-0002-9449-7067

Presidenta saliente de la Academia Nacional de Medicina Sillón XVII

Tal como lo expresé en el informe presentado ante el Claustro al finalizar el primer año de gestión, la Ley que nos rige establece también que es deber de la Institución el “ocuparse de todo lo relativo a las Ciencias Biológicas y en especial a la Patología e Higiene nacionales” y en su artículo 3^a que “es una Institución de utilidad pública”, de lo cual podemos colegir que tiene una función social, la cual, de acuerdo con J.A. Mazzei, podemos definir como “la actividad desplegada por la misma a favor de la sociedad y en beneficio de la comunidad humana” y con el Académico de la Real Academia de Ciencias Morales y Políticas de España, Salustiano del Campo, expresar: “en los últimos años se han hecho importantes esfuerzos para encontrar una misión que corresponda a la importancia histórica de las Academias y que las libere del peligro de verse arrinconadas en el conjunto de las instituciones culturales contemporáneas”, lo anterior, nos permite contemplar, dentro de esa función social, la intervención en los problemas que representan peligro para la comunidad y también el carácter como cuerpo consultivo, tomando en cuenta el acervo científico y el enriquecimiento del mismo por el contacto interdisciplinario que caracteriza su accionar.

Es de esperar que estas características sean tomadas en cuenta cuando se trate de definir políticas tanto científicas como sociales, con el objeto de mejorar las condiciones de salud y de vida y la crisis moral de nuestra población.

Esa interdisciplinarietà a la cual me he referido antes, se plantea no sólo en el seno de la Institución, sino también en la relación con las demás Academias que igualmente hacen vida en el Palacio y con satisfacción puedo reconocer que durante el período reseñado, reiniciamos los contactos a través de las reuniones del Comité Interacadémico, el cual, bajo la coordinación del Académico Dr. José Ochoa Iturbe, se reúne ahora regularmente para un interesante intercambio de opiniones, de problemas y soluciones, resultantes de la convivencia en este mismo Palacio. De esa interacción surge el proyecto de plasmar en un volumen, la visión y las recomendaciones que desde nuestras diferentes corporaciones orienten el futuro del país.

En este contexto, retomando la interacción que debería existir entre las Academias y la Universidad, sostuvimos varias conversaciones con el Dr. Víctor Rago, Rector de la Universidad Central de Venezuela, para establecer o más bien restablecer, esas necesarias relaciones entre nuestras correspondientes instituciones, obteniendo el acuerdo y aprobación, tanto de las Academias, como de la Universidad. Esto se concretó en un hermoso y significativo Acto que se llevó a efecto en el Aula Magna de la Universidad Central de Venezuela, con la firma de un Convenio Marco de Cooperación Interinstitucional, que esperamos que fructifique en proyectos conjuntos que beneficien a todos. Aprovecho esta oportunidad para agradecer la receptividad tanto de las Academias Nacionales en la persona de sus Directivos, como la de las Autoridades de la Universidad Central de Venezuela por acoger con entusiasmo la idea.

En el discurso pronunciado con motivo de mi recepción como Presidenta de la Academia, me permití plantear la preocupación por el futuro de la medicina, reconociendo que esta, “continuará siendo científica, pero tanto la ciencia como la técnica deben estar al servicio del hombre y tener la conciencia de sus límites. El avasallante progreso de la medicina en la segunda mitad del siglo XX y lo que va del XXI, la gran novedad histórica de la técnica actual, pone más que nunca al médico ante situaciones que afectan su conciencia ética personal, podría la Academia contribuir con una acción docente, a llenar el vacío ético de nuestros profesionales médicos”.

Adicionalmente, en el artículo 16 de la Ley que rige nuestra Academia, se evidencia el interés y el mandato sobre la divulgación y el cumplimiento de los aspectos deontológicos inherentes al ejercicio profesional y en este mismo sentido, el artículo 71 de la Ley de Ejercicio de la Medicina establece que desde la Academia se recomiende el cumplimiento de programas de investigación y aprendizaje de la ética médica, tanto en el pregrado como en el posgrado de los estudios médicos. Atendiendo todo a lo anterior, iniciamos, con el Centro Nacional de Bioética una relación para realizar, con el auspicio de la Academia, un Curso de Ampliación en Bioética Clínica que se desarrolla actualmente

y que tiene acreditación universitaria y la posibilidad de complementar esa formación con talleres y conferencias sobre Bioética e Investigación y sobre Formación para Integrantes de Comités de Bioética, tanto para la Investigación, como para la Práctica Clínica, dictados por el mismo Centro Nacional de Bioética con nuestro auspicio. Deseo, en este momento, dejar constancia de nuestra gratitud a su Comité Ejecutivo, presidido por la Dra. Gladys Velázquez por su disposición y su colaboración. Esperamos que esta iniciativa se mantenga en el tiempo.

También en aquel momento inicial, me referí a la necesidad de mantener y establecer las relaciones apropiadas con las instituciones cuyos objetivos resultaran congruentes con los de nuestra Corporación, señalando no sólo a las Sociedades Científicas, con quienes es evidente la importancia de mantener una especial relación, lo que se realiza a través de nuestras Comisiones designadas al efecto, sino también con las Academias Regionales, la del Zulia, con la cual ya tuvimos, por primera vez, una reunión conjunta y la del Táchira, con la cual nos reuniremos próximamente, estrechando lazos de amistad y de cooperación interinstitucionales.

En este orden de ideas, y para discutir asuntos relacionados con la atención de salud en nuestros respectivos países, nos reunimos también por primera vez, con la Academia Nacional de Medicina de Colombia en una sesión que marca el inicio de una fructífera relación. Con la Real Academia Española de Medicina, con la que tuvimos la hermosa experiencia del lanzamiento del Diccionario Panhispánico de Términos Médicos, existe el proyecto de una próxima reunión.

Considero necesario referirme a la excepcional situación que afectó a la Institución en forma importante, cuando siete Sillones vacantes se acumularon a lo largo de varios años al fallecer sus titulares sin poder designar a los nuevos Individuos de Número que los ocuparían, ante la dificultad para que su disponibilidad hubiera sido publicada en la Gaceta Oficial por el Ministerio de Educación y cuatro Académicos de Número nos dejaron definitivamente durante esta gestión, la sentida desaparición de los Drs. Julio Borges Iturriza, Antonio Clemente Heimerdinger, Guillermo Colmenares Arreaza y Otto Rodríguez Armas, resultó en

un duro golpe para la Academia, al perder recursos tan valiosos y en tan corto tiempo, situación de la cual apenas nos estamos reponiendo, al haber podido lograr al fin, el cumplimiento por parte del Ministerio, de los requisitos necesarios para proceder a realizar la elección de los nuevos Individuos de Número que ocuparán las vacantes.

En un hecho sin precedentes, excepto en los períodos iniciales de la Corporación, se han incorporado entonces, sucesivamente nueve Individuos de Número y dos más han sido electos y se incorporarán próximamente. Igualmente, por primera vez, se han incorporado como Individuos de Número, Miembros Correspondientes Nacionales residentes en otros Estados de la República, tales como Zulia y Carabobo, respondiendo así al carácter nacional de la Institución.

Con estas referencias puntuales, he intentado dar respuesta a algunas de las cuestiones que planteé en esta misma tribuna, al asumir la presidencia, de nuevo, no se trata de presentar un Informe de Gestión, lo cual ya se realizó en la sesión convocada al efecto el pasado jueves 6, más bien, me corresponde ahora hacer llegar mi sentimiento de gratitud a todos aquellos que estuvieron presentes con su palabra orientadora, sobre todo al comienzo de la importante gestión que me había sido encomendada, especialmente a Claudio Aouin y a Rafael Apitz, por todas esas conversaciones, pero en este momento de agradecer, la lista se hace interminable ante las manifestaciones de aprecio y consideración recibidas de las personas con las cuales he debido interactuar. Debo reconocer que ha sido una experiencia muy gratificante, por lo cual quiero reiterarles a todos mis sentimientos de profundo agradecimiento.

Mención especial haré de mis compañeros en la Junta Directiva, a los cuales pude realmente conocer y apreciar en el trabajo de grupo, en el que logramos una actuación armónica, desinteresada y solidaria ante las diversas y a veces difíciles decisiones que en muchos casos debimos tomar.

En el camino, debimos lamentar la desaparición de Guillermo Colmenares, nuestro Bibliotecario, me corresponde entonces agradecer a Huniades Urbina, siempre dispuesto y eficiente, a Marco Sorgi, promotor de infinitos proyectos, de los que algunos pudimos completar y a Lilia

Cruz, activa y comprometida, Vicepresidente, Secretario y Tesorera respectivamente, quienes me acompañaron en la Junta Directiva, su interés, su trabajo y su dedicación permanente a la Institución y la extraordinaria solidaridad con la que nos fue posible resolver situaciones, algunas complejas, que en varias ocasiones nos correspondió enfrentar.

También me corresponde mencionar, en esto de la gratitud, a todo el personal que labora en la Academia, atentos, amables, solidarios y responsables, hoy reconocemos a los de más larga trayectoria, su dedicada labor a la Institución.

Quiero también hacer un reconocimiento especial a las Comisiones de la Academia, la Comisión de Credenciales que se ha visto exigida como nunca ante la situación ya descrita de las vacantes ocurrida la interpretación de los Reglamentos existentes, la elaboración de nuevas normas, le han exigido una dedicación especial al delicado trabajo que les corresponde realizar y que han cumplido a satisfacción. Las Comisiones Científicas, responsables de mantener la altura y la calidad de las reuniones que soportan en forma importante la actividad académica, han llevado a cabo un extraordinario trabajo institucional, mostrando gran interés y dedicación y qué decir de la recientemente designada Comisión de Becas, Premios y Condecoraciones, que se inició con el trabajo pionero de los Académicos Saúl Krivoy y Eduardo Morales en el rescate de las becas que la Academia mantiene en las Universidades de Oxford y de Cambridge y luego en la Comisión, con los demás integrantes designados, la elaboración de la reglamentación correspondiente, no sólo para la debida adjudicación, sino para organizar la selección de los candidatos y el seguimiento de todo el proceso. Reciban todos, nuestro reconocimiento y gratitud por el trabajo realizado. La Comisión de Cultura y Humanismo, presidida por la Académica Dra. Miriam Marcano, realizó varias actividades en la ciudad de Valencia y en conjunto con la Universidad de Carabobo a través de su Vicerrectorado Académico, dando lugar a una cercana y fructífera relación.

Estrictos en el cumplimiento de sus compromisos con la Academia en lo referente a su línea editorial, reconocemos hoy el

trabajo y la dedicación del Académico Dr. Enrique López Loyo como Editor Jefe de la Gaceta Médica y de los Drs. Carlos Cabrera, diligente y efectivo Compilador de la Colección Razetti, quien junto con el Dr. Sigfrido Miranda y el equipo que los acompaña hacen posible la trasmisión de nuestras sesiones y el del Dr. Germán Rojas Loyola, responsable de la elaboración del material que requerimos para la publicidad de nuestros eventos.

También es preciso destacar, en esto de los agradecimientos, la eficiencia, la dedicación y la generosidad del Dr. Rafael Badell, en la consideración de las múltiples consultas legales que se le han realizado, tanto desde la Directiva, como desde las diferentes Comisiones que han requerido de su sabia orientación.

Y ya casi para concluir esta manifestación de gratitud, extensiva a todos aquellos a los que no he mencionado expresamente y a todos los que me han enviado estimulantes y cálidos mensajes de felicitación, considero mi deber evidenciar el apoyo absoluto y total que hemos recibido de la Fundación “Francisco Antonio Rísquez”, que nos ha permitido desarrollar los planes y proyectos para optimizar el accionar de la Institución y su incorporación a la modernidad. A todos los integrantes de su Directiva, a su Presidente Dr. José Antonio O’Daly, a su Secretario Dr. Rafael Badell, a su Tesorera Dra. Aixa Muller y a sus Directores, Drs. Vicente Pérez Dávila, Eugenio Hernández Breton y Tomás Sanabria y a la Dra. Lilia Cruz, su Vicepresidenta, a quien reconocemos especialmente su actuación eficiente y decidida en favor de nuestra Institución.

Agradezco a todos los que nos acompañan hoy en este acto y muy especialmente a los representantes de las demás Academias Nacionales, con quienes esperamos se sigan manteniendo las excelentes relaciones que caracterizaron la convivencia institucional durante el período que he reseñado.

Quedan pendientes aquellos proyectos que nos propusimos, pero que no alcanzamos a realizar, algunos por la premura del tiempo, la optimización del Museo, la Biblioteca y su funcionamiento, la revisión de toda la reglamentación que rige el funcionamiento institucional,

acción esta, que además de tomar en cuenta los sabios criterios que preserven la majestad y el prestigio de la Academia, deberá esperar que se produzcan cambios beneficiosos en la conducción del país.

Cuando hace algún tiempo me correspondió pronunciar unas palabras en la celebración de un evento, expresé: “Al reflexionar sobre el país que tenemos hoy, podemos caracterizarlo por la pérdida de evidencias éticas, sobre todo en los últimos años, situación que sólo podría ser revertida mediante la recuperación de la responsabilidad y la eticidad morales. En la Encíclica “Centessimus Annus” (1991), San Juan Pablo II nos dice; “Una democracia sin valores se convierte con facilidad en un totalitarismo visible o encubierto, como lo demuestra la historia”. Nuestra sociedad reclama una actitud moral ante el vacío ético, aunque la crisis actual es amplia y profunda, es posible observar rasgos esperanzadores: ninguna época histórica ha sido tan sensible como la que nos ha correspondido vivir, al valor inalienable de la persona humana. El debate ético cobra cada vez más importancia en la sociedad, entre otras razones por la insatisfacción ante el funcionamiento de las instituciones, no sólo para la denuncia de las irregularidades existentes, sino también para la propuesta de un ideal que eleve el nivel moral de nuestra vida social. Mantenemos esa esperanza.

Después de agradecer a Dios por sus bondades para conmigo y a mi queridísima familia, a mis hijos, nietos y bisnietos y en especial a Tomás, por su amor y su comprensión, me dirijo a los respetables y apreciados Académicos que integran la Junta Directiva que regirá los destinos institucionales durante el próximo bienio, para desearles el mayor de los éxitos en su desempeño, que se reflejará en el mantenimiento de la esencia y el prestigio de nuestra Institución. La dedicación y el interés que hasta ahora han demostrado fehacientemente sus integrantes, nos transmite la seguridad de que su gestión cumplirá con todas las exigencias que demanda la conducción de nuestra Academia Nacional de Medicina, máxima representación de la ciencia médica del país.

Señores..

Junio, 2024

Discurso de Juramentación

Dr. Huniades Urbina-Medina

Ciudadano Doctor Víctor Rago Rector magnífico de la Universidad Central de Venezuela y demás autoridades Universitarias
Su Eminencia Reverendísima Baltazar Cardenal Porras Cardoso
Compañeros de la Junta Directiva 2024-2026
Ciudadana Expresidenta de la ANM Dra. Isis Nézer de Landaeta, y demás miembros de la Directiva 2022-2024, Expresidentes y Académicos
Presidentes, Directores, Académicos y demás miembros de las Academias Nacionales de Venezuela
Dr. Mario Patiño, Decano de la Facultad de Medicina UCV y demás autoridades de la Facultad de Medicina, UCV
Dr. Sergio Osorio Morales, Individuo de Número y Decano de la Facultad de Medicina, LUZ, en representación de la Rectora de LUZ
Dra. Judith Aular

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.4>

ORCID: 0000-0002-7267-5619

MD, PhD. Presidente Junta Directiva 2024-2026. Academia Nacional de Medicina-Venezuela

E-mail: urbinamedina@gmail.com

Dr. José Corado, Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, en representación de la Rectora Magnífica Dra. Jessy Divo de Romero

Dr. Carlos Ciangheroti, Decano de la Facultad de Farmacia, UCV

Académico Dr. Felipe Díaz Araujo, MCN de la ANM y Presidente de la Academia de Medicina del Zulia

Académico Dr. Rolando Anselmi, Presidente de la Academia de Medicina del Táchira

Dr. Douglas León Natera, Presidente de la Federación Médica Venezolana Ciudadano Julio Cesar Pineda, Embajador

Ciudadana Dra. Elvia Badell Madrid, Presidenta de la SVPP y demás miembros de su Directiva y Srs. Pediatras miembros del Consejo Nacional de la SVPP

Ciudadana Dra. Aixa Müller, IN y Presidenta de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina

Reina Medina de Goldenberg, Mi madre, y demás familiares de mis compañeros de Junta Directiva

Queridos compañeros del Consejo de Facultad

Srs. Invitados especiales, amigos y amigas que solidariamente hoy nos acompañan, tengan todos y todas muy buenos días.

Quiero iniciar estas palabras agradeciendo a mis padres por la formación humana y ejemplos que me inculcaron, lo cual ha marcado la pauta a lo largo de mi vida, más aún en esta segunda oportunidad que tengo, luego del proceso de salud que padecí, hace ya cosa de un año.

A mis maestros y profesores, quienes compartieron y comparten conmigo su sabiduría, ya que el proceso de aprendizaje es infinito, entre ellos ya ausentes físicamente el Dr. Marco Tulio Torres Vera, el Dr. Xavier Mugarra, y el maestro Leopoldo Briceño-Iragorry, mi padrino académico, de quienes no solo aprendí el arte de la Medicina, sino también muchas otras cosas que me han sido útiles a lo largo de estos 65 años de vida.

La Academia Nacional de Medicina inicialmente fue creada con el nombre de Colegio de Médicos de Venezuela en el año 1902;

pero, el 8 de abril de 1904 el Presidente Cipriano Castro derogó la ley creadora del Colegio y lo transformó en la Academia Nacional de Medicina. Es así como desde el 11 de junio funciona la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, organismo que mantiene sesiones semanales ordinarias y extraordinarias, en las que se presentan trabajos de sus miembros y otros que cumplan con los reglamentos vigentes. Nuestro órgano legislativo es la Ley Orgánica de la Academia Nacional de Medicina; lo que nos convierte en institución de referencia para la ciencia médica nacional.

Hoy 13 de junio, por ser la fecha más cercana al 11 de junio, conmemoramos el Centésimo Vigésimo aniversario de la Academia Nacional de Medicina. El Paraninfo del Palacio de las Academias, antigua Aula Magna de nuestra Universidad Central de Venezuela (UCV), se viste de gala para tan magna fecha y proceder a realizar la transmisión de mando y juramentación de la Junta Directiva 2024-2026, la cual, resultó electa en elecciones libres y democráticas, sin restricciones ni inhabilitaciones, ejercicio este, muy escaso en estos últimos años, además, nuestro Paraninfo abre sus puertas para recibir a este nutrido grupo de familiares y amigos, que vienen a atestiguar la renovación de las esperanzas y el compromiso de este grupo de médicos, Académicos, que asumimos a partir de hoy el compromiso de conducir esta nave a buen puerto.

Para aquellos que nos visitan por primera vez en el Paraninfo, esta Tribuna desde donde hoy me dirijo a ustedes, que perteneció por igual al Seminario de Santa Rosa de Lima y a la Universidad de Caracas, más a menudo llamado Púlpito de Santo Tomás de Aquino, es una perfecta réplica del púlpito original labrado en madera en 1754 por el Maestro Mayor y Alarife de Carpintería Antonio Mateo de los Reyes, prenda exquisita de la artesanía criolla del siglo XVIII, cuyo dorado fue ejecutado por el maestro dorador Pedro Juan Álvarez y el óleo que adorna su copete, representación de Santo Tomás de Aquino, es de autor desconocido.

En 1856 cuando este antiguo convento franciscano pasó a ser sede de la Universidad Central fue traslado a este paraninfo para servir de

tribuna en sus actos solemnes y aquí permaneció hasta 1890 cuando ya restaurada, fue devuelta a su lugar de origen, la antigua capilla del seminario. En el recinto que hoy nos recibe, quedó la réplica coronada también por el santo patrono de la Universidad, el Doctor Angélicus, ubicado en este templo de la medicina nacional donde el venezolano que ascienda por la escalerilla, a la cual le han acompañado dos padrinos en recuerdo de los antiguos ceremoniales, primero del Seminario y de la Universidad después, nunca más podrá olvidar la plenitud espiritual que le embargó, el palpitar de su corazón echado al galope y la emoción que lo invadió, al ocupar este sitio que reservó la Patria para sus grandes hijos.

El ser primero Académico y luego Presidente, es un gran honor, que recibo con la mayor humildad posible, sitio al cual llego por decisión de la mayoría de los académicos, en compañía del Dr. Felipe Martín Piñate, quien ocupa la Vicepresidencia

Dr. Andrés Soyano López, en la Secretaría

Dr. José Manuel De Abreu, en la Tesorería

Dra. Enriqueta Sileo, bibliotecaria

Aquellos pocos, que me conocen bien, saben de antemano que no escucharán de mí la trillada frase “recibo este honor no merecido”, ya que siempre he pensado que además de ser un lugar común, probablemente haciendo gala de una modestia exagerada, quien recibe algo que no merece no es honesto, cosa que dista mucho de mi forma de ser y entre mis tantos defectos como ser humano, la deshonestidad no figura en mi lista.

Recibimos y asumimos esta tarea del grupo de compañeros a quienes acompañé como Vicepresidente, Dra. Isis Nézer de Landaeta, primera mujer en ocupar la presidencia de la ANM, Dr. Marco Sorgi Venturoni en la Secretaría, Dra. Lilia Cruz Rodríguez en la Tesorería, y nuestro recordado Dr. Guillermo Colmenares Arreaza, casi nuestro bibliotecario perpetuo, quien nos dejó prematuramente. Equipo que amalgamamos, con altos y bajos, como todo grupo humano, pero al final, ganó la concordia y por ende nuestra corporación. Logramos actualizar en algunos aspectos nuestra centenaria Academia, y considero

que el principal cambio fue el lograr que los Académicos del interior de la República pudieran ascender a Individuos de Número, cosa que estuvo vetada desde 1904 hasta 2024, año que gracias a la orientación de nuestro asesor legal, ad honorem, el Dr. Rafael Badell Madrid, quien interpretó sabiamente la ley y nos orientó para soslayar este artículo de la vetusta ley que nos rige, por ser anticonstitucional y discriminatorio para con los Miembros Correspondientes Nacionales que se residen en el extranjero fuera de Caracas. También fue nuestro empeño dar a conocer más nuestra Academia allende estas paredes, fue así como concedimos 1 056 entrevistas, 821 a medios nacionales y 235 a medios internacionales, dándole visibilidad a nuestra corporación, por lo que agradecemos a nuestros amigos periodistas, teniendo acá en la sala a un nutrido grupo de ellos como Román Lozinski, María Laura García, Vanessa Davies, Marta Palma Troconis y Chúo Torrealba.

Participamos en 192 conferencias en diferentes eventos nacionales e internacionales, 90 foro chats y dictamos 96 talleres de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica, en diferentes partes del país. También nos empeñamos en hacer presencia en las comunidades, y fue así como estuvimos como Academia Nacional de Medicina en 20 actividades de atención comunitaria, en los pueblos del litoral central y la Macanilla, con el grupo de médicos dirigidos por nuestra amiga e Invitada de Cortesía Dra. Maritza Durán y en el alto Apure, apoyando a los magníficos jóvenes de MAYÛ-UCV.

En esta nueva Directiva, confiamos, que seguirá la modernización de nuestra corporación, adaptándola a los nuevos tiempos y de esta manera lograr que la Academia se mantenga viva y activa, más allá de estas paredes. Intentaremos, sin miedo, completar y enviar, el proyecto de modernización del estatuto y reglamento a la Asamblea Legislativa, órgano que debe aprobar el mismo para ponerlo en práctica. Nos proponemos seguir abriendo las puertas de la Academia, a todos aquellos profesionales de la salud, que, dentro de la norma, quieran acompañarnos y aportar sus conocimientos para el crecimiento en conjunto.

No soy hombre de ofrecer quimeras ni promesas, cual político devaluado, tratando de obtener un aplauso visceral, condimentado de la arenga, para luego no mostrar resultados tangibles. Nos dedicaremos a hacer nuestro trabajo buscando la excelencia y sobre la marcha ir obteniendo pequeños éxitos que al final sumen una buena gestión, siempre en beneficio de la Academia Nacional de Medicina, lo que NO significa que NO tengamos un plan de trabajo a ejecutar durante estos dos años que tendremos el honor de dirigir el destino de nuestra docta corporación.

A lo largo de los últimos años, hemos visto como un 30 % a 40 % de colegas han emigrado del país y ante este éxodo médico y resto del personal de salud, por diferentes motivos, entre los cuales podemos mencionar, las jubilaciones forzosas, hemos presenciado la merma del personal a nivel hospitalario, lo cual ha dado pie a atrocidades como colocar al frente de nuestros pacientes a pseudomédicos, sin importar la calidad de la enseñanza impartida, sin evaluar la capacidad de estos egresados, sin escuchar las voces que hemos alzado para impedir que se cometiera este exabrupto. Hasta se hicieron oídos sordos ante la llamada de alerta que hicimos desde la Academia Nacional de Medicina, pero como bien decía el Dr. Francisco Rísquez en su discurso pronunciado ante la Sociedad Venezolana de Anestesiología en Barquisimeto en julio de 1979 y cito: “Gracias a Dios, en Medicina tenemos una centrifuga a base de tiempos y de éxitos, con el correr del tiempo los buenos profesionales se van quedando dentro de la centrifuga, los demás desaparecen. En Medicina no se puede hacer trampa mucho tiempo. Esos pseudomédicos, se mueren solos, sin que los ataquen los abogados y sin que los metan a la cárcel, con la centrifuga del tiempo y la lengua del paciente que se murió y la lengua del paciente que sobrevivió. Los pacientes que se mueren tienen mil lenguas: su familia. Los pacientes que se curan tienen una sola, la suya. Por lo tanto, los muertos van limpiando la Medicina de la escoria médica” fin de la cita.

Y me pregunto yo, ¿por qué someter a nuestra población y en especial a nuestros indefensos niños a que sean ellos los encargados

de realizar esta “limpieza” pagando con su salud y en ocasiones con su vida este delito de lesa humanidad? Si la profesión médica habla de salud, conocimiento, salvar vidas, respeto, dignidad, ¿cómo lograr esto cuando no se tienen las herramientas adecuadas? Los nuevos médicos a quienes me refiero, no se formaron solos, tuvieron profesores y colegas, prestados a una ideología, formando personas en su mayoría no capaces para ejercer esta digna profesión. Hay que recordar el adagio popular que reza: “no solo la culpa es del ciego, sino de quien le da el garrote”.

No estoy en contra de formar nuevos médicos, probablemente con un cambio en la visión de la relación medio ambiente-paciente-enfermedad-médico, pero con lo que no comulgo y nunca comulgaré, es con otorgar una patente de corso a un grupo de personas, quienes piensan que ser médico es solo colocarse una bata blanca y un doctorado inexistente delante del nombre.

Los hombres y pueblos en decadencia viven acordándose de dónde vienen; los hombres geniales y pueblos fuertes sólo necesitan saber a dónde van, por lo tanto, aún tenemos, tal vez, la oportunidad de escoger si viviremos recordando glorias pasadas, algunas inventadas o tergiversadas o decidir a donde vamos como Academia, sociedad y como país, por eso les recuerdo nuestra cita con el país y la Democracia este próximo 28 de julio.

La Academia Nacional de Medicina, gracias a su independencia de intereses sectoriales y coyunturales se ha ganado la credibilidad de los venezolanos, convirtiéndonos en una entidad asesora de gobiernos, universidades y distintas organizaciones de la comunidad en materia de salud, sin embargo, en las últimas 2 décadas, no hemos tenido un interlocutor válido en las altas esferas gubernamentales, tanto así que al igual que con las Universidades autónomas, nos han mantenido a las Academias con el mínimo presupuesto destinado, a penas, para pagar los mermados salarios al personal que labora en estos espacios, y a pesar de eso, nos mantenemos de pie, marcando la pauta en materia de salud, por lo que tomamos la decisión de levantar nuestra voz en comunicados públicos con copia al Ministerio del Poder Popular, para que cuando esto pase, porque pasará, no se diga que la Academia

Nacional de Medicina, no se pronunció ni hizo recomendaciones sobre algún aspecto importante de la salud de los venezolanos.

En estos 2 últimos años publicamos 30 comunicados, finalizando siempre con la coletilla que estamos siempre a la disposición de las autoridades de salud para trabajar en planes conjuntos. El destino y trabajo de la ANM se construye diariamente con el esfuerzo mancomunado de sus miembros, donde los profesionales que la conformamos aportamos el esfuerzo solidario, en busca de los objetivos sólidamente ligados a la causa de obtener una salud universal, gratuita y de calidad.

Todos los días somos bombardeados por diferentes medios sobre el diagnóstico de nuestra Venezuela, convulsa y golpeada por el destino que nosotros mismos nos hemos dado como nación, en donde todos los días nos enfrentamos con la cruda realidad de las enfermedades emergentes, enfermedades no transmisibles, la desnutrición que galopa en los estómagos vacíos de nuestros niños, niñas y adolescentes, muchos de ellos convirtiéndose en hijos de la patria y adultos en situación de calle, embarazo no deseado en adolescentes, epidemia de VIH-Sida, Tuberculosis, Malaria, altos índices de deserción escolar, maltrato de género, con cifras oficiales maquilladas en informes enviados a organismos internacionales que ponen en duda la credibilidad de nuestro país, por lo cual todos estamos llamados, desde nuestros lugares de trabajo y a través de esta organización, de la cual todos nos sentimos orgullosos, a aportar nuestro esfuerzo individual y mancomunado para sacar a relucir lo mejor que tenemos, que no es otra cosa que nuestra venezolanidad.

Es nuestro deber como Academia y basados en nuestra ley y estatuto retomar el contacto con las sociedades científicas, quienes por naturaleza son filiales de nuestra corporación, por lo cual los invitaremos a todos a nombrar sus representantes ante la ANM y servir de vínculo para acciones en conjunto en beneficio de nuestros pacientes y de la Educación Médica Continuada.

Agradecemos una vez más la confianza depositada en esta nueva Junta Directiva, y prometemos hacer cumplir la ley y el estatuto de la Academia Nacional de Medicina, sin distingo ni amiguismos, siempre

orientados por la justicia y la equidad y seguir comprometidos con el avance de nuestra corporación y mantener el acercamiento con nuestras comunidades y seguir desmitificando la imagen de que somos un cenáculo y algunos creídos semidioses, atacados por la “bronceia”, que hay aún en buena parte de la comunidad médica, sobre todo, y así nos tildan, por ignorancia o desconocimiento, por eso, particularmente me encanta ver hoy este paraninfo repleto de amigos, colegas y estudiantes, para que palpen de manera directa la verdadera realidad de lo que se respira en este recinto histórico y en la Academia Nacional de Medicina, orgullosa de ser parte de la historia de este país.

Les tengo una primicia, inclusive para mis compañeros de la Junta Directiva, por favor anoten la fecha, sábado 20 de julio, tendremos El Concierto conmemorando el Centésimo Vigésimo Aniversario de la Academia Nacional de Medicina, con la Orquesta Sinfónica de Venezuela, Dirigida por el maestro Rodolfo Saglimbeni, en el Centro de Acción Social de la Música en Quebrada Honda, sede del Sistema, en el auditorio Simón Bolívar, donde esperamos llenar las mil butacas, gracias a la buenas diligencias de mi querida y respetada internista de cabecera Dra. Maritza Duran de Saglimbeni, quien además pertenece al sistema y fue médico de cabecera del maestro Abreu y a la generosidad del Director Ejecutivo del Sistema, el Lic. Eugenio Carreño, les haremos llegar la publicidad respectiva con antelación.

No me quiero despedir sin agradecer a las empresas que hicieron posible con su colaboración ética y solidaria que el día de hoy se diera con la magnificencia esperada:

Dra. Fabiola Fabiano, lab Caracas; Dr. Andrés González Silen, Venemergencia; Sr. Gian Pierre Paicquadio, Medical; Sr. Amilcar Pérez, farmacéutica ZAKI,CA; Dra. Elvia Badell y Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría; Sra. Johansy Verenzuela, Lab Farma; Dra. Carolina Garcés, Acqua E; Alvaro Bartolini e Ivana Epi, Cotoperí; Maximiliano Uzcátegui, Laboratorio Oftalmi; Dr. Elio Núñez, Laboratorio Biocientífica; Coral de Clínicas Caracas y Orfeón Universitario de la UCV. Asimismo al personal empleado y obrero

de la Academia Nacional de Medicina por toda su colaboración, para todos ellos solicito un nutrido aplauso de agradecimiento.

Y a todos ustedes amigos y amigas que nos apoyaron con su presencia el día de hoy.

Muchísimas gracias

Señoras y señores.

Huníades Urbina-Medina
Presidente de la
Academia Nacional de Medicina

Tributo a la amistad

Drs Eduardo Morales Briceño, Alba Cardozo, Rafael Romero-Reverón

Homenaje a los Individuos de Número de la Academia Nacional de Medicina En el centenario de su nacimiento



Dr. Esteban Garriga



Dr. Otto Lima Gómez



Dr. Rodolfo Selle

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.5>

Homenaje al Dr. Esteban Garriga Michelena en el Centenario de su Nacimiento

Dr. Eduardo Morales Briceño

Es para nosotros un inmerecido y grandísimo honor, y motivo de gran orgullo enaltecer la memoria del académico Dr. Esteban Garriga Michelena, en el centenario de su nacimiento, deber ineludible ante la invitación de la Junta Directiva para tributar este homenaje de admiración, cariño, respeto y agradecimiento a un gran amigo y ductor a través de nuestra vida profesional.

El Dr. Garriga Michelena, dedicó su vida a la cirugía de cabeza y cuello, realizando importantes propuestas y grandes aportes innovadores, muchos de ellos orientados al logro de procedimientos más conservadores y eficaces que ofrecieran una mejor calidad de vida.

Nació en Carúpano el 6 de agosto de 1924, el día del centenario de la Batalla de Junín. Fue un *loyoltarra* nato, habiendo estudiado su primaria y secundaria en el Colegio San Ignacio de Loyola, regentado por la orden de los jesuitas. Se graduó de Médico-Cirujano en 1949, habiendo estudiado sus dos primeros años de carrera en la Universidad Javeriana de Bogotá, y luego en la Universidad Central de Venezuela. Es Doctor en Ciencias Médicas de nuestra Alma Mater, la Universidad

ORCID: 0000-0002-0121-5826

Individuo de Número Sillón VIII

Central de Venezuela en 1955, y su tesis doctoral “Método para la Reconstrucción Inmediata del Defecto Operatorio Consecutivo a la Resección del Maxilar Inferior o a los Comandos Maxilares” recibió mención honorífica al Premio “Guillermo Morales” en el III Congreso Venezolano de Cirugía, y su trabajo fue publicado en la importante revista francesa *Revue de Laryngologie Otologie Rhinologie* en 1956, por iniciativa del Dr. Georges Portman su director, por considerarla una propuesta innovadora. Realizó su posgrado de Cirugía Oncológica en el Instituto de Oncología “Luis Razetti de Caracas (1950-1953) por sugerencia del Dr. Hérmogenes Rivero, y al terminar su residencia pasó a formar parte del Servicio de Cabeza y Cuello aliado de su más importante maestro y amigo el Dr. Bernardo Guzmán Blando, con quien desarrolló una gran labor asistencial y docente en un campo que se iniciaba, la cirugía de cabeza y cuello. Dedicó gran parte de su actividad médica en este centro, ocupando todos los cargos, hasta el de Jefe de Servicio ante la muerte prematura de su mentor, desde 1961 a 1991, donde promovió iniciativas y trabajos junto a los otros miembros de dicho Servicio, con el objetivo de lograr una mejor calidad científica, docente y asistencial.

Su actividad privada la desarrolló en el Hospital Privado Centro Médico de Caracas, también trabajó en otras instituciones prestadoras de salud, El Hospital Carlos J. Bello de Caracas, de la Cruz Roja Venezolana (1949-1950), el Hospital Vargas de Caracas (1950-1953), fue Director de la Clínica de Prevención de la Sociedad Anticancerosa del DF (1960-1966), y en el Hospital Vargas de la Guaira desde 1959 llegando a Jefe del Departamento Quirúrgico y Jefe del Servicio de Oncología (1980-1983). También fue Jefe de la División de Atención Médica de la Dirección de Oncología del MSAS (1976-1978) donde se ocupó de mejorar la pesquisa del cáncer y la atención del paciente oncológico a nivel nacional, e implementó un plan piloto en el Servicio Nacional de Salud, integrando a todos los entes nacionales dispensadores de salud para lograr una mayor eficiencia en los servicios médicos públicos.

Ingresa a la Academia Nacional de Medicina como Miembro Correspondiente Nacional (1985) y como Individuo de Número (Sillón

XXXII, 1955), integrando la Comisión de Salud, y allí defendió la idea de que el Estado pagara por el servicio prestado al paciente, dando a este la posibilidad de elegir la institución e inclusive al médico, como una manera de estimular la calidad de la atención médica y sus mejores resultados.

Fue Miembro Fundador, Honorario y dos veces Presidente de la Sociedad Venezolana de Oncología, Miembro Honorario de la Sociedad Venezolana de ORL y también de la Sociedad Venezolana de Cirugía, de la cual fue Delegado al Consejo Nacional y también Miembro del Consejo Nacional de Laringectomizados.

Sus grandes aportes a la cirugía de cabeza y cuello fueron siempre motivados por el deseo de hacer el bien, disminuir la morbilidad y preservar la función. Quizás su mayor aporte entre sus múltiples trabajos pioneros e innovadores fue la “Laringectomía Glótica” (1971) de gran trascendencia nacional e internacional.

Una de sus mayores preocupaciones fue la docencia universitaria en oncología, promovió el manejo multidisciplinario del paciente oncológico, en particular en el área de cabeza y cuello, logrando el concurso del patólogo, el Otorrinolaringólogo, el Odontólogo, el Radioterapeuta, el Oncólogo Médico y el Foniatra entre otros.

Fue un gran católico practicante, de profunda convicción y conocimiento de su religión. Fue portador de una amplia cultura, a través de la lectura de obras universales y el intercambio de ideas, aunque siempre fue fiel a sus convicciones.

Hombre de un gran humor, chistoso, dicharachero, le encantaba contar historias, junto a su gran amigo, compañero y académico el Dr. José (Pepe) Ochoa, compartimos muchas veces con el “Super Profe” ratos de gran esparcimiento e ilustración.

Fue un gran humanista y artista, cultivó durante toda su vida el dibujo y la pintura, y nos dejó de legado más de 300 pinturas de temas médicos para sus trabajos y conferencias, y más de 60 pinturas al óleo de retratos familiares, colegas, paisajes, naturalezas muertas entre otras.

En conclusión, Esteban Garriga Michelena, fue un gran médico, cirujano, profesor, académico, magnífico hijo, esposo y padre y un

excelente amigo, pero mejor ciudadano, y damos gracias al Señor Todo Poderoso, por haber tenido el privilegio de haber contado con el “Super Profe” en mi vida, quien ha merecido el respeto, afecto y admiración de los que lo rodearon, y que constituye un ejemplo a seguir por todos los venezolanos.

¡Muchas Gracias!

Semblanza Doctor Otto Lima Gomez Ortega

Dra. Alba Cardozo

Buenos días, ciudadana presidenta y demás miembros del presidio, así como a todas las personas que hoy nos acompañan para conmemorar en esta sesión solemne el centésimo vigésimo aniversario de Academia Nacional de Medicina.

Agradezco la distinción como académica, al ser designada para exaltar su vida y obra y así conmemorar el centenario del maestro Otto Lima Gómez Ortega, me siento muy honrada y especialmente feliz.

El maestro Otto Lima Gómez Ortega, como tantas veces escuchamos decir a sus alumnos y colegas, fue un sabio en su ciencia médica. Paso a tratar de a exponerles su extensa vida académica, profesional y de investigador

Este eminente Médico Internista y Profesor Universitario tuvo una destacada trayectoria en el ámbito académico y científico.

- Nace en Barinitas, Estado Barinas en 1924 y fallece 2022
- Hijo de Ángel Custodio Gómez y de Zoila Ortega de Gómez.
- En 1941 es Bachiller en Filosofía y Letras en Barquisimeto.

ORCID: 0009-0056-6482-924

*Academia Nacional de Medicina
Miembro Correspondiente Nacional Puesto 24*

- 1948 Doctor en Ciencias Médicas de la Universidad Central de Venezuela
- Presidente de la Federación de Estudiantes de la UCV durante sus estudios.
- Gran parte de su trayectoria académica de formación la realizó en el Hospital Vargas de Caracas y en la Escuela de Medicina José María Vargas.
- Fue Externo por concurso 1944-46.
- 1947 Interno.
- 1949 Médico Adjunto a los Servicios de Medicina.
- 1951 realizó su Postgrado en el Instituto Oswaldo Cruz y hospital de la Santa Casa de Río Janeiro, Hospital Das Clínicas, Sao Paulo de Brasil y Hospital Rivadavia de Buenos Aires Argentina.
- 1952 Ingreso a la Facultad de Medicina de París en diversos Hospitales Necker. Enfants Malades, Broca, Bichat, Cochin, Saint Antoine y Pitié.
- 1958-1978 Jefe del Servicio II de Medicina.
- 1960-1970 Jefe del Departamento de Medicina.
- Presidente de la Sociedad de Médicos y Cirujanos del Hospital Vargas de Caracas.
- Miembro de la Comisión Técnica del Hospital Vargas de Caracas
- Fundador de la Revista Archivos del Hospital Vargas de Caracas. 1948-1949.
- En 1949, Instructor de Clínica Médica, y en 1961 Profesor Titular.
- 1958 Miembro del Consejo de la Facultad.
- 1979 Miembro del Consejo Universitario.
- 1959-1970. Fundador y Primer Director del Curso de Postgrado de Medicina Interna.
- 1960-1967 Jefe del Departamento de Medicina Escuela Vargas.
- Primer director de la Escuela José María Vargas

- Primer Coordinador Docente del Hospital Vargas: 1958-1960.
- En el año 2000 fue designado Profesor Emérito de la Facultad de Humanidades y Educación, UCV.
- Premio Anual Alma Mater, 2014.
- Miembro del Departamento de Neuropsicología del Instituto de Psicología con valiosos aportes en esa área.

Su formación académica y su experiencia en diversos hospitales y centros de investigación a nivel nacional e internacional como les acabo de mencionar le permitió adquirir un amplio conocimiento en el campo de la medicina interna, la hematología, la neuropsicología y la antropología médica.

Además, su participación en la creación y dirección de diversos cursos de postgrado y departamentos dentro de la Universidad Central de Venezuela, así como su contribución en la fundación de diversas sociedades científicas, demuestran su compromiso con la formación de nuevos profesionales y con el avance de la medicina en el país.

Su dedicación a la academia e investigación se vio reflejada en su trabajo en el Instituto de Psicología de la Facultad de Humanidades y Educación, así como en su elección como Miembro Correspondiente Nacional, Puesto Número 45, el 14 de octubre de 1993 y posteriormente Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, Sillón XXXIV en el año 1996, donde presento importantes trabajos relacionados con la evaluación neuropsicológica y la aproximación clínica al paciente.

Además de sus logros académicos, este destacado médico ha sido reconocido con diversos honores y reconocimientos en el ámbito nacional e internacional, lo que evidencia su prestigio y contribución a la medicina en Venezuela y en el mundo. su labor como Vicepresidente de la Junta Directiva, 2002-2004 de la Academia Nacional de Medicina y Presidente para el bienio 2004-2006.

Así como su membresía en diversas sociedades científicas son muestra de su liderazgo y compromiso con el desarrollo de la medicina en el país. es considerado uno de los representantes más influyentes de

la medicina psicosomática y antropológica en Venezuela.

Exaltamos hoy a este extraordinario ciudadano y ser humano por sus valiosos aportes a la docencia, la investigación y la ciencia.

Me uno a la celebración del centenario como reconocimiento al doctor Otto Lima Gómez Ortega, un verdadero ejemplo de dedicación y compromiso, con la excelencia en su labor como médico y profesor. Su trayectoria es inspiradora y nos llena de orgullo a todos los ucevistas, varguistas y a la Ilustre Academia Nacional de Medicina.

¡Honor merecido para este gran maestro!

Gracias

Dr. Rodolfo Federico Selle Knauf (1924-2010)

Dr. Rafael Romero-Reverón

Rodolfo Federico Selle Knauf nació el 7 de junio de 1924 Weimar en Turingia, Alemania. Sus padres fueron Rodolfo Selle Huersinger y Marta Knauf. Llegó a Venezuela a los seis años de edad por Maracaibo en el año 1929. El padre de Rodolfo fue contratado por el Royal Bank de Canadá. En 1932 se mudaron para Caracas y se ubican en la urbanización Maripérez; por habitar allí varios compatriotas alemanes. El Señor Selle Huersinger, representó para Venezuela las cámaras fotográficas Voigtlander, y abrió un comercio entre las esquinas de Bolsa a Pedrera, un estudio fotográfico y la venta de máquinas de escribir, motocicletas y bicicletas (1). El señor Selle Huersinger por su afición

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6904-5448>

Médico-cirujano, Escuela J. M. Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Profesor titular, Cátedra de Anatomía Normal, Escuela J. M. Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología, en el Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. Miembro Numerario de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina. Invitado de cortesía de la Academia de Medicina y miembro de sus comisiones de Ciencias Básicas y de Cultura y Humanismo (así como árbitro de la Gaceta Médica de Caracas en dichas comisiones).

al deporte fundó el club de ciclismo Diamante. Rodolfo Federico Selle estudió en el Liceo Fermín Toro donde conoció a Milena Sardi (quien también fue miembro numerario de la ANM) y desde entonces estuvieron siempre muy cerca. Continuaron juntos en el Liceo Aplicación y en la Escuela de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, donde él fue delegado de curso y Presidente de la Sociedad de Estudiantes de Medicina. Milena y Rodolfo contrajeron matrimonio el 5 de agosto 1950, pocos días después de su graduación de médicos cirujanos de la Facultad de Medicina UCV. Posteriormente él se especializó en Cirugía General (2). Rodolfo Selle se naturalizó venezolano el 7 de septiembre de 1951. Como docente fue Preparador por concurso, 1946-1949; Instructor, 1949-1950 y Profesor Asistente de 1950 a 1958 en la Cátedra de Anatomía de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Fue Profesor en la Escuela Nacional de Enfermeras en las Cátedras de Anatomía y Fisiología Humana, 1950-1952; y en la Cátedra de Farmacología y Terapéutica, 1952-1953. Fue Médico Interno del Hospital de Emergencias de Salas entre 1950 y 1953 y Cirujano Adjunto entre 1953 y 1954 en este Hospital. Trabajó como Médico Residente de Cirugía en el Hospital Clínico Santa Ana, 1954-1955 y Médico Jefe del Departamento Médico del Círculo Militar de Caracas, 1953-1963. Obtuvo su Doctorado en Ciencias Médicas, UCV, 1960 con su tesis “Neurectomía pre-sacra-hipogástrica”. Posteriormente se graduó de Licenciado en Educación, UCV, 1962. Realizó un curso de Cirugía Experimental, Mc Gill University, Montreal, Canadá, y un entrenamiento intensivo Fellowship, Surgery Department, Stanford University, California EE.UU entre 1963-1965. Realizó Curso de Instrumentación Quirúrgica en 1968 y Curso de Actualización de Fisiología, en 1970. En la Escuela de Medicina J. M. Vargas de la UCV en Clínica Quirúrgica fue Profesor Agregado de 1958-1966, Profesor Asociado, 1966-1974, Profesor Titular, 1974, jefe de Cátedra de 1974-1975 y Asesor desde 1980. Jefe del Departamento Quirúrgico Docente, 1974-1975 y secretario de Reuniones Anatómo-quirúrgicas de 1969 a 1985. También fue Jurado en Exámenes Finales, Ingresos de Instructores, Tesis Doctorales y Reválidas de Título Médico. En el

Hospital J. M. Vargas fue Segundo Adjunto en Cirugía I, 1958-1966; Primer Adjunto por concurso, 1966-1988 y jefe de Servicio, 1974-1975; en el Departamento Quirúrgico fue Secretario de 1973 a 1988 y Jefe de Departamento entre 1974 y 1975. Y Miembro de la Comisión de la Unidad Quirúrgica, 1970 a 1976. Además, fue miembro de la Comisión Organizadora del Hospital Periférico de Coche, 1969-1970. Cirujano del Servicio Autónomo de Salud Distrital Municipal de Caracas, hasta 1988 (3). Rodolfo Selle fue Miembro de muchas Sociedades, entre ellas de la Sociedad Venezolana de Cirugía, Sociedad Internacional de Cirugía y Sociedad Médica Clínica El Ávila.

Publicó una gran cantidad de Trabajos Científicos y participó en muchos Congresos, Mesas Redondas y Simposios. Entre las Condecoraciones recibidas figuran las órdenes “Francisco de Miranda”, “Diego de Losada”, 27 de junio y “Mérito al Trabajo”, además tiene la Medalla “Dr. José Ignacio Baldó”. En la Academia Nacional de Medicina fue elegido para el Puesto # 33 de Miembro Correspondiente Nacional por el Distrito Federal el 14 de diciembre de 1995. Sucedió en este puesto al Dr. Antonio Clemente quien fue elegido Individuo de Número. El 25 de noviembre de 2004 presentó el Trabajo de Incorporación “Orígenes de la medicina del deporte” y fue recibido el 2 de diciembre de 2004 para ocupar el Sillón XXX de la ANM sucediendo en este sillón al Dr. Félix Pifano (3). Contrajo matrimonio el 5 de agosto de 1950 con la Dra. Milena Sardi, también Miembro de Número de la ANM, convirtiéndose posteriormente en el primer matrimonio conformado por dos Individuos de Número dentro de la Academia Nacional de Medicina. Tuvieron cuatro hijos Rodolfo, Federico, Guillermo y Mercedes y siete nietos (2). El Dr. Rodolfo Selle fue un buen deportista, se destacó en natación, esgrima, ciclismo, saltos ornamentales, bádminton y maratón (corrió 14 veces en el maratón de Nueva York, entre otros), ganó numerosos trofeos. Posterior a su fallecimiento en Caracas el 20 de mayo de 2010 fue sucedido por Dr. Félix José Amarista Millán en el Sillón XXX de la ANM (3). El Dr. Rodolfo Selle Knauf con una destacada carrera médica fue también un sobresaliente académico, cirujano y profesor.

REFERENCIAS

1. Selle Knauff R F. <https://www.geni.com/people/Rodolfo-Federico-Selle-Knauff/6000000012091043497>
2. Sardi De Selle M. (1926-2008) https://drive.google.com/file/d/1lpcZ_uNx9AYXBY06xfQ4Loi3srS8QIQb/view
3. Selle Knauf R. (1924-2010) https://drive.google.com/file/d/1lpcZ_uNx9AYXBY06xfQ4Loi3srS8QIQb/view

Cardiopatía isquémica y su asociación con los genes de susceptibilidad, en pacientes con síndrome coronario agudo menores de 55 años

Dra. Susana Blanco Sobrino

RESUMEN

Fundamentación: El “Global Burden Disease (GBD) con respecto a las enfermedades cardiovasculares (ECV), la prevalencia de casos se duplicó de 271 millones en 1990 a 523 millones en 2019, y el número de muertes causadas por estas enfermedades aumentó de 12,1 millones en 1990, alcanzando 18,6 millones en 2019. Venezuela es el país más rezagado en el cumplimiento de las metas de reducción de la mortalidad prematura por enfermedad cardiovascular. El infarto agudo de miocardio (IAM), es la causa número uno de la mortalidad cardiovascular, siendo responsable del 25 % de la mortalidad en la población adulta venezolana. **Objetivo:** Determinar la asociación entre la cardiopatía isquémica y la variabilidad de los genes de receptores tipo Toll (*TLR2*)

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.6>

*Trabajo de Investigación que se presenta para la incorporación como Miembro
Correspondiente puesto 42 de la Academia Nacional de Medicina
Enero 2024*

y *TLR4*) en pacientes con síndrome coronario agudo. **Métodos:** Estudio descriptivo, de prevalencia, de asociación y correlacional, que incluyó 209 individuos venezolanos, no relacionados, clasificados en dos grupos. Pacientes con diagnóstico de IAM (n=75) e individuos aparentemente sanos (n=134). con o sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV). A cada uno de los individuos se les extrajo 5 mL de sangre, a partir de la cual se extrajo el ADN genómico. La determinación de los polimorfismos Pro631His (rs5743704) y Arg753Gln (rs5743708) del gen *TLR2*, Arg299Gly (rs4986790) y Thr399Ile (4986791) del gen *TLR4*, se realizó utilizando la técnica PCR-SSP. Las frecuencias de los polimorfismos, el equilibrio de Hardy-Weinberg y el modelo de herencia se determinaron con el programa SNPStats. Las diferencias de frecuencias entre los grupos fueron estimadas por la prueba de Chi-cuadrado y la fuerza de asociación se determinó como Odds Ratio. El análisis de correlación entre los polimorfismos, FRCV y severidad se determinó a través del coeficiente de correlación de Pearson. **Resultados:** En los individuos que sufrieron IAM temprano (≤ 55 años), los principales FRCV fueron el sexo (masculino), la hipertensión y el sedentarismo. Los pacientes con genotipos con por lo menos un alelo mutado (C/T + T/T) del polimorfismo *TLR4* rs4986791 (Thr399Ile) son más propensos a sufrir IAM. El análisis de correlación sugiere que la asociación del polimorfismo rs4986791 (Thr299Ile) del gen *TLR4* es independiente de FRCV, explicando el desarrollo de IAM temprano. **Conclusión:** Los factores de riesgo cardiovascular y la variabilidad genética juegan un papel relevante en el desarrollo de la CI.

Palabras clave: TLR, polimorfismo, cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, factores de riesgo cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

El Global Burden Disease (GBD) es un estudio multinacional para proporcionar estimaciones comparables y consistentes de la salud de la población a lo largo del tiempo, utilizando fuentes de datos

disponibles sobre incidencia, prevalencia, letalidad, mortalidad y riesgos para la salud a nivel poblacional, proporcionando las estimaciones para 204 países y territorios desde 1990 hasta 2019 (1).

Con respecto a las enfermedades cardiovasculares (ECV), la prevalencia de casos se duplicó de 271 millones en 1990 a 523 millones en 2019, y el número de muertes causadas por estas enfermedades aumentó de 12,1 millones en 1990, alcanzando 18,6 millones en 2019. Las tendencias mundiales de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y los años de vida perdidos se duplicaron de 17,7 millones a 34,4 millones. Conjuntamente, el número total de años de vida perdidos por cardiopatía isquémica se ha incrementado desde 1990, alcanzando 182 millones de años de vida perdidos por discapacidad, 9,14 millones de muertes en el año 2019, y 197 millones de casos prevalentes de cardiopatía isquémica en 2019. Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de enfermedad y mortalidad en el mundo. La carga de ECV mantiene su aumento de décadas para casi todos los países fuera de los países de altos ingresos y, de manera alarmante, ha comenzado a aumentar en algunos lugares donde anteriormente estaba disminuyendo (1).

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte a nivel mundial. En el año 2015, el Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud (IHMS por sus siglas en inglés), de la Universidad de Washington, notificó que la cardiopatía isquémica (CI) era la primera causa de mortalidad en Venezuela, siendo responsable de 31 338 defunciones. Cifra que supone el 18 % de la carga de mortalidad total y el 59 % de la mortalidad cardiovascular (2).

Un estudio de la Organización Panamericana de la Salud, señala que Venezuela pertenece al grupo de las naciones más rezagada de América en el cumplimiento de las metas mundiales de reducción de la mortalidad prematura por enfermedad cardiovascular, que de acuerdo a esta organización se define como los decesos por enfermedad cardíaca antes de los 65 años (3). Un acelerado proceso de transición demográfica y epidemiológica está conduciendo a Venezuela a una epidemia de enfermedades cardiovasculares de grandes proporciones; en que las

afecciones del corazón y los vasos sanguíneos son la principal causa de muerte y representan una creciente carga sanitaria, social y económica para el país. Por otra parte, el 43 % de las defunciones cardiovasculares (21 000 muertes) ocurridas en Venezuela son prematuras, es decir, se producen antes de los 65 años, durante la etapa de mayor productividad de las personas. Suponiendo una tasa nacional de mortalidad cardiovascular que supera la tasa promedio en América (2).

La elevada carga de morbimortalidad en Venezuela aumenta constantemente y, de continuar la tendencia actual, se estima que en el 2030 las afecciones cardiovasculares producirán 66 000 muertes, representando el 33 % de la mortalidad total del país y una tasa de mortalidad de 185 x100 000 habitantes (2).

La cardiopatía isquémica, particularmente el infarto agudo de miocardio (IAM), es la causa número uno de la mortalidad cardiovascular en la población adulta venezolana, siendo responsable del 25 % de la mortalidad por enfermedad no transmisible (2).

Estudios epidemiológicos han demostrado que, además, de los factores de riesgo convencionales de enfermedad arterial coronaria (EAC), incluyendo la edad, sexo masculino, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia, tabaquismo e historia familiar, los factores ambientales y el estilo de vida incrementan la susceptibilidad. Adicionalmente, a estos factores, se piensa que la predisposición genética juega un papel importante en la patogénesis de la EAC, demostrado en estudios de gemelos y familias.

Aunque los estudios poblacionales han descrito que múltiples variaciones genéticas contribuyen a heredar el riesgo de EAC, la identidad exacta de los genes candidatos y su efecto en la patogénesis de la enfermedad no es bien conocido (Revisado en 4).

En conjunto, los estudios epidemiológicos, familiares, entre otros, sugieren que aproximadamente el 50 % de la susceptibilidad a EAC es debido a riesgo genético (5).

PLANTEAMIENTO Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA DE ESTUDIO

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en muchos países latinoamericanos, con tasas similares a la de los países desarrollados. En efecto, en la población venezolana, las afecciones del corazón y los vasos sanguíneos son la principal causa de muerte y representan una creciente carga sanitaria, social y económica para el país. Asimismo, Venezuela exhibe una de las tasas de mortalidad prematura por infarto de miocardio más altas de la región de las Américas (2). Sin embargo, durante la década 2000-2010, en las Américas se notificó una reducción de la tasa de mortalidad prematura causada por las enfermedades cardiovasculares, coincidiendo con un período de desarrollo económico en la mayoría de los países latinoamericanos, acompañado por una reducción moderada de la pobreza y mayor énfasis en los servicios sociales. No obstante, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reconoce que todavía el acceso a los servicios de salud es desigual y la distribución de los gastos de salud pública es pobre o insuficiente, con un alto costo para la población (3).

JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

Datos de registros emitidos en el 2015 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) colocan a las enfermedades no transmisibles como la primera causa de muerte en el mundo, causando 38 millones (68 %) de los 56 millones de defunciones registradas en 2012. En este grupo, las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de defunción y fueron responsables de 17,5 millones de fallecimientos (46 % de las muertes por enfermedades no trasmisibles). De estas muertes, se estima que 7,4 millones se debieron a cardiopatía isquémica y 6,7 millones a accidentes cerebro-vasculares (6).

En el año 2016, en Venezuela se estimó una mortalidad por enfermedad cardiovascular: 38 048 y, en ese mismo año, de acuerdo a los anuarios de mortalidad emitidos por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), el infarto agudo del miocardio causó 25 313

defunciones, estimándose una letalidad extra-hospitalaria de 55 %, siendo la tasa de mortalidad más alta entre los países Suramericanos. Además, se conoce que la cardiopatía isquémica representa la segunda causa específica más importante que produce pérdida de años de vida por muerte prematura y discapacidad en la población general venezolana, tanto en hombres como en mujeres, resaltando que el 40 % de los eventos ocurren en el grupo etario de mayor productividad, generando un fuerte impacto social y económico en el entorno familiar y en los sistemas de salud (7).

Desde hace años existe la evidencia de que los genes influyen en el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares (8). Asimismo, se ha descrito la existencia de variantes genómicas que actúan independientemente de los factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria. Por lo tanto, el identificar marcadores genéticos de riesgo en la población venezolana podría tener un impacto relevante en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. Por ende, trabajos de investigación conducentes a la identificación de variantes genómica asociadas con el infarto agudo del miocardio y la enfermedad cardiovascular en todas sus expresiones, constituyen un importante aporte a la resolución de estas enfermedades en estadios precoces de la misma.

Se ha aceptado ampliamente que la inflamación juega un papel importante en los mecanismos fisiológicos y patológicos de la función y disfunción cardíaca. Además, se ha demostrado en la insuficiencia cardíaca la participación de la respuesta inmunitaria innata mediada por los receptores tipo toll (TLR). Estos receptores se expresan en varios tipos de células cardíacas, incluidas las células endoteliales, las células del músculo liso y los cardiomiocitos. En el corazón humano, los niveles de expresión relativa de los ARN mensajeros de TLR varían y muestran el siguiente orden: TLR4 > TLR2 > TLR3 > TLR5 > TLR1 > TLR6 > TLR7 > TLR8 > TLR9 > TLR10. Sin embargo, estos TLR no solo presentan diferencias en la expresión, sino que realizan diferentes funciones en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca (Revisado en (9)).

En consecuencia, el determinar la distribución de las frecuencias de los polimorfismos Pro631His (rs5743704) y Arg753Gln (rs5743708)

del gen *TLR2* y de los polimorfismos Arg299Gly (rs4986790) y Thr399Ile (rs4986791) del gen *TLR4* en la población venezolana sana y con enfermedad arterial coronaria, permitirá determinar si constituyen un factor de riesgo a desarrollar esta patología y si están correlacionados con la presencia de factores de riesgos asociados a cardiopatía isquémica y severidad de enfermedad arterial coronaria.

MARCO TEÓRICO

En los últimos dos siglos la revolución tecnológica e industrial, así como los cambios económicos y los consecuentes cambios sociales, han ocasionado un dramático cambio en el patrón de las enfermedades y causas de muerte. Al comienzo del siglo XX, las enfermedades cardiovasculares constituían menos del 10 % de todas las causales de muerte en la población mundial, representando para el año 1900, las enfermedades infecciosas y nutricionales las que mayor mortalidad ocasionaban a nivel mundial. Al comienzo del siglo XXI, las enfermedades cardiovasculares han sido las responsables de la mitad de las muertes a nivel mundial y se predice, que para el año 2021 sean las responsables de aproximadamente 25 millones de decesos anuales, siendo el 44 % de los mismos por enfermedad coronaria (10,11). Estos cambios en los patrones de morbilidad y mortalidad se conocen como transiciones epidemiológicas, que no son otra cosa que cambios en el *status* personal o colectivo, estructura social y cambios demográficos, siendo estas las causas mediante las cuales existen tantas diferencias alrededor del mundo, las cuales son muy marcadas entre países cuyas economías están establecidas, son emergentes o están en vías de desarrollo (Figura 1) (12,13).

Es importante resaltar que en países industrializados o de economías establecidas, las campañas costosas y reiterativas dirigidas a atacar aquellos factores de riesgo, como el tabaquismo, han obtenido un éxito relativo en cuanto a retardar, a leve escala, el ascenso de la enfermedad cardiovascular, esta a su vez experimenta un preocupante ascenso en la población joven, debido a la presencia, cada día mayor, de

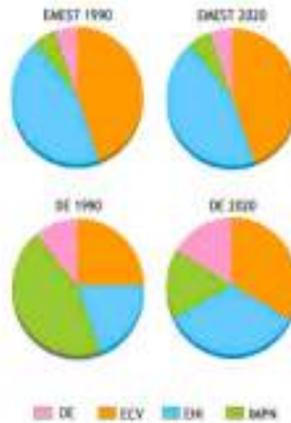


Figura 1. Cambios en los patrones de mortalidad desde 1990 hasta el 2020. EMEST: Economías de mercado establecidas. DE: Economías en desarrollo; ECV: Enfermedad cardiovascular; ENI: Enfermedades no infecciosas; IMPN: Infecciones maternas, perinatales y nutricionales. *World Health Organization*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41864>.

obesidad y sedentarismo infantil (era cibernética), con la consecuente aparición de diabetes mellitus e hipertensión (14).

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo una grave amenaza en todas las regiones de las Américas y, de hecho, es la principal causa de muerte en las subregiones Andina, Cono Sur, Caribe y América Central (16). En el año 2019, las enfermedades cardiovasculares (ECV) ocasionaron aproximadamente 18,6 millones muertes, constituyendo la principal causa de muerte a nivel mundial (17).

Es indudable que la enfermedad cardiovascular es de origen multifactorial, por lo cual se ha considerado abordar este problema a través de tres estrategias bien definidas: a) mejorar y poner al alcance de la mayoría las medidas de prevención que se enfoquen en el control de los factores de riesgo, a través de una política de salud pública. b)

identificar subgrupos de alto riesgo que manifiesten esta patología, mediante la búsqueda de variantes genéticas o perfiles bioquímicos que permitan aplicar una terapia preventiva, y c) perfeccionamiento de las herramientas utilizadas en la prevención secundaria, a objeto de mejorar la calidad de vida (18).

Los factores de riesgo identificados para EAC son similares entre países desarrollados y en países en vía de desarrollo. Para la población latinoamericana en orden de frecuencia son: tabaquismo (30 %), obesidad (23 %), síndrome metabólico, (20 %), hipertensión arterial (18 %), hipercolesterolemia (14 %), diabetes mellitus (7 %) y presencia de placa carotídea (8 %) (19). Es relevante considerar que la edad como factor de riesgo ha experimentado grandes cambios y en la actualidad se encuentran eventos más precoces debido a acumulación de factores de riesgo a edades más tempranas.

La mortalidad y morbilidad causada por la EAC difiere entre los diferentes continentes, países e incluso en las mismas poblaciones, proponiendo que los factores que influyen con más fuerza en el pronóstico de dicha patología son la severidad de la EAC, el manejo terapéutico y la condición socioeconómica local.

Epidemiología

Datos de registros emitidos en el 2015 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) colocan a las enfermedades no transmisibles como la primera causa de muerte en el mundo, causando 38 millones (68 %) de los 56 millones de defunciones registradas en 2012. En este grupo, las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de defunción y fueron responsables de 17,5 millones de fallecimientos (46 % de las muertes por enfermedades no trasmisibles). De estas muertes, se estima que 7,4 millones se debieron a cardiopatía isquémica y 6,7 millones a accidentes cerebro-vasculares (6).

Registros de la OMS indican que más del 40 % (16 millones) de las defunciones eran muertes prematuras (ocurridas antes de los 70 años) y el 82 % de estas ocurrieron en países con ingresos bajos y medios, lo cual evidencia la importancia de las políticas de salud pública

y el acceso a los sistemas de salud oportunos en las poblaciones más vulnerables (6).

Enfermedad Arterial Coronaria (EAC)

Dentro de las enfermedades cardiovasculares la cardiopatía isquémica, o también llamada enfermedad arterial coronaria (EAC), ha sido definida como una isquemia tisular caracterizada por la obstrucción de las arterias epicárdicas que irrigan el músculo cardíaco (Figura 2).

La enfermedad arterial coronaria es una endemia a nivel mundial y es el tipo más común de enfermedad cardíaca, responsable de haber ocasionado 365 914 fallecimientos en el año 2017. Aproximadamente 2 de cada 10 muertes por EAC ocurren en adultos menores de 65 años (20).

En relación con la isquemia miocárdica, esta se produce cuando la perfusión coronaria resulta insuficiente para cubrir las necesidades de oxígeno y de sustrato metabólico de la célula miocárdica para

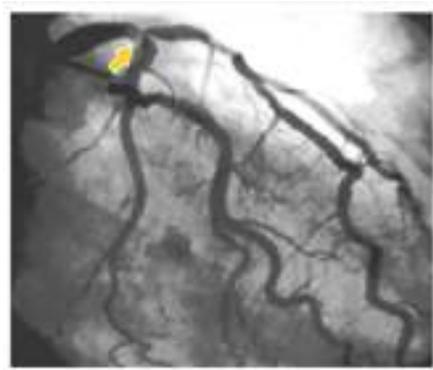


Figura 2. Estenosis severa del tercio distal del tronco de la coronaria izquierda. En proyección oblicua anterior, con angulación caudal, se demuestra una lesión estenótica severamente ulcerada en la porción distal del tronco de la coronaria izquierda (flecha anaranjada) (Laboratorio de Hemodinamia del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”).

mantener una función adecuada. La isquemia miocárdica puede ser consecuencia de: 1) un aumento del trabajo miocárdico y, por tanto, de la demanda de oxígeno en presencia de una estenosis arterial coronaria que limita el flujo, o 2) una reducción de la perfusión coronaria causada por una constricción coronaria epicárdica o microvascular o por una trombosis aguda (6). Estos mecanismos pueden actuar en combinación, en algunos pacientes, así como en distintos episodios isquémicos en el mismo paciente (Figura 3). En la práctica clínica, las estenosis coronarias se consideran muchas veces la causa única o principal de la isquemia miocárdica porque son las más evidentes y fácilmente demostrables. La trombosis aguda puede reconocerse hasta que los trombos han sido lisados o quedan incorporados en las placas ateroscleróticas. La detección de espasmo coronario y de la estenosis dinámica es incluso más difícil porque son transitorios y, por lo general, precisan la repetición de la angiografía tras la administración de nitratos o pruebas de provocación. Por último, la constricción microvascular puede deducirse solo indirectamente por la progresión distal lenta del flujo de un colorante en la angiografía o mediante estudios diagnósticos especiales (17).

La reducción del flujo sanguíneo por estenosis y posterior trombosis de los vasos de la circulación coronaria se asocia con la presentación de síndromes coronarios agudos, de los cuales el más grave es el IAM, caracterizado fundamentalmente por la necrosis de la célula miocárdica, iniciando en las regiones más profundas o sub-endocardio, siendo esta la región más susceptible a la isquemia y necrosis, comenzando la misma en los primeros 20 a 30 minutos posteriores a la oclusión del vaso sanguíneo, progresando hasta las capas más superficiales, originando un frente de onda cuya velocidad tendrá una relación directamente proporcional con la severidad de la obstrucción coronaria (Figura 4) (21).

Tipos de Síndrome Coronario Agudo (SCA)

La formación de un trombo dentro de una arteria coronaria, con obstrucción del flujo sanguíneo coronario y reducción del aporte de

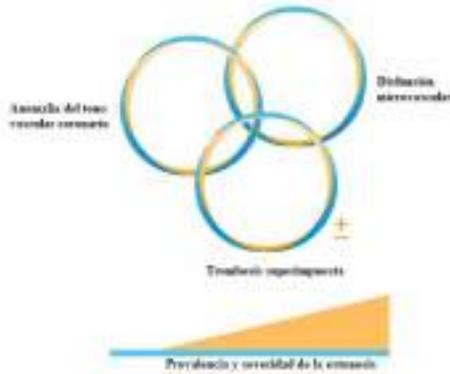


Figura 3. Componentes fisiopatológicos de la isquemia miocárdica. Diferentes síndromes isquémicos son el resultado de una obstrucción fija del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias, causado por protrusión y la fisura de placas ateroscleróticas, trombosis subsecuente o vasoconstricción de la red microvascular. Estos eventos pueden ocurrir juntos o de forma separada. (Tomado de: OPS. *Las enfermedades cardiovasculares en las Américas: Hoja informativa*. 2009).

oxígeno al miocardio, produce varios tipos de síndrome coronario agudo (SCA). Estos episodios trombóticos aparecen, en gran medida, en respuesta a lesiones ateroscleróticas que han evolucionado a una fase inflamatoria/protrombótica de alto riesgo. Aunque son diferentes unos de otros, los procesos ateroscleróticos y trombóticos parecen estar íntimamente interrelacionados, produciendo un SCA a través de un proceso multifactorial, complejo, denominado aterotrombosis. Los SCA representan un espectro de episodios miocárdicos isquémicos que comparten una fisiopatología similar y comprenden la angina inestable, el infarto agudo del miocardio con onda Q (IAM Q), el infarto agudo del miocardio sin onda Q (IAM no Q) y la muerte súbita (Figura 5) (21).

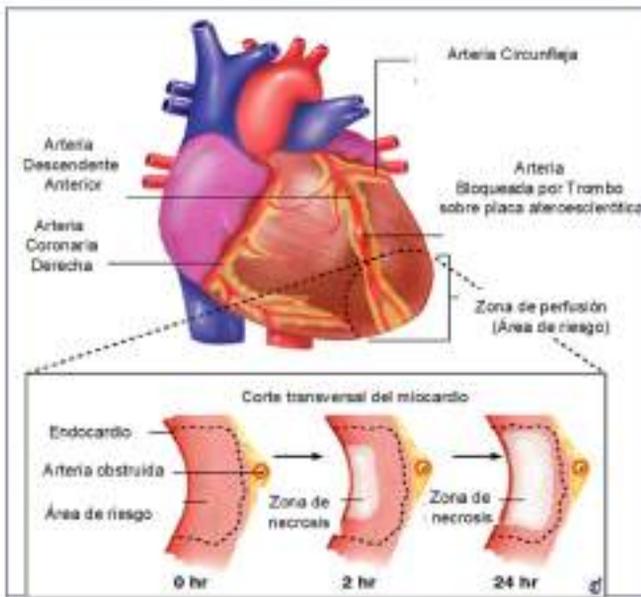


Figura 4. Representación esquemática de la progresión de la necrosis miocárdica posterior a la oclusión coronaria. La necrosis comienza en pequeñas zonas del miocardio en su porción endocárdica en el centro de la región isquémica. La correspondiente región del miocardio se señala por la línea discontinua, su irrigación depende del vaso ocluido y constituye la región en riesgo. (Tomado de Estudio CARMELA y de los subestudios. *Revista Argentina de Cardiología* 2011;79(4):377-382).

Angina Inestable

Suele ser secundaria a una reducción de la perfusión miocárdica debida a la aterotrombosis de una arteria coronaria. En este episodio, sin embargo, el trombo no oclusivo, desarrollado sobre una placa aterosclerótica desorganizada, no produce ningún signo bioquímico de necrosis miocárdica. Debido a la falta de datos objetivos asociados



Figura 5. Síndromes Coronarios agudos. Episodios miocárdicos isquémicos que comparten una fisiopatología similar: la angina inestable, el infarto agudo del miocardio y la muerte súbita. (Tomado de: OPS. *Las enfermedades cardiovasculares en las Américas: Hoja informativa*. 2009).

a la enfermedad, la angina inestable, también conocida como angina pre-infarto, síndrome coronario intermedio o insuficiencia coronaria aguda, se debe diagnosticar a través de una anamnesis. Hay 3 formas de presentación principales de angina inestable: 1) Angina de reposo o angina de mínimos esfuerzos que dura, habitualmente al menos 20 minutos, 2) angina grave de inicio reciente, habitualmente en el último mes, y 3) angina progresiva definida como una angina anteriormente diagnosticada, que de forma característica se ha vuelto más frecuente, de mayor duración o de mayor gravedad. En este grupo de pacientes alrededor del 50 % tienen signos de necrosis miocárdica con elevación de los marcadores cardíacos, como la isoenzima MB de la creatina quinasa (CK). El tamaño del infarto es un marcador pronóstico importante bien establecido después de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST. El tamaño del infarto puede medirse de forma no invasiva mediante el empleo de criterios electrocardiográficos o mediante el uso de técnicas más avanzadas, pero menos disponibles, como la de radionucleidos. Como alternativa y debido a la disponibilidad limitada

y los altos costos de las imágenes técnicas, las pruebas serológicas son utilizadas con frecuencia para medir enzimas citoplasmáticas, como creatinina quinasa (CK) CK-MB, lactato deshidrogenasa (LDH) o hidroxibutirato dehidrogenasa (HBDH). Sin embargo, estos marcadores no son cardiospecíficos y su medición se ve obstaculizado por la necesidad de recolectar sangre repetidamente para no perder el pico de liberación del marcador. Por el contrario, la troponina T cardíaca (cTnT) es una proteína estructural del miofilamento, que se expresa exclusivamente en los cardiomiocitos. Tras una lesión irreversible, las concentraciones séricas de cTnT muestra una curva bifásica con un pico temprano dentro de las 24 h, como resultado de la liberación de una pequeña reserva citoplasmática, y una “fase de meseta” de 72 a 96 h después del inicio de los síntomas, como resultado de la degradación proteolítica continua del aparato contráctil. Un solo valor de cTnT a las 96 horas proporciona una estimación precisa de la masa absoluta de infarto en el infarto de miocardio. Aunque, los tamaños de infarto para los pacientes con SCASEST son significativamente más pequeños y, en algunos casos, podrían estar por debajo del umbral de detección de la resonancia magnética cardíaca para infartos de miocardio, es tentador especular que estos pacientes tienen diferentes curvas de tiempo de liberación de cTnT que pacientes con infarto de miocardio grande. Por lo tanto, no se puede excluir que, en pacientes con SCASEST, un punto de tiempo de muestreo de cTnT más temprano resultaría en una mejor correlación con el tamaño del infarto o la función ventricular izquierda. Por ende, la capacidad de cuantificar y el potencial para distinguir los efectos de los nuevos regímenes de drogas en el tamaño del infarto hace que la cTnT sea atractiva para la práctica de rutina clínica (112).

Correlación de la Troponina con la severidad de la enfermedad arterial

En una cohorte de pacientes con EAC sospechada o confirmada, se demostró que las concentraciones elevadas de Troponina I de alta sensibilidad (hsTnI) circulantes están asociadas con la gravedad y progresión de la EAC angiográfica y sus resultados adversos. Las

concentraciones de la hsTnI son más altas en pacientes con una EAC más grave, confirmado por el número de arterias coronarias obstruidas o la carga aterosclerótica angiográfica, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, se ha establecido una fuerte asociación entre la hsTnI y la progresión de la EAC. Por otra parte, la hsTnI es un fuerte predictor de mortalidad y morbilidad, independiente y adicional a la gravedad de la EAC. Las concentraciones elevadas de hsTnI circulante no implican necesariamente la muerte de las células miocárdicas. El aumento de la demanda metabólica del corazón puede conducir a la escisión y liberación de hsTnI cardíaca. Es importante señalar que los valores séricos de troponina pueden permanecer elevados 7 a 10 días o más después de una necrosis miocárdica, por lo cual hay que ser extremadamente cautelosos en atribuir los resultados a un evento clínico reciente. Además, las micro lesiones causadas por el desprendimiento de trombos en vasos coronarios pequeños podrían ser una causa potencial de concentraciones elevadas de hsTnI y pueden explicar la observación de que una EAC más grave está asociada con una concentración más alta de hsTnI. En definitiva, la hsTnI es un marcador de la presencia, progresión y resultados de la EAC (22,113).

Infarto Agudo de Miocardio no Q (IAM no Q) o síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)

Representa una enfermedad clínica que se manifiesta de forma muy similar a la angina inestable, pero, con signos de necrosis miocárdica y sin elevación del segmento ST en el electrocardiograma. Los pacientes con IAM no Q o SCASEST tienen un riesgo intermedio de complicaciones agudas, siempre y cuando se implementen estrategias tempranas de tratamiento. Puesto que el diagnóstico de IAM no Q implica una isquemia bastante importante, como para causar una lesión miocárdica suficiente para liberar cantidades detectables de un marcador de lesión miocárdica, es importante resaltar que las troponinas cardíacas representan un cambio clínico importante en el diagnóstico de IAM no Q. Se ha propuesto también un enfoque etiológico y son cinco los procesos fisiopatológicos que pueden contribuir al desarrollo de un IAM

no Q: 1) la erosión de una placa con un trombo sub-oclusivo interpuesto (esta causa es la más frecuente), 2) la obstrucción dinámica, es decir, un espasmo coronario o de una arteria epicárdica, como sucede en la angina de Prinzmetal, o una constricción de las arterias coronarias musculares de pequeño calibre, 3) una obstrucción mecánica progresiva, 4) la inflamación y 5) la angina inestable secundaria a incremento de la demanda o disminución del aporte de oxígeno al miocardio, por ejemplo la anemia. La importancia esencial de la trombosis arterial coronaria en la patogenia del IAM no Q se apoya en un conjunto de observaciones: 1) en la autopsia, los trombos suelen encontrarse en el lugar de una placa coronaria rota o erosionada; 2) la incidencia de lesiones trombóticas en las piezas de aterectomía coronaria es mayor que en la piezas obtenidas de pacientes con angina estable; 3) es frecuente que en la angioscopía coronaria de los pacientes con IAM no Q se visualicen trombos; 4) en muchos pacientes, la angiografía coronaria muestra ulceraciones o irregularidades que indican la rotura de una placa, la formación de un trombo o ambas (Figura 6) (22).

Infarto Agudo de Miocardio Q (IAM Q) o con elevación del segmento ST (SCACEST)

Representa la forma más letal de SCA, en donde un trombo completamente oclusivo provoca el cese total del flujo sanguíneo coronario en el territorio de la arteria ocluida y la consiguiente elevación del segmento ST en el electrocardiograma (21). Los estudios actuales con resonancia magnética cardíaca indican que el desarrollo de una onda Q en el ECG depende más del tamaño del infarto que de la profundidad de la afectación parietal. Una definición más apropiada que sitúa al IAM Q o SCACEST en perspectiva, en relación con el IAM no Q o SCASEST, basada en la fisiopatología, es el término “Síndromes Coronarios Agudos” (SCA) (Figura 7). El diagnóstico exacto de IAM Q o SCACEST es de suma importancia debido al pronóstico de la patología que obliga a considerar de forma inmediata el tratamiento de reperfusión, ya sea mediante trombolíticos o en forma mecánica.

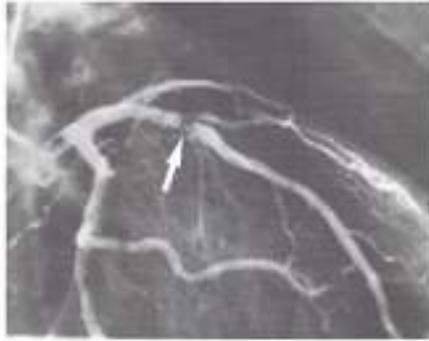


Figura 6. Trombo en la arteria coronaria de un paciente con angina inestable. Paciente masculino de 60 años con un dolor prolongado en reposo y elevaciones transitorias de ST. La angiografía coronaria muestra un defecto de relleno poco definido e irregular en la arteria coronaria descendente anterior izquierda a la altura de la segunda rama diagonal (flecha). El medio de contraste rodea al trombo globuloso, que se extiende a la rama diagonal. (Laboratorio de Hemodinamia del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”).

Estos pacientes poseen un riesgo elevado de complicaciones a corto y a largo plazo (22).

El tamaño del infarto es un marcador pronóstico importante bien establecido después de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST. El tamaño del infarto puede medirse de forma no invasiva mediante el empleo de criterios electrocardiográficos o mediante el uso de técnicas más avanzadas, pero menos disponibles, como la de radionucleidos. Como alternativa y debido a la disponibilidad limitada y los altos costos de las imágenes técnicas, las pruebas serológicas son utilizadas con frecuencia para medir enzimas citoplasmáticas, como creatinina quinasa (CK) CK-MB, lactato deshidrogenasa (LDH) o hidroxibutirato dehidrogenasa (HBDH). Sin embargo, estos marcadores no son cardio específicos y su medición se ve obstaculizado por la

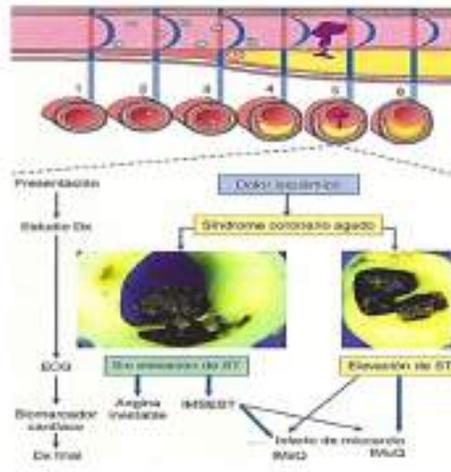


Figura 7. Representación esquemática de los síndromes coronarios agudos (SCA). La sección longitudinal de una arteria muestra la línea temporal de la aterosclerosis desde: 1) una arteria normal a 2) una lesión inicial con acumulación de lípidos intracelulares en la íntima, 3) la evolución de la fase fibro-adiposa y 4) la progresión de la lesión con expresión de pro-coagulante y debilitamiento del revestimiento fibroso. El síndrome coronario agudo se desarrolla cuando se rompe el recubrimiento fibroso de una placa vulnerable o de alto riesgo (5), la rotura de la placa es el estímulo para la trombogénesis. La reabsorción del trombo puede ir seguida de la acumulación de colágeno y del crecimiento de las células musculares lisas (6). Tras la rotura de una placa vulnerable o de alto riesgo los pacientes sufren dolor isquémico debido a la reducción de flujo a través de la arteria coronaria afectada. La reducción del flujo puede deberse a un trombo que provoca una oclusión total (imagen derecha) o a un trombo con oclusión subtotal (imagen izquierda). Los pacientes con dolor isquémico pueden mostrar o no una elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG). La mayoría de los que tienen elevación del segmento ST acaban desarrollando un IAM con onda Q (IAM Q), mientras que algunos desarrollan un IAM sin onda Q (IAM no Q). Los pacientes que no tienen elevación del segmento ST tienen una angina inestable o un SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) (Tomado de: *Estimates of the burden of cardiovascular disease by 2015. Avances Cardiol. 2016;36(4):191-194*).

necesidad de recolectar sangre repetidamente para no perder el pico de liberación del marcador. Por el contrario, la troponina T cardíaca (cTnT) es una proteína estructural del miofilamento, que se expresa exclusivamente en los cardiomiocitos. Tras una lesión irreversible, las concentraciones séricas de cTnT muestra una curva bifásica con un pico temprano dentro de las 24 h, como resultado de la liberación de una pequeña reserva citoplasmática, y una “fase de meseta” de 72 a 96 h después del inicio de los síntomas, como resultado de la degradación proteolítica continua del aparato contráctil. Un solo valor de cTnT a las 96 horas proporciona una estimación precisa de la masa absoluta de infarto en el infarto de miocardio. Aunque, los tamaños de infarto para los pacientes con SCASEST son significativamente más pequeños y, en algunos casos, podrían estar por debajo del umbral de detección de la resonancia magnética cardíaca para infartos de miocardio, es tentador especular que estos pacientes tienen diferentes curvas de tiempo de liberación de cTnT que pacientes con infarto de miocardio grande. Por lo tanto, no se puede excluir que, en pacientes con SCASEST, un punto de tiempo de muestreo de cTnT más temprano resultaría en una mejor correlación con el tamaño del infarto o la función ventricular izquierda. Por ende, la capacidad de cuantificar y el potencial para distinguir los efectos de los nuevos regímenes de drogas en el tamaño del infarto hace que la cTnT sea atractiva para la práctica clínica (Revisado en (112)).

Factores de Riesgo de EAC

Desde la perspectiva epidemiológica, un “factor de riesgo” es una característica individual de la población, que está presente en etapas tempranas de la vida y que se asocia con un riesgo incrementado a padecer la patología. Por lo tanto, un factor de riesgo puede ser adquirido o ambiental (tabaquismo), hereditario (dislipidemia familiar) o un parámetro bioquímico (Proteína C reactiva) (22).

Por lo tanto, un factor de riesgo debe tener un carácter causal en relación a la patología en estudio y el marcador de interés que lo define pudiese predecir la existencia, progresión o severidad de la patología y, como propiedad más relevante, debe ser reproducible (22).

La identificación y control de los factores de riesgo son medidas esenciales para prevenir la cardiopatía isquémica en individuos asintomáticos (prevención primaria) y para prevenir su recidiva en pacientes con enfermedad establecida (prevención secundaria). El control de los factores de riesgo debe concebirse como la prevención de la aterosclerosis coronaria propiamente dicha y, como tal, debe incluirse como parte integral de cualquier plan de tratamiento de las múltiples manifestaciones agudas o crónicas de la enfermedad (22) . Para simplificar, el riesgo absoluto puede dividirse en tres categorías: riesgo alto, intermedio y bajo. Los pacientes con riesgo alto requieren un tratamiento agresivo de reducción de riesgo y aquellos con riesgo intermedio también son candidatos para intervenciones médicas, siempre que el tratamiento sea efectivo en relación con su costo, además, de ser inocuo (Cuadro 1) (23).

El conocimiento actual sobre los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular data, sin mayores modificaciones, desde 1960, gracias a los datos aportado en el estudio de Framingham, indicando como los factores de riesgo más relevantes: la hipertensión arterial, la dislipidemia, el tabaquismo y la obesidad (22).

Cuadro 1. Categoría de riesgo absoluto para sufrir un evento coronario. Se muestran las tres categorías de riesgo absoluto: Alto, Intermedio y Bajo, así como los intervalos porcentuales correspondientes. (Tomado de: Braunwalds Heart Disease A Test book of Cardiovascular Medicine 2004;44:1103-1110).

Categoría de riesgo	Riesgo absoluto de infarto del miocardio a 10 años (%) (no mortal + mortal)
Alto	> 20%
Intermedio	10-20%
Bajo	< 10%

Es por lo anteriormente expuesto que surge la necesidad de identificar nuevos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, los cuales han sido denominados en la actualidad como “Factores de riesgo emergentes” (24,25).

Inflamación Miocárdica: Receptores de reconocimiento de patrones (PRR)

La arteriosclerosis se manifiesta en tres modos fundamentales, síndrome coronario agudo, accidente cerebro-vascular o enfermedad vascular periférica. Es una patología inflamatoria crónica progresiva, caracterizada por la acumulación de elementos fibrosos y lipídicos en la pared arterial, la cual es dirigida por respuestas de la inmunidad innata y adaptativa (26).

La inflamación miocárdica juega un papel fundamental en la función cardíaca, así como en su disfunción. Cuando la inflamación del miocardio es inducida por fuentes microbianas o no microbianas, el propósito principal de la respuesta inflamatoria es resolver la fuente de la alteración, lo que permite que el corazón se adapte a las condiciones anormales a corto plazo y, en última instancia, restablezca la homeostasis y la función cardiovascular a largo plazo. Si se mantienen las condiciones anormales, entonces persiste un estado inflamatorio continuo en el tejido y conduce a un estado de inflamación crónica de bajo grado, que puede contribuir a una mayor progresión de la enfermedad en virtud de los efectos deletéreos de la inflamación sostenida. Aunque es especulativo, es probable que la expresión crónica de citoquinas proinflamatorias y la inflamación continua, que se ha demostrado en la insuficiencia cardíaca, representen la incapacidad del miocardio para restaurar la homeostasis, lo que lleva a un estado de inflamación crónica en curso que es intermedio entre el estado basal y la inflamación aguda. Este estado intermedio se ha denominado parainflamación y no requiere que se sostenga una lesión o infección tisular manifiesta, sino que representa una respuesta inflamatoria sostenida graduada que permanece activada en el tejido disfuncional en un intento por restaurar la homeostasis y la funcionalidad del tejido (Figura 8). También cabe señalar que

la activación de los sistemas neuro-hormonales en la insuficiencia cardíaca, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso adrenérgico, son capaces de desencadenar una inflamación en el corazón, lo que conduce a un estado de inflamación de bajo grado (Revisado en (27)).

La respuesta inmunitaria innata cardíaca, esencial en las respuestas homeostáticas y reparación tisular, es iniciada por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que incluyen los

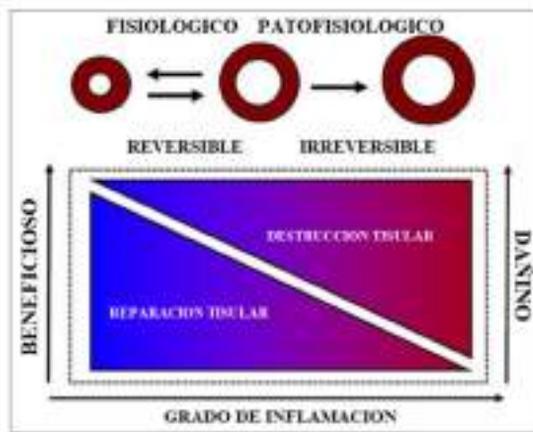


Figura 8. Parainflamación. El objetivo principal de la respuesta inflamatoria en el corazón es resolver la lesión tisular, lo que permite que el corazón se adapte a las condiciones anormales a corto plazo y, en última instancia, restablezca la homeostasis y la función cardiovascular a largo plazo. Si la condición anormal se mantiene, entonces persiste un estado inflamatorio crónico en un tejido, lo que se conoce como parainflamación. La parainflamación es una respuesta graduada que puede restaurar la homeostasis del tejido o, si se mantiene, puede contribuir a una mayor progresión de la enfermedad, en virtud de los efectos deletéreos de la inflamación sostenida en los miocitos cardíacos y la matriz extracelular. (Tomado de: *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes*. N Engl J Med. 1992;326(4):242-250).

receptores tipo toll (*Toll-like receptors*; TLR), receptores similares a RIG-I (receptores similares al gen I inducibles por ácido retinoico), *receptores* similares al *dominio* de *oligomerización* de unión a *nucleótidos* o *receptores* similares a NOD (*NLR*), receptores lectina tipo C (CLR) y *receptor* de AIM2 (*ausente en melanoma 2*). Estos receptores detectan patrones moleculares conservados asociados a patógenos (PAMP), que incluyen carbohidratos bacterianos, ácidos nucleicos, péptidos bacterianos, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, N-formilmietionina, lipoproteínas, glucanos fúngicos y quitina. Además, pueden reconocer señales de estrés endógeno llamados patrones moleculares asociados al daño (DAMP), incluidos el ácido úrico, ATP extracelular y otros compuestos (9).

Por otra parte, los PRR cardíacos también reconocen patrones moleculares de material endógeno liberado por células miocárdicas muertas o lesionadas del hospedero. Las células que mueren por necrosis accidental, necrosis regulada (necroptosis) o apoptosis secundaria liberan su contenido citosólico en el espacio extracelular, iniciando así una respuesta inflamatoria enérgica mediante la participación de un conjunto de PRR extracelulares o intracelulares. El curso temporal de la respuesta inflamatoria que sobreviene después de la lesión tisular es notablemente constante, independientemente de la causa específica de la lesión celular, y se asocia con el rápido influjo de neutrófilos y posteriormente de monocitos en el área de la lesión tisular. Esta respuesta inflamatoria se ha denominado inflamación estéril, porque se produce en ausencia de una infección patógena conocida. Por lo tanto, el sistema inmunológico innato evolucionó no solo para detectar moléculas que no eran propias (por Ej., PAMP) sino también para detectar un subconjunto de moléculas intracelulares (por Ej., DAMP) que están ocultas en la membrana plasmática y que normalmente no se encuentran en los fluidos extracelulares, en ausencia de muerte celular. Esta última observación ha proporcionado un vínculo potencialmente importante entre la lesión tisular, la activación de mediadores proinflamatorios y la respuesta miocárdica resultante al estrés (Figura 9) (27).

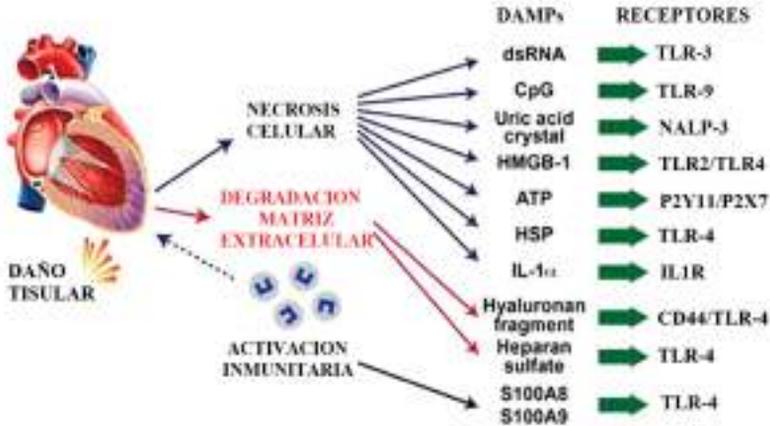


Figura 9. Reconocimiento de patrones moleculares asociados a daño (DAMP) por PRR. Los DAMP derivan de células muertas que liberan su contenido citosólico después de una lesión miocárdica, de la degradación de la matriz extracelular, así como de las células inmunitarias que se activan después de la lesión tisular. HMGB1: proteína de alta movilidad del grupo 1; HSP: proteína de choque térmico; IL: interleuquina; proteína 3 que posee dominios NALP, NACHT, LRR y PYD (criopirina); RAGE: receptor para productos finales de glicación avanzada; TLR: receptor tipo toll (*Tomado de: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326(4):242-250*).

Vía de señalización de los TLRs

Los receptores tipo toll o toll-like receptors (TLRs) son receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) de microorganismos o patrones moleculares asociados a peligro (DAMP) de tejido dañado (28).

Hasta la fecha, se han identificado trece TLRs en mamíferos, 10 en humanos y 12 en ratones. Los TLR se expresan en células

inmunitarias innatas, como células dendríticas (DC) y macrófagos, así como en células no inmunitarias, como células de fibroblastos y células epiteliales. Los TLR se clasifican en gran medida en dos subfamilias según su localización, los TLR de la superficie celular y los TLR intracelulares. Los TLR de superficie celular incluyen los TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 y TLR10, mientras que los TLR intracelulares, se localizan en endosomas, lisosomas o endolisosomas, e incluyen los TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, TLR11, TLR12 y TLR13 (29). Los TLR de la superficie celular reconocen principalmente componentes de la membrana microbiana, como lípidos, lipoproteínas y proteínas. Mientras que los TLR intracelulares reconocen los ácidos nucleicos derivados de bacterias y virus, así como ácidos nucleicos propios en enfermedades como la autoinmunidad (30).

Los TLRs son glicoproteínas transmembrana tipo I, que comprenden un dominio extracelular, uno transmembrana y uno intracelular. El dominio extracelular, amino terminal, caracterizado por la presencia de motivos de 24 aminoácidos, denominados repeticiones ricas en leucina (LRR, por sus siglas en inglés Leucine-Rich Repeat), tiene la capacidad de unir al ligando, siendo el responsable del reconocimiento de los diferentes PAMP o DAMP (31). El dominio transmembrana, está formado por un alfa-hélice única, rica en aminoácidos glicina y alanina, y el dominio intracelular, carboxilo-terminal, contiene un dominio citoplasmático globular denominado TIR (receptor Toll/IL-1), el cual originalmente se identificó como parte del receptor IL-1 (Figura 10). Estos dominios TIR, son los encargados de formar un andamiaje de proteínas citoplasmáticas involucradas en la transducción de la señal, que finalmente desencadena los efectos fisiológicos de la respuesta celular (32).

Los TLR suelen funcionar como dímeros para la detección de los patrones moleculares, formando complejos mixtos (heterodímeros) u homodímeros (33). Por otra parte, los TLR individuales reclutan de forma diferencial a miembros de un conjunto de adaptadores que contienen dominios Toll / IL-1 (TIR). Se han identificado cinco adaptadores que contienen dominios TIR: el factor de diferenciación

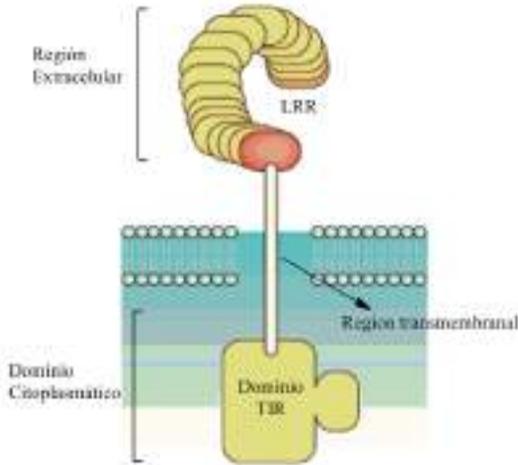


Figura 10. Representación esquemática del receptor tipo Toll. Se muestra los tres dominios del TLR: extracelular (ectodominio), transmembrana y citoplasmático (Tomado de: *Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA. 2003;290(7):898-904*).

mieloide 88 (Myd88), la proteína adaptadora igual a Myd88, la proteína adaptadora que contiene el dominio TIR inductor de interferón- β (TRIF), la proteína adaptadora relacionada con TRIF (TRAM) y la proteína que contiene el motivo estéril alfa y armadillo. Basado en los adaptadores específicos reclutados por TLR, la señalización TLR se puede dividir en dos vías generales, a saber, las vías dependientes de Myd88 e independientes de Myd88. A excepción de TLR3, todos los TLR interactúan con la proteína adaptadora Myd88. TLR3 usa TRIF como proteína adaptadora, que pertenece a las vías independientes de Myd88, mientras que TLR4 desencadena tanto las vías dependientes de Myd88 como las independientes de Myd88. Estas vías de señalización activan numerosos factores de transcripción, como el factor nuclear- κ B

(NF- κ B) y factores reguladores de interferón (IRF) y posteriormente inducir la producción de citoquinas proinflamatorias e interferón (IFN), respectivamente (9)

La vía dependiente de Myd88 se inicia a través de Myd88 después de la activación de TLR. Posteriormente, el dominio de muerte de Myd88 recluta la quinasa 4 asociada al receptor de IL-1 (IRAK4) y activa a uno de los otros miembros de la familia IRAK, es decir, IRAK1 o IRAK2. Luego, los IRAK se disocian del complejo Myd88- IRAK y activan el factor 6 asociado al receptor (TRAF6), que interactúa con la quinasa 1 activada por el factor de crecimiento transformante β (TAK1). TAK1 luego activa el complejo inhibidor de κ B (I κ B) quinasa α (IKK α)/IKK β /IKK γ e induce la fosforilación de I κ B. I κ B fosforilado se disocia del complejo y activa el factor de transcripción NF- κ B. El NF- κ B activado se traslada al núcleo e induce la expresión de diversas citoquinas proinflamatorias. Además, de la activación del complejo IKK, TAK1 puede activar la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), incluida la vía de la quinasa regulada por señal extracelular, la vía quinasa N-terminal c-Jun y la vía p38. La vía de señalización MAPK puede activar la proteína activadora del factor de transcripción-1 (AP-1). La activación de NF- κ B y AP-1 contribuye a la expresión de citoquinas proinflamatorias, como IL-6, IL-1 y TNF α (Figura 11) (9).

Señalización TLR en insuficiencia cardíaca

La activación de la señalización de TLR en el corazón confiere beneficios a corto plazo cuando se activa de forma aguda, pero los efectos beneficiosos de la señalización de TLR se pierden en el entorno crónico, donde el daño tisular continuo puede conducir a una señalización de TLR sostenida que es suficiente para provocar un fenotipo de insuficiencia cardíaca (34). Los TLR se expresan en varios tipos de células cardíacas, incluidas las células endoteliales, las células del músculo liso y los cardiomiocitos. Los niveles de expresión relativa de los ARNm de TLR en el corazón humano siguen el orden TLR4> TLR2>TLR3> TLR5> TLR1> TLR6> TLR7> TLR8> TLR9> TLR10 (35). Estos TLR no solo

presentan diferentes niveles de expresión, también realizan diferentes funciones en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca. En la Figura 11 se muestra la activación de los TLR por PAMP y DAMP en células cardíacas durante la insuficiencia cardíaca.

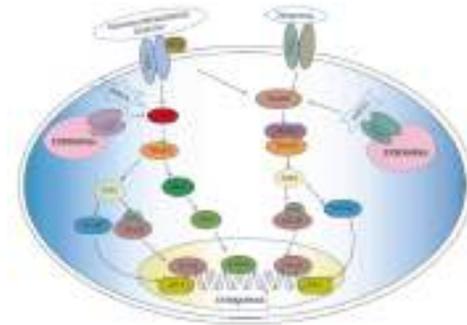


Figura 11. Activación de TLR por PAMP y DAMP en células cardíacas durante la insuficiencia cardíaca. Las células cardíacas expresan una variedad de TLR, principalmente TLR2, TLR3, TLR4 y TLR9. En la insuficiencia cardíaca, están involucradas moléculas DAMP y PAMP, que incluyen endotoxina, HSP60, HMGB1 (proteínas de alta movilidad), ROS (especies reactivas de oxígeno), TNC (tenascina C), lipoproteínas, ARN de virus y mtDNA (ADN mitocondrial). Las lipoproteínas activan TLR2. Endotoxina, HSP60, HMGB1, ROS y TNC activan TLR4. El dsRNA (ARN de doble cadena) puede ser reconocido por TLR3 y TLR9 puede reconocer el mtDNA para inducir respuestas inmunitarias. Existen dos vías para la señalización de TLR, incluidas las vías de señalización dependientes de Myd88 y las independientes de Myd88. TLR2 y TLR9 utilizan la vía dependiente de Myd88. TLR3 utiliza la vía independiente de Myd88. TLR4 emplea tanto la vía dependiente e independiente de Myd88. Estas vías de señalización dan como resultado la expresión de citoquinas. La inflamación induce la lesión celular y la muerte, lo que resulta en disfunción cardíaca y progresión de la insuficiencia cardíaca. (Tomado de: 'Yu L, Feng Z. *The Role of Toll-Like Receptor Signaling in the Progression of Heart Failure. Mediators of Inflammation*. 2018:1-11).

TLR en insuficiencia cardíaca

A continuación, se presentan los trabajos más relevantes que muestran el papel que juegan los receptores TLR2 y TLR4 en la inflamación del miocardio. Sin embargo, es importante resaltar que las vías de señalización que involucran a TLR3 y TLR9 median efectos inflamatorios que pueden exacerbar el daño cardíaco e influir en la progresión de la insuficiencia cardíaca (9).

TLR2

El TLR2 localizado en la superficie celular y junto con TLR1 o TLR6 reconoce una amplia variedad de PAMP, incluyendo las lipoproteínas, que poseen un papel inmunológico en la insuficiencia cardíaca crónica. TLR2 juega un papel central en la patogenia de diversos trastornos cardíacos, encontrándose sobre regulado en pacientes con insuficiencia cardíaca y en modelos experimentales de hipertensión y disfunción cardíaca inducida por doxorubicina reducida (36). Asimismo, en un modelo experimental, se demostró que el TLR2 expresado en miocitos cardíacos participaba en la respuesta de estas células al estrés oxidativo, que es un contribuyente importante en la patogénesis de la disfunción cardíaca (37). Adicionalmente, las células endoteliales vasculares expresan altas concentraciones de TLR2 y TLR4 tras la estimulación con citoquinas inflamatorias, lo que sugiere que estos receptores también podrían contribuir con la inflamación relacionada con las células endoteliales en insuficiencia cardíaca. Consecuentemente, una mayor expresión y señalización por TLR2 y TLR4 contribuye a la activación de la inmunidad innata en el miocardio lesionado, lo que indica que estos receptores podrían promover no sólo inflamación sistémica sino también del miocardio en la insuficiencia cardíaca. Finalmente, es importante subrayar que los TLR no solo responden a microorganismos, sino también a las moléculas liberadas, como proteínas de choque térmico y ROS, y células estresadas (Revisado en (38)).

La evaluación de la remodelación ventricular, después de un infarto de miocardio, en ratones knockout para el gen *tlr2* (TLR-2-KO), mostró

que los ratones TLR-2-KO tenían una mayor tasa de supervivencia y menos remodelado ventricular, asociado con menos cambios patológicos y una menor expresión de TGF- β 1 y mRNA de colágeno tipo 1. Estos resultados proporcionaron la evidencia directa de la participación de la vía de señalización mediada por TLR2 en la remodelación ventricular después de un infarto de miocardio. Asimismo, después del infarto de miocardio, los exámenes histológicos de los ratones TLR-2-KO demostraron que la fibrosis miocárdica estaba significativamente disminuida en el área sin infarto y las expresiones génicas de TGF- β 1 y colágeno tipo 1, responsables de la fibrosis cardíaca, eran menores en estos ratones con respecto a los ratones silvestres. Estos datos apoyan el concepto de que la modulación de la fibrosis miocárdica en el área sin infarto es uno de los posibles mecanismos de atenuación de la remodelación ventricular en ratones TLR-2-KO. Finalmente, en los ratones TLR-2-KO se observó la preservación de la función cardíaca, el aumento de la tasa de supervivencia y la atenuación de la fibrosis de miocardio después de un infarto de miocardio. En conclusión, este estudio demuestra la primera evidencia de que el remodelado ventricular, después de un infarto de miocardio, ocurre, al menos en parte, a través de la vía mediada por TLR2 (39).

Finalmente, un estudio realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca, después de un infarto de miocardio complicado, mostró que las concentraciones séricas de TLR2 soluble (sTLR2) estaban marcadamente reducidas en comparación con los controles sanos. Aunque las concentraciones de sTLR2 aumentaron durante el seguimiento, no alcanzaron concentraciones comparables a las observadas en individuos sanos. Por el contrario, en este mismo estudio, las concentraciones séricas de MBL (lectina unidora de manosa) estaban inicialmente normales en pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto de miocardio, pero, disminuyeron durante el seguimiento y las concentraciones bajas, medidas en la fase subaguda, se asociaron con una mayor incidencia de reinfarcto. Estos hallazgos sugieren que las concentraciones circulantes de MBL y sTLR2 pueden reflejar diferentes

aspectos de la respuesta de la inmunidad innata en la insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio (40).

TLR4

Todos los TLR humanos conocidos se han detectado en el corazón, sin embargo, los niveles de TLR4 son los más altos en comparación con otros TLR en el corazón. TLR4 juega un papel crítico en la inflamación del miocardio, incluida la miocarditis, infarto de miocardio, daño miocárdico por isquemia / reperfusión, insuficiencia cardíaca, enfermedades de la válvula aórtica, aterosclerosis e hipertensión. TLR4 se encuentra en la membrana plasmática, donde responde a sus ligandos y desencadena una serie de vías de señalización inflamatoria (9).

TLR4 es activado por lipopolisacáridos (LPS), con los cofactores, como el clúster de diferenciación 14 (CD14), el factor de diferenciación mieloide 2 (MD2) y la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP). Se ha descrito que la endotoxemia, es decir, altas concentraciones de endotoxinas o LPS en la sangre, contribuye al menos parcialmente en las manifestaciones inflamatorias de varias patologías heterogéneas, incluyendo la insuficiencia cardíaca y aterosclerosis. La endotoxina es un lipopolisacárido (LPS) constituyente de la membrana externa de la mayoría de las bacterias Gram negativas. Esta endotoxina se une al complejo TLR4-MD2-CD14 en varios tejidos, incluyendo las células del sistema inmunitario innato, el músculo liso y las células endoteliales de los vasos sanguíneos, incluidas las arterias coronarias. La entrada de LPS en la circulación sistémica conduce a la transcripción intracelular de varios mediadores inflamatorios y la inflamación subsiguiente se ha implicado en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y la consiguiente enfermedad de las arterias coronarias e insuficiencia cardíaca (41).

Ligandos endógenos, como la proteína de choque térmico (HSP), proteínas de alta movilidad (HMGB1), especies reactivas de oxígeno (ROS) y componentes de la matriz extracelular, pueden ser reconocidos por TLR4 y algunos de ellos están asociados con insuficiencia cardíaca. Las concentraciones de HSP60 se duplican

en la insuficiencia cardíaca en etapa terminal y su tráfico anormal a la superficie celular puede ser un desencadenante temprano de la pérdida de miocitos y la progresión de la insuficiencia cardíaca (42). Mientras que HMGB1 se ha establecido como un importante mediador de la inflamación del miocardio, asociado con la progresión de la insuficiencia cardíaca. Volz y colaboradores demostraron que la concentración plasmática de HMGB1 es incrementada en la insuficiencia cardíaca, correlacionándose con la gravedad de la enfermedad (43). Por otra parte, las especies reactiva de oxígeno (ROS) pueden modificar los componentes de la membrana plasmática y causar la liberación de factores que van a interactuar y activar TLR4, induciendo la apoptosis de los cardiomiocitos e insuficiencia cardíaca (9). Por último, están las tenascinas, que representan una familia de cuatro glucoproteínas multiméricas de matriz extracelular. En condiciones patológicas asociadas con inflamación y remodelado tisular extenso, tales como el infarto de miocardio, miocarditis y cardiomiopatía dilatada, la tenascina C (TNC) es sobre regulada. Además, la evidencia sugiere que la TNC puede promover la cicatrización de heridas al reclutar miofibroblastos cardíacos durante la reparación de tejidos. Sin embargo, también puede contribuir a la remodelación ventricular adversa, ya que puede sobre regular la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP) y provocar una degradación excesiva de la matriz extracelular. Esto, a su vez, podría debilitar la adhesión de los cardiomiocitos a la matriz extracelular, lo que provocaría el deslizamiento de los cardiomiocitos, la dilatación del ventrículo izquierdo y la reducción de la función contráctil. Finalmente, la TNC sobre regula la expresión de IL-6 en miofibroblastos cardíaco humano *vía* TLR4, contribuyendo al empeoramiento y progresión de la insuficiencia cardíaca (44).

A largo plazo, la expresión, la capacidad de unión al ligando y la función proinflamatoria de TLR4 se encuentran reguladas positivamente en los cardiomiocitos aislados del infarto de miocardio, promoviendo la inflamación y exacerbando la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, TLR4 no solo se expresa en cardiomiocitos, también es expresado en monocitos activados y su expresión aumenta sustancialmente en respuesta a los

DAMP. Similar a TLR2, TLR4 se expresa a concentraciones elevadas en células endoteliales vasculares sugiriendo que estos receptores podrían contribuir con la inflamación relacionada con las células endoteliales en insuficiencia cardíaca (Revisado en (45)).

Dado que la monocitosis periférica puede afectar el desarrollo de insuficiencia cardíaca después de un infarto agudo de miocardio, Satoh y colaboradores analizaron la expresión de TLR4 en monocitos aislados de pacientes con infarto (día 1 y 14 después del inicio del mismo). El análisis mostró: altas concentraciones de TLR4 basal en monocitos, las cuales se mantuvieron en el tiempo, y una expresión incrementada de TLR4 en los pacientes infartados con insuficiencia cardíaca con respecto aquellos pacientes infartados sin insuficiencia cardíaca, sugiriendo que la activación de la señalización vía TLR4 pudiese desempeñar un papel importante en la progresión de la insuficiencia cardíaca después de un infarto agudo de miocardio, al relacionarse con la secreción de citoquinas proinflamatorias (46). Otro estudio mostró que los pacientes que requirieron soporte de implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda manifestaron evidencia de activación del sistema inmunológico innato, indicado por un aumento en la molécula efectora clave TLR4 asociada con un patrón específico de expresión de citoquinas en el miocardio (47).

Considerando que la isquemia miocárdica y la lesión tisular inducida por reperfusión implican una fuerte respuesta inflamatoria y que TLR4 se expresa en el corazón y la vasculatura, Oyama y colaboradores evaluaron el papel de TLR4 en el infarto de miocardio y la inflamación en un modelo múrdo de lesión por isquemia-reperfusión. El análisis mostró que los ratones deficientes en TLR4 sufrían infartos más pequeños y presentaban una menor inflamación después de la lesión por isquemia-reperfusión del miocardio, sugiriendo que, además, de su papel en la respuesta inmunitaria innata, TLR4 cumple un papel proinflamatorio en la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica múrda (48).

Por otra parte, en un modelo múrdo se demostró que la inhibición de TLR4 *in situ* reducía significativamente la lesión por isquemia-reperfusión y los marcadores de inflamación (49).

Los hallazgos muestran que los TLR2 y TLR4 están asociados con efectos inflamatorios deletéreos que exacerbaban el daño cardíaco. Teniendo en cuenta el papel patológico de los TLR, los inhibidores dirigidos a la señalización de TLR podrían ser beneficiosos en el tratamiento y reduciría la progresión de la insuficiencia cardíaca. En general, la inhibición de los TLR se puede lograr mediante dos estrategias principales: 1) bloquear la unión de los ligandos al receptor; 2) interfiriendo las vías de señalización intracelular para detener la transducción de la señal. Por consiguiente, se han desarrollado varios agentes terapéuticos para inhibir la señalización de TLR para controlar la inflamación excesiva. Por ejemplo, se han diseñado anticuerpos para inhibir la señalización mediada por TLR2, siendo T2.5 uno de los anticuerpos anti-TLR2 con potencial terapéutico. Además, se encontró que T2.5 previene la fibrosis cardíaca inducida por angiotensina II mediante la supresión del reclutamiento de macrófagos e inflamación en el corazón. Otro avance prometedor es OPN-305, que es el primer anticuerpo monoclonal IgG4 específico de TLR2 completamente humanizado. Los estudios preclínicos han demostrado la potencia de este compuesto para bloquear la producción de citocinas proinflamatorias mediada por TLR2 *in vitro* y en modelos animales de lesión por isquemia-reperfusión (50).

El bloqueo farmacológico de TLR4 por diferentes moléculas ha sido demostrado experimentalmente. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II y las estatinas se encuentran entre los fármacos desarrollados inicialmente con actividad inhibidora sobre la señalización de TLR2 y TLR4. Por ejemplo, el valsartán puede disminuir la liberación de citoquinas proinflamatorias y el tamaño del infarto al inhibir la señalización de TLR4, mientras que candesartán puede suprimir la activación de TLR2 y TLR4 inducida por Pam3CSK4 y LPS, respectivamente. Las estatinas, también conocidas como inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, son una clase de fármacos reductores de lípidos. Entre la familia de las estatinas, fluvastatina, simvastatina, y atorvastatina, han mostrado una potente actividad inhibidora sobre TLR4 y las vías

inflamatorias subsiguientes para reducir la inflamación en los sistemas vasculares (50).

Un grupo especial de antagonistas de TLR es el análogo del lípido A, que se dirige específicamente a TLR4. El lípido A es un componente lipídico de LPS que contribuye a la toxicidad de la molécula de endotoxina. Debido a que la estructura del lípido A está altamente conservada en endotoxinas, se convierte en una diana terapéutica atractiva para regular la señalización de TLR4 (51). La inhibición de TLR4 con el lípido sintético, eritoran, puede atenuar la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica y el desarrollo de hipertrofia (9).

Aunque se han realizado esfuerzos importantes para desarrollar diferentes tipos de nuevos inhibidores / antagonistas de TLR, solo un número limitado de ellos se ha sometido a ensayos clínicos y ninguno ha sido aprobado para usos clínicos hasta la fecha. Sin embargo, estos hallazgos y los estudios continuos de la inhibición de TLR destacan la regulación farmacológica de la señalización de TLR, especialmente en múltiples vías de TLR, como una estrategia terapéutica, prometedora en el futuro, para diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes (50).

Polimorfismos genéticos asociados a los TLR

Los genes son las unidades de almacenamiento de la información genética, son segmentos o secuencias de ADN (ácido desoxirribonucleico) que codifican un producto específico (proteína). Las secuencias de ADN pueden sufrir alteraciones, que pueden abarcar grandes reorganizaciones cromosómicas, así como duplicaciones o deleciones de fragmentos y hasta de cromosomas enteros. Sin embargo, las modificaciones más frecuentes son llevadas a cabo en uno o en pocos nucleótidos. Los cambios en el ADN son llamados mutaciones, que pueden tener efectos deletéreos y causar enfermedades, o dar lugar a lo que se conoce como polimorfismos, los cuales proveen variación alélica entre individuos y diversidad de la misma especie. Un polimorfismo es considerado como tal cuando la frecuencia de uno de sus alelos en la población es superior al 1 %. Hay varios tipos de polimorfismos (inserciones, deleciones, cambios en el número de secuencias repetidas),

pero los más frecuentes son los SNP (polimorfismos de un solo nucleótido). Los SNP son causados por la sustitución de una base por otra y dan lugar a dos variantes o alelos. Estos alelos se clasifican en alelo principal o “silvestre” y alelo raro o “mutado”, clasificación basada en la frecuencia observada en las poblaciones. Debido a que los humanos son diploides, un individuo puede tener uno de tres genotipos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto, u homocigoto para el alelo menos frecuente. Los SNP pueden estar presentes en regiones codificantes y provocar un cambio en un aminoácido, este tipo de SNP se conoce como “no sinónimos” y en vista de que este tipo de SNP afecta directamente la función de la proteína, muchos investigadores han centrado su atención en estudios de asociación genética en este tipo de variaciones. De igual manera, existen variaciones funcionales que están localizadas en la región promotora del gen, influenciando la actividad transcripcional del gen (modulando la unión de factores de transcripción), en intrones (modulando la estabilidad de la proteína), en sitios de “*splicing*” (sitios donde ocurre la eliminación de intrones y unión de exones) o en regiones intragénicas. Otro tipo de SNP son los llamados “sinónimos” (o silenciosos), los cuales no alteran la proteína codificada por el gen, sin embargo, se ha descrito que algunos de estos polimorfismos pueden tener consecuencias funcionales por algún tipo de mecanismo aún desconocido (52).

El gen *TLR2* humano está ubicado en el cromosoma 4q31.3 y está constituido por dos exones no codificantes, seguidos de un tercer exón codificante. Un total de 342 polimorfismos han sido identificados en el gen humano *TLR2* los cuales permanecen disponibles en todos los bancos genómicos desde el 2011. Uno de los SNP más estudiados en el gen *TLR2* es 2258G> A (rs5743708). Este SNP provoca la sustitución del aminoácido arginina (Arg) por glutamina (Gln) en el extremo C-terminal del *TLR2* en la posición 753. Otra variante, en este gen es la 2112C>A (rs5743704). Este SNP provoca la sustitución del aminoácido prolina (Pro) por histidina (His) en la posición 631.

En el Cuadro 2 se muestran los principales estudios de asociación entre los polimorfismos del gen *TLR2* y enfermedad coronaria.

Cuadro 2. Principales estudios de asociación entre los polimorfismos del gen TLR2 y enfermedad coronaria

Polimorfismo TLR2	Población. Tamaño de la muestra	Asociación	Referencia
Arg753Gln Arg677Trp	Turca 300 pacientes con EAC	El genotipo Arg/Arg de la variante TLR2-Arg753Gln confiere protección al desarrollo de EAC	Guven M, et al. 2014. (53)
Arg753Gln	Hunan Han 180 individuos sanos 167 pacientes con EAC	No asociado	Li S, et al. 2017. (54)
rs3804099	Rusa 292 pacientes con EAC	Genotipo C/C asociado con aterosclerosis coronaria severa	Kutikhin AG, et al. 2016. (55)
Arg677Trp Arg753Gln	China Han	No asociación con EAC	Liu F, et al. 2012. (56)
Arg677Trp Arg753Gln	Palermo (Italia) 136 pacientes con IAM	No asociación con IAM	Balistreri CR, et al; 2008. (57)
SNP1350T/C	Croatas 120 pacientes con IAM 120 controles	Asociación entre el polimorfismo 1350T/C y protección a desarrollar IAM e hipertensión arterial	Džumhur A, et al; 2012. (58)

EAC: Enfermedad arterial coronaria, IAM: infarto agudo de miocardio.

El gen que codifica para el receptor TLR4 se encuentra localizado en el cromosoma 9 (9q32-q33). Este gen está compuesto por 3 exones y dos intrones. En el tercer exón se han hallado dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) no sinónimos, Asp299Gly (+896 A/G; rs4986790) y Thr399Ile (+1196 C/T; rs4986791), que pueden ser cosegregados. En el Cuadro 3 se muestran los principales estudios de asociación entre los polimorfismos del gen *TLR4* y enfermedad coronaria.

HIPÓTESIS

Sí los TLR2 y TLR4 expresados en el corazón humano participan en la respuesta inflamatoria en dicho órgano y los polimorfismos en los genes codificantes de estos receptores afectan su estructura y/o función, entonces algunas variantes polimórficas funcionales en los genes *TLR2* y *TLR4* pudiesen ocasionar una respuesta inflamatoria exacerbada y deletérea en los pacientes que sufren síndrome coronario agudo y constituir marcadores de susceptibilidad y/o severidad de la cardiopatía isquémica. Considerando que la enfermedad arterial coronaria es un desorden cardiovascular complejo y multifactorial, causado por la interacción de factores de riesgo, factores genéticos y ambientales, y que Venezuela exhibe una de las tasas de mortalidad prematura por infarto de miocardio más altas de la región, plantemos las siguientes interrogantes:

¿Los polimorfismos de los genes *TLR2* y *TLR4* conferirán susceptibilidad y/o protección a desarrollar cardiopatía isquémica?

¿Los polimorfismos de los genes *TLR2* y *TLR4* estarán correlacionados con los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV)?

¿Los polimorfismos de los genes *TLR2* y *TLR4* estarán correlacionados con la severidad de la enfermedad arterial coronaria?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre la cardiopatía isquémica y la variabilidad de los genes de receptores tipo Toll (*TLR2* y *TLR4*) en pacientes con síndrome coronario agudo.

Cuadro 3. Principales estudios de asociación entre los polimorfismos del gen TLR4 y enfermedad coronaria

Polimorfismo TLR4	Población. Tamaño de la muestra	Asociación	Referencia
Asp299Gly Thr399Ile	Hunan Han 180 controles 167 casos de EAC	Asociación entre el Thr399Ile y EAC	Li S, et al. 2017 (54).
Asp299Gly Thr399Ile	China Han	No asociación con EAC	Liu F, et al. 2012 (56).
Asp299Gly	Croatas 120 casos de IAM 120 controles	No asociación con IAM	Džumhur A, et al; 2012 (58).
Asp299Gly	Metaanálisis 8 299 casos de IAM 6 849 controles	No asociado con IM	Yin YW, et al; 2014 (59).
Asp299Gly	Estadounidenses 695 casos de IM o ACV 695 controles	Asociación con el riesgo de IM	Zee RY, et al; 2005.60
Asp299Gly	Metaanálisis 1 178 casos de EAC	Asociación con menor riesgo de IM	Holloway JW, et al. 2005.61
Asp299Gly	Estadounidense 1 894 casos sin IAM con angiografía	Asociación con menor riesgo de EAC angiográfica	Kolek MJ, et al. 2004. 62

Continuación en pág. 81...

...continuación del Cuadro 3. Principales estudios de asociación entre los polimorfismos del gen TLR4 y enfermedad coronaria

Polimorfismo TLR4	Población. Tamaño de la muestra	Asociación	Referencia
Asp299Gly Thr399Ile	Alemana 3 657 casos de IM 1 211 controles	No asociación	Koch W, et al. 2006. 63
Asp299Gly	Finlandesa 657 hombres	Menor riesgo de estenosis coronaria pero no con IM	Hernesniemi J, et al. 2006 (64).
Asp299Gly	Metaanálisis: 10 258 casos de EAC 5 891 controles	No asociación	Chen R, et al; 2015 (65).
Asp299Gly	Alemana 2 679 casos de EAC	Asociación con HTA en pacientes con EAC	Schneider S, et al. 2015 (66).
Asp299Gly Thr399Ile	13 927 casos de EAC	Asociación de Thr399Ile con menor riesgo de EAC	Sheng J, Xu J.; 2019 (67)-

EAC: Enfermedad arterial coronaria, IAM/IM: infarto de miocardio, HTA: hipertensión arterial, ACV: Accidente cerebrovascular.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

1. Determinar la distribución de frecuencias de los polimorfismos Pro631His (rs5743704) y Arg753Gln (rs5743708) del gen *TLR2* en individuos aparentemente sanos y pacientes con cardiopatía isquémica.
2. Determinar la distribución de frecuencias de los polimorfismos Arg299Gly (rs4986790) y Thr399Ile (4986791) del gen *TLR4* en individuos aparentemente sanos y pacientes con cardiopatía isquémica.
3. Establecer la asociación entre los alelos, genotipos y/o haplotipos de los polimorfismos del gen *TLR2* y del gen *TLR4* con cardiopatía isquémica.
4. Correlacionar los polimorfismos del gen *TLR2* y *TLR4* con la presencia de factores de riesgos asociados a cardiopatía isquémica y severidad de enfermedad arterial coronaria.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Estudio descriptivo, de tipo transversal o de prevalencia, de asociación (casos-controles) y correlacional, para determinar el grado de relación que pueda existir entre dos o más variables.

Población de estudio

El estudio incluyó 209 individuos venezolanos, no relacionados, clasificados en dos grupos.

Pacientes (n=75). Individuos con diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM), determinado por hallazgos clínicos, paraclínicos y electrocardiográfico, quienes acudieron a la Unidad de Cuidados Coronarios/Consulta externa del Hospital Central del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales “Dr. Miguel Pérez Carreño”. El diagnóstico de IAM estuvo enmarcado dentro del documento consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología (68).

Controles (n=134). Individuos aparentemente sanos con o sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

En ambos grupos se excluyeron aquellos individuos con antecedentes de enfermedades hepáticas, autoinmunitarias, neoplásicas o IAM secundario a otras causas. Todos los individuos participantes firmaron un consentimiento aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Central de Instituto Venezolano de los Seguros Sociales “Dr. Miguel Pérez Carreño”

Cabe destacar que no se incluye en este trabajo registro sobre la evolución clínica a mediano y largo plazo de los pacientes participantes en el mismo.

Determinación de presencia y severidad de enfermedad arterial coronaria

En la Unidad de Cuidados Coronarios/Consulta Externa del Hospital Central del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales “Dr. Miguel Pérez Carreño”, a los 75 pacientes se les realizó la angiografía coronaria diagnóstica, mediante un abordaje femoral o radial. La técnica está determinada por la accesibilidad vascular del paciente y preferencia del operador. Todas las angiografías se filmaron a 15 cuadros/syCine, se almacenaron en el momento de la adquisición en formato DICOM.

Para la evaluación de la severidad de la enfermedad arterial coronaria (EAC), se utilizó la definición establecida por American College of Cardiology (ACC), donde la severidad de la lesión, según la obstrucción visual del lumen, se clasificó como Leve: < 50 %, Moderada: 50 %-69 % y Severa: ≥ 70 %, considerándose enfermedad arterial coronaria obstructiva significativa lesiones mayores o iguales a 70 %. Las lesiones significativas se categorizaron en lesiones tipo A, B y C. Esta definición se utilizó para el circuito izquierdo (arteria descendiente anterior, arteria circunfleja) y derecho (arteria coronaria derecha), con excepción del tronco principal izquierdo, para el cual, la enfermedad está presente cuando hay un compromiso de ≥ 50 % del diámetro del vaso (69).

Clasificación clínica de los pacientes

Basado en el electrocardiograma (ECG) de ingreso, los pacientes con SCA se clasificaron clínicamente en pacientes:

1. Sin elevación del segmento ST (SCA-SEST)
2. Con elevación del segmento ST (SCA-CEST).

Con los resultados de la angiografía coronaria los pacientes fueron clasificados en dos grupos:

1. Con enfermedad arterial coronaria obstructiva significativa (EACOS). Pacientes con lesiones significativas de arterias coronarias epicárdicas y estenosis coronaria $\geq 50\%$
2. Con enfermedad arterial coronaria obstructiva no significativa (EACONS). Pacientes sin estenosis de la arteria coronaria en cualquier arteria relacionada con el infarto. Esto incluye tanto a pacientes con arterias coronarias normales (sin estenosis $> 30\%$) o ateromatosis coronaria leve (estenosis $> 30\%$, pero $< 50\%$)

Recolección y procesamiento de las muestras.

Se extrajo por punción venosa 5 mL de sangre total a los individuos participantes, utilizando EDTA- Na^2 como anti-coagulante. Las muestras fueron almacenadas en condiciones apropiadas en el Hospital Central del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales “Dr. Miguel Pérez Carreño” y posteriormente trasladadas al Centro de Medicina Experimental, del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) para la extracción del ADN genómico.

Extracción de ADN genómico por el método de Bunce

El ADN genómico fue extraído de las células blancas de sangre venosa utilizando el protocolo de Bunce (70).

El procedimiento de extracción se describe a continuación: la muestra de sangre periférica con anticoagulante se centrifugó por 10 minutos a 1 000 g para obtener los leucocitos (capa blanca), estos fueron lavados con 10 mL de buffer de lisis de células rojas (RCLB: Red Cell Lysing Buffer). Posteriormente, se centrifugó por 10 minutos

a 1 000 g, se descartó el sobrenadante y se repitió el lavado con RCLB hasta que el precipitado de leucocitos quedó blanco. Luego se añadió al precipitado de leucocitos 3 mL de buffer de lisis nuclear (NLB: Nuclear Lysing Buffer) y se dejó incubando en baño a 56°C por dos horas o hasta que se disolvió el precipitado. Una vez disuelto, se añadió 1 mL de cloruro de sodio (NaCl 5,25 M), se agitó en vórtex y añadió 2 mL de cloroformo, se agitó nuevamente hasta formar una solución lechosa. Posteriormente, se centrifugó por 20 minutos a 1 000 g. Luego con una pipeta de polipropileno se aspiró la fase acuosa, que contiene el ADN, y se transfirió a un tubo de polipropileno de 50 mL. A la fase acuosa se le añadió 2 volúmenes de etanol 95 % frío y se incubó hasta que el ADN precipitó. Finalmente, se capturó la malla de ADN con una pipeta de polipropileno y se transfirió a un tubo de 1,5 mL estéril. El ADN se lavó con etanol 70 % y, finalmente, se resuspendió en buffer TE 1X (10 mM Tris-HCl, 1mM EDTA-Na²).

Ajuste de concentración del ADN genómico

La concentración de ADN se determinó por lectura de la densidad óptica (DO), midiendo la absorbancia a 260 nm y a 280 nm de cada muestra (2 µL). Para ello, se utilizó un espectrofotómetro de microvolumen (NanoDrop™ 2000). La concentración del ADN (µg/mL) se determinó a través de la siguiente fórmula:

$$[\text{ADN}] \text{ doble cadena} = 50 \text{ mg/mL (Factor constante)} \times \text{DO } 260 \text{ nm} \\ 1 \text{ DO } 260 \text{ nm} = 50 \text{ mg de ADN/mL}$$

Se calculó el índice = DO260 nm/DO280 nm (este debe ser mayor de 1,7), para determinar el grado de pureza del ADN extraído.

Evaluación de la calidad e integridad del ADN

La calidad del ADN genómico se verificó mediante electroforesis en gel de agarosa al 0,7 % en TBE 1X (0,5 M Tris-HCL, 0,6 M ácido bórico, 10 mM EDTA-Na², pH=8,2) utilizando bromuro de etidio como colorante, a una concentración de 0,5 µg/mL, para su posterior visualización en un sistema de foto documentación (BioRad. ChemiDoc® XRS). En cada pozo del gel se colocó 5 µL de ADN

con 2 μL de buffer de carga y se utilizó como control 5 μL del ADN del Fago Lambda (λ) sin digerir, a una concentración de 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Promega). Las corridas electroforéticas se realizaron a 100 voltios durante 30 minutos.

Análisis del polimorfismo

Para el análisis del polimorfismo genético se utilizó la técnica PCR-SSP (Reacción en Cadena de la Polimerasa-Iniciadores de Secuencias Específicas), que permite identificar el polimorfismo directamente, utilizando iniciadores específicos durante el proceso de PCR ⁽⁷¹⁾. Después del proceso de PCR, los fragmentos de ADN amplificados se separan mediante electroforesis en geles de agarosa, previamente teñidos con bromuro de etidio. La interpretación de los resultados de la PCR-SSP se basa en la presencia o ausencia de un fragmento específico de ADN. Dado que la amplificación durante la reacción de PCR puede ser adversamente afectada por diversos factores (errores de pipeteo, calidad deficiente del ADN, presencia de inhibidores, etc.), es incluido un par de iniciadores que amplifican un control interno. Este par de iniciadores amplifican una región conservada de un gen constitutivo, que está presente en todas las muestras de ADN humano y se utiliza para verificar la integridad de la reacción de PCR. En presencia de una banda positiva de tipificación (amplificación específica de un alelo), el producto del par de iniciadores del control interno puede estar débil o ausente debido a las diferencias en concentración y a las temperaturas de fusión entre los pares de iniciadores específicos y el par de iniciadores del control interno.

Determinación del polimorfismo rs5743704 (Pro631His) del gen *TLR2*

La variante Pro631His (rs5743704) del gen *TLR2* se determinó utilizando los iniciadores y el protocolo descrito por Smit LAM y col., 2007 ⁽⁷²⁾ (Cuadro 4).

Se prepararon dos mezclas de reacción, una con los iniciadores para el alelo G y la otra con los iniciadores para el alelo T. Cada

mezcla de reacción, de 10 µL cada una, se preparó con los siguientes reactivos: 5,82 µL de agua destilada, 1 µL de PCR buffer (1X), 0,4 µL de los iniciadores *TLR2* (0,4 pmol/ µL), 0,1 µL de los iniciadores internos *ABO* (0,1 pmol/ µL), 0,2 µL de Tris-HCl-NH₄ (0,4 mM), 0,5 µL de KCl (2,5 mM), 0,2 µL de dNTPs (0,2 mM), 0,2 µL MgCl (1

Cuadro 4. Secuencias de los iniciadores utilizados para determinar el polimorfismo rs5743704 del gen *TLR2*

Variante Polimórfica	Iniciadores	Secuencia (5'-3')	Tamaño
rs5743704 (Pro631His)	Alelo G (Pro631)	CTGCTGGGAGCTTTCCCTGG	267 pb
	Alelo T (His631)	CTGCTGGGAGCTTTCCCTGT	
ABO	Iniciador común	AGCAAGCACTGGCCAAAGTCT	419 pb
	Sentido	GCTGGAGGTGGGGCCTAC	
	Antisentido	ACGAATTCTACTTGTTTCAGGTGGCTCTCGTC	

mM), 0,08 μL de enzima Taq polimerasa (0,02 U/ μL), 1 μL de ADN genómico (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Se incluyó un control negativo (mezcla de reacción sin ADN) para descartar contaminación. Se utilizaron las siguientes condiciones de amplificación: 96°C por 1 minuto, seguido por 4 ciclos: desnaturalización 96°C por 25 segundos, hibridación a 70°C por 45 segundos y 75°C por 25 segundos, seguido por 20 ciclos con las siguientes características: desnaturalización 96°C por 25 segundos, hibridación 65°C por 50 segundos y extensión a 72°C por 30 segundos, seguido por 3 ciclos: desnaturalización 6°C por 30 segundos, hibridación 55°C por 60 segundos y extensión a 72°C por 90 segundos. Culminado el número de ciclos señalados, la etapa de extensión final se realizó a 72 °C por 10 minutos. El producto de PCR se verificó en geles de agarosa al 1,5 % (Sigma) teñidos con bromuro de etidio (0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$). La corrida se realizó a 100 voltios por 30 minutos, utilizando como referencia un marcador de tamaño molecular de 100 pares de bases (Axygen).

Determinación del polimorfismo rs5743708 (Arg753Gln) del gen *TLR2*

La variante Arg753Gln (rs5743708) del *TLR2* se determinó utilizando los iniciadores y el protocolo descrito por Smit LAM y col., 2007 ⁽⁷²⁾ (Cuadro 5).

Se prepararon dos mezclas de reacción, una con los iniciadores para el alelo T y la otra con los iniciadores para el alelo C. Cada mezcla de reacción, de 10 μL cada una, se preparó con los siguientes reactivos: 5,82 μL de agua destilada, 1 μL de PCR buffer (1X), 0,4 μL de los iniciadores *TLR2* (0,4 pmol/ μL), 0,1 μL de los iniciadores internos *HLA-DR* (0,1 pmol/ μL), 0,2 μL de Tris-HCl-NH₄ (0,4 mM), 0,5 μL de KCl (2,5 mM), 0,2 μL de dNTPs (0,2 mM), 0,2 μL MgCl (1 mM), 0,08 μL de enzima Taq polimerasa (0,02 U/ μL), 1 μL de ADN genómico (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Se incluyó un control negativo (mezcla de reacción sin ADN) para descartar contaminación. Se utilizaron las siguientes condiciones de amplificación: 96°C por 1 minuto, seguido por 4 ciclos: desnaturalización 96°C por 25 segundos, hibridación

Cuadro 5. Secuencias de los iniciadores utilizados para determinar los polimorfismos rs5743708 del gen TLR2

<i>Variante Polimórfica</i>	<i>Iniciadores</i>	<i>Secuencia (5'-3')</i>	<i>Tamaño</i>
rs5743708 (Arg753Gln)	Alelo T (Arg753) Alelo C (Gln753) Iniciador común	AGGCTTGGTGTTCATTATCTTCT GGTCTTGGTGTTCATTATCTTCC ATGATGTGGGCCCTGGCTC	423 pb
HLA-DR	Sentido Antisentido	TGCCAAGTGGAGCACCCAA GCATCTTGCTCTGTGCAGAT	785 pb

a 70°C por 45 segundos y 75°C por 25 segundos, seguido por 20 ciclos con las siguientes características: desnaturalización 96°C por 25 segundos, hibridación 65°C por 50 segundos y extensión a 72°C por 30 segundos, seguido por 3 ciclos: desnaturalización 96°C por 30 segundos, hibridación 55°C por 60 segundos y extensión a 72°C por 90 segundos. Culminado el número de ciclos señalados, la etapa de extensión final se realizó a 72°C por 10 minutos. El producto de PCR se verificó en geles de agarosa al 1.5 % (Sigma) teñidos con bromuro de etidio (0,5 µg/mL). La corrida se realizó a 100 voltios por 30 minutos, utilizando como referencia un marcador de tamaño molecular de 100 pares de bases (Axygen).

Determinación del polimorfismo Arg299Gly (rs4986790) del gen *TLR4*

El polimorfismo Arg299Gly (rs4986790) del gen *TLR4* se determinó utilizando los iniciadores y el protocolo descrito por Tajik et al, 2010 (73) (Cuadro 6).

Se prepararon dos mezclas de reacción, una con los iniciadores para el alelo A y la otra con los iniciadores para el alelo G, esta mezcla consistió en: 1 µL de PCR buffer con amonio (1X), 0,4 µL de los iniciadores *TLR4* (0,4 µM c/u), 0,1 µL de los iniciadores *ABO* (0,1 µM c/u), 0,2 µL de Tris-HCl (0,4 mM), 0,5 µL de KCl (2,5 mM), 0,2 µL de dNTPs (0,2 mM), 0,5 µL MgCl₂ (2,5 mM), 0,1 µL de enzima Taq polimerasa (0,05 U/µL), 1 µL de ADN genómico (50-100 ng) y se completó con agua bidestilada hasta un volumen de reacción final de 10 µL. Se incluyó un control negativo (mezcla de reacción sin ADN) para descartar contaminación.

Las siguientes condiciones fueron utilizadas para la amplificación, 94°C por 2 minutos, seguido por 10 ciclos: desnaturalización 94°C por 10 segundos, hibridación a 65°C por 60 segundos, seguido por 20 ciclos con las siguientes características: desnaturalización 94°C por 10 segundos, hibridación 61°C por 50 segundos y extensión a 72°C por 30 segundos. El producto de la PCR se verificó en geles de agarosa al 1,5 % (Sigma) teñido con bromuro de etidio (0,5 µg/mL). La corrida

Cuadro 6. Secuencias de los iniciadores utilizados para determinar el polimorfismo rs4986790 del gen TLR4

Variante Polimórfica	Iniciadores	Secuencia (5'-3')	Tamaño
rs4986790 (Arg299Gly)	Alelo A (Asp299) Alelo G (Gly299) Iniciador común	TTAGACTACTACCCCGATGA CACTTTGAGAACAGCAACC TTAGACTACTACCCCGATGG	307 pb
ABO	Sentido Antisentido	GCTGGAGGTGCGGCCCTAC ACGAATTCTACTTGTTCAGGTGGCTCTCGTC	419 pb

se realizó a 100 voltios por 30 minutos, utilizando como referencia un marcador de tamaño molecular de 100 pares de bases (Axygen).

Determinación del polimorfismo Thr399Ile (rs4986791) del gen *TLR4*

El polimorfismo Thr399Ile (rs4986791) del gen *TLR4* se determinó utilizando los iniciadores y el protocolo descrito por Smit LAM y col., 2007 (72) (Cuadro 7).

Se prepararon dos mezclas de reacción, una con los iniciadores para el alelo C y la otra con los iniciadores para el alelo T, esta mezcla consistió en: 1 μ L de PCR buffer (1X), 0,4 μ L de los iniciadores *TLR4* (0,4 μ M c/u), 0,1 μ L de los iniciadores *HLA-DR* (0,1 μ M c/u), 0,2 μ L de Tris-HCl-NH₄ (0,4 mM), 0,5 μ L de KCl (2,5 mM), 0,2 μ L de dNTPs (0,2 mM), 0,2 μ L MgCl₂ (1 mM), 0,08 μ L de enzima Taq polimerasa (0,02 U/ μ L), 1 μ L de ADN genómico (50-100 ng) y se completó con agua bidestilada hasta un volumen de reacción final de 10 μ L. Se incluyó un control negativo (mezcla de reacción sin ADN) para descartar contaminación.

Las siguientes condiciones fueron utilizadas para la amplificación, 96°C por 1 minuto, seguido por 4 ciclos con las siguientes características: desnaturalización 96°C por 25 segundos, hibridación a 70°C por 45 segundos y 75°C por 25 segundos, seguido por 20 ciclos con las siguientes características: desnaturalización 96°C por 25 segundos, hibridación 65°C por 50 segundos y extensión a 72°C por 30 segundos, seguido por 3 ciclos con las siguientes características: desnaturalización 96°C por 30 segundos, hibridación 55°C por 60 segundos y extensión a 72°C por 90 segundos.

Luego de realizar el número de ciclos señalados, la etapa de extensión final se realizó a 72°C por 10 minutos. El producto de PCR de la variante Thr399Ile de *TLR4* se verificó en geles de agarosa al 1,5 % (Sigma) teñidos con bromuro de etidio (0,5 μ g/mL). La corrida se realizó a 100 voltios por 30 minutos, utilizando como referencia un marcador de tamaño molecular de 100 pares de bases (Axygen).

Cuadro 7. Secuencias de los iniciadores utilizados para determinar el polimorfismo Thr399Ile (rs4986791) del gen TLR4

Variante Polimórfica	Iniciadores	Secuencia (5' -3')	Tamaño
rs4986791 (Thr399Ile)	Alelo C (Thr399)	TCTCAAAGTGATTTTGGGACAAC	406 pb
	Alelo T (Ile399)	TTCTCAAAGTGATTTGGGACAAT	
	Iniciador común	GAGAGAGGTCCAGGAAGGTC	
HLA-DR	Sentido	TGCCAAAGTGGAGCACCCAA	785 pb
	Antisentido	GCATCTTGCTCTGTGCAGAT	

Análisis Estadístico

Las frecuencias alélicas y genotípicas fueron calculadas por conteo directo. Para determinar la posible susceptibilidad conferida por los polimorfismos *TLR* a desarrollar IAM, se calculó la fuerza de asociación mediante el *Odds Ratio* (OR), con el correspondiente intervalo de confianza (IC 95 %). La significancia estadística de las diferencias de frecuencias, entre el grupo de pacientes y controles, fueron consideradas cuando el valor de *p* fue menor a 0.05. El equilibrio de Hardy-Weinberg, los modelos de herencia fueron determinados utilizando la herramienta SNPStats (74). Las correlaciones entre la variabilidad de los polimorfismos estudiados, factores de riesgo cardiovascular tradicionales, ocurrencia, tipo y severidad del IAM y la severidad de la EAC se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS Statistic versión 20 (75).

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas de los pacientes con IAM e individuos aparentemente sanos

Las características demográficas de los pacientes e individuos aparentemente sanos (controles) se muestran en el Cuadro 8. De los 75 pacientes incluidos, 17,3 % eran mujeres y 82,7 % hombres, con un rango de edad comprendido entre 24 y 55 años y un promedio de 45,08 ± 7,03 años. Con respecto a los 134 controles, 56,0 % eran mujeres y 44,0 % hombres, con un rango de edad comprendido entre 30 y 83 años y un promedio de 51,92 ± 10,89 años. Cabe destacar que cuando se sometieron al análisis estadístico de asociación entre pacientes y controles se realizó la correspondientes ajustes para las variables edad y sexo entre pacientes y controles utilizando el correspondiente análisis de regresión logística.

Al establecer comparaciones de las frecuencias de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) entre ambos grupos, observamos una frecuencia significativamente incrementada de individuos masculinos (OR: 6,1; IC 95 %: 3,05-12,07; *p*: <0,00001), casos de hipertensión

Cuadro 8. Características demográficas y clínicas de los pacientes con IAM e individuos aparentemente sanos (controles)

Características	Pacientes con IAM (n=75)	Características	Controles (n=134)
Sexo		Sexo	
Femenino	17,3 (13)	Femenino	56,0 (75)
Masculino	82,7 (62)	Masculino	44,0 (59)
Rango de edad (años)	24-55	Rango de edad (años)	30-83
Edad promedio	45,08 ± 7,03	Edad promedio	51,92 ± 10,89
FRCV presentes		FRCV presentes	
HTA	57,3 (43)	HTA	27,6 (37)
DM	20,0 (15)	DM	14,9 (20)
Tabaquismo	53,3 (40)	Tabaquismo	41,0 (55)
Obesidad	16,0 (12)	Obesidad	26,9 (36)
Dislipidemia	14,7 (11)	Dislipidemia	25,4 (34)
Sedentarismo	82,7 (62)	Sedentarismo	24,6 (33)
Presentación clínica			
SCASEST	44,0 (33)		
SCACEST	54,7 (41)		

(OR: 3,1; IC 95 %: 1,72-5,68; p : 0,000078) y sedentarismo (OR: 12,6; IC 95 %: 6,12-25,82; p : <0,00001) así como tabaquismo el cual se encontró en el 53,3 % (n:40), en el grupo de pacientes versus los individuos aparentemente sanos. Con respecto a la presentación clínica del infarto, el 44,0 % (33) de los pacientes se clasificaron clínicamente en pacientes con SCASEST y 54,7 % (41) en pacientes con SCACEST.

Las frecuencias están expresadas en porcentajes y entre paréntesis se indica el número de individuos. DM: Diabetes mellitus, HTA: Hipertensión arterial, FRCV: Factores de riesgo cardiovascular, SCA: Síndrome coronario agudo, SEST: Sin elevación del segmento ST, CEST: Con elevación del segmento ST.

Características angiográficas de las arterias epicárdicas de los pacientes con IAM

Entre las características ecocardiográficas de los pacientes incluidos, se investigó la función sistólica del ventrículo izquierdo al momento del ingreso, estimándose levemente disminuida ($40,67 \% \pm 9,08$). Basados en la angiografía coronaria diagnóstica, se evidenció que el 96 % de los pacientes poseían enfermedad arterial coronaria obstructiva significativa de arterias epicárdicas (EACOS) y sólo 4 % de los pacientes presentaron enfermedad arterial coronaria obstructiva no significativa (EACONS).

El análisis de severidad de la EAC, definida de acuerdo al número de arterias coronarias involucradas, mostró que el 64 % de los pacientes tenían un vaso coronario principal afectado, 32 % dos vasos principales afectados y el 4 % tres vasos principales. La arteria afectada con mayor frecuencia, fue la arteria descendente anterior (ADA), seguida por la arteria coronaria derecha (ACD), la arteria circunfleja (ACx) y el tronco coronario izquierdo o tronco principal (TCI/TP) (Cuadro 9).

La frecuencia está expresada en porcentaje. Los valores mostrados entre paréntesis representan el número de individuos. EACOS: Enfermedad arterial coronaria obstructiva significativa de arterias epicárdicas; EACONS: Enfermedad arterial coronaria obstructiva no significativa. ADA: Arteria descendente anterior; ACD: Arteria coronaria derecha, ACx: Arteria circunfleja; TCI/TP: tronco coronario izquierdo o tronco principal.

Prevalencia de arteria afectada según sexo.

La arteria más afectada en ambos sexos fue la arteria descendente anterior (DA), sin diferencias significativas entre ambos sexos. Sin embargo, se observó que la arteria circunfleja (Cx) fue la arteria culpable significativamente más prevalente en pacientes masculinos. En ninguna de las mujeres se observó compromiso del tronco coronario izquierdo siendo mayor el porcentaje de hombres con compromiso de este vaso (8 %) (Cuadro 10).

Cuadro 9. Características angiográficas de las arterias epicárdicas de los pacientes con IAM

Características angiográficas	Frecuencia (n= 75)
Enfermedad arterial coronaria	
EACOS	96 (72)
EACONS	4 (3)
Número de arterias coronarias involucradas	
Uno	64 (48)
Dos	34 (24)
Tres	4 (3)
Arteria afectada	
ADA	66,7 (50)
ACD	41,3 (31)
ACx	30,7 (23)
TCI/TP	6,7 (5)

La frecuencia está expresada en porcentaje. Los valores mostrados entre paréntesis representan el número de individuos. EACOS: Enfermedad arterial coronaria obstructiva significativa de arterias epicárdicas; EACONS: Enfermedad arterial coronaria obstructiva no significativa. ADA: Arteria descendente anterior; ACD: Arteria coronaria derecha, ACx: Arteria circunfleja; TCI/TP: tronco coronario izquierdo o tronco principal.

Cuadro 10. Prevalencia de arteria afectada según el sexo

Arteria afectada	Frecuencia (n= 75)	Femenino (n=13)	Masculino (n=62)	P
ADA	66,7 (50)	76,9 (10)	64,5 (40)	0,19
ACD	41,3 (31)	16,1 (5)	41,9 (26)	0,40
ACx	30,7 (23)	7,7 (1)	35,5 (22)	0,02
TCI/TP	6,7 (5)	0	8,1 (5)	0.23

ADA: Arteria descendente anterior; ACD: Arteria coronaria derecha, ACx: Arteria circunfleja; TCI/TP: tronco coronario izquierdo o tronco principal.

Clasificación Killip-Kimball

Dado que la clasificación de Killip-Kimball (76) en el momento de la admisión del paciente sigue siendo un importante factor pronóstico, la misma fue realizada en el 57 % de los pacientes, de los cuales el 97,6 % fueron clasificados como Killip I (Infarto no complicado) y solo 2,4 % como Killip II (Insuficiencia cardíaca moderada: estertores en bases pulmonares, galope por S3, taquicardia).

Además, se observó en el grupo de pacientes con información de la localización del infarto en el ventrículo izquierdo, que el 52 % de los pacientes lo presentaba en la cara anterior y el 48 % en la cara inferior.

Compromiso de la función sistólica del ventrículo izquierdo

Al evaluar el compromiso de la función sistólica del ventrículo izquierdo midiendo el porcentaje de fracción de eyección (FEVI), a través del ecocardiograma transtorácico, se determinó el porcentaje promedio de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) para los pacientes con infarto, el cual fue de 40,7 % con una desviación estándar de 9 (40,7 \pm 9,08). El máximo valor obtenido de FEVI fue de 60 % y el mínimo de 19 %.

Evaluación de la calidad del ADN genómico

Para verificar la calidad del ADN genómico se procedió a visualizarlos en geles de agarosa al 0,75 % en TBE 1X, utilizando bromuro de etidio como colorante. Esto permitió evidenciar que el ADN genómico obtenido de las muestras de sangre periférica no estaba degradado (Figura 12).

Polimorfismo rs5743708 (Arg753Gln) del gen *TLR2*

El polimorfismo rs5743708 (Arg753Gln) del gen *TLR2* se determinó a través de la técnica PCR-SSP. En la Figura 13 se muestra el producto amplificado correspondiente al alelo T o C (423 pb). La banda de 785 pb corresponde al control interno de la reacción (*HLA-DR*).



Figura 12. Visualización de los ADN genómicos, mediante electroforesis en gel de agarosa (0,75 %) en buffer TBE 1X. Los carriles 1 al 9 corresponden a las muestras de ADN de algunos de los individuos incluidos en el estudio. El carril Fago λ corresponde al ADN del fago lambda ajustado a 200 μ g/mL (marcador de referencia).

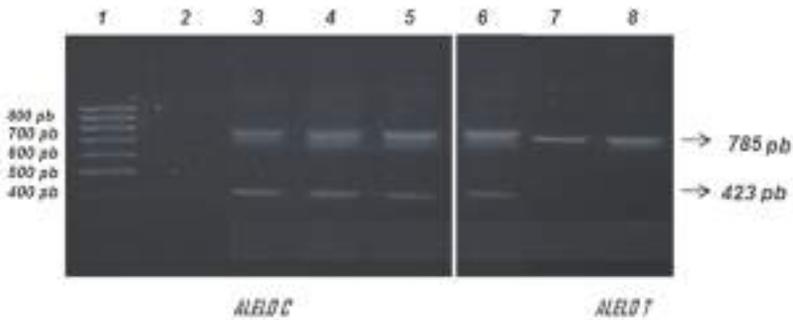


Figura 13. Visualización de los productos amplificados por PCR del polimorfismo rs5743708 (Arg753Gln) del gen *TLR2* en gel de agarosa al 1,5 % en buffer TBE 1X, teñido con bromuro de etidio. Los carriles 3 al 5 corresponden a la amplificación del alelo C (423 pb) y los carriles 6 al 8 a la amplificación del alelo T (423 pb). El carril 1 corresponde al marcador de tamaño molecular y el carril 2 el control negativo (sin ADN). En todos los carriles se observa la presencia del control interno HLA-DR (785 pb).

Polimorfismo rs5743704 (Pro631His) del gen *TLR2* (Figura 14)

El polimorfismo rs5743704 (Pro631His) del gen *TLR2* se determinó a través de la técnica PCR-SSP. En la Figura 14 se muestra el producto amplificado correspondiente al alelo G o T (267 pb). La banda de 419 pb corresponde al control interno de la reacción (ABO).

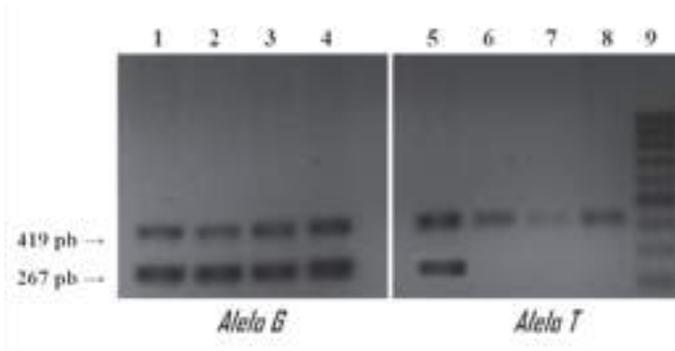


Figura 14. Visualización de los productos amplificados por PCR del polimorfismo rs5743704 (Pro631His) del gen *TLR2* en gel de agarosa al 1,5 % en buffer TBE 1X, teñido con bromuro de etidio. Los carriles 1 a 4 corresponden a la amplificación del alelo G (267 pb) y los carriles 5 a 8 a la amplificación del alelo T (267 pb). El carril 9 corresponde al marcador de tamaño molecular. En todos los carriles se observa la presencia del control interno *ABO* (419 pb).

Polimorfismo rs4986790 (Arg299Gly) del gen *TLR4*

El polimorfismo rs4986790 (Arg299Gly) del gen *TLR4* se determinó a través de la técnica PCR-SSP. En la Figura 15 se muestra el producto amplificado correspondiente al alelo A o G (307 pb). La banda de 409 pb corresponde al control interno de la reacción (*ABO*).

Polimorfismo rs4986791 (Thr299Ile) del gen *TLR4*

El polimorfismo rs4986791 (Thr299Ile) del gen *TLR4* se determinó a través de la técnica PCR-SSP. En la Figura 16 se muestra el producto amplificado correspondiente al alelo T o C (406 pb). La banda de 785 pb corresponde al control interno de la reacción (*HLA-DR*).

Determinación del equilibrio de H-W y modelo de herencia de los polimorfismos de los genes *TLR2* y *TLR4*

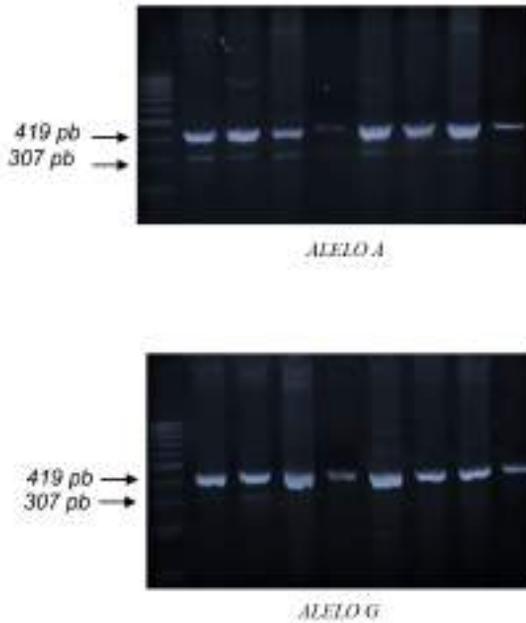


Figura 15. Visualización de los productos amplificados por PCR del polimorfismo rs4986790 (Arg299Gly) del gen *TLR4* en gel de agarosa al 1,5 % en buffer TBE 1X, teñido con bromuro de etidio. El gel superior corresponde a la amplificación del alelo A silvestre (307 pb) y el gel inferior a la amplificación del alelo G mutado (307 pb). La presencia de la banda de 307 pb indica que el individuo posee el alelo correspondiente. En todos los carriles se observa la presencia del control interno ABO (419 pb). El primer carril de ambos geles es el marcador de tamaño molecular.

Utilizando el programa SNPstats, se confirmó, en los individuos aparentemente sanos, la existencia del equilibrio de H-W para la distribución genotípica de los polimorfismos rs5743708 (Arg753Gln) y rs5743704 (Pro631His) del gen *TLR2* y del polimorfismo rs4986791

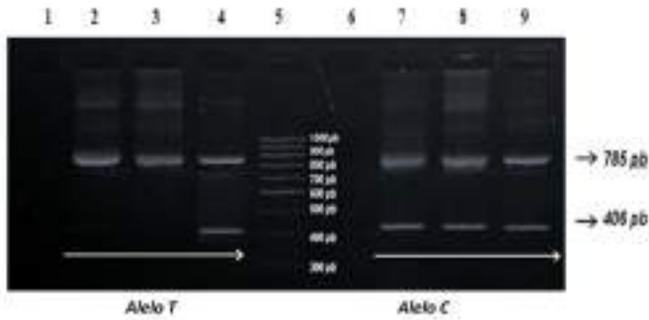


Figura 16. Visualización de los productos amplificados por PCR del polimorfismo rs4986791 (Thr299Ile) del gen TLR4 en gel de agarosa al 1,5 % en buffer TBE 1X, teñido con bromuro de etidio. Los carriles 2 al 4 corresponden al alelo T mutado (406 pb) y los carriles 7 al 9 corresponden al alelo C silvestre (406 pb). En todos los carriles se observa la presencia del control interno HLA-DR (785 pb). El carril 1 y 6 corresponden al control negativo. El carril 5 es el marcador de tamaño molecular.

(Thr299Ile) del gen TLR4 (Cuadro 11). No obstante, la distribución genotípica del polimorfismo rs4986790 (Arg299Gly) del gen TLR4 no se ajustó al equilibrio de H-W, por ende, este polimorfismo no se incluyó en los análisis de asociación ya que se establece que la población tendrá las frecuencias genotípicas especificadas (llamadas proporciones d Hardy-Weinberg) tras una generación de apareamiento aleatorio dentro de la población. Cuando esto no sucede puede deberse a Endogamia, la cual provoca un aumento de la homocigosis. Puede deberse a emparejamiento selectivo que también causa este fenómeno de homocigosis y la más frecuente que es lo más probable que esté pasando en nuestro trabajo, que es el tamaño reducido de la muestra que causa un cambio aleatorio de la frecuencias genotípicas, especialmente si la población es muy pequeña. Esto es debido al efecto de muestreo y se llama Deriva Genética.

Cuadro 11. TLR2 y TLR4 en individuos venezolanos aparentemente sanos y pacientes con IAM

	Genotipo TLR2 rs5743708 (Arg753Gln)	Frecuencia Observada	Frecuencia Esperada	Valor de p
Controles (n=134)	C/C	131	131	1
	C/T	3	3	
Casos (n=73)	C/C	72	72	1
	C/T	1	1	
	Genotipo TLR2 rs5743704 (Pro631His)	Frecuencia Observada	Frecuencia Esperada	
Controles (n=132)	G/G	131	131	1
	G/T	1	1	
Casos (n=73)	G/G	72	72	1
	G/T	1	1	
	Genotipo TLR4 rs4986790 (Arg299Gly)	Frecuencia Observada	Frecuencia Esperada	
Controles (n=126)	A/A	116	113,3	0,0016
	A/G	7	12,3	
	G/G	3	0,3	
Casos (n=70)	A/A	61	60,4	0,29
	A/G	8	9,3	
	G/G	1	0,4	
	Genotipo TLR4 rs4986791 (Thr399Ile)	Frecuencia Observada	Frecuencia Esperada	
Controles (n=134)	C/C	127	126,1	0,1
	C/T	6	7,8	
	T/T	1	0,1	
Casos (n=74)	C/C	66	65,3	0,23
	C/T	7	8,5	
	T/T	1	0,3	

p: probabilidad; valores de $p \geq 1$: no significativo; valores de $p \leq 0,05$: significativo.

Distribución de frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos de los genes TLR2 y TLR4 en individuos venezolanos aparentemente sanos y pacientes con IAM

Al analizar los polimorfismos rs5743708 (Arg753Gln) y rs5743704 (Pro631His) del gen TLR2 en los individuos aparentemente sanos (controles) y pacientes con IAM, se observó la presencia de dos de los tres genotipos posibles en ambos polimorfismos. Presentando los genotipos homocigotos silvestre (C/C y G/G) la mayor frecuencia, seguido por el genotipo heterocigoto (C/T, G/T). Asimismo, en los dos grupos estudiados, se observó una mayor frecuencia de los alelos silvestre (C y G) y una menor frecuencia de los alelos mutado (T). Con respecto a los polimorfismos TLR4 rs4986790 (Arg299Gly) y rs4986791 (Thr399Ile), se observó en los controles y pacientes los tres genotipos posibles. Presentando los genotipos homocigotos silvestre la mayor frecuencia (A/A, C/C), seguido por el genotipo heterocigoto (A/G, C/T) y el genotipo homocigoto mutado (G/G, T/T). En ambos grupos se observó una mayor frecuencia de los alelos silvestre (A y C) y una menor frecuencia de los alelos mutado (G y T) (Cuadro 12).

La frecuencia está expresada en porcentaje. Los valores mostrados entre paréntesis representan el número de individuos portadores del genotipo o el número de veces que se repite el alelo para el sitio polimórfico estudiado.

Modelos de herencia de las variantes rs5743708 (Arg753Gln) y rs5743704 (Pro631His) del gen TLR2

El modelo de herencia de las variantes rs5743708 (Arg753Gln) y rs5743704 (Pro631His) del gen TLR2 no se pudo establecer debido a la ausencia del genotipo homocigoto mutado en ambos polimorfismos.

Modelos de herencia de las variantes rs4986790 (Arg299Gly) y rs4986791 (Thr399Ile) del gen TLR4

Al analizar el modelo de herencia del genotipo homocigoto mutado de la variante rs4986791 del gen TLR4, ajustado para los factores de riesgo cardiovascular (Sexo, Edad, Hipertensión, Tabaquismo, Obesidad,

Cuadro 12. Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos del gen TLR2 y TLR4 en individuos aparentemente sanos y pacientes con IAM

TLR2 rs5743708 (Arg753Gln)	IAM n= 73	CONTROLES n=134	TLR2 rs5743704 (Pro631His)	IAM n= 74	CONTROLES n=132
Genotipos			Genotipos		
C/C	99 (72)	97.8 (131)	G/G	99 (72)	99,2 (131)
C/T	1 (1)	2.2 (3)	G/T	1 (1)	0,8 (1)
Alélos			Alélos		
C	99 (145)	98.9 (265)	G	99 (145)	99.6 (263)
T	1 (1)	1.1 (3)	T	1 (1)	0,4 (1)
TLR4 rs4986790 (Arg299Gly) <th>IAM n= 70</th> <th>CONTROLES n=126</th> <th>TLR4 rs4986791 (Thr399Ile)</th> <th>IAM n= 74</th> <th>CONTROLES n=134</th>	IAM n= 70	CONTROLES n=126	TLR4 rs4986791 (Thr399Ile)	IAM n= 74	CONTROLES n=134
Genotipos			Genotipos		
AA	87 (61)	96 (116)	CC	89,2 (66)	95 (127)
AG	11 (8)	6 (7)	CT	9,5 (7)	4 (6)
GG	1 (1)	2 (3)	TT	1,3 (1)	1 (1)
Alélos			Alélos		
A	93 (130)	95 (239)	C	94 (139)	97 (260)
G	7 (10)	5 (13)	T	6 (9)	3 (8)

La frecuencia está expresada en porcentaje. Los valores mostrados entre paréntesis representan el número de individuos portadores del genotipo o el número de veces que se repite el alelo para el sitio polimórfico estudiado.

Dislipidemia, Diabetes y Sedentarismo), se estableció el modelo de herencia dominante aditivo para dicho polimorfismo rs4986791 (Thr299Ile), al presentar el valor de probabilidad (p) más bajo. El modelo aditivo indica que cada copia del alelo mutado modifica el riesgo en una forma aditiva, es decir, el genotipo homocigótico mutado confiere un riesgo doble con respecto al genotipo heterocigoto.

Asociación de los polimorfismos de los genes TLR2 y TLR4 con susceptibilidad a desarrollar IAM

Al establecer la comparación de frecuencias genotípicas, entre pacientes y controles, considerando el modelo de herencia de cada variante y mediante el análisis de regresión logística ajustado por sexo, edad, hipertensión arterial, hábito tabáquico, obesidad, dislipidemia, diabetes y sedentarismo, no se observaron diferencias significativas para las variantes TLR2 rs5743708 (Arg753Gln) y TLR2 rs5743704 (Pro631His).

Con respecto a la variante TLR4 rs4986791 (Thr399Ile), se observó una frecuencia significativamente incrementada de los genotipos que poseen por los menos un alelo mutado (C/T + T/T) en los pacientes con respecto a los individuos aparentemente sanos (OR= 3; IC 95 %: 0,90-10,39, p=0,03) (Cuadro 13).

Asociación de los polimorfismos de los genes TLR2 y TLR4 con el tipo de síndrome coronario

Al establecer la comparación de frecuencias genotípicas, entre pacientes con infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST con controles, considerando el modelo de herencia de cada variante y mediante el análisis de regresión logística ajustado por sexo, edad, hipertensión arterial, hábito tabáquico, obesidad, dislipidemia, diabetes y sedentarismo, no se observaron diferencias significativas para las variantes TLR2 rs5743708 (Arg753Gln) y TLR2 rs5743704 (Pro631His). Con respecto a la variante TLR4 rs4986791 (Thr399Ile), se observó una frecuencia significativamente incrementada de los genotipos que poseen por los menos un alelo mutado (C/T +

Cuadro 13. Asociación de los polimorfismos de los genes TLR2 y TLR4 con el desarrollo de IAM

TLR2 rs5743708 (Arg753Gln)				
Genotipo	IAM (n=73)	Controles (n=94)	OR (IC 95 %)	P
C/C vs. C/T	72 vs. 1	93 vs. 1	0,77 (0,05-12,68)	0,42
TLR2 rs5743704 (Pro631His)				
Genotipo	IAM (n=73)	Controles (n=92)	OR (IC 95 %)	P
G/G vs. G/T	72 vs. 1	91 vs. 1	0,79 (0,05-12,86)	0,43
TLR4 rs4986791 (Thr399Ile)				
Genotipo	IAM (n=74)	Controles (n=94)	OR (IC 95 %)	P
2T/T + C/T vs. C/C	2 (1) + 7 vs. 66	2 (0) + 4 vs. 90	3,0 (0,90-10,39)	0,03

Los valores mostrados representan el número de individuos portadores del genotipo. OR: Odds ratio (razón de probabilidades), IC: intervalo de confianza, p: valor de probabilidad.

T/T) en los pacientes con elevación del segmento ST con respecto a los individuos aparentemente sanos (OR= 3.75; IC 95 %: 0,990-14,07, p=0,01) (Cuadro 14).

Los valores mostrados representan el número de individuos portadores del genotipo. OR: Odds ratio (razón de probabilidades), IC: intervalo de confianza, p: valor de probabilidad. SCA: Síndrome coronario agudo, SEST: Sin elevación del segmento ST, CEST: Con elevación del segmento ST.

Cuadro 14. Asociación de los polimorfismos de los genes TLR2 y TLR4 con el tipo de síndrome coronario

SCACEST				
TLR2 rs5743708 (Arg753Gln)	SCACEST (n=40)	Controles (n=94)	OR (IC 95 %)	p
C/C vs. C/T	39 vs. 1	93 vs. 1	0,42 (0,02-6,87)	0,26
TLR2 rs5743704 (Pro631His)	SCACEST (n=39)	Controles (n=92)	OR (IC 95 %)	p
G/G vs. G/T	38 vs. 1	91 vs. 1	0,41 (0,02-6,84)	0,26
TLR4 rs4986791 (Thr399Ile)	SCACEST (n=41)	Controles (n=94)	OR (IC 95 %)	p
2T/T + C/T vs. C/C	2 (1) + 4 vs. 36	2 (0) + 4 vs. 90	3,75 (0,99-14,07)	0,01
SCASEST				
TLR2 rs5743708 (Arg753Gln)	SCASEST (n=32)	Controles (n=94)	OR (IC 95 %)	p
C/C vs. C/T	32 vs. 0	93 vs. 1	1 (0,04-26,23)	0,48
TLR2 rs5743704 (Pro631His)	SCASEST (n=33)	Controles (n=92)	OR (IC 95 %)	p
G/G vs. G/T	33 vs. 0	91 vs. 1	1 (0,04-27,62)	0,46
TLR4 rs4986791 (Thr399Ile)	SCASEST (n=32)	Controles (n=94)	OR (IC 95 %)	p
2T/T + C/T vs. C/C	2 (0) + 3 vs. 29	2 (0) + 4 vs. 90	2,32 (0,49-11,01)	0,13

Los valores mostrados representan el número de individuos portadores del genotipo. OR: Odds ratio (razón de probabilidades), IC: intervalo de confianza, p: valor de probabilidad. SCA: Síndrome coronario agudo, SEST: Sin elevación del segmento ST, CEST: Con elevación del segmento ST.

Análisis de Desequilibrio de Ligamiento

Al analizar dos polimorfismos, para cada gen TLR estudiado, se determinó el desequilibrio de ligamiento y se analizó el haplotipo formado por ellos. El análisis del desequilibrio de ligamiento incluyó los estadísticos: D, D', coeficiente de correlación de Pearson r y los valores de probabilidad p asociados. En el Cuadro 15 se muestra el análisis de desequilibrio de ligamiento de los genes TLR2 y TLR4 que incluye dos SNP. Considerando que: a medida que el valor de D' se aproxima a 1,0 el desequilibrio de ligamiento es más fuerte y la correlación (r) entre ellos puede ser positiva o negativa, se observó que los polimorfismos rs4986790 y rs4986791 del gen TLR4 se encuentran en desequilibrio de ligamiento, con una correlación positiva estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Cuadro 15. Desequilibrio de ligamiento de los polimorfismos rs5743708 / rs5743704 del gen TLR2 y los polimorfismos rs4986790/ rs4986791 del gen TLR4

SNP	D'	r	P
TLR2 rs5743708 / rs5743704	0,0033	0,0023	0,96
TLR4 rs4986790/rs4986791	0,5753	0,4756	0,05

D': desequilibrio de ligamiento, r: correlación de Pearson, p: probabilidad asociada.

Asociación de los haplotipos formados por los polimorfismos rs5743708 / rs5743704 del gen TLR2 con el desarrollo de IAM

Al estimar los haplotipos formados por los polimorfismos rs5743708 / rs5743704 del gen TLR2, mediante el análisis de regresión logística ajustado por sexo, edad, hipertensión arterial, hábito tabáquico,

obesidad, dislipidemia, diabetes y sedentarismo, en individuos con IAM y controles, se observaron tres haplotipos posibles, presentando el haplotipo 1 la mayor frecuencia en ambos grupos. Al establecer la comparación de frecuencias de haplotipos entre pacientes y controles no se observaron diferencias significativas ($p: 0,44$) (Cuadro 16).

Cuadro 16. Frecuencia estimada de los haplotipos rs5743708 / rs5743704 del gen TLR2 en pacientes con IAM e individuos controles

Haplotipo	rs5743708 (Arg753Gln)	rs5743704 (Pro631His)	IAM	CONTROLES
1	C	G	0,9863	0,985
2	T	G	0,0069	0,0112
3	C	T	0,0069	0,0038

Alelos silvestres: C y G; Alelos mutados: T y T

Asociación de los haplotipos formados por los polimorfismos rs4986790 y rs4986791 del gen TLR4 con el desarrollo de IAM

Al estimar los haplotipos formados por los polimorfismos rs4986790 y rs4986791 del gen TLR4, mediante el análisis de regresión logística ajustado por sexo, edad, hipertensión arterial, hábito tabáquico, obesidad, dislipidemia, diabetes y sedentarismo, en individuos con IAM y controles, se observaron cuatro haplotipos posibles: 4 en los pacientes y 3 en los controles (Cuadro 17).

Correlación de los polimorfismos de los genes TLR2 y TLR4 con la presencia de factores de riesgos asociados a cardiopatía isquémica y severidad de enfermedad arterial coronaria

Al establecer las correlaciones entre los distintos FRCV (HTA, DM, tabaquismo, obesidad, dislipidemia y sedentarismo), clasificación

Cuadro 17. Frecuencia estimada de los haplotipos rs4986790 y rs4986791 del gen TLR4 en pacientes con IAM e individuos controles

Haplotipos	rs4986790	rs4986791	IAM	CONTROLES
1	A	C	0,8882	0,9462
2	G	C	0,0496	0,0239
3	A	T	0,0417	0,0038
4	G	T	0,0206	0,0261

Alelos silvestres: A y C; Alelos mutados: G y T.

Killip-Kimball, tipo de SCA (CEST, SEST) y severidad de enfermedad arterial (número de arterias coronarias involucradas) se hallaron correlaciones positivas (Cuadro 18) y negativas (Cuadro 19) entre los distintos parámetros evaluados. Sin embargo, no se observaron

Cuadro 18. Correlaciones positivas entre los distintos parámetros en los pacientes con síndrome coronario agudo

Parámetros de la correlación	r	Valor de p	Correlación
Tipo de SCA y clasificación Killip-Kimball	0,9204	< 0,0001	Muy alta
Tipo de SCA y localización del infarto (cara)	0,8269	< 0,0001	Alta
Tipo de SCA y troponina	0,5449	< 0,0001	Moderada
Tipo de SCA y severidad de enfermedad arterial	0,3143	0,003	Baja
Severidad de enfermedad arterial y troponina	0,3194	0,0026	Baja
Severidad de enfermedad arterial y clasificación Killip-Kimball	0,3352	0,0016	Baja

Cuadro 19. Correlaciones negativas entre los distintos parámetros en los pacientes con síndrome coronario agudo

Parámetros de la correlación	r	Valor de p	Correlación
HTA y tipo de SCA	-0,2534	0,0141	Baja
HTA y localización del infarto (cara)	-0,3506	0,001	Baja

correlaciones entre los polimorfismos rs5743708 (Arg753Gln) y rs5743704 (Pro631His) del gen TLR2 y el polimorfismo rs4986791 (Thr299Ile) del gen TLR4 con los factores de riesgos asociados a cardiopatía isquémica y severidad de enfermedad arterial coronaria.

DISCUSIÓN

La enfermedad vascular aterosclerótica es un proceso crónico, con un curso progresivo durante muchos años, pero que puede causar eventos clínicos agudos, incluidos los síndromes coronarios agudos (SCA), infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular. Además, de una serie de factores de riesgo típicos de la aterosclerosis, como la hiperlipidemia, la hipertensión, el tabaquismo y la obesidad, la evidencia emergente sugiere que la infección crónica juega un papel importante en la misma (77).

Los mecanismos inmunitarios innatos son fundamentales para la aterogénesis e implican la activación de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) e inducción de procesos inflamatorios. En un tejido complejo, como la lesión aterosclerótica, las señales innatas pueden originarse a partir de varias fuentes y promover aterogénesis a través de la interacción de los PRR con sus ligandos (Revisado en 78). Los TLR son los miembros más característicos de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y juegan un papel vital en los

mecanismos de inmunidad innata (79). Los TLR reconocen diversas estructuras moleculares llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), que van desde lípidos y proteínas a ácidos nucleicos, que son comunes entre muchos microorganismos. Aparte de los patógenos, los TLR también reconocen ligandos endógenos que se pueden encontrar en los sitios de inflamación. Estos son principalmente productos del estrés tisular que son liberados durante la muerte celular necrótica o derivan de la degradación de la matriz extracelular. Los ligandos endógenos de TLR se han denominado patrones moleculares asociados al daño (DAMP) y sirven como señales de peligro para alertar al sistema inmunitario innato de lesiones tisulares en ausencia de infecciones (Revisado en 78).

En las lesiones ateroscleróticas se incrementa la expresión de varios TLR, principalmente en los macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas. Asimismo, los TLR2 y TLR4 poseen la mayor expresión, tanto en condiciones sanas y en lesiones, lo que sugiere que pueden jugar un papel clave en el control de la inflamación de los vasos (80,81). Por otra parte, los TLR4 se encuentran incrementados en monocitos circulantes de pacientes con enfermedad arterial coronaria con respecto a controles sanos, posiblemente como consecuencia de una inflamación en curso o como un signo de un estado de alerta incrementado (82-84).

La expresión de los TLR también se ha estudiado en dos modelos de ratones ateroscleróticos: 1. ratones que carecen de apolipoproteína E (apoe)-/-, que desarrollan espontáneamente hipercolesterolemia, y 2. ratones deficientes en receptores LDL (ldlr)-/-, que solo desarrollan lesiones cuando se alimentan con una dieta alta en colesterol. En ratones apoe-/- se ha evidenciado la expresión incrementada de TLR4 en las lesiones y en ratones ldlr-/- los TLR2 se detectan principalmente en los sitios de flujo sanguíneo alterado (85,86), incrementando su expresión con la progresión de la enfermedad, contribuyendo así con los procesos ateroscleróticos tempranos (86). La presencia de TLR en vasos sanos y lesiones ateroscleróticas sugiere que pueden modular procesos claves antes y durante la progresión de la enfermedad, pudiendo

ejercer un gran impacto en los eventos aterogénico (85,86). Como los TLR juegan un papel clave en la recepción de señales, se especula que los polimorfismos en los TLR pueden alterar y modificar la respuesta celular y la producción de citoquinas, que pueden asociarse con la susceptibilidad a un amplio espectro de enfermedades infecciosas y no infecciosas (87). Basados en las evidencias expuestas planteamos determinar la asociación entre la cardiopatía isquémica y la variabilidad de los genes de receptores tipo Toll (TLR2 y TLR4) en pacientes con síndrome coronario agudo.

Factores de riesgo, tipo de infarto, características angiográficas de las arterias epicárdicas y disfunción (FEVI) cardíaca de los pacientes con IAM

En el presente estudio, en congruencia con la mayor parte de los datos notificados en la literatura, se observó en el grupo de pacientes con IAM una frecuencia significativamente incrementada de individuos masculinos, casos de hipertensión y sedentarismo. El estudio INTERHEART, estableció un estudio estandarizado de controles (14820) y casos de infarto agudo de miocardio (15152) en 52 países, representando a todos los continentes habitados, para evaluar la relación entre los factores de riesgo y el infarto de miocardio agudo. Este estudio mostró que la proporción de casos masculinos, casos de sedentarismo e hipertensión fue mayor entre los adultos más jóvenes (≤ 55 años) en comparación con los adultos mayores (88). Asimismo, el Registro Global de Eventos Coronarios Agudos (GRACE) evaluó a 24 165 personas de 14 países que presentaban síndrome coronario agudo (incluyendo infarto de miocardio y angina inestable) y establecieron la prevalencia de factores de riesgo en diferentes grupos etarios. El análisis mostró que en los grupos de edad más jóvenes había una mayor proporción de hombres, mayor prevalencia de tabaquismo, pero menor prevalencia de hipertensión (89).

Como es bien sabido, los hallazgos angiográficos coronarios ayudan a diseñar estrategias terapéuticas para mejorar los resultados clínicos en los pacientes con infarto miocárdico. La Electrocardiografía

(ECG) sigue siendo la herramienta principal para identificar el infarto de miocardio agudo, y el inicio de una estrategia de reperfusión emergente va depender de la presencia de la elevación del segmento ST en un ECG de superficie de 12 derivaciones. Sin embargo, la sensibilidad del ECG en la detección de obstrucción total de la arteria relacionada con el infarto es subóptima, particularmente para la circulación posterolateral. Por lo tanto, la incidencia y el resultado clínico de la obstrucción total van a diferir dependiendo de la arteria coronaria involucrada. Por el contrario, los hallazgos electrocardiográficos o la presentación clínica al ingreso pueden ser más predictivo del resultado que la presencia o ausencia de la obstrucción total, demostrándose que la cuantía y severidad del área infartada se correlacionan en forma más directa con los hallazgos Electrocardiográficos y con la cuantía de la elevación de los marcadores de necrosis miocárdica como la troponina I cuantitativa. De igual manera cabe destacar que una elevación de la troponina cuantitativa en plasma, en ausencia de correlación clínica y electrocardiográfica de infarto, nos impulsa a investigar otras etiología que expliquen el incremento de la misma, como Disección aórtica, embolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca o renal crónica. En el presente estudio, el análisis electrocardiográfico mostró que el 54,7 % de los pacientes sufrieron SCA con elevación del segmento ST. Estos pacientes, independientemente del estado de obstrucción, muestran un mayor tamaño del infarto, que es evaluado por las concentraciones séricas de la isoenzima MB de la creatina quinasa, con respecto a los pacientes que sufrieron SCA sin elevación del segmento ST. Basados en la angiografía coronaria el 96 % de los pacientes poseían enfermedad arterial coronaria obstructiva significativa de arterias epicárdicas (EACOS) y se observó una prevalencia de SCA sin lesiones coronarias significativas (EACONS) del 4 %, en concordancia con la descrita en estudios previos (90-94).

El análisis de severidad de la EAC, definida de acuerdo al número de arterias coronarias involucradas, mostró que el 66,7 % de los pacientes tenían un vaso coronario principal afectado. Resultados similares se han sido descrito en pacientes con infarto agudo de

miocardio de Colombia (95), Argentina (96) y Cuba (97). El definir la arteria responsable o culpable, así como el tamaño del infarto, para lo cual resulta de extrema sensibilidad de acuerdo a los últimos consensos emitidos en los 5 años precedentes, la determinación de los trastornos de la motricidad miocárdica mediante las diferentes técnicas de ecocardiografía bi y tridimensional, Resulta de gran importancia para determinar el pronóstico del paciente que ha sufrido este episodio cardíaco. Cuando se obstruye el segmento proximal de la arteria descendente anterior, arteria con un gran lecho vascular que irriga la mayor parte de la pared anterior y lateral del ventrículo izquierdo, se desarrollará un infarto anterolateral extenso con mayor riesgo de complicaciones y peor pronóstico; y si se obstruye un segmento distal de la arteria coronaria derecha, con poco lecho vascular y del que depende una pequeña porción de la cara inferior del ventrículo izquierdo, se desarrollará un pequeño infarto inferior con escaso riesgo de complicaciones y buen pronóstico (98). En el presente estudio el vaso que más se encontró afectado fue la arteria descendente anterior, seguido por la arteria coronaria derecha, sin diferencias entre pacientes femeninos y masculinos, en concordancia con lo descrito en la literatura (95-97). Asimismo, la enfermedad de tronco de la coronaria izquierda se observó predominantemente en pacientes masculinos en concordancia con lo descrito en la literatura (97,99). Finalmente, la arteria circunfleja (Cx), como arteria culpable, se observó significativamente más prevalente en pacientes masculinos (97). Cabe destacar, que el 97,6 % de los pacientes con infarto agudo incluidos en la presente investigación, tenían un leve compromiso clínico, es decir, no presentaban cambios de repercusión hemodinámica (Killip I) al momento del ingreso. Los pacientes que presentaban insuficiencia ventricular izquierda entre leve y moderada (Killip II) correspondían al 2,4 %. El infarto de la cara anterior del ventrículo izquierdo fue el más frecuente (52 %), seguido por el infarto de la cara inferior (48 %) (95).

Otro de los parámetros analizados en los pacientes IAM fue la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), que es la medida central de la función sistólica del ventrículo izquierdo. La clasificación

más simple, según el Colegio Americano de Cardiología (ACC), es usada clínicamente de la siguiente manera: Hiperdinámica (FEVI superior al 70 %); Normal (FEVI 50 % a 70 %; punto medio 60 %); Disfunción leve (FEVI 40 % a 49 %; punto medio 45 %); Disfunción moderada (FEVI 30 % a 39 %; punto medio 35 %); Disfunción grave (FEVI inferior al 30 %). La FEVI juega un papel importante en la evaluación de la gravedad de una disminución en la función sistólica del corazón y, por lo tanto, es útil para dirigir el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares. Además, la medición precisa del porcentaje de fracción de eyección, tiene un valor pronóstico al predecir resultados adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, después de un infarto de miocardio y después de una revascularización (100). Al evaluar el compromiso de la función sistólica del ventrículo izquierdo de los pacientes incluidos en el presente trabajo, el porcentaje promedio de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) para los pacientes con infarto fue de $40,7 \pm 9,08$, correspondiente a una disfunción ventricular izquierda leve. Las FEVI más altas se han asociado con una disminución lineal de la mortalidad hasta una FEVI del 45 % entre los pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los aumentos por encima del 45 % no se han asociado con mayores reducciones en la mortalidad. Aunque la FEVI es un fuerte predictor independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, el valor pronóstico de la FEVI debe interpretarse en el contexto de otros factores de riesgo establecidos. Las pautas actuales del American College of Cardiology/American Heart Association recomiendan la evaluación de rutina de la FEVI en pacientes con insuficiencia cardíaca para guiar el tratamiento, pero no llegan a definir una relación entre la FEVI y el pronóstico (Revisado en 100).

Asociación de los polimorfismos del gen TLR2 y del gen TLR4 con cardiopatía isquémica.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica, en la que la infección crónica juega un papel importante en el desarrollo de la misma (77). En la inmunidad innata frente a agentes infecciosos

los receptores Toll juegan un papel clave, debido a su versatilidad para reconocer diferentes patrones moleculares (PAMP, DAMP). En el presente estudio, al establecer la comparación de frecuencias genotípicas, entre pacientes con IAM y controles, considerando el modelo de herencia de cada variante y mediante el análisis de regresión logística ajustado por sexo, edad, hipertensión arterial, hábito tabáquico, obesidad, dislipidemia, diabetes y sedentarismo, no se observaron diferencias significativas para las variantes TLR2 rs5743708 (Arg753Gln) y TLR2 rs5743704 (Pro631His). Estos resultados son similares a los descritos en la literatura (54,56,57), sin embargo, contrasta con el estudio realizado en una población turca, en el cual se observó que el genotipo TLR2-Arg753Arg parecía tener un efecto protector contra el desarrollo de enfermedad arterial coronaria (OR = 0,17), sugiriendo que el polimorfismo TLR2-Arg753Gln está asociado con la susceptibilidad a la EAC en pacientes turcos (53).

Con respecto a los polimorfismos de TLR, específicamente la variante TLR4 rs4986791 (Thr399Ile), se observó una frecuencia significativamente incrementada de los genotipos que poseen por los menos un alelo mutado (C/T + T/T) en los pacientes con respecto a los individuos aparentemente sanos, discrepando con algunos estudios descritos en la literatura, en los cuales no se encontró ningún tipo de asociación (56,63,67). O como el realizado Martines Rios y colaboradores en la población mexicana (2013) cuyo objetivo fue establecer el papel de los polimorfismos del gen TLR-4 en individuos en riesgo de desarrollar síndrome coronario agudo (SCA). Los resultados obtenidos mostraron que las frecuencias de los 2 polimorfismos (TLR4 Asp299Gly y TLR-4 Thr399Ile) estudiados fueron similares entre pacientes con SCA e individuos control (56,63,67). No obstante, en un metaanálisis reciente, en el que se incluyó datos de estudios de casos y controles para evaluar la relación entre las variantes rs4986790 y rs4986791 en el gen TLR4 y riesgo de EAC, demostró que la variante rs4986791 protege contra EAC en poblaciones asiáticas, pero no en caucásicos. En dicho estudio, sugieren que el polimorfismo rs4986791, en las áreas cercanas al mismo, provoca cambios conformacionales,

disminuye el nivel de expresión de TLR4, reduce la eficiencia de unión de TLR4 con sus ligandos y afecta las interacciones de TLR4 con las proteínas de señalización aguas abajo, lo que conduce a una disminución del riesgo a desarrollar EAC (67). Sin embargo, en el presente estudio, observamos todo lo contrario, encontramos que los genotipos que poseen por los menos un alelo mutado (C/T + T/T) son más frecuentes en los pacientes con respecto a los individuos aparentemente sanos (OR= 3; IC 95 %: 0,90-10,39, p=0,03), confirmando la presencia de los mismos un mayor riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica. Considerando, que Figueroa y colaboradores, plantearon que los polimorfismos rs4986790 (Asp299Gly) y rs4986791 (Thr399Ile) no afectan la expresión del receptor, la unión de LPS al complejo TLR4/MD2/CD14, ni las interacciones TLR4-MD2, pero, que el polimorfismo rs4986790 (Asp299Gly) conduce a un reclutamiento deficiente de MyD88 y TRIF a TLR4, lo que sugiere que esto interfiere con la dimerización de TLR4, el ensamblaje de plataformas de acoplamiento intracelulares para el reclutamiento de adaptadores y la expresión de genes de citoquinas dependientes de MyD88 y TRIF (101), se estimó la frecuencia de los haplotipos formados por los polimorfismos rs4986790 y rs4986791 del gen TLR4, mediante el análisis de regresión logística ajustado por sexo, edad, hipertensión arterial, hábito tabáquico, obesidad, dislipidemia, diabetes y sedentarismo, en individuos con IAM y controles, observándose una frecuencia incrementada de los haplotipos 2 (299/silvestre) y 3 (silvestre/399) en los pacientes con respecto a controles, confirmando susceptibilidad al desarrollo de IAM. Sin embargo, aunque se observó esta diferencia entre casos y controles, la misma es espuria porque la distribución genotípica del polimorfismo rs4986790 (Arg299Gly) del gen TLR4 no se ajustó al equilibrio de H-W.

Si bien se ha descrito que los polimorfismos TLR4 alteran la funcionalidad del receptor o interfieren con las vías de señalización, conduciendo a una posible disminución de la respuesta proinflamatoria, la cual sería insuficiente para eliminar el patógeno, también es posible que pueda exacerbar las respuestas proinflamatorias con efectos nocivos para el organismo.

Los cambios estructurales producidos por los rs4986790 y rs4986791 en el dominio extracelular de TLR4 podría variar la carga total de la proteína, aumentando la libertad de rotación y el impedimento estérico, complicando la interacción o ensamblaje con otras proteínas, que es vital para la vía de señalización del complejo TLR4 (101). En base a ello se han realizado ensayos de estimulación con LPS para determinar el efecto de los polimorfismos de TLR4 en el perfil de citoquinas, con resultados controversiales. En el estudio realizado por Huan Liu y colaboradores en ratones, se buscó aclarar el papel fundamental de TLR4 en las lesiones cardiovasculares relacionadas con el envejecimiento. Encontramos que la expresión de TLR4 aumentó de manera dependiente de la edad tanto en el corazón como en la aorta. La deficiencia de TLR4 mejoró la sensibilidad a la insulina y previno el desarrollo de disfunción cardiovascular y senescencia en ratones de edad avanzada. Además, encontramos que la eliminación de TLR4 regulaba negativamente la expresión de citocinas proinflamatorias séricas y reducía el estrés oxidativo en el sistema cardiovascular en ratones de edad avanzada. Hasta donde sabemos, este estudio es el primero en informar el papel de TLR4 en la disfunción cardiovascular inducida por la edad. En resumen, estos hallazgos proporcionan evidencia directa de que TLR4 desempeñan un papel crucial en la patología del envejecimiento cardiovascular y que la inhibición de TLR4 es un objetivo terapéutico potencial para las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad (102-106,121).

Recientemente, Sánchez y colaboradores, a través de los ensayos de estimulación de sangre completa ex vivo determinaron las posibles diferencias en la producción de citoquinas en individuos sanos con diferentes haplotipos TLR4. En dicho estudio observaron una disminución significativa en las concentraciones de TNF- α , IFN- γ e IL-10 en individuos con el haplotipo 4 (299/399), en comparación con los haplotipos 1 (silvestre/silvestre) y 2 (299/silvestre). Asimismo, en este estudio observaron un aumento no significativo de las concentraciones de TNF α e IL-12 en individuos con el haplotipo 299/silvestre con respecto a los individuos con el haplotipo silvestre/silvestre (107).

Estos resultados indican que la disminución en la concentración de citoquinas evaluada entre los diferentes grupos de haplotipos podría deberse a la interrupción o disminución de la respuesta mediada por las dos vías independientes de señalización del TLR, como lo describen Figueroa y colaboradores, quienes demostraron que la presencia de la variante Asp299Gly compromete el reclutamiento, mediado por LPS, de los adaptadores MyD88 y TRIF que siguen a la activación de TLR4 y disminuyendo la señalización posterior de las vías que conducen a la secreción de citoquinas (101). Además, las diferencias entre los haplotipos 299/silvestre y el 299/399 sugieren que el polimorfismo rs4986791 ejerce un efecto con una consecuencia funcional, sugiriendo que los efectos producidos por los dos polimorfismos pudiesen ser aditivos (107).

Las células de inmunidad innata identifican señales de peligro mediante la participación de receptores tipo Toll (TLR), una familia de receptores transmembrana que activa cascadas proinflamatorias posteriores 208. Los TLR son una clase importante de moléculas proteicas involucradas en la inmunidad no específica que sirven como puente entre la inmunidad específica y la no específica, además de reconocer la invasión y activar la respuesta inmune 209. Hasta la fecha se han identificado más de 10 TLR. TLR4 ha sido el TLR más estudiado y está ampliamente presente en la superficie de una variedad de células, como macrófagos 210, células dendríticas 211, células endoteliales 212 y células epiteliales 213. Los análisis de enriquecimiento funcional de 134 genes (ómnibus de expresión genética, base de datos GEO) de pacientes con diferentes fases de IM identificaron varios genes centrales (IL1R1, TLR2 y TLR4) asociados con la progresión del IM, que pueden usarse como nuevas moléculas de diagnóstico para MI 214. . Estudios cardíacos anteriores han demostrado que la activación de TLR4 provoca una mayor expresión de citocinas proinflamatorias, lo que provoca respuestas inflamatorias y daño adicional al miocardio ya lesionado. En particular, las vías de señalización de TLR4 se correlacionan con la gravedad del infarto pero no con el grado de inflamación. Los receptores TLR4 y los perfiles de expresión génica en la cadena de señalización

están regulados positivamente tanto en el miocardio infartado como en el miocardio remoto después de IM. Además, los miocitos cardíacos necróticos liberan una amplia gama de señales endógenas debido al IM (S100A1, S100A8/A9, HMGB1, galectina-3, S100 β , IL-1 α , etc.), asociadas con una inducción significativa de TLR. En un estudio clínico se descubrió que el receptor del factor activador de plaquetas (PTAFR), TLR4, miR-149-5p, miR-6778-3p y miR-520a-3p estaban implicados en la progresión de la enfermedad arterial coronaria estable hacia el IM. Por el contrario, un estudio reciente demostró que los pacientes con IM con elevación del segmento ST tienen una mayor expresión de una serie de genes que implican la actividad de NF- κ B, incluidos HIF-1 α , NF- κ B1 α , IL 18R1/2, MMP9 e IL-8, pero expresión reducida de TLR4-inducido.

La perspectiva clínica de la inhibición de TLR4/MyD88/NF-Kb alterando la activación de TLR4 puede provocar daños miocárdicos inflamación; por lo tanto, los estudios han explorado varios enfoque con respecto a la regulación negativa de TLR4. Muchos estudios preclínicos centrados en la inhibición de la señalización TLR4/MyD88/NF- κ B han demostrado efectos beneficiosos en la prevención del infarto y en el tamaño de la lesión después de un infarto de miocardio. El antagonista de TLR4, ApTOLL238, puede ser eficaz en un modelo porcino in vivo de IAM al disminuir la inflamación. La producción de IL-1 β e IL-6 y aumento de la producción de IL-10. Además, el radioprotector 105 (RP105), un homólogo de TLR4 que inhibe competitivamente la señalización de TLR4, confiere efectos protectores sobre función cardíaca después del IM. Además, la señalización mediada por nanopartículas mediante la administración de TAK, un inhibidor químico de TLR4, atenúa la lesión por IAM mediante la regulación de la inflamación mediada por monocitos/macrófagos dependientes de TLR4 en un modelo de ratón. Los fármacos clínicos metformina y metotrexato actúan como inhibidores de TLR4 y NF-Kb para reducir el tamaño del IM y mejorar la función cardíaca en modelos animales pos-IM. Además, las investigaciones centradas en La terapia génica muestra que la inyección de shRNA de lentivirus contra TLR4 en el

corazón infartado reduce significativamente el tamaño del infarto y mejora la función cardíaca *in vivo*. Sin embargo, la prevención o tratamiento de enfermedades cardíacas utilizando inhibidores de TLR4 o los antagonistas no se han lanzado actualmente en la clínica humana. ensayos. Aún se requieren más estudios para diseñar métodos para proteger el miocardio de daños adicionales (108).

Se ha establecido un vínculo epidemiológico emergente entre la infección y la enfermedad vascular aterosclerótica. Durante mucho tiempo se ha implicado a las infecciones en el inicio, la progresión y la ruptura (inestabilidad de la placa y trombosis) de la placa aterosclerótica. La hipótesis de la "respuesta a la lesión" conceptualiza la aterosclerosis como una vía de inflamación crónica y acumulación de lípidos en respuesta a la lesión endotelial. Aunque los estudios epidemiológicos que demuestran una asociación entre los agentes infecciosos y la aterosclerosis clínica son conflictivos, uno de los argumentos más fuertes en apoyar la 'hipótesis de la infección' se basa en el sustrato común de la inflamación crónica. Muchos estudios proponen los mecanismos 'directos' (invasión de células que provocan un crecimiento acelerado de la placa a través de efectos locales) e 'indirectos' (expresión sistémica de citoquinas inflamatorias que catalizan el desarrollo de placa), por la cual los agentes infecciosos contribuyen a la aterogénesis (77).

Las infecciones crónicas y la aterosclerosis tienen una variedad de mecanismos biológicos, y existe suficiente evidencia experimental para respaldar las propiedades aterogénicas de varias infecciones bacterianas y virales. La evidencia más convincente es que los agentes infecciosos se detectan en la placa aterosclerótica. Estos patógenos incluyen *Chlamydia pneumoniae*, patógenos periodontales que incluyen *P. gingivalis*, *Helicobacter pylori*, citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus del herpes simple-1 (HSV-1), virus del herpes simple-2 (HSV-2) y virus de hepatitis C (HCV). Estos patógenos pueden albergarse en estado latente o replicarse en células como los macrófagos creando un ambiente inflamatorio crónico. La mayoría de los organismos implicados son microbios intracelulares que ejercen sus efectos desde el interior de la

célula, evadiendo los mecanismos inmunitarios del cuerpo. Los efectos patogénicos locales de distintos microorganismos pueden participar en distintas fases de la aterogénesis (formación de la lesión, progresión de la lesión e inestabilidad de la lesión) (77).

Independientemente de los patógenos que se encuentren *in situ* en la placa, las infecciones inducen inflamación sistémica a través de la liberación de citoquinas y activan el sistema inmunitario, tanto innato (TLR, HSP y señalización del inflammasoma) como adaptativo (activación Th1, Th17). Cada vez hay más pruebas del papel del mimetismo molecular en la modulación de las respuestas inmunitarias a los agentes infecciosos en la aterosclerosis. Los componentes proteicos de los agentes microbianos “imitan” las proteínas del hospedador y generan una respuesta inmunitaria dirigida contra las proteínas del hospedador que son homólogas a los antígenos de los patógenos. Las proteínas de choque térmico (HSP) también se han implicado en este proceso. Las proteínas de choque térmico son proteínas altamente conservadas en especies de mamíferos y bacterias, y la homología compartida conduce a una reactividad cruzada inmunológica extensa. La expresión aumentada de las HSP se produce en la superficie celular en momentos de estrés, incluidas infecciones e inflamaciones. Las placas ateroscleróticas humanas expresan una variedad de citoquinas inflamatorias, la mayoría de las cuales pueden aumentar la expresión de HSP. Por lo tanto, los anticuerpos contra la HSP bacteriana pueden inducir y exacerbar el medio inflamatorio establecido, promoviendo así la progresión y la inestabilidad de la placa. Las concentraciones plasmáticas de anticuerpos anti-HSP60 se han correlacionado con la carga de aterosclerosis y la aparición de síndromes coronarios agudos. Así, diversas infecciones crónicas han sido implicadas en la aterosclerosis, tanto por asociación epidemiológica como fisiopatológica. Por lo tanto, los efectos locales y sistémicos de las infecciones imitan y contribuyen en varios pasos del proceso aterosclerótico. Sin embargo, a pesar de la correlación fisiopatológica y el vínculo potencial entre la infección y la enfermedad aterosclerótica, se necesita más investigación para determinar el papel exacto de las infecciones microbianas en la aterosclerosis (77).

Por otra parte, se ha descrito el posible papel de los TLR en el desarrollo de la aterosclerosis. Las células vasculares residentes expresan múltiples TLR en el inicio y la progresión del aterosclerosis, lo que sugiere que estos receptores y sus ligandos son actores clave en la aterosclerosis. Muchos experimentos han demostrado que los TLR están involucrados en vías de señales que afectan la progresión de la aterosclerosis después de una infección microbiana, sugiriendo que la activación de TLR2 y TLR4 puede proporcionar un nuevo mecanismo para la aterosclerosis relacionada con infecciones.

El papel de los TLR en la aterosclerosis ha llevado a los investigadores a explorar el potencial terapéutico de los TLR en la aterosclerosis y enfermedades relacionadas. Durante las últimas décadas, se han realizado nuevos intentos para identificar agonistas y antagonistas específicos de los TLR. Los modelos animales de aterosclerosis sugieren que la inhibición de las señales dependientes de TLR o la limitación de la exposición arterial a PAMPS pueden proporcionar una terapia para el tratamiento o la prevención de la aterosclerosis (Revisado en 77). Las estatinas, como los fármacos más recetados para la hipercolesterolemia, al parecer tiene efectos pleiotrópicos, incluida la atenuación de la inflamación crónica de bajo grado y la modulación de la actividad de TLR. Las estatinas al inhibir la expresión de TLR4 y regular la vía de señalización de TLR4/Myd88/NF- κ B pueden retrasar la progresión de la aterosclerosis y otras enfermedades inflamatorias (109). Se ha descrito que los fármacos que inhiben de forma competitiva la unión del LPS bacteriano intestinal a los complejos TLR4/MD2, como el lípido IVa (compuesto 406) y Eritoran, inhiben eficazmente la señalización de TLR4 *in vitro* e *in vivo*. Dado que los PAMP de la flora intestinal contribuyen a la tensión inflamatoria sistémica, también se está intentando un tratamiento para modificar la flora intestinal. Se ha demostrado que la inulina prebiótica reduce la concentración de LPS en el lumen y reduce la aterosclerosis en ratones ApoE^{-/-} en aproximadamente un 35 % (110). Por tanto, no debe excluirse la posibilidad de regular la aterosclerosis mediante la regulación de la flora intestinal. En un estudio reciente, el antagonista de TLR4, el

lipopolisacárido *Rhodobacter globosa* (RS-LPS), redujo la formación de lesiones en ratones diabéticos ApoE^{-/-}. Un nuevo inhibidor peptídico, Viper, inhibe la transducción de señales dependiente de TLR4 al bloquear las interacciones de los dominios TIR-TIR. Además, el bloqueo de la vía de señalización de TLR2 puede reducir la vía que promueve la inflamación en la aterosclerosis humana. Opn301, un anticuerpo contra TLR2, puede bloquear la señalización de citoquinas proinflamatorias inducida por TLR2, mejora la función cardíaca y reduce el tamaño del infarto en ratones con lesión por isquemia/reperfusión (I/R) (Revisado en 77). Dado que los TLR juegan un papel esencial en la defensa del hospedero contra los patógenos, y el bloqueo de las señales de TLR puede aumentar el riesgo de infección en los pacientes, es necesario evaluar una relación riesgo/beneficio adecuado. Otra forma de evitar los TLR y sus mediadores de señales es dirigirse selectivamente a los patrones moleculares relacionados con la aterosclerosis identificados por los TLR, eliminando el riesgo de defensa del hospedero (77).

Correlación de los polimorfismos de los genes TLR2 y TLR4 con la presencia de factores de riesgos asociados a cardiopatía isquémica y severidad de enfermedad arterial coronaria

Al establecer las correlaciones no se observaron correlaciones entre los polimorfismos rs5743708 (Arg753Gln) y rs5743704 (Pro631His) del gen TLR2 y el polimorfismo rs4986791 (Thr299Ile) del gen TLR4 con los factores de riesgos asociados a cardiopatía isquémica y severidad de enfermedad arterial coronaria. Esto sugiere que posiblemente la asociación del polimorfismo rs4986791 (Thr299Ile) del gen TLR4 es independiente de factores de riesgo cardiovascular "clásicos", como dislipidemia, hipertensión, diabetes u obesidad, lo que pudiese explicar el desarrollo de infarto agudo de miocardio temprana (≤ 55 años).

Sin embargo, se confirmaron correlaciones positivas ya descritas en la literatura, que se describen a continuación:

La clasificación Killip-Kimball con el tipo de SCA y severidad de la enfermedad arterial

La clasificación o índice de gravedad de la insuficiencia cardíaca en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) fue propuesta por Killip y Kimball con el objetivo de evaluar el riesgo de muerte intrahospitalaria y el beneficio potencial del manejo específico de la atención brindada en Unidades de Cuidados Coronarios (UCC) durante la década del 60. Aunque se describió originalmente en la era anterior a la reperfusión, el uso de esta clasificación en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST se siguió estudiando en la era posterior a la reperfusión. Por el contrario, el valor pronóstico de esta clasificación en el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) no está bien establecido, principalmente porque aún no ha sido validado en pacientes que no fueron seleccionados de bases de datos de ensayos clínicos aleatorizados y considerando la escasez de datos de seguimiento tardío tras IAM (Revisado en 111). Sin embargo, en una cohorte brasileña de pacientes hospitalizados con IAM y con seguimiento clínico a largo plazo pos-IAM, mostró que la presencia y gravedad de la falla cardíaca al ingreso mediante la clasificación de Killip-Kimball es un factor pronóstico independiente de mortalidad, con un impacto similar y significativo en pacientes con SCASEST y SCACEST. Los pacientes Killip clase I poseen un excelente pronóstico, tanto a corto como a largo plazo, mientras que aquellos en la clase III o IV tienen mayores áreas de necrosis, remodelación ventricular izquierda y disfunción sistólica, y probablemente una mayor medida de EAC. Por lo tanto, pacientes con SCACEST con severidad cardíaca severa sobreviven a la etapa inicial, posiblemente por la reperfusión de la arteria relacionada con IAM, además, pueden haber tenido un menor riesgo de nuevos eventos debido a EAC, en su mayoría unilateral, o edades más jóvenes. Por otro lado, los pacientes con SCASEST con EAC más extensa, probablemente no tan jóvenes y que sobreviven a la etapa inicial pueden ser más susceptibles a nuevos eventos tromboticos recurrentes, incluidos IAM y miocardiopatía isquémica, explicando el mayor riesgo de muerte en este grupo (111).

Tipo de SCA y localización del infarto (cara)

La principal alteración del electrocardiograma durante una oclusión coronaria es la elevación del segmento ST en más de dos derivaciones contiguas. Esta elevación del ST se observará en las derivaciones más cercanas a la región del miocardio afectado, lo que permite clasificar el SCACEST según su localización.

La elevación del segmento ST se observa:

- Si el infarto es del tabique interventricular (infarto septal).
- Si el infarto es de la cara anterior del ventrículo izquierdo (infarto anterior).
- Si el infarto es de la cara lateral del ventrículo izquierdo (infarto lateral).
- Si el infarto es de la cara inferior del ventrículo izquierdo (infarto inferior).

Por otra parte, dependiendo de cual derivación presente elevación del ST se puede determinar la arteria coronaria que está ocluida. Generalmente, la correlación entre las paredes del corazón y las arterias coronarias es la siguiente:

- Cara anterior: irrigada por la descendente anterior (DA) en toda su extensión.
- Cara septal: irrigada por las ramas septales de la arteria descendente anterior.
- Cara lateral: está irrigada por dos grupos de arterias, las arterias diagonales provenientes de la DA y las obtusas marginales provenientes de la arteria circunfleja.
- Cara inferior: irrigada por la descendente posterior, rama de la coronaria derecha en el 80 % de las personas o de la circunfleja en el 20 % (114).

Con respecto a las correlaciones negativas, se observaron correlaciones muy bajas, indicando una baja relación entre las variables. Estas correlaciones son las siguientes:

Hipertensión arterial con el tipo de evento coronario y con la localización del mismo.

Múltiples estudios observacionales han demostrado una relación continua y gradual entre la presión arterial y el riesgo de enfermedad coronaria. En un metaanálisis de nueve estudios que incluía a más de 400 000 individuos describió una relación lineal entre los valores de presión arterial, tanto sistólica como diastólica y la incidencia de cardiopatía isquémica. En efecto, el 60 % de los pacientes que padecen infarto agudo de miocardio transmural son hipertensos. La incidencia de infarto subclínico según el estudio de Framingham es del 35 % en la población hipertensa, mientras que en la normotensa es sólo del 18 %. Una vez establecida la enfermedad coronaria, la HTA tiene una influencia adversa en el pronóstico de aquélla, agrava las manifestaciones clínicas del paciente anginoso y constituye un factor de mal pronóstico en el paciente con infarto agudo de miocardio. Si, además, existe hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), el pronóstico es aún peor (115). En un estudio reciente, se revisó los datos año 2018 de un registro nacional de SCA con elevación del segmento ST, que incluyó 3 800 pacientes. Entre esos 3 800 pacientes analizados, 2 708 (70,9 %) tenían diagnóstico de hipertensión antes de STEMI. Los pacientes hipertensos con SCACEST tenían afectación coronaria extensa (31,6 vs. 11,6 %, $p < 0,005$ enfermedad multivaso). Sin embargo, el cuadro clínico al ingreso en la cohorte de hipertensos fue menos grave, con menor insuficiencia cardíaca aguda y menor tasa de mortalidad, evolucionando mejor probablemente debido al tratamiento antihipertensivo previo (116).

Los resultados obtenidos muestran que los factores de riesgo cardiovascular, así como la variabilidad genética juega un papel importante en el desarrollo de la cardiopatía isquémica. En la última década, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han identificado con éxito cientos de loci genéticos, que están sólidamente asociados con EAC o rasgos relacionados con la misma, como concentraciones de lípidos en sangre, presión arterial, diabetes tipo 2 e índice de masa corporal (117).

La necesidad clave de la salud pública es identificar a las personas con alto riesgo de desarrollar una determinada enfermedad para permitir una mejor detección o aplicar terapias preventivas. Debido a que la mayoría de las enfermedades comunes tienen un componente genético, un enfoque importante es estratificar a los individuos según la variación del ADN heredado. Aunque la mayor parte del riesgo de desarrollar una enfermedad es de naturaleza poligénica, aún no ha sido posible utilizar predictores poligénicos para identificar individuos con un riesgo comparable al de las mutaciones monogénicas (118). Sin embargo, se han establecido puntajes de riesgo poligénico (PRP), que representan un método para agregar la información genética de un individuo, ponderada por asociaciones entre variantes genéticas y enfermedades, a partir de estudios de asociación de genoma completo (GWAS), en puntajes simplificados que pueden usarse para la predicción de riesgos relativos de una enfermedad (119). Los pesos de cada variante genética, generalmente, se asignan de acuerdo con la fuerza de su asociación con el riesgo de enfermedad (estimación del efecto).

Recientemente, se han desarrollado y validado puntajes poligénicos de todo el genoma para cinco enfermedades comunes. Este enfoque identificó al 8,0 %, 6,1 %, 3,5 %, 3,2 % y 1,5 % de la población con un riesgo tres veces mayor de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC), fibrilación auricular, diabetes tipo 2, enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer de mama, respectivamente. Para EAC, esta prevalencia es 20 veces mayor que la frecuencia de portadores de mutaciones monogénicas raras que confieren un riesgo comparable (118).

Por lo tanto, las puntuaciones poligénicas proporcionan una métrica cuantitativa del riesgo heredado de un individuo en función del impacto acumulativo de muchos polimorfismos comunes. Si bien es cierto que la trayectoria de la enfermedad arterial coronaria está significativamente influenciada por factores de riesgo modificables, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, etc. Estos puntajes de riesgo pudieran ser de valor en la evaluación del riesgo de enfermedad aterosclerótica en los pacientes jóvenes a objeto de

ayudar a los clínicos a iniciar tratamientos e intervenciones tempranas para reducir el riesgo de enfermedad coronaria, así como motivar a los pacientes a implementar cambios en el estilo de vida tempranamente. Sin embargo, estos puntajes de riesgo poligénico hasta ahora no se utilizan en forma rutinaria, pero sin lugar a dudas son el futuro de la medicina de prevención.

Basados en el PRP, aquellos individuos a los cuales se les informa un puntaje de riesgo poligénico de alto riesgo relativo, obtienen tres grandes beneficios:

- 1) La detección del riesgo potencial de la enfermedad.
- 2) Intervención terapéutica de la enfermedad.
- 3) Planificación de los hábitos para prevenir la enfermedad.

Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de las arterias coronarias, las personas con un alto riesgo genético tienen la capacidad de compensar gran parte de este riesgo manteniendo hábitos óptimos de estilo de vida, lo que reduce su riesgo general de enfermedad a casi la mitad.

Finalmente, la identificación de loci involucrados en la susceptibilidad, progresión como en la resolución de la enfermedad cardiovascular, sugiere una nueva línea de enfoques terapéuticos potenciales basados en la manipulación de las moléculas codificados por los mismos. Las modernas plataformas *in silico*, como las herramientas de predicción de genes candidatos, permiten un análisis sistemático de los datos de GWAS para identificar genes candidatos para enfermedades complejas, como la EAC. La integración posterior, de los datos de dianas de fármacos con los genes candidatos predichos, puede potencialmente identificar terapias novedosas adecuadas o que los fármacos disponibles pueden potencialmente reposicionarse como terapias novedosas para el tratamiento de la EAC. El reposicionamiento de medicamentos puede ahorrar dinero y tiempo en estudios preclínicos y estudios clínicos de fase I (120).

CONCLUSIONES

- En los individuos que sufrieron infarto agudo de miocardio temprano, los principales factores de riesgo cardiovascular son: el sexo (masculino), la hipertensión, el sedentarismo y el tabaquismo.
- Los pacientes con genotipos que poseen por los menos un alelo mutado (C/T + T/T) del polimorfismo TLR4 rs4986791 (Thr399Ile) son más propensos a sufrir IAM.
- El análisis de correlación sugiere que la asociación del polimorfismo rs4986791 (Thr399Ile) del gen TLR4 es independiente de factores de riesgo cardiovascular "clásicos", como dislipidemia, hipertensión, diabetes u obesidad, explicando el desarrollo de infarto agudo de miocardio temprano (≤ 55 años).
- Los factores de riesgo cardiovascular y la variabilidad genética juegan un papel importante en el desarrollo de la cardiopatía isquémica.

Fortalezas del estudio

- Desde el punto de vista metodológico del estudio se pudieron realizar todos los experimentos en genética molecular humana pertinentes para llegar a los resultados descritos en el trabajo.
- Si bien es cierto que la muestra se considera pequeña, esta es sumamente valiosa ya que existen pocos trabajos en la literatura que incluyan pacientes con infarto agudo de miocardio, menores de 55 años y con el estudio de coronariografía selectiva realizado, esto no es común verlo en la literatura.
- Cabe destacar que este estudio sigue, como línea de investigación del autor y su Tutor la Dra. Mercedes Fernandez, en los centros y unidades coronarias de nuestros hospitales (Miguel Pérez Carreño y próximamente Hospital Clínico Universitario de Caracas) a objeto de ampliar la corte de pacientes y validar nuestros resultados.

Limitaciones del estudio

- El presente estudio está restringido debido a la investigación de dos SNP de cada gen estudiado. Un análisis basado en haplotipos

puede revelar mejor la base genética de la cardiopatía isquémica en la población de Venezuela. Por otro lado, es un estudio de una población local; sin embargo, la población de Venezuela se compone de varios grupos étnicos (europeos, africanos y amerindios). Así, los hallazgos del estudio podrían explicarse por la mezcla étnica existente en la población venezolana, la cual es altamente mestiza debido a las continuas migraciones de población de otros continentes y dentro del continente.

REFERENCIAS

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019. *J Am Cardiol.* 2020;76(25):1-40.
2. Núñez Medina T. Myocardial infarction in Venezuela: S.O.S. The impact of the pandemic of ischemic heart disease in Venezuela. Estimates of the burden of cardiovascular disease by 2015. *Avances Cardiol.* 2016;36(4):191-194.
3. Ordunez P, Prieto-Lara E, Pinheiro Gawryszewski V, Hennis AJM, Cooper RS. Premature Mortality from Cardiovascular Disease in the Americas – Will the Goal of a Decline of “25 % by 2025” be Met? *PLoS ONE.* 2015;10(10): e0141685.
4. Çakmak HA, Bayoğlu B, Durmaz E, Can G, Karadağ B, Cengiz M, et al. Evaluation of association between common genetic variants on chromosome 9p21 and coronary artery disease in Turkish population. *Anatol J Cardiol.* 2015;15:196-203.
5. Roberts R, Stewart AF. 9p21 and the Genetic Revolution for Coronary Artery Disease. *Clin Chem.* 2012;58(1):1104-112.
6. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades transmisibles 2014. Organización Mundial de la Salud" <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/FS/317/ES>
7. Dirección general de Epidemiología, Dirección de información y estadística de salud. Anuario de Mortalidad del Ministerio del Poder Popular para

- la Salud año 2010. Caracas. República Bolivariana de Venezuela. MINSASUD. <http://www.mppps.gob.ve>
8. White PD. The genes, the heart and destiny. *N Engl J Med.* 1957;256:265-269.
 9. Yu L, Feng Z. The Role of Toll-Like Receptor Signaling in the Progression of Heart Failure. *Mediators of Inflammation.* 2018:1-11.
 10. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels SM; Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost – Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA.* 1996;276(14):1172-1177.
 11. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA.* 1996;16:276(15):1253-1258.
 12. Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. Recommendations for repating cost effectiveness analysis. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA.* 1996;23-10:276(16):1339-1341.
 13. Mc Grath PD, Weinberg DE, Dickens JD, Siewers AE, Lucas FL, Malenka DJ. Relation between operator and hospital volume and outcomes following percutaneous coronary interventions in the era of the coronary stent. *JAMA.* 2000;284(24):3139-3149.
 14. Tu JV, Austin PC, Chan BT. Relationship between annual volume of patients treated by admitting physician and mortality after acute myocardial infarction. *JAMA.* 2001;285(24):3116-3122.
 15. Murray, Christopher J. L, Lopez, Alan D, World Health Organization, World Bank & Harvard School of Public Health (1996). *The Global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary / edited by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez.* World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41864>.
 16. OPS. *Las enfermedades cardiovasculares en las Américas: Hoja informativa.* 2009.
 17. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics

- Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2021 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*; 2021.
18. Morton J. Coronary blood flow and myocardial ischemia. *Braunwalds Heart Disease A Test book of Cardiovascular Medicine*. 2004;44:1103-1110.
 19. Pramparo P, Boissonnet C, Schargrodsky H. Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: las principales conclusiones del estudio CARMELA y de los subestudios. *Rev Arg Cardiol*. 2011;79(4):377-382.
 20. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10): e56–528.
 21. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326(4):242-250.
 22. Ridker PM, Libby P, Factores de riesgo de la enfermedad aterotrombótica. *Tratado de Cardiología*. Braunwald. 8ª edición. 2009;1(39):1003-1026.
 23. Mahmood SS, Levy D, Vason RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet* 2014; 383 (9021): 999-1008.
 24. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Ohman EM. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290(7):898-904.
 25. Hackan DG, Anand SS. Emerging risk factors for the atherosclerotic vascular disease: A critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290(7):932-940.
 26. Hansson GK, Mechanisms of disease: Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-1695.
 27. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: The cytokine hypothesis revisited. *Circulation Res*. 2015;116(7):1254-1268.
 28. O'Neill LAJ, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors - redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(6):453-460.

29. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010;11(5):373-384.
30. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol.* 2014.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00461>
31. Gay N, Gangloff M, Weber A. Toll-like receptors as molecular switches. *Nature Rev Immunol.* 2006;6(9):693-698.
32. Dominguez A, Zentellez A, Velasquez J. Contropapel molecular de las inflamaciones: Regulación de los receptores tipo Toll. *REB.* 2009;28(4):160-131.
33. Kawai T, Akira S, Toll-like receptor and the crosstalk with other innate receptor. *Infection and immunity.* 2011;34(5):637-6502.
34. Topkara VK, Evans S, Zhang W et al., Therapeutic targeting of innate immunity in the failing heart. *J Molec Cell Cardiol.* 2011;51(4):594-599.
35. Nishimura M, Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human toll-like receptors and related genes. *Biol Pharm Bull.* 2005;28:886-892.
36. Ma Y, Zhang X, Bao H et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 differentially regulate doxorubicin induced cardiomyopathy in mice. *PLoS One.* 2012;7(10), article e40763.
37. Frantz S, Kelly RA, Bourcier T. Role of TLR-2 in the activation of nuclear factor κ B by oxidative stress in cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 2001;276(7):5197-5203.
38. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Current Cardiol Reports.* 2007;9(3):236-241.
39. Shishido T, Nozaki N, Yamaguchi S et al. Toll-like receptor-2 modulates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108(23):2905-2910.
40. Orland T, Espevik T, Kjekswos J. Mannose binding lectin and soluble toll-like receptor 2 in heart failure following acute myocardial infarction. *J Card Fail.* 2006;12:659-663.

41. Horseman MA, Surani S, Bowman JD. Endotoxin, toll-like receptor-4, and atherosclerotic heart disease. *Current Cardiol Rev.* 2017;13(2):86-93.
42. Lin L, Kim SC, Wang Y, et al. HSP60 in heart failure: Abnormal distribution and role in cardiac myocyte apoptosis. *Am J Physiol. Heart Circul Physiol.* 2007;293(4):H2238–H2247.
43. Volz H, Laohachewin D, Schellberg D, et al. HMGB1 is an independent predictor of death and heart transplantation in heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(6):427-435.
44. Maqboo A, Spary EJ, Manfield IW, et al. Tenascin C upregulates interleukin-6 expression in human cardiac myofibroblasts via toll-like receptor 4. *World J Cardiol.* 2016;8(5):340-350.
45. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Current Cardiol Reports.* 2007;9(3):236-241.
46. Satoh M, Shimoda Y, Maesawa C, et al. Activated toll-like receptor 4 in monocytes is associated with heart failure after acute myocardial infarction. *Intern J Cardiol.* 2006;109(2):226-234.
47. Birks EJ, Felkin LE, Banner NR, Khaghani A, Barton PJ, Yacoub MH. Increased toll-like receptor 4 in the myocardium of patients requiring left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(2):228-235.
48. Oyama J, Blais Jr C, Liu X, et al. Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in toll-like receptor 4-deficient mice. *Circulation.* 2004;109(6):784-789.
49. Stapel H, Kim SC, Osterkamp S, et al. Toll-like receptor 4 modulates myocardial ischaemia-reperfusion injury: role of matrix metalloproteinases. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(7):665-672.
50. Gao W, Xiong Y, Li Q, Yang H. Inhibition of toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: A journey from molecular to nano therapeutics. *Front Physiol.* 2017;8:508.
51. Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, Mamat U, Schmidt G, Loppnow H, et al. Bacterial endotoxin: Molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB J.* 1994;8:217-225.

52. Checa MA. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2007;20:213-221.
53. Guven M, Ismailoglu Z, Batar B, Unal S, Onaran I, Karadag B, et al. The effect of genetic polymorphisms of TLR2 and TLR4 in Turkish patients with coronary artery disease. *Gene.* 2014;558 (1):99-102.
54. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. Association of Toll-like receptor 2 and 4 gene polymorphisms with risk of coronary atherosclerotic artery disease in Hunan Han population. 2017;42(3):246-250.
55. Kutikhin AG, Ponasenkov AV, Khutornaya MV, Yuzhalin AE, et al. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with atherosclerosis severity in a Russian population. *Meta Gene.* 2016;9:76-89.
56. Liu F, Lu W, Qian Q, Qi W, Hu J, Feng B. Frequency of TLR 2, 4, and 9 gene polymorphisms in Chinese population and their susceptibility to type 2 diabetes and coronary artery disease. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:373945.
57. Balistreri CR, Candore G, Mirabile M, Lio D, Caimi G, Incalcaterra E, et al. TLR2 and age-related diseases: potential effects of Arg753Gln and Arg677Trp polymorphisms in acute myocardial infarction. *Rejuvenation Res.* 2008;11(2):293-296.
58. Džumhur A, Zibar L, Wagner J, Simundić T, Dembić Z, Barbić J. Association studies of gene polymorphisms in toll-like receptors 2 and 4 in Croatian patients with acute myocardial infarction. *Scand J Immunol.* 2012;75(5):517-523.
59. Yin YW, Sun QQ, Hu AM, Liu HL, Wang Q, Zhang BB. Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism in myocardial infarction: A meta-analysis of 15,148 subjects. *Hum Immunol.* 2014;75(2):163-169.
60. Zee RY, Hegener HH, Gould J, Ridker PM. Toll-like receptor 4 Asp299Gly gene polymorphism and risk of atherothrombosis. *Stroke.* 2005;36(1):154-157.
61. Holloway JW, Yang IA, Ye S Variation in the toll-like receptor 4 gene and susceptibility to myocardial infarction. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(1):15-21.

62. Kolek MJ, Carlquist JF, Muhlestein JB, Whiting BM, Horne BD, Bair TL, et al. Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism is associated with reductions in vascular inflammation, angiographic coronary artery disease, and clinical diabetes. *Am Heart J.* 2004;148(6):1034-1040.
63. Koch W, Hoppmann P, Pfeufer A, Schömig A, Kastrati A. Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and myocardial infarction: No association in a Caucasian population. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2524-2529.
64. Hernesniemi J, Lehtimäki T, Rontu R, Islam MS, Eklund C, Mikkelsen J, et al. Toll-like receptor 4 polymorphism is associated with coronary stenosis but not with the occurrence of acute or old myocardial infarctions. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66(8):667-675.
65. Chen R, Gu N, Gao Y, Cen W. TLR4 Asp299Gly (rs4986790) polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis. *PeerJ.* 2015;3: e1412.
66. Schneider S, Koch W, Hoppmann P, Ubrich R, Kemmner S, Steinlechner E, et al. Association of Toll-like receptor 4 polymorphism with age-dependent systolic blood pressure increase in patients with coronary artery disease. *Immun Ageing.* 2015;12:4.
67. Martinez-Rios MA, et al. Association of toll-like receptor 2 and 4 gene polymorphisms with risk of coronary atherosclerotic artery disease in human Han population. *Cardiol Mex.* 2013;83(4).
68. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(1):72. e1-e27.
69. Weintraub WS, Karlsberg RP, Tcheng JE, Boris JR, Buxton AE, Dove JT, et al. ACCF/AHA 2011 key data elements and definitions of a base cardiovascular vocabulary for electronic health records: A report of the American College of Cardiology Foundation/AHA Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(2):202-222.
70. Bunce M. PCR-SSP typing in histocompatibility testing. Bidwell and Navarrette C. London: Imperial Collage Press; 2000.p.149-186.
71. Shyamala V, Ames GFL. Single specific primer-polymerase chain reaction (SSP-PCR) and genome walking. *Methods in Molecular Biology. PCR Protocols.* Totowa NJ: Humana Press Inc.; 1993.p.339-348.

72. Smit LA, Bongers SI, Ruven HJ, Rijkers GT, Wouters IM, Heederik D, et al. Atopy and new-onset asthma in young Danish farmers and CD14, TLR2, and TLR4 genetic polymorphisms: A nested case-control study. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007;37(11):1602-1608.
73. Tajik N, Nasiri MR, Jafari M, Mousavi T, Farnia P, Salekmoghaddam AR, et al. Association between Toll-like Receptor 4 (TLR4) Genetic Polymorphisms and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis. *Razi J Med Scien (RJMS)*. 2010;16(68):19-26.
74. Solé X, Guino E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-1929.
75. Nie N, Hull C, Bent D. IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 20). Computer Software. Chicago. 2011.
76. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-464.
77. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(14):2751-2769.
78. Lundberg AM, Hansson G.K. Innate immune signals in atherosclerosis. *Clin Immunol*. 2010;134:5-24.
79. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007;449: 819-826.
80. Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan ZQ. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: A possible pathway for plaque activation. *Circulation*. 2002;105(10):1158-1161.
81. Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation*. 2008;118(12):1276-1284.
82. Methe H, Kim JO, Kofler S, Weis M, Nabauer M, Koglin J. Expansion of circulating Toll-like receptor 4-positive monocytes in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2005;111(20):2654-2661.

83. Shiraki R, Inoue N, Kobayashi S, Ejiri J, Otsui K, Honjo T, et al. Toll-like receptor 4 expressions on peripheral blood monocytes were enhanced in coronary artery disease even in patients with low C-reactive protein. *Life Sci.* 2006;80(1):59-66.
84. Geng HL, Lu HQ, Zhang LZ, Zhang H, Zhou L, Wang H, et al. Increased expression of Toll like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with coronary arteriosclerosis disease. *Clin Exp Immunol.* 2006;143(2):269-273.
85. Xu XH, Shah PK, Faure E, Equils O, Thomas L, Fishbein MC, et al. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation.* 2001;104(25):3103-3108.
86. Mullick AE, Soldau K, Kiosses WB, Bell TA 3rd, Tobias PS, Curtiss LK. Increased endothelial expression of Toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events. *J Exp Med.* 2008;205(6):373-383.
87. Misch EA, Hawn TR. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease. *Clin Sci (Lond).* 2008;114(5):347-360.
88. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-952.
89. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2005;149:67-73.
90. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J.* 2009;158:688-694.

91. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: A changing philosophy. *JAMA*. 2005;293(4):477-484.
92. Crea F, Camici PG, De Caterina A, Lanza GA. Chronic ischaemic heart disease. In: Camm AJ, Lu"schler TF, Serruys P, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. New York, NY: Oxford University Press; 2009.p.657-660.
93. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: Mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015;36:475-481.
94. Poyer M, Fernández-Mestre M, Márquez IL. Caracterización clínica de pacientes con infarto del miocardio sin obstrucción coronaria aterosclerótica significativa (IMSOCAS) del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" 2012-2015. *Avances Cardiol*. 2017;37(4):202-207.
95. Marín F, Ospina LF. Infarto agudo del miocardio en adultos jóvenes menores de 45 años. *Rev Colomb Cardiol*. 2004;11(4):93-204.
96. Astesiano A, Renna NF, Torres MJ, García RD, Grucci M, et al. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: Prevalencia de arteria según el sexo; Publicaciones Latinoamericanas S.R.L; Conarec. 2018;33(147):314-316.
97. Sánchez Torres N, Pérez del Todo JM, Del Pino Sánchez E, Martínez García G, Suárez Rivero A, Guevara Mirabal G. Caracterización por sexo de los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST sometidos a intervencionismo coronario. *Rev Cuba Cardiol Cir Cardiovasc* 2011;17(3):225-233.
98. Fernández-Ortiz A. Qué es el infarto agudo de miocardio. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. 2009:259-268.
99. Hurtado J, Pinar Bermúdez JE, Redondo B, Lacunza Ruiz J, Gimeno Blanes JR, García de Lara J, et al. Intervencionismo percutáneo urgente sobre el tronco coronario izquierdo no protegido. Factores predictores de mortalidad y análisis del shock cardiogénico *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1118-1124.

100. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
101. Figueroa L, Xiong Y, Song C, Piao W, Vogel SN, Medvedev AE. The Asp299Gly Polymorphism Alters TLR4 Signaling by Interfering with Recruitment of MyD88 and TIR domaincontaining adapter inducing IFN- β 1. *J Immunol.* 2012;188(9):4506-4515.
102. Balistreri CR, Caruso C, Lstì F, Colonna-Romano G, Lio D, Candore G. LPS-mediated production of pro/anti-inflammatory cytokines and eicosanoids in whole blood samples: Biological effects of +896A/G TLR4 polymorphism in a Sicilian population of healthy subjects. *Mechan Ageing Develop.* 2011;132(3):86-92.
103. von Aulock S, Schröder NW, Gueinzus K, Traub S, Hoffmann S, Graf K, et al. Heterozygous toll-like receptor 4 polymorphism does not influence lipopolysaccharide-induced cytokine release in human whole blood. *J Infect Dis.* 2003;188(6):938-943.
104. Heesen M, Bloemeke B, Kunz D. The cytokine synthesis by heterozygous carriers of the Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism does not differ from that of wild type homozygotes. *Eur Cytokine Network.* 2003;14(4):234-237.
105. Tulic MK, Hurrelbrink RJ, Prêle CM, Laing IA, Upham JW, Le Souef P, et al. TLR4 Polymorphisms Mediate Impaired Responses to Respiratory Syncytial Virus and Lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2007;179(1):132-140.
106. Ferwerda B, McCall MBB, Alonso S, Giamarellos-Bourboulise EJ, Mouktaroudi M, Izagirre N, et al. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. *PNAS.* 2007;104(42):16645-16650.
107. Sánchez G, Salazar-Alcalá E, Hernández F, Deglesne PA, Bello ZD, de Noya BA, et al. Polymorphisms of the TLR4 gene: Risk factor for chronicity and severity in oral vectorial Chagas disease. *Exp Parasitol.* 2022;9:108243.

108. Qing Zhang, Lu Wang, Shigi Wang, Hongin Cheng, Lin Xu, Gaiqin Pei. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction. *Nature*. 2022;7:78
109. Bahrami A, Parsamanesh N, Atkin SL, Banach M, Sahebkar A Effect of statins on toll-like receptors: A new insight to pleiotropic effects. *Pharmacol Res*. 2018;135:230-238.
110. Rault-Nania MH, et al. Inulin attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Br J Nutr*. 2006;96(5):840-844.
111. Gallindo de Mello BH, Oliveira GBF, Ramos RF, Lopes BBC, Barros CBS, de Oliveira Carvalho E, Teixeira FBP, et al. Validation of the Killip-Kimball Classification and Late Mortality after Acute Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2):107-117.
112. Steen H, Giannitsis E, Futterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2192-2194.
113. Samman Tahhan A, Sandesara P, Hayek SS, Hammadah M, Alkhoder A, Kelli HM, et al. High-Sensitivity Troponin I Levels and Coronary Artery Disease Severity, Progression, and Long-Term Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(5): e007914.
114. Bayés de Luna A, Fiol-Sala M. *La Electrocardiografía de la Cardiopatía Isquémica*. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2012.
115. Sobrino Martínez J, Doménech Fericarot M, Coca Payeras A. El paciente hipertenso con cardiopatía isquémica. *Med Integ* 2000;36(4):146-151.
116. Vintila VD, Vintila A, Juravle Lungeanu L, Stuparu C, Vinerteanu D. Does Hypertension Associated to ST Elevation Myocardial Infarction Population Modify the Expected Evolution? *J Hypert*. 2019;37: e115.
117. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acid Res*. 2019;47: D1005–D1012

118. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50(9):1219-1224.
119. Levin MG, Rader DJ. Polygenic Risk Scores and Coronary Artery Disease: Ready for Prime Time? *Circulation.* 2020;141(8):637-640.
120. Grover MP, Ballouz S, Mohanasundaram KA, George RA, Goscinski A, Crowley TM, et al. Novel therapeutics for coronary artery disease from genome-wide association study data. *BMC Med Genomics.* 2015;(Suppl 2):S1.
121. Huan L, Zhilin W. Loss of toll-like receptor 4 ameliorates cardiovascular dysfunction in aged mice. *Immun Ageing.* 2021;5(1):18-42.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO PREVIA INFORMACIÓN

Título del Estudio: POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Objetivos de la investigación:

Usted está invitado a participar, donando una muestra de su sangre, en un estudio donde mediante análisis genéticos y bioquímicos se detectará la presencia de alteraciones que pudieran estar afectando la coagulación de su sangre y en consecuencia promover la formación de coágulos o trombos en arterias y/o venas ocasionando las enfermedades conocidas como trombosis arterial y venosa, respectivamente.

Procedimientos

El estudio tendrá una duración de tres años. Si usted acepta participar necesitaremos:

1. De una muestra de sangre (5 mL).
2. Que le suministre al médico tratante la información requerida para rellenar la historia médica.
3. Que podamos contactarlo en caso de requerir una segunda muestra o datos adicionales que complementen dicho estudio.

Con su muestra de sangre se procederá única y exclusivamente al análisis genético y bioquímico que permitan determinar si usted posee algunas de las alteraciones genéticas conocidas que causan las enfermedades antes mencionadas. Los análisis genéticos serán realizados mediante técnicas de biología molecular que permitan identificar las alteraciones en aquellos genes relacionados con la coagulación y los bioquímicos mediante ensayos que permitan determinar la funcionalidad y niveles de las diferentes proteínas involucradas en dicho proceso.

Las muestras serán almacenadas en Laboratorio de Fisiopatología, Centro de Medicina Experimental, IVIC, bajo la responsabilidad de la Dra. Susana Blanco y Dra. Mercedes Fernández Mestre.

Importancia y beneficios de su participación

Mediante este estudio, que podrá realizarse gracias a su valiosa colaboración con sólo proporcionar una muestra de su sangre, se podrá avanzar en el entendimiento de las causas de la trombosis arterial o venosa lo cual permitirá la aplicación, por parte del médico responsable, de tratamientos más efectivos para su mejoría. Además, permitirá aplicar los correctivos necesarios para evitar que sufra complicaciones en un futuro. Conjuntamente con los beneficios mencionados anteriormente que podrá proporcionarle a corto plazo este estudio, los resultados obtenidos con su muestra a su vez permitirán obtener datos que serán utilizados para establecer una estadística de las causas de la enfermedad vascular en nuestro país. Los resultados obtenidos una vez finalizado este estudio serán publicados en revistas científicas especializadas.

Riesgos

Su participación no implica riesgo ni inconveniente para su salud ni la de sus familiares.

Confidencialidad

Todos los datos obtenidos de la investigación serán mantenidos en absoluto secreto y toda la información sobre su persona será solo accesible a los investigadores y médicos involucrados en el estudio. Su identidad no será hecha pública en ninguno de los manuscritos científicos o en las presentaciones que se realicen en eventos científicos.

Derecho a negarse a participar

La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede negarse a participar en el estudio o interrumpir su participación en cualquier momento. Si usted se niega a participar en el estudio, esto no afectará el tipo de atención que recibirá por parte de su médico.

Preguntas

Debido a que se utilizaron algunos términos técnicos en este formulario de consentimiento, si existe algo que usted no entienda, por favor pregunte sobre esto sin dudarlo.

Por favor tome su decisión de participar en este estudio sólo después de haber examinado detenidamente el contenido de este formulario.

En caso de emergencia o que tenga cualquier pregunta, en cualquier momento sobre el estudio por favor contacte al investigador principal:

Investigadores Principales:

Dra. Susana Blanco.

0412-3331425

Dra. Mercedes Fernández

0212-5041909

Centro de Investigación:

Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

IVSS

Instituto de Investigaciones Científicas

IVIC

El Dr. Emilio Conde Flores y su protagonismo como creador del primer servicio y cátedra de Otorrinolaringología en Venezuela

Dr. Aderito De Sousa Fontes¹

RESUMEN

En la segunda mitad del siglo XIX, la Otorrinolaringología comenzó a adquirir una fisonomía propia como especialidad médica, lo que dio lugar a la aparición cada vez más generalizada de cátedras en algunas de las más prestigiosas escuelas de medicina del viejo continente.

A partir de esa época se fueron consagrando los primeros otorrinolaringólogos, los cuales conformarían las respectivas cátedras que impartirían su formación de manera oficial en diferentes universidades europeas más prestigiosas, con un importante impulso

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.7>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0272-7655>

¹PhD. Otorrinolaringólogo. Doctor en Ciencias Médicas Universidad Central de Venezuela (UCV). Director de la Unidad de Otorrinolaringología Endoscópica del Instituto Médico La Floresta. Profesor del posgrado de Otorrinolaringología. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Nacional (puesto # 46), Academia de Medicina de Venezuela. E-mail: aderitodesousa@gmail.com

al desarrollo en la cirugía otológica, rinológica, faringológica y laringológica, así como también al advenimiento de nuevos instrumentos para cada una de estas tareas.

El Dr. Emilio Conde Flores, luego de haber culminado sus estudios de medicina en la Universidad Central de Venezuela, se dispuso a viajar a Europa en 1891 y durante su estancia de cuatro años, tuvo la oportunidad de adquirir conocimientos, credenciales académicas e instrumentos médicos innovadores, para dirigir en Venezuela el preludio de la historia de la Otorrinolaringología como especialidad médica y sus correspondientes estudios académicos.

SUMMARY

In the second half of the 19th century, Otorhinolaryngology began to acquire its own physiognomy as a medical specialty, which resulted to an everwide the appearance of a professorships in some of the most prestigious medical schools on the old continent.

From then on, each of them would begin to impart their respective experiences officially, which would later give an important boost to the development of otological, rhinological, pharyngological and laryngological Surgery, as well as to the advent of new instruments for each of these tasks.

Dr. Emilio Conde Flores, after having completed his medical studies at the Central University of Venezuela, he got ready to travel to Europe in 1891 and during his four-year stay, he had the opportunity to acquire knowledge, academic credentials and innovative medical instruments, to direct in Venezuela the prelude to the history of Otorhinolaryngology as a medical specialty and its corresponding academic studies.

INTRODUCCIÓN

En este capítulo realizaremos un relato biográfico del Dr. Conde Flores en el que se recorre su trayectoria de vida, basada la

investigación historiográfica de carácter cualitativo y descriptivo realizada a través de un minucioso examen de una importante cantidad de fuentes históricas documentales, contextualizadas a través una narrativa realizada con el objetivo de evaluar la ascendencia de nuestro proceso de identidad nacional atados a los acontecimientos que hicieron posible la transformación histórica de la medicina venezolana hacia la modernidad. En el epicentro de este proceso transformador participaron varios personajes con aportes protagónicos en diferentes las ramas especializadas de la medicina y la cirugía.

Los hechos que propiciaron los inicios y el desarrollo de la otorrinolaringología venezolana han sido narrados en un orden cronológico, por considerar que este estilo es la manera más propicia y conveniente de entender los acontecimientos abordados en la medida en que fueron apareciendo y progresando. En este trayecto, el Dr. Emilio Conde Flores respaldado en el análisis crítico las circunstancias precedentes registradas, jugó un papel sobresaliente uno de los personajes inspiradores y decisivos más importantes en la historia de la medicina venezolana, por haber sido el creador del primer servicio Otorrinolaringología y su respectiva cátedra académica.

Reseña biográfica

Emilio Conde Flores nació en Caracas el 17 de noviembre de 1879 y fue el tercer hijo del matrimonio de sus padres fueron sus padres el Sr. Fabricio Conde Freytes y la Sra. María de la Merced Venselada de los Dolores Flores González. Realizó sus estudios de Secundaria en los Colegios “Fontes” y “Santa María” de Caracas y el 16 de septiembre de 1886 ingresa a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, con quien compartiría estudios y una estrecha amistad con quienes serían más adelante otros destacados médicos: Jesus Sanabria Bruzual, Manuel Díaz Rodríguez, Elías Toro, José Trujillo Arrabal, Luis Pérez Carreño, Francisco Ruiz Mirabal, Domingo Semidey, Juan B. Torres Páez y Eladio del Castillo Hernández (1).

En 1889 cursando el 5º año de su carrera médica se traslada a Valencia para cursar las asignaturas de Obstetricia y Cirugía, en el



Figura 1. Fotografía del Dr. Emilio Conde Flores tomada en París. 1894.
Fuente: Colección Cátedra de ORL Hospital Universitario de Caracas. UCV.

Colegio Federal de Primera Categoría, regresando a Caracas para iniciar a partir del 1 de enero el cargo de practicante hospitalario en el antiguo Hospital de Caridad para mujeres, bajo la dirección del Dr. Antonio Ramella. Culminada la construcción del Hospital Vargas en 1891 que había iniciado 3 años antes, Emilio Conde Flores en la etapa de su último año de su carrera, completó su etapa de internado en el Hospital Vargas, habiendo tenido el privilegio de haber efectuado la primera guardia como Interno del 4 al 5 de julio. Este hospital sería formalmente inaugurado por el entonces presidente Raimundo Andueza Palacio en la mañana del 5 de julio de 1891, en el marco de los actos de celebración del 80 aniversario de la firma del Acta de la Independencia de Venezuela (2,3).

El 15 de octubre de ese mismo año, con 22 años de edad, presenta examen para optar al Título de Bachiller en Ciencias Médicas y nueve días después, presentó su tesis para optar al título de doctor en ciencias médicas, que se tituló: “El sistema nervioso animal: cuales son los primeros nervios” ¿Además de la función glucogénica y de la biliar, que otra función importante tiene el hígado? Envenenamiento por fósforo, antídotos e investigación del veneno”. Al haber recibido el grado de Doctor en Ciencias medicas conferido por el Rector de la Universidad Central de Venezuela, Dr. Elías Rodríguez, inmediatamente comenzó a trabajar en la Clínica de Niños Pobres, dirigida por el Dr. José Manuel de los Ríos cuya sede en aquel entonces se ubicaba entre las esquinas de Palma a Miracielos N° 51. Junto a Conde Flores además se incorporaron en esa institución los Drs. Bernardo Herrera Vegas, Vicente Guánchez, Manuel Guillermo Avelado, Jesús María Palacios, Francisco Soto (como adjunto), Emilio Yanes, Elías Toro, David Lobo, José Domingo Montenegro y Salvador Quintero (3,4).

Para aquel momento, la carrera médica gozaba de una elevada jerarquía social, pero los estudios médicos permanecían estacionarios en su desarrollo, con un plan de estudios de universitarios en el que predominaban asignaturas teóricas y apenas solo habían mejorado algunas cátedras del pensum de estudios estructurado por José María Vargas a partir de mediados de 1824 (5).

La enseñanza de la medicina desde ese entonces hasta 1827 era conceptual e intelectual, sin disecciones anatómicas y sin prácticas de laboratorios ni hospitalarias de calidad. El entrenamiento práctico solo era realizado en hospitales caritativos y asilos para enfermos pobres. La instrucción de la medicina se basaba en el aprendizaje de memoria de los textos franceses que recomendaban los maestros y las explicaciones orales que estos impartían, basadas en el “*argumentum ad verecundiam*” (argumento de autoridad) o “*magister dixit*” (el maestro lo ha dicho), aforismos latinos que señalan que todo conocimiento solo puede proceder de los maestros y de la enseñanza tradicional (6).

En la segunda mitad del siglo XIX se habían realizado en Europa importantes descubrimientos científicos en la medicina que, por el atraso

social y el rezago económico ocasionado por las encarnizadas luchas por la estructuración política en Venezuela, habían sido soslayadas por los médicos del país, quienes progresivamente fueron creando conciencia de su responsabilidad social y académica. Se estableció una intensa comunicación ilustrativa mediante el intercambio de correspondencia, libros y revistas científicas y los médicos venezolanos viajaron a Europa para nutrirse de los conocimientos científicos y tecnológicos en las instituciones asistenciales y académicas de salud que protagonizaban los avances más importantes de la medicina de esa época (6).

El Dr. Conde Flores viaja a Europa a finales de 1891 para desempeñar los cargos de Cónsul General y secretario de la Embajada de Venezuela en el Imperio Austrohúngaro, cuya competencia jurisdiccional que en aquella época estaba encargada de ocuparse de los asuntos diplomáticos del país ante el extenso territorio de Austria-Hungría e Italia. En Europa permaneció 4 años y realizó numerosos cursos en Francia, Alemania, Italia, Inglaterra y Austria (7) (Figura 2).

Durante ese período entabló una estrecha amistad con el Drs. Victor André Cornil (1837-1908) y Jules Alexandre Thiroloix (1861-1932), quienes eran destacados profesores de la Facultad de Medicina de París y lo ponen en contacto con los grandes exponentes de la otorrinolaringología europea: Ádám Politzer (1835-1920) y Viktor Urbantschitsch (1847-1921), ambos considerados pioneros y fundadores de la otología europea, en Viena; Marcel Lermoyez (1858-1929), Henri Paul Luc (1855-1925), Émile-Jules Moure (1855-1941), François Laurent André Castex (1851-1942) y Fernand Lubet Barbon (1857-1948) en Francia; Emilio de Rossi (1844-1901), Gherardo Ferreri (1856-1929) y Giuseppe Gradenigo (1859-1926) en Italia; Morell Mackenzie (1837-1892) y Lennox Browne (1874-1902) en Inglaterra y Arthur Hartmann (1849-1931) en Alemania (3) (Figuras 3, 4, 5 y 6).

En enero de 1894, fue postulado por el Dr. Jules A. Thiroloix para ser incorporado como miembro correspondiente de la Sociedad de Anatómica de París, presentando en el día de su incorporación un trabajo titulado: "*Syphilis du poumon*" (Sífilis del Pulmón) (8).

El Dr. Emilio Conde Flores y su protagonismo como creador del primer servicio y cátedra de Otorrinolaringología en Venezuela



Figura 2. Boletín oficial de la Revista Diplomática francesa en la que se destaca al Dr. Conde Flores como Cónsul de Venezuela (ad honorem) en Viena. Fuente: Revue Diplomatique. 7 de enero 1893.

En la segunda mitad del siglo XIX se fueron incorporando al conocimiento médico, importantes innovaciones clínicas y quirúrgicas gracias a las nuevas técnicas de anestesia, los descubrimientos de los métodos asepsia y antisepsia, los antibióticos, radiología y los instrumentales emergentes y para finales de ese siglo, la Otorrinolaringología comenzaba a adquirir fisonomía propia como especialidad e inicialmente estuvo fusionada con la Oftalmología (3).



Figura 3. Dr. Victor André Cornil (1837-1908). Profesor agregado de la Facultad de Medicina de París. Fuente: Biblioteca de la Facultad de Medicina del Hospital de París.



Figura 4. Dr. Jules Alexandre Thiroloix (1861-1932). Profesor agregado de la Facultad de Medicina de París. Fuente: Biblioteca de la Facultad de Medicina del Hospital de París.



Figura 5. Ádám Politzer (1835-1920). Profesor de otología en la Universidad de Viena (Imperio Astrohúngaro), desde 1861. Fuente: Biblioteca Universidad Médica de Viena.



Figura 6. Dr. Viktor Urbantschitsch (1847-1921). Jefe del departamento de otología del Policlínico General de Viena (Imperio Astrohúngaro) desde 1907. Fuente: Biblioteca Universidad Médica de Viena.

Para ese momento se fueron consagrando los primeros otorrinolaringólogos, los cuales conformarían las respectivas cátedras en las más prestigiosas escuelas de medicina del viejo continente, que se encargarían de impartir sus respectivas experiencias de manera oficial y que darían impulso al desarrollo de la cirugía otológica, rinológica, faringológica y laringológica, con el advenimiento de novedosos instrumentos para cada uno de estas tareas. El cúmulo de influencias observadas y aprendidas por el Dr. Emilio Conde Flores durante su larga estadía de dos bienios, fueron claves en la orientación vocacional, que en lo sucesivo desarrollaría durante su trayectoria profesional y académica como otorrinolaringólogo en Venezuela (3).

El cargo diplomático del Dr. Emilio Conde, le permitió igualmente relacionarse con otros colegas latinoamericanos como el Dr. Germán Greve Schlegel (1869-1954), quien era discípulo del destacado psiquiatra Dr. Sigmund Freud (1856-1939) y más adelante seguiría los pasos de maestro al su profesor el pionero del psicoanálisis en Chile y Argentina. Emilio Conde Flores a través de su amigo y colega chileno Germán Greve, posiblemente se interesó en algún momento por los padecimientos neurológicos y psiquiátricos, participando en algunas convenciones sobre estos temas. En el Encuentro número 66 de Científicos Naturalistas y Médicos Alemanes, celebrado en Viena del 24 al 30 de septiembre 1894), junto a su y su colega chileno, tuvo la oportunidad de conectarse con las novedosas nociones y teorías sobre el funcionamiento de la mente y un método para ayudar a las personas que sufren problemas mentales a través del psicoanálisis (3,9) (Figura 7).

En abril de 1894 integró la delegación de Venezuela en el Congreso Universal de Medicina en Roma, en compañía de los Drs. Francisco A. Rísquez (Rector de la Universidad Central de Venezuela) y Elías Rodríguez (Inspector Nacional de Higiene y Director de Sanidad Militar) (10).

Luego de su estadía de 4 años en Europa y cargado de conocimientos, credenciales académicas e instrumentos médicos novedosos, regresa a Caracas el 20 de mayo de 1895 y a partir de ese momento, se dedicaría a abonar el terreno para establecer formalmente la



Figura 7. Fotografía tomada en el Patio de los Arcos de la Universidad de Viena del grupo de participantes del 66° Encuentro de Científicos Naturalistas y Médicos Alemanes “Sección de Psiquiatría y Neurología”. Celebrada entre 24-30 de septiembre de 1894. En la fotografía destacan Emilio Conde Flores (*) y a su izquierda Germán Greve Schlegel (1869-1954), considerado uno de los pioneros del Psicoanálisis en Chile y Argentina. En el mismo grupo de participantes retratados se encontraba el Dr. Sigmund Freud (o). Fuente: Ruperthuz M. Germán Greve Schlegel y la recepción del psicoanálisis en Chile: La historia de un médico chileno “probablemente alemán”. *Universitas Psychologica*. 2014;13(5):1847-1867.

especialidad de la Otorrinolaringología en el país, anunciándose como especialista en esa disciplina, en su casa de habitación ubicada en la calle Oeste 3 número 16, en el centro de la ciudad de Caracas, delimitada en lo que en la actualidad conocemos como la Parroquia Catedral. En 1899 contraería matrimonio con Isabel Eugenia Jahn Hartmann, con quien procrearía 7 hijos (Franz, quien también sería un eminente

otorrinolaringólogo; Alicia Aurora; Lucila Margarita; Hilda Isabel Clemencia; Emilio Alberto, Alfredo Emilio y Ofelia Esperanza) (3).

Hasta ese momento, ningún médico venezolano o extranjero establecido en el país, habían ejercido de manera exclusiva la otorrinolaringología como especialidad. En un principio, resultaba poco aconsejable dedicarse de manera exclusiva a este campo, debido a que era costumbre en los habitantes de la capital de ese entonces, que los padecimientos de los oídos, nariz y garganta, eran tratados por cualquier médico o cirujano sin el requisito concreto de ser especialista en esa área. Por tal motivo, anunciarse enteramente como otorrinolaringólogo, era arriesgarse a tener poco trabajo y poca clientela. En consecuencia, desempeñó su profesión ejerciendo además la Medicina Clínica, sobresaliendo como un buen Internista e ingresa en 1895 al Hospital Vargas de Caracas, encargándose de la jefatura del Servicio de Tisiología entre 1895 y 1902, que estaba ubicada en la Sala "San Pablo", en lo que hoy sería la Sala 3 de ese hospital (3,11).

Unos años antes de la llegada de Conde Flores a Venezuela, se tuvo también conocimiento que el Dr. Bernardino Mosquera Dalla-Costa (1855-1923), quien se había graduado de médico en la Universidad Pennsylvania en 1878 y dos años después había revalidado su título en la Universidad de Central de Venezuela, llegó a anunciarse en sus comienzos como especialista en Oído y Sordera, áreas en las que no tuvo ningún tipo de relevancia registrada a pesar de que también tuvo un sobresaliente desempeño en el ejercicio de la medicina clínica, siendo un destacado especialista en Patología Interna y un renombrado profesor de Medicina Práctica y de Patología General Interna, fue pionero de los estudios de Anatomía Patológica en el país y sería más adelante uno de los miembros fundadores de la Academia Nacional de Medicina en 1904 (3).

Como de jefe del Servicio de Medicina Interna y de Tisiología, introduce las siglas TBC como sinónimo de Tuberculosis e inicia una campaña pública contra la enfermedad, tarea que posteriormente sería ampliamente desarrollada por el Dr. Andrés Herrera Vega a partir de 1901 (12).

Desde su ingreso en el Hospital Vargas en 1895, el Dr. Emilio Conde Flores comienza a perfilarse junto otros destacados médicos, los Drs. Pablo Acosta Ortiz, Luis Razetti, Miguel Ruiz, Elías Rodríguez, Manuel Dagnino, Juan Pablo Tamayo, David Lobo y Manuel Pérez Díaz entre otros, como los más importantes pilares de la docencia medica nacional, en lo que sería considerado el templo fundacional de la medicina hospitalaria y de la enseñanza médica venezolana (13).

La proyección profesional y académica obtenida por ese grupo de médicos, conjugada con el equipamiento técnico adquirido por el Hospital Vargas, impulsaron la creación de dependencias hospitalarias especializadas entre las que se encontraba el Servicio de Otorrinolaringología, el cual fue fundado en 1905 por el propio Dr. Conde Flores y que al mismo tiempo comenzaría a funcionar como la primera cátedra formal de esa especialidad creada en el territorio nacional. Los pacientes a cargo de este servicio, dirigidos por el Dr. Conde Flores fueron ubicados en las salas 8 y 9 del hospital, que estaba a cargo del Dr. Pablo Tamayo y en la que también se trataban enfermos con otras dolencias no otorrinolaringológicas. En el registro estadístico de las intervenciones otorrinolaringológicas practicadas a partir de ese momento, figuraron: la trepanación mastoidea, fibroma nasofaríngeo, las trepanaciones de los senos de la cara, las Polipectomías, las Turbinotomías, las Amigdalotomías practicadas con la pinza de Rualt y con el instrumento de Fahnstock, que 38 años atrás había sido introducido en el país por el Dr. Joaquín Esteva Parra y el uso de la Pituitrina (hormona occitócica) como profiláctico en las hemorragias posoperatorias de la Amigdalectomía (3,14).

Algunas de estas cirugías otorrinolaringológicas realizadas fueron novedosas y trascendencia en el país y entre ellas se encuentra la primera trepanación mastoidea realizada 1898 por el Drs. Emilio Conde Flores y Francisco Hermógenes Rivero Feo (1875 - 1962), quien había regresado al país en 1898, después de haber realizado estudios en Cirugía, Otorrinolaringología en París y quien además fue un renombrado Cirujano General y Profesor de Cirugía de la Universidad Central de Venezuela a partir del año 1900 y miembro fundador de la

Academia Nacional de Medicina en 1904. Lamentablemente el Dr. Francisco Hermógenes Rivero Feo fue años después, desterrado del país por motivos políticos, llegando a ocupar en 1924, el cargo Profesor de Rinolaringología la Escuela de posgrado del Policlinic New York y habiendo sido autor de un libro titulado "Clínicas y Policlínicas Otorrinolaringológicas" y Miembro Correspondiente Extranjero de la Sociedad Francesa de Otorrinolaringología (3).

Igualmente figuran en ese registro estadístico, algunas cirugías arriesgadas para la época como extirpación de un sarcoma de la órbita, operación realizada a principios del 1903 por los Drs. Miguel R. Ruiz y Emilio Conde Flores asistida por los Internos Juan M. Iturbe y Fernando Padilla la cual fue reseñada en la prensa de la época (Figura 8).

El Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vargas surgió como producto de la influencia aprendida por toda esa generación de médicos que formaron parte del Hospital Vargas, que trabajaron con fe y entusiasmo, protagonizando progresos trascendentales para la medicina científica en Venezuela, que abrieron nuevos horizontes al estudio y seguimiento de las enfermedades de nuestra población, estableciendo los mismos criterios científicos y parámetros de la enseñanza medica universitaria utilizados en los centros hospitalarios renombrados de otras latitudes, estableciéndose las normas y parámetros de selección de los concursos para captar un profesorado de excelencia para las distintas Cátedras de la Facultad de Medicina y los concursos públicos para seleccionar los alumnos externos e internos de los hospitales de Caracas. Muchas de las actividades asistenciales y académicas desarrolladas en el Hospital Vargas y otras instituciones del país fueron reseñadas ampliamente por la prensa de aquel entonces (2,3,7,14).

A partir de 1895 fue jurado de los concursos de Internado y Externado de los Hospitales civiles del Distrito Federal, labor que compartió con los Drs. Pablo Acosta Ortiz (presidente) Luis Razetti (secretario), Miguel R. Ruiz y Elías Rodríguez. Muchas de las actividades asistenciales y académicas desarrolladas en el Hospital Vagas y otras instituciones del país eran reseñados amplia y detalladamente por la prensa de aquel entonces (15) (Figura 9).



Figura 8. Reseña en la prensa de la operación realizada en el Hospital Vargas a principios del 1903, en la que los Drs. Miguel R. Ruiz y Emilio Conde Flores extirparon un sarcoma de la órbita. Fuente: El Cojo Ilustrado: 15 de mayo de 1903, pág. 316.

Testimonio de ello, es la extensa crónica publicada por el Cojo Ilustrado del 1 de septiembre de 1895 sobre el Primer Concurso de Internado y Externado de los Hospitales Civiles del Distrito Federal celebrado ese año. En este artículo de prosa elegante, después de

realizadas algunas consideraciones generales sobre los concursos de oposición, como instrumento de selección “en noble lid” para ocupar las distintas plazas dentro de la organización asistencial y académica en los hospitales, basándose en el principio de los méritos comprobados de los aspirantes (3).



Figura 9. Fotografía de los integrantes del jurado del 1er Concurso de Internado y Externado de los Hospitales Civiles del Distrito Federal realizado en 1895. De izquierda a derecha se observan los Drs. Emilio Conde Flores, Miguel R. Ruiz, Pablo Acosta Ortiz (presidente) Elías Rodríguez y Luis Razetti (secretario). Fuente: *El Cojo Ilustrado*: 1 septiembre de 1895.

La extensa nota de prensa relatava detalladamente los aspectos reglamentarios, de la constitución de los miembros del jurado, detalle de los temas de las distintas pruebas (escrita, oral y práctica), nombres de los aspirantes y el puntaje obtenido por cada uno de los candidatos de dicho certamen, señalando que los participantes según el puntaje

obtenido, ganaban el derecho a escoger al Servicio y Hospital disponible (Hospital Vargas, la Casa de Beneficencia, el Manicomio y el Lazareto). Los Internos percibirían un sueldo de 960 Bs por año y los Externos no tendrían ninguna remuneración (3) (Figuras 10, 11,12 y 13).

En 1900 recibió el Título de Farmacéutico y años después fue designado Inspector General de los Hospitales del Distrito Federal entre 1902 y 1905, creando el "Boletín de los Hospitales Civiles", como órgano informativo de los Hospitales Civiles del Distrito Federal, cuyo comité de redacción estuvo integrado además por los Drs. Miguel Ramón Ruiz, Juan Pablo Tamayo, Martín Herrera, José Trujillo Arrabal y Francisco de Paula Ruiz Mirabal (Figura 14).



Figura 10. Fotografía del grupo de aspirantes al cargo de Internos de los Hospitales Civiles del Distrito Federal realizado en 1895, después del examen práctico con el cadáver. Según la reseña del Cojo Ilustrado del 1 de septiembre de 1895, las operaciones que los 13 concursantes sobre el cadáver y delante del jurado fueron: amputación de Lisfranc, amputación de Chopart, amputación de la pierna en el lugar de elección (colgajo externo), amputación del muslo (tercio medio), desarticulación de la cadera, desarticulación de la muñeca, amputación del antebrazo (tercio superior) y desarticulación del hombro. Fuente: El Cojo Ilustrado: 1 septiembre de 1895.



Figura 11. Fotografía del grupo de aspirantes al cargo de Externos de los Hospitales Civiles del Distrito Federal realizado en 1895. Fuente: El Cojo Ilustrado: 1 septiembre de 1895.



Figura 12. Reseña extensa del 1er Concurso de Internado y Externado de los Hospitales Civiles del Distrito Federal. Fuente: El Cojo Ilustrado del 1 de septiembre de 1895.



Figura 13. Continuación de la reseña de prensa del 1er Concurso de Internado y Externado de los Hospitales Civiles del Distrito Federal, con la fotografía de los ganadores al primer lugar como Interno y Externo. El reportaje fue tan pormenorizado al punto de que fueron publicadas las preguntas de las distintas pruebas y la puntuación obtenida por cada uno de los participantes. Fuente: El Cojo Ilustrado: 1 septiembre de 1895.

A partir de 1905 el Dr. Conde Flores comienza a dedicarse por completo al ejercicio y docencia de la otorrinolaringología en el Hospital Vargas y en su consultorio privado en el centro de la ciudad de Caracas. Ambos comenzarían progresivamente siendo dotados de innovadores instrumentos y aparatos propios de la especialidad (14) (Figura 15 y 16).



Figura 14. Portada del primer número del Boletín de los Hospitales Civiles del Distrito Federal, el cual se imprimió regularmente hasta 1958, en el cual se publicaron numerosos trabajos científicos. Su edición fue sustituida en 1959, por la revista científica “Archivos del Hospital Vargas”. Fuente: El Cojo Ilustrado. 15 de noviembre de 1911.

Los primeros otorrinolaringólogos que fueron discípulos del Dr. Conde Flores en el Hospital Vargas entre 1904 a 1911, tuvieron la oportunidad de perfeccionar su preparación en Europa, gracias al estímulo y su recomendación personal para que fueran aceptados. Ese sería el aliciente clave para que comenzara progresivamente a crecer el número de otorrinolaringólogos en el escenario médico nacional. Esa sucesión generacional inicial estuvo integrada entre otros, por los Drs. Samuel Darío Maldonado (1870-1925), Antonio Turco Rivas (1875 y 1931), Lino Arturo Clemente Revenga (1883-1917), José Ángel Rivas



Figura 15. Fotografía de algunos de los médicos y profesores del Hospital Vargas en 1906. En la fila inferior de derecha a izquierda figuran los Drs. Pablo Acosta Ortiz, David Lobo, Luis Razetti, Elías Rodríguez, Luis Felipe Guevara Rojas, Juan Pablo Tamayo, Alfredo Machado Núñez, Miguel R. Ruiz, Francisco Antonio Rísquez y Emilio Conde Flores. Fuente: Memoria del Dr. y General Luis Mata Illas, Gobernador del Distrito Federal. 1907.

(1888-1946), Andrés Pietri Méndez (1889-1946), Gustavo Rísquez Rachadell (1901-1941), Julio García Álvarez (1893-1953), Lisandro López Villoría (1878-1960), Gualberto Briceño Rossi (1881-1954), Rafael González Rincones (1885-1958), Miguel Rodríguez Rojas (1905-1967), Alfredo Celis Pérez (1908-1989) y José (Pepe) Izquierdo Esteva (1887-1975). Este último se dedicó después por entero a la Cirugía general y se destacó como uno de los más reconocidos profesores de Anatomía Humana de la Universidad Central de Venezuela (3) (Figura 16).

Algunos de ellos se comenzarían a destacar y a ser protagonistas de la realización de otros procedimientos otorrinolaringológicos novedosos que se comenzarían a realizar en el Hospital Vargas, como



Figura 16. Amplia reseña de editorial sobre el consultorio médico-quirúrgico del Dr. Emilio Conde Flores. Fuente: El Cojo Ilustrado. 15 de noviembre de 1911.

la Operación de Killian o resección submucosa del septum nasal para el tratamiento de la obstrucción ocasionada por la desviación del tabique nasal, realizada por primera vez en el país en el Hospital Vargas por el Dr. Lino Arturo Clemente Revenga en 1907 (3).

El 22 de marzo de 1905, a la edad de 36 años de edad, fue electo directamente Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina para ocupar el Sillón No II en sustitución del Dr. Simón Vaamonde Blesbois, incorporándose el mismo día con su trabajo titulado: “Tratamiento de la ocaena por el Quinosol” y cuyo juicio crítico fue realizado por el Dr. Juan Pablo Tamayo (16).

Durante su trayectoria docente presentó varios trabajos sobre su especialidad, que fueron reflejados en numerosas publicaciones científicas extranjeras y nacionales (Le Journal des Practiciens, L’Echo Medicals, Bulletin des sciences pharmacologiques, Archives internationales de laryngologie, otologie, rhinologie et bronchooesophagoscopie, Boletín de los Hospitales de Caracas, La Abeja Médica de la Habana y la Gaceta Médica de Caracas entre otras), inculcándole a sus discípulos la importancia trascendental del habito de publicar información científica, con la frase: “Los casos clínicos que no se dan a la publicidad, son como si no hubiesen existido”. (17) Entre sus artículos publicados se destacaron la comunicación de diversos casos clínicos inéditos. (18-21,22). Cabe algunas de sus publicaciones no tuvieron relación con la especialidad otorrinolaringológica, por lo que se intuye que después haber fundado el Servicio de Otorrinolaringología en 1905, siguió practicando algunas operaciones de Cirugía General (23,24).

En 1923 fue designado Miembro del American College of Surgeons, privilegio igualmente alcanzado por sus colegas venezolanos los Drs. Salvador Córdova, José Manuel Espino, David Lobo y Miguel R. Ruiz (24). Su actividad voluntariosa le permitió también figurar en el ámbito político, habiendo sido designado Senador en el Congreso de la República en representación por el Estado Carabobo entre 1922 a 1928, ocupado la presidencia del Congreso Nacional en 1927, junto los Drs. Víctor Alberto Rodríguez y Carlos Díez del Ciervo, como vicepresidente y secretario, respectivamente. Además fue, Soberano Gran Comendador del Supremo Consejo Confederado de la Gran Logia Masónica de la República de Venezuela entre 1909 a 1912 (3).

En 1827 realizó un viaje a Hamburgo (Alemania) y fue agasajado por los profesores Ludolph Brauer (1865-1951), Peter Mühlens (1874-

1943), Otto Kleinschmidt (1880-1948)), Gustav Giemsa (1867-1948) y Martin Mayer (1875-1951). El homenaje se realizó en el Instituto de Medicina e Higiene Tropicales de Hamburgo y en el Hospital Eppendorf. Fue invitado por el ayuntamiento local y su el Burgomaestre (alcalde) en su discurso de recepción exaltó sus grandes méritos como médico y ciudadano venezolano (3). El 20 de diciembre de 1927 durante una Sesión de la Academia Nacional de Medicina de París, fue designado Miembro Correspondiente de la Société française d'otorhinolaryngologie et de pathologie cervico-faciale (Sociedad Francesa de Otorrinolaringología y patología cérvico-facial) y el gobierno francés le otorgó la condecoración de "Caballero de la Legión de Honor" (Figura 17).

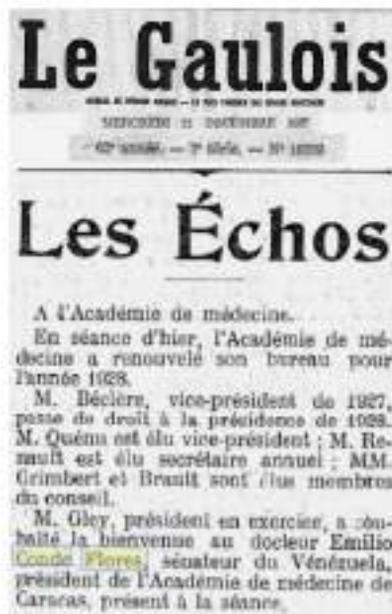


Figura 17. Reseña de la prensa francesa sobre el acto de bienvenida realizado por la Academia Francesa de Medicina. Fuente: Journal Le Galulois. París, 21 de diciembre de 1927.

El Dr. Conde Flores fue Primer Vicepresidente de la Academia Nacional de Medicina para el período 1912-1914, durante la presidencia del Dr. Pablo Acosta Ortiz y después ocupó la Presidencia (1926-1928) en sustitución del Dr. Martín Herrera quien falleció el 6 de octubre de 1926. Durante su paso como presidente de la ANM representó a la Academia Nacional de Medicina en diferentes eventos nacionales y extranjeros y organizó varios encuentros de proyección internacional (16) (Figuras 18, 19 y 20).



Figura 18. La fotografía de derecha tomada en la sede de la Universidad Central de Venezuela, al pie de la Estatua de José María Vargas. A la izquierda del Dr. Conde Flores, presidente de la ANM, (3ro en la primera fila de derecha a izquierda) se encuentra el profesor Cunéo, seguido por el Dr. Diego Carbonell (1884-1945) el Rector de la Universidad Central de Venezuela, el Sr. de Sillac. Ministro de Francia, rodeado de todo el personal docente. La fotografía de la izquierda corresponde al banquete ofrecido por los médicos caraqueños al profesor Cunéo y al doctor Reinburg, en el Club Venezuela. Fuente: L'Informateur Medicale. 20 de febrero de 1927. No 26. págs. 1 y 2.



Figura 19. Fotografía publicada por la revista de la Oficina Permanente de la Prensa Latina de Europa y América “La Vie Latine”, en la que ampliamente reseña la visita de los Drs. Cunéo y Reinburg. En la imagen se capta el recibimiento realizado al Dr. Reinburg en la residencia del general J. Gómez en Las Delicias (Maracay), acompañado de sus secretarios, los Drs. A. Bueno y Requena. Fuente: La Vie latine: organe officiel du Bureau permanent de la presse latine d'Europe et d'Amérique. Revue mensuelle (1924-1931). 01 de febrero del 1927, pág. 8.

El 21 de febrero de 1928 (martes de carnaval) cuando contaba con 49 años de edad y en su último año ejerciendo la presidencia de la Academia Nacional de Medicina, la muerte lo sorprendió de manera súbita a los 5 y 30 minutos de tarde. Su bienio en la presidencia de la ANM sería culminado por el Dr. Jesús Sanabria Bruzual (20,39,44).

El Dr. Emilio Conde Flores sin lugar a dudas, estableció los cimientos referenciales de la Otorrinolaringología como especialidad médica y sus correspondientes estudios académicos en Venezuela. Labor que continuaría siendo intensificada años después por su hijo, el Dr. Franz Conde Jahn (1901-1977).

El Dr. Emilio Conde Flores y su protagonismo como creador del primer servicio y cátedra de Otorrinolaringología en Venezuela



Figura 20. Amplia reseña de la prensa médica francesa (El Informador Médico) sobre la visita realizada a Colombia y Venezuela, por los Drs. Bernard Joseph Cunéo (1873-1944), profesor de cirugía de la Escuela de Medicina Naval de Toulon e Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina de Francia (1933) y el profesor Marie Joseph Gabriel Pierre Reinburg (1877-1936), Médico, antropólogo y miembro de la Sociedad de Geografía francesa. Fuente: L'Informateur Medicales. 20 de febrero de 1927. No 26, págs. 1 y 2.

Durante su existencia dejó constancia de que fue un venezolano adelantado a la época que le tocó vivir, dejando un importante como científico, académico y ciudadano. Formó parte del elenco protagónico, en compañía de otras ilustres figuras de la época histórica de su época, que apuntalaron nuestra identidad científica, académica, humanística e institucional con las ideas universales del progreso de la medicina en nuestro país (Figura 21).



Figura 21. Dr. Emilio Conde Flores (1879-1928). Retrato al óleo realizado por Edmund Wolterbeck (1903-1961). Colección privada.

Fue a lo largo de su admirable carrera, un pionero incansable y un líder inspirador y apasionado de la otorrinolaringología nacional. Dedicó su vida a la excelencia médica, combinando su sabiduría

científica, su habilidad técnica y su solidaridad humana para transmitir su conocimiento a quienes fueron sus estudiantes y dispensar una atención médica de la más alta calidad para sus pacientes (Figura 22).



Figura 22. Medalla de bronce conmemorativa del III Congreso Latinoamericano de Otorrinolaringología, celebrado en Caracas en 1954, con la imagen del Dr. Emilio Conde Flores en reconocimiento a su “Fundador de los Estudios de ORL en Venezuela.

Una de las revistas científicas de la especialidad más importantes de Francia (Archives Internationales de laryngologie, otologie, rhinologie et broncho-oesophagoscopie) al primer año de la desaparición física del Dr. Emilio Conde Flores, destacaba: “Con profundo pesar debemos deplorar aquí su fallecimiento. Alumno de Luc y Lermoyez, representó a la escuela otológica francesa en Caracas, y aseguró su influencia durante su docencia en el departamento de ORL del Hospital Vargas de la cual fue fundador. La Academia Venezolana de Medicina homenajeó a este gran trabajador eligiéndolo presidente durante el año 1927-1928. La Dirección de Archivos Internacionales, les envía a los hijos del Dr. Conde Flores la expresión de solidaridad y más sentido pésame” (26) (Figura 23).



Figura 23. Nota de condolencia publicada en 1929 en la revista francesa “Archivos Internacionales de laringología, otología, rinología y broncoesofagoscopia”.

CONCLUSIONES

El conocimiento histórico de la evolución de la medicina venezolana y de los distintos personajes que protagonizaron sus avances es de gran importancia para entender la dinámica de cómo se dieron los progresos observados en esta actividad académica y científica. Entre los siglos XIX y XX se destacó un difícil y meritorio proceso de transformación de la medicina venezolana que emerge a la contemporaneidad como testimonio histórico desarrollado en tiempos complicados por las realidades políticas, económicas y sociales vividas durante esa época.

En el marco de este proceso de cambios, se destaca el surgimiento de la otorrinolaringología como especialidad médica y la creación de su primera cátedra de enseñanza en el territorio nacional, acontecimientos impulsados por el manifiesto el talante del Dr. Emilio Conde Flores, por imponer las ideas del progreso científico en la medicina nacional y de formar a las nuevas generaciones de relevo en función del desarrollo del país.

El estudio de este memorable episodio ocurrido hace 119 años, desentraña circunstancias que no deben ser ignoradas en el momento actual y que en lo esencial, se deben traducir en el compromiso que los médicos contemporáneos debemos seguir asumiendo, a pesar de las dificultades presentes.

REFERENCIAS

1. Briceño-Iragorry L, Puigbó JJ, López JE. Mini biografías de médicos venezolanos. Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Caracas: Editorial Ateproca; 2003:296.
2. Conde Jahn F. Historia de la Otorrinolaringología en Venezuela antes del año de 1895, lección inaugural 14 de octubre de 1937. Caracas: Tipografía Vargas; 1937:15.
3. De Sousa A, Briceño Iragorry L. Historia de la Otorrinolaringología en Venezuela. 2021:63-81. Ediciones de la Biblioteca EBUC. Universidad Central de Venezuela. ISBN: 978-980-00-2769-1.
4. Ramos de Francisco C. Clínica de los Niños Pobres: Primera Revista Pediátrica Latinoamericana: 1889-1907: Entre ciencia y filantropía. (Trabajo de ascenso, Posgrado de Pediatría). Escuela Vargas UCV. Caracas: UCV; 1999.p.276-279.
5. Rodríguez R JM. Historia de estudios médicos en Venezuela. De programación Salmantina a Estatutos Republicanos. Gac Méd Caracas. 2017;125(1):35-39.
6. De Sousa A, Bianco N. Transformación histórica de la Medicina Venezolana en la transición hacia el siglo XX. Edición Tricentenario, Ediciones

- de la Biblioteca EBUC. 2022. Universidad Central de Venezuela. ISBN: 978-980-6708-75-4.
7. Conde Jahn F. Datos Históricos acerca de la evolución de la Otorrinolaringología en Venezuela. En: Revista Cultura Universitaria. Separata del No. XXII, febrero 1951. Dirección de Cultura de la Universidad Central de Venezuela. Caracas: Ávila Gráfica; pág. 5.
 8. Bulletins de la Société Anatomique de Paris. Anatomie normale, Anatomie Pathologique, Clinique. 5me. Serie, 01 janvier Paris. 1894;VIII:38-39.
 9. Ruperthuz M. Germán Greve Schlegel y la recepción del psicoanálisis en Chile: La historia de un médico chileno “probablemente alemán”. Universitas Psychol. 2014;13(5):1847-1867.
 10. Landaeta Rosales M. Los venezolanos en el exterior. Caracas: Tip. J.M. Herrera Irigoyen & Ca; 1903;68:76.
 11. Conde Jahn F. Datos Históricos acerca de la evolución de la Otorrinolaringología en Venezuela. Rev Cult Univer. Separata del No. XXII. Caracas: Ávila Gráfica; 1951:5.
 12. Herrera Vegas A. La tuberculosis en Caracas. Sus causas. Sus efectos. Manera de luchar contra ella. Gac Méd Caracas. 1903;10:105-109.
 13. Bravo Ochoa DS. Antecedentes históricos del Hospital Vargas como institución docente: 1888-1895. En: Historia, salud y sociedad en Venezuela. Caracas: Ediciones de la Presidencia de la República. FONACIT-IEH-UCV; 2002.p.265-269.
 14. Conde Jahn F. Dr. Emilio Conde Flores, fundador de la otorrinolaringología en Venezuela: homenaje en el vigésimo quinto aniversario de su muerte. 1953. Poligráfica Nacional, Caracas.
 15. Razetti L. Hospitales. Primer concurso del internado y externado. Alumnos internos de los hospitales civiles. Gac Méd Caracas. 1895;3:28.
 16. Briceño-Iragorry L, Plaza Rivas F, Plaza Izquierdo F. Resumen de los datos biográficos de los miembros de la Academia Nacional de Medicina desde 1904 hasta 2014. 2ª edición. Caracas: Editorial Ateproca; 2014:1-514.

17. Conde Jahn F. Lecciones de Otorrinolaringología. Caracas: Editorial Las Novedades; 1944:269.
18. Conde Flores E. Migración insólita de un canino. Gac Méd Caracas. 1907;14:57-58.
19. Conde Flores E. Comentario sobre Tratamiento de la sinusitis maxilar. Gac Méd Caracas. 1916;23(13):98.
20. Conde Flores E. Nota sobre un caso de cuerpo extraño de las fosas nasales. Gac Méd Caracas. 1916;23(15):114.
21. Conde Flores E. Sobre un caso de chancro sifilítico del conducto auditivo. Gac Méd Caracas. 1922;29(19):11.
22. Conde Flores E. Vaciamiento petromastoideo. Primera operación efectuada en Venezuela. Gac Méd Caracas. 1915;22:41-43.
23. Conde Flores E. Los Doce “Mandamientos”, de la apendicitis aguda (diagnóstico y tratamiento). Gac Méd Caracas. 1910;28.
24. Conde Flores E. El Bicho o Rectitis epidémica de Venezuela. Gac Méd Caracas. 1914;21(14):145-148.
25. American College of Surgeons. Directory ACS. List of the fellows. Chicago, Illinois: R.R. Donnelley & Sons Company; 1923;(10):290-292.
26. Archives Internationales de laryngologie, otologie, rhinologie et broncho-oesophagoscopie. Nouvelle série, 1929;8:1151-1152. Vigot Frères, París.

Gestantes en desastres: propuesta de modelo de atención

Drs. Carlos Cabrera Lozada¹, Jeiv Gómez Marín², José Manuel De Abreu³, Pedro Faneite Antique⁴

RESUMEN

Objetivo: Analizar históricamente la atención de las gestantes en situaciones de desastres en la Maternidad “Concepción Palacios” y elaborar una propuesta de modelo de atención. **Métodos:** Se realizó investigación, prescriptiva y documental, del archivo de la institución,

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.8>

¹PhD. Especialista en obstetricia y ginecología. Director fundador emérito del programa de especialización en medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Nacional puesto 16 de la Academia Nacional de Medicina. ORCID: 0000-0002-3133-5183.

²M.Sc. en bioética, especialista en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal. Coordinador de investigación del programa de especialización en medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela. ORCID: 0000-0003-4833-5160.

³PhD. Especialista en Cirugía General. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Profesor Titular. Facultad de Medicina. Escuela: “José María Vargas”. Universidad Central de Venezuela. ORCID: 0009-0004-0223-4636.

⁴PhD. Especialista en obstetricia y ginecología. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Profesor Titular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Director fundador del programa de especialización de Perinatología, Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello, Universidad de Carabobo. ORCID: 0000-0003-1924-7663.

utilizando como fuente las historias médicas, así como fuentes verbales y los informes de gestión hospitalaria de la institución correspondiente a la atención de las gestantes en 5 grandes situaciones de desastres: “Terremoto de Caracas”, “el Caracazo”, la tormenta “Brett”, la intentona de “golpe de Estado de 1992” y la “tragedia de Vargas”. **Resultados:** Se encontró aumento de la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo, prematuridad, aborto, hiperémesis gravídica, revisiones y legrados uterinos en una incidencia de 4,9 % a 38 %, no se encontraron estadísticas relacionadas con la morbilidad materna extrema y morbimortalidad perinatal. Se elaboró una propuesta de modelo de atención en las gestantes en desastres que consta de cuatro eslabones, gestante en área de desastre, activación de los equipos perinatales de respuesta rápida y evaluación prehospitalaria en área de desastre, aplicación del Sistema Informático Perinatal o sistemas informáticos similares de implementación local, atención ambulatoria en áreas de desastre y traslado a centros de atención primaria en salud. **Conclusiones:** No se encontró aumento de la mortalidad materna, la propuesta realizada permite la digitalización adecuada de la data clínica de emergencia, así como la integración con centros de atención en salud y un sistema de vigilancia activa en la respuesta requerida, para mejorar la calidad de atención y por ende los resultados perinatales.

Palabras clave: Gestantes, desastres, propuesta, modelo de atención.

SUMMARY

Objective: To perform a historical analysis on pregnant women’s care on disasters, at “Concepcion Palacios” Maternity and to elaborate a care model proposal. **Methods:** A prescriptive and documented research was performed, with institutional documents from its registry, on medical records and statistics, as much as oral and audiovisual sources, over hospital’s performance and pregnant patient care of 5 great disasters situations. **Results:** An increase was found on hypertensive disorders

of pregnancy, preterm birth, abortion, gravidarum hyperemesis, uterine curettages, on a 4.9 %-38 % rate, data on maternal extreme morbidity or perinatal morbidity and mortality was not found, a proposal care model consisting on 4 steps was elaborated, comprehending pregnant women on disaster area, quick response perinatal teams activation and prehospital evaluation on disaster area, perinatal informatics system or similar local systems implementation, transfer to the 3 level care centers or ambulatory care. **Conclusions:** A maternal mortality increase was not found, the elaborated proposal allows an adequate digitization on emergency clinical records, as much as an integration on 3 care levels centers and epidemiological surveillance on the required perinatal response, improves quality of care and therefore, perinatal outcomes for the mother-fetus binomial.

Keywords: Pregnant women, disasters, care model, proposal.

INTRODUCCIÓN

Los grandes desastres naturales como las inundaciones, los huracanes, los terremotos, las avalanchas, los deshielos, los incendios forestales suelen ser causantes de gran estrés, sus efectos sobre la salud mental son equiparables a los producidos por las guerras. Especialmente vulnerables son los niños, mujeres, adultos mayores y discapacitados (1).

Las situaciones de emergencias, incluyendo los desastres naturales, interrumpen servicios que son importantes en el cuidado de las gestantes, tales como la atención prenatal, soporte social y económico, además ocasionan estrés psicológico, con serias repercusiones sobre el binomio madre-feto (1-5). El aumento de consulta de las gestantes a las emergencias hospitalarias aumenta de un 4 %-16 % en desastres naturales y se presenta hasta un 19 % de controles prenatales inadecuados en zonas de desastres (4).

Pese a que los estudios prospectivos, retrospectivos, revisiones narrativas y/o metaanálisis son relativamente limitados sobre los efectos de los desastres naturales sobre la población gestante (1-12), se ha

demostrado de forma consistente aumento de riesgo de complicaciones sobre el embarazo, incluyendo, pero no exclusivamente limitado a aborto, muerte fetal ante parto, defectos congénitos (como por ejemplo, queilopalatosquisis, transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot, mielomeningocele y secuencia acrania-exencefalia-anencefalia), parto pretérmino (PP), crecimiento fetal restringido, bajo peso al nacer, aumento de la morbimortalidad neonatal, trastornos hipertensivos del embarazo (THE), tasa de cesáreas e ingreso a unidades de cuidados intensivos neonatales, diabetes gestacional, morbilidad materna extrema (MME) incluyendo ingreso a unidades de terapia intensiva de adultos (UTIA), mortalidad materna (MM), eventos cardiovasculares gestacionales y trastornos neuropsiquiátricos, estos últimos tanto en la madre como en la descendencia (4,5,7-12).

El Fondo de Población de las Naciones Unidas (UFPNA) define las emergencias como situaciones peligrosas que pueden ocurrirles a las personas, viviendas, cultivos e infraestructura (6). Se presentan en forma repentina e imprevista y pueden ser superadas o afrontadas con recursos locales. Los desastres son emergencias que exceden la capacidad de respuesta local, por lo que es necesario contar con recursos externos para poder afrontarlos. Las amenazas se definen como todo lo que puede afectar o causar daño a las personas, viviendas, cultivos e infraestructura, bien sea de origen natural o producidas por el ser humano. La vulnerabilidad se define como la condición por la cual una comunidad está en peligro de ser afectada por una amenaza, mientras que el riesgo se define la probabilidad de sufrir algún daño que afecte a las personas, viviendas, cultivos e infraestructura.

En concordancia con la teoría del origen fetal de las enfermedades del adulto, cualquier daño de origen ambiental, como el ocasionado por los desastres naturales, sobre el embarazo y los dos primeros años de vida, tiene un efecto a largo plazo sobre la descendencia, incluyendo trastornos del neurodesarrollo, obesidad, complicaciones inmunológicas y enfermedades cardiovasculares, lo que puede tener impacto de por vida e intergeneracional (4,8,13). De igual forma las madres que tienen complicaciones en una gestación tienen mayor riesgo de recurrencia

de complicaciones y de desarrollar enfermedades cardiovasculares y metabólicas en el transcurso de la vida. Se ha reportado que las complicaciones sobre la gestación y posterior a la misma, pueden ser de 3 %-49 % dependiendo del tipo de desastre natural, la complicación evaluada, el contexto de ambiente social y físico al momento del desastre natural y las características individuales de la gestante (genética, demografía, comportamiento) (4,5,7-13).

Los impactos directos provocados por los desastres naturales, así como los indirectos a través del ambiente físico (contaminación del aire, escasez de comida y contaminación del agua, cambios en los vectores-huéspedes-distribución de patógenos) y del ambiente social (inseguridad alimentaria y de acceso al agua, conflictos por la escasez de recursos, desplazamiento de refugiados) producen cambios biológicos-fisiológicos como aumento del estrés oxidativo y la respuesta materno-fetal inflamatoria, la malnutrición, la infección y la disrupción endocrina y cambios psicológicos como el estrés y trastornos de salud mental (1-5,7-13).

El Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) plantea que es vital la toma de medidas en las primeras 72 horas, y que en este sentido, la respuesta sanitaria debe estar en sintonía con compromisos básicos operacionales que garanticen la seguridad, recaudación de fondos y comunicación, la presencia de recursos humanos necesarios para la atención, la presencia de tecnología de información y comunicaciones, la presencia de los suministros y logística requeridos, así como de la finanza y administración (14).

Carvajal y Oletta (1), proponen que, en situaciones de desastres en Venezuela, para una adecuada respuesta en gestantes se deben realizar las siguientes medidas desde el Estado y los organismos de cooperación y asistencia humanitaria nacionales o internacionales:

- 1) Verificar la capacidad resolutoria de los servicios de salud sexual y reproductiva en los diferentes niveles de atención.
- 2) Verificar el personal de salud disponible para la atención de las gestantes y los neonatos.

- 3) Realizar un censo de las gestantes que culminarán su embarazo en los próximos 30 días.
- 4) Identificar las gestantes de alto riesgo obstétrico.
- 5) Identificar previamente el sitio donde serán derivadas las gestantes de alto riesgo obstétrico, con morbilidad materna grave y MME, por el riesgo aumentado de resultados perinatales adversos, incluyendo MM y mortalidad neonatal.
- 6) Considerar la posibilidad que un número de partos, requieran de atención domiciliaria, dependiendo de la magnitud del desastre.
- 7) Garantizar las inmunizaciones necesarias en la gestante como la vacuna antitetánica y la administración de vitaminas y fármacos para otras patologías como la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), asma bronquial, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, tuberculosis, entre otras.
- 8) Promover en la medida de lo posible, la lactancia materna.
- 9) Establecer servicios de atención en obstetricia y ginecología, con personal capacitado en los albergues y refugios temporales.
- 10) Instruir a la población sobre los servicios de salud disponibles más cercanos, para la atención de las gestantes y los neonatos y la manera de llegar a ellos.
- 11) Alertar sobre los síntomas de alarma en las gestantes como sangrado genital, dolor/dinámica uterina, disminución/ausencia de movimientos fetales, fiebre persistente, leucorrea (fétida) para que acuda oportunamente a los servicios de salud.

En el caso específico de la violencia sexual contra la gestante además de la notificación expedita a los organismos competentes (medicaturas forenses), las víctimas deben recibir profilaxis de VIH, sífilis, vaginosis bacteriana, gonorrea e infección por *Chlamydia*. La referencia a los centros que cuenten con programas de atención con VIH debe hacerse a la brevedad, idealmente las primeras dos horas (1). Los albergues y refugios temporales brindan una oportunidad para la implementación de medidas preventivas como, por ejemplo, la

anticoncepción inmediata pos evento obstétrico (AIPE), identificación precoz de VIH, sífilis y otras infecciones de transmisión sexual, así como educación en salud sexual y reproductiva para las gestantes y puérperas.

La atención de la gestante venezolana en el área obstétrica hospitalaria se considera de prioridad II (tiempo de espera de 10 minutos para traslado de estabilización y soporte vital) en cuanto a complicaciones obstétricas a nivel hospitalario en lo referente a hemorragia en cualquier trimestre del embarazo, aborto provocado no terapéutico o intento fallido de aborto, hemorragia posparto, THE, alteraciones del monitoreo fetal ante parto, traumatismo abdominal, deshidratación por hiperémesis, cefalea, epigastralgia o edema generalizado (15).

En Venezuela, si bien se cuenta con el sistema hospitalario de triaje para la gestión en salas de emergencias (15), realizado en conjunto entre el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Venezolana de Medicina de Emergencia y Desastres (SVMED), así como talleres impartidos por la OPS/OMS para resiliencia hospitalaria ante emergencias (16), brillan por su ausencia programas de atención de gestantes en desastres naturales en el Sistema Público Nacional de Salud (SPNS) (17-19).

Sin embargo, es de destacar las experiencias recientes hospitalarias en emergencias que pusieron a prueba la necesidad de activar equipos de salud focalizados en atención especializada diferenciada del resto del flujograma operativo de la institución ante situaciones de emergencia con riesgo aumentado de resultados perinatales adversos, como la que se presentó en la pandemia por la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). La compleja situación de la atención del binomio madre-feto durante la pandemia, motivó a que centros del tercer nivel de atención en gestantes como la Maternidad “Concepción Palacios” (MCP) elaboraran estrategias de atención específicas para la gestante, en vista de ser población especialmente vulnerable a la infección por el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) (20).

En este aspecto la labor académica, científica y divulgativa de la Red de Sociedades Científicas Médicas Venezolanas (RSCMV), la SVMED y la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de (SOGV) (21-26), con la publicación de manuales de atención inmediata en situaciones de contingencia y desastres, manual de medicina prehospitalaria, protocolos de actuación prehospitalaria, el uso de la simulación para el aprendizaje en emergencias obstétricas, el uso de listas de chequeo y la preparación de equipos de respuesta perinatal rápida, constituyen aportes valiosos ante la necesidad de preparar al personal sanitario para la atención de gestantes en desastres naturales. La labor de la SOGV ha especialmente fomentado el curso “Advance Life Support in Obstetrics” (ALSO®) promoviendo la formación de profesionales vinculados a la obstetricia empleando modelos de enseñanza a través de simulación, promoviendo el trabajo en equipo y la comunicación eficaz en las situaciones de emergencia obstétrica (24).

Desde la creación de la MCP en 1938 hasta finales del siglo XX, dentro de sus reglamentos de trabajo y por norma institucional, se había establecido que una vez que la paciente acudía para su atención “no debía referirse a ningún otro centro”, ya que se consideraba a la MCP como el centro obstétrico de referencia nacional más especializada con atención las 24 horas del día los 365 días del año. Desde el inicio de este siglo esto fue descartado, se disminuyeron los recursos apropiados de la institución y ahora es común que la MCP participe del desagradable “ruleteo” de pacientes. También es muy cierto que en años anteriores aspiraban centenares de médicos para formarse en la especialidad y que luego de una apropiada selección podían cursarla y ejercerla “los mejores”, hoy día para realizar el posgrado, lo hacen en un concurso de asignación y no de selección ya que acuden al llamado pocos aspirantes, lo que hace que no sean precisamente los mejores quienes se encargaran de la salud de las gestantes (27,28).

Elementos que agravan la situación en la MCP son la carestía de insumos y fármacos requeridos para la atención de gestantes, las fallas en los recursos humanos y materiales en los servicios de laboratorio-bioanálisis, banco de sangre, radiología, cirugía, UTIA,

cuidados intensivos neonatales, nefrología, cardiología, neumonología, neurología, entre otros (27,28).

Por otro lado, la creación de la especialidad en Medicina Materno Fetal (MMF) y el Servicio de MMF que enseña de manera integral, las complicaciones de la madre y del feto, ha logrado disminuir significativamente la muerte materna, donde la paciente es tratada como persona y no como un número o un caso y en donde no solo se presenta un diagnóstico de manera correcta y oportuna, sino que además se atiende de manera apropiada hasta lograr en lo posible, y con la carencia de recursos, una madre y su neonato a integrarse a su familia (27,28). Se plantea la siguiente interrogante: ¿Son atendidas de manera adecuada las gestantes en eventos de desastre?

En vista de lo anteriormente expuesto ante la ausencia de publicaciones previas en la MCP sobre la atención de gestantes en desastres (29-31) se realizó el presente trabajo con la finalidad de analizar históricamente la atención de las gestantes en situaciones de desastres en la MCP y elaborar una propuesta de modelo de atención.

MÉTODO

Se realizó una investigación prescriptiva, retrospectiva longitudinal, analítica en el área de atención de gestantes en desastres, bajo el paradigma cualitativo. Se realizó investigación documental previa autorización de la Dirección Médica de la MCP, del Archivo de la MCP, de las historias médicas y estadísticas, así como de fuentes orales y audiovisuales de actores involucrados en la atención sanitaria del centro, del impacto del rendimiento hospitalario de la institución y la atención de las gestantes en 5 grandes situaciones de desastres: a) el terremoto de Caracas ocurrido el 29 de julio de 1967, b) el desastre antrópico del “Caracazo” ocurrido del 27 de febrero al 08 de marzo de 1989, c) la tormenta Bret ocurrida del 4 al 11 de agosto de 1993, d) el desastre antrópico de la intentona de golpe de Estado del 4 de febrero de 1992 y e) la “tragedia de Vargas” ocurrida del 15 al 17 de diciembre de 1999.

Los resultados obtenidos se agruparon en tablas de frecuencias empleando técnicas de estadística descriptiva. Con base en los resultados obtenidos se elaboró una propuesta de modelo de atención de gestantes en desastres.

Objetivo General

Conocer la incidencia de patologías obstétricas y el comportamiento de indicadores de gestión hospitalaria, en gestantes que acudieron a la Maternidad “Concepción Palacios” posterior a la ocurrencia de 5 grandes situaciones de desastres.

Objetivos Específicos

- 1.- Clasificar a las gestantes que acudieron a la Maternidad “Concepción Palacios,” según incidencia de patologías diagnosticadas, posterior a situaciones de desastres.
- 2.- Distribuir a las gestantes que acudieron a las consultas de admisión de la Maternidad “Concepción Palacios”, posterior a situación de desastres, según edad gestacional y control prenatal.
- 3.- Distribuir a las gestantes, en situación de desastre, según intervenciones realizadas, evolución y condición de egreso de la Maternidad “Concepción Palacios”.
- 4.- Calcular los principales indicadores de gestión hospitalaria en gestantes que ingresaron a la Maternidad “Concepción Palacios”, posterior a situación de desastres.
- 5.- Proponer un modelo de atención para gestantes, en situación de desastres naturales.

RESULTADOS

La MCP siempre ha tenido cobertura asistencial de gestantes en situaciones de desastres. Para el momento de ocurrencia del terremoto de Caracas el 29 de julio de 1967 a las 20:05 pm con una magnitud de 6,5 grados y una duración de 55 segundos por desplazamiento de la falla de San Sebastián ubicada en el mar Caribe a 25 Km de la costa venezolana, que separa las placas suramericanas de la placa del Caribe, que tienen un deslizamiento anual de 2,5 cm la suramericana hacia el

oeste y la del Caribe hacia el este. Ese terremoto, dejó un saldo de 236 muertes, 2 000 heridos y varios millones de pérdidas en infraestructuras dañadas. El contexto social era que ese año el 25 de julio se estaba celebrando el cuatricentenario de la fundación de la ciudad de Caracas, motivo por el cual había muchos festejos tanto públicos como privados políticamente teníamos una democracia de apenas 8 años.

Después de las 20:05 que ocurre el evento telúrico, el pánico, como primer elemento que ocurre en un evento de desastre se apodera de la ciudad, varios edificios se derrumban tanto en la zona noreste de la capital como en el departamento Vargas para la época luego Estado Vargas, oficializado hoy como Estado La Guaira.

La MCP era considerado y aún lo es el principal centro obstétrico del país, tenía como política no referir a ningún paciente, su capacidad era de 600 camas y en el total de ese año de 1967 hubo un total de 40 371 recién nacidos vivos (RNV) y una razón de mortalidad materna (RMM) de 121,37.

Obviamente por la imposibilidad de tener medidas preventivas para prevenir un terremoto, a muchos los tomó por sorpresa, dato curioso circulaban dentro de la población predicciones no científicas de que en una “ciudad cumpleaños ocurriría un desastre”, una ciudadana italiana llamada Marina Marotti fue la vidente que lo predijo. Un siglo antes Von Humboldt había declarado en 1800 que, en un plazo de 150 años, Caracas podía ser devastada por un gran terremoto (32).

En la fase de mitigación del desastre en la MCP también ocurre un elemento de pánico importante. Ese sábado apenas recibido el equipo de la guardia, con 26 pacientes esperando por ser atendidas en la entrada de la admisión, todas salieron del área con destino desconocido, la capacidad arquitectónica y funcional para el momento era de 566 camas, en el área de la sala de partos había en los cubículos 13 pacientes y en la sala de trabajo de parto había 12 pacientes esperando culminar su trabajo de parto (33).

Hecho anecdótico que por importancia histórica debemos contar es que en el piso 2 se realizaba una cesárea segmentaria por los diagnósticos preoperatorios de feto en situación transversa en trabajo de parto. El

obstetra del caso era Pedro Maneiro teniendo como un ayudante a un residente de origen cumaneño quien al momento del cierre de la pared abdominal se percata y grita: “está temblando” y salió despavorido del quirófano al igual que una joven enfermera instrumentista, el anestesiólogo que estaba fuera del quirófano es el primero en desalojar el área quirúrgica, comenta el Dr. Maneiro que la lámpara cialítica se balanceaba y desde el techo empezaron a desprenderse fragmentos del friso, cubrió la herida con compresas”.

La paciente bajo los efectos de la anestesia peridural simple le expresó “Dr. no me deje sola ...” y no la dejó, comenta el Dr. Maneiro que ambos se pusieron a rezar, pasaron varios minutos y se terminó la cesárea, el producto de la gestación se le diagnosticó una displasia tanatofórica y osteogénesis imperfecta que falleció casi inmediatamente.

Comentan los actores involucrados en la atención asistencial durante el terremoto de Caracas, que en la mitigación del desastre pudo apreciar que desde el pasillo hasta la entrada de la MCP había coágulos, placentas, toallas sanitarias y material expulsado por las pacientes recién atendidas, presas del pánico y su instinto de conservación; se amontonaron en las escaleras de la entrada de la MCP.

Ya en la fase de reorientación del desastre el Dr. Pedro Maneiro fue impuesto con la condecoración Orden Francisco de Miranda en su segunda clase por la primera dama de la República “Doña” Menca de Leoni y el Ministro de Educación del período administrativo 1966-1969 Reinaldo Leandro Mora.

Ese 1967 hubo en la MCP desde el 1 de agosto hasta finales de año un incremento en los casos de hiperémesis gravídica, en un 20 % en relación con los meses anteriores, también se incrementaron en un 32 % los casos de THE, aumentaron también en un 5 % los casos de abortos espontáneos, el modo aritmético de la edad de las pacientes asistidas fue de 18 años 81 % solteras y 18 % primigestas.

En el Cuadro 1, se evidencia el comportamiento hospitalario de la MCP en los 7 días de la fase de desastre, desde el sábado 29 de julio de 1967 hasta el 03 de agosto de 1967.

Cuadro 1. Comportamiento hospitalario de la Maternidad “Concepción Palacios” por servicios durante la fase de desastre del terremoto de Caracas, del 29 de julio al 03 de agosto de 1967

DEPARTAMENTOS ESPECIFICACIÓN SERVICIO	TOTAL OBSTETRICIA		Sala de Partos	SUB TOTAL	Piso 4	Piso 5	Piso 6	Piso 7	Piso 8
	GENERAL	Piso 2							
CAMAS PRESUPUESTADAS	538	64	0	64	61	63	65	65	65
HOSP. SEGÚN INFORME ANTERIOR	537	15	0	15	20	15	16	17	6
ADMISIONES	1 153	170	145	315	190	101	143	143	80
RECIBIDOS DE OTROS DITTO.	103	4	0	4	4	4	3	1	36
TOTAL	1 373	189	145	334	220	120	164	161	133
ALTA MÉDICA	1 076	163	145	308	194	89	137	143	82
ALTA NO MÉDICA	19	2	0	2	1	0	0	3	11
DEFUNCIONES MENOS DE 48 HORAS	1	0	0	0	0	0	0	0	0
DEFUNCIONES DE 48 HORAS Y MÁS	2	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL DE ALTAS	1 200	170	145	315	200	100	140	147	108
TOTAL HOSPITALIZADOS	170	19	0	19	20	20	24	14	24
DIAS DE HOSPITALIZACIÓN	5 221	561	145	706	838	540	660	564	619

Sin lugar a duda, el pánico fue la principal causa de alarma que ocurrió en las pacientes hospitalizadas, en esta primera semana hubo una disminución importante de las pacientes ingresadas con respecto a las semanas anteriores, solo acudían a la admisión y se ingresaban aquellas que verdaderamente estaban en un franco trabajo de parto.

El 27 de febrero de 1989 se produce un desastre antrópico denominado “Caracazo” se inició en la ciudad cercana de Guarenas una serie de protestas que se extendieron a Caracas y finalizaron el 8 de marzo de 1989 duraron 9 días, se calculan que se perdieron 120 millones de dólares americanos. En cuanto a los fallecidos, oficialmente se reconocen 276; pero extraoficialmente se hablan de más de 3 000. El impacto en la MCP en los dos primeros días fue de desconcierto, había temor en los médicos para asistir a sus labores ya que para llegar a la maternidad hay que traspasar justo el centro. Las consultas externas no se realizaron a excepción de la de prenatal y ginecología aunque con pocas pacientes, las emergencias fueron priorizadas por las propias pacientes, acudían a los centros de salud mucho más cercanos a sus viviendas por lo que disminuyó la atención obstétrica en más de 40 % en esa semana, sin embargo, los THE se incrementaron en un 38 % haciendo notar que para esta época ya se conocía el síndrome HELLP que se le apreció una frecuencia absoluta de 5 casos, cifra por cierto muy alta para lo habitual conocido en el presente y en tan corto tiempo, al igual que las amenazas de aborto y de PP; como consecuencia directa, hubo 2 gestantes que acudieron por heridas de armas de fuego, afortunadamente heridas que pudieron ser tratadas por el servicio de cirugía de la MCP. Hay que hacer notar que en meses posteriores se incrementó en un 25 % pacientes que requerían recanalizaciones quirúrgicas de las trompas de Falopio alegando que habían ‘perdido a sus hijos’.

Otro desastre antrópico fue el 4 de febrero de 1992, realmente se inició el tres de febrero a las 11:40 pm que fue sentido en las instalaciones de la MCP una serie de detonaciones, no hubo cambio en el trabajo de la guardia y no se causó alarma ni en las pacientes ni en los trabajadores de salud es al día siguiente martes 04 de febrero

de 1992. Cuando se aprecia carencia de médicos que no llegaban a recibir la guardia, esos días prácticamente no hubo disminución de las consultas y en esa semana no se apreciaron modificaciones estadísticas importantes de la morbilidad obstétrica.

El cuarto evento de desastre fue la tormenta Bret, tormenta tropical con duración del jueves 4 de agosto de 1993 hasta el miércoles 11 de agosto del mismo año, los vientos máximos fueron de 95 Km por hora, fue la segunda tormenta de la temporada en el Atlántico, causó fuertes daños y cerca de 200 muertes al avanzar a través del mar Caribe la presión atmosférica mínima fue de 1 002 hPa, los daños totales se calcularon en 24 millones de dólares americanos, a diferencia de otras ondas tropicales de las que se forman en África, Bret mantuvo su convección, debido a los vientos favorables a nivel superior y a templadas aguas, por lo cual se desarrolló a 2010 Km al este de Trinidad en la latitud 10° N.

En la MCP en cuanto a los indicadores, no hubo gran efecto, disminuyeron de manera importante las consultas externas, prácticamente no hubo control prenatal y las admisiones fueron por franco trabajo de parto y si se presentó un incremento de 4,9 % en las amenazas de parto prematuro con respecto a las semanas anteriores.

La “tragedia de Vargas”, denominada también como el desastre de Vargas, es como se le conoce al conjunto de deslaves, corrimientos de tierra e inundaciones ocurridas en las costas caribeñas de Venezuela, ocurridos en el Estado Vargas (Estado La Guaira actualmente) el 15 de diciembre de 1999 y especialmente trágica para dicho estado, desde donde recibe la denominación, pero que afecta a otras regiones del país. Este es considerado el peor desastre natural ocurrido en el país después del terremoto de 1812. Las cifras de fallecidos, aunque sin carácter oficial, se calculan desde centenares hasta miles (van de menos de 700 hasta 30 000 muertos dependiendo de la fuente), mientras que los damnificados tampoco confirmados oficialmente se cuentan en decenas de miles. Este hecho aparece en el Libro Guinness de los récords como el mayor número de víctimas mortales por un alud de barro (34).

Fuertes precipitaciones dejaron en el Estado Vargas más de 1 814 mm de agua en las dos primeras semanas del mes de diciembre causando una saturación de los suelos por la cantidad de agua, esto a su vez generó que el caudal de agua bajara por pendientes de más de 30 grados trayendo consigo deslizamientos de tierra, rocas, árboles y la capa vegetal de las montañas.

Desde el punto de vista obstétrico el desastre natural, produjo la importante pérdida de la maternidad de Macuto, centro obstétrico materno infantil “Ana Teresa de Jesús Ponce” que resulta inoperante con la tragedia de Vargas, parcialmente tapiada e inundada por lo que deja desposeída a las gestantes del sector de la atención obstétrica, un significativo número de pacientes parén en albergues y lugares no apropiados para la atención obstétrica.

La MCP se impacta en sus indicadores con un incremento del 15 % en pacientes a las cuales hubo que practicarles revisión uterina posparto y legrado uterino bajo anestesia por abortos, PP y THE, se incrementaron las consultas por la admisión en un 34 %, con un incremento en un 18 % de los THE, las amenazas del PP y los PP y también un número no encontrado de neonatos que requerían atención médica.

En el Cuadro 2, se puede evidenciar el rendimiento hospitalario por servicios en la MCP en el mes de diciembre de 1999. Para el mes de mayo de 1999 se había inaugurado en la MCP una “casa de abrigo”, que estaba destinada para hospedar a aquellas madres que debido a que los neonatos tenían patologías como prematuros, pasarían mucho tiempo ocupando camas hospitalarias, con esta tragedia se llenaron los 30 espacios destinados a la casa de abrigo, donde existían cobijo y comodidades muy bien diseñadas. También es importante recalcar que la denominada maternidad “vieja, con espacios para 200 camas, se destinó para el albergue de damnificados.

Con base en el análisis de los resultados obtenidos se elaboró una propuesta de modelo de atención de gestantes en desastres, incluyendo la aplicación del Sistema Informático Perinatal (SIP) propuesto por

Cuadro 2. Rendimiento hospitalario por servicios en la Maternidad “Concepción Palacios” en el mes de diciembre de 1999

CONCEPTOS	OBSTETRICIA					
	2	4	5	6	7	8
EXISTENCIA AL COMENZAR EL MES	16	29	54	32	31	51
INGRESOS DE PACIENTES	310	130	353	138	141	252
RECIBIDOS DE OTROS SERVICIOS	0	54	15	10	12	70
TRANSFERIDOS A OTROS SERVICIOS	19	4	0	1	3	6
TRANSFERIDOS A OTROS HOSPITALES	0	0	0	0	0	0
EGRESOS DE PACIENTES	278	165	374	170	162	336
a) ALTAS MÉDICAS	278	165	374	170	162	336
b) ALTAS NO MÉDICAS	0	0	0	0	0	0
c) DEFUNCIONES	0	0	0	0	0	0
C1. MUERTES ANTES DE LAS 48 HORAS	0	0	0	0	0	0
C2. MUERTES DESPUÉS DE LAS 48 HORAS	0	0	0	0	0	0
EXISTENCIA AL TERMINAR EL MES	29	44	48	9	19	31
CAMAS- DÍAS	1 822	899	1 953	1 054	961	2 015
PACIENTES - DÍAS	959	912	1 538	957	843	1 544
PROMEDIO DIARIO CAMAS OCUPADAS	31	29	50	30	27	50
PORCENTAJE DE OCUPACIÓN	50	100	79	88	87	77
PROMEDIO DE ESTANCIA	3,22	5,30	4,11	5,47	5,30	4,51
INTERVALO DE SUSTITUCIÓN	3,22	0,052	1,09	0,74	0,76	1,34
ÍNDICE DE ROTACIÓN	4,79	5,82	5,99	5,02	5,32	5,26
CAPACIDAD REAL (CAMAS OPERATIVAS)	62	29	63	34	31	65

Cuadro 3. Comportamiento hospitalario de la Maternidad “Concepción Palacios” por día y servicios durante la fase de desastre de la tragedia de Vargas, del 15 al 26 de diciembre de 1999

DÍA 15-12-1999									
DEPARTAMENTO	TOTAL GENERAL	OBSTETRICIA							
		Piso 2	Sala de Partos	SUB-TOTAL	Piso 4	Piso 5	Piso 6	Piso 7	Piso 8
ESPECIFICACIÓN SERVICIO	GENERAL								
HOSP. SEGUN INFORME ANTERIOR	157	18	0	18	20	17	19	14	19
ADMISIONES	0			0					
RECIBIDOS DE OTROS DTTO.	0			0					
TOTAL	157	18	0	18	20	17	19	14	19
ALTA MÉDICA	0			0					
ALTA NO MÉDICA	0			0					
DEFUNCIONES MENOS DE 48 HORAS	0			0					
DEFUNCIONES DE 48 HORAS Y MÁS	0			0					
TRANSFERIDOS A OTROS DTTO.	0			0					
TOTAL DE ALTAS	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL HOSPITALIZADOS	157	18	0	18	20	17	19	14	19
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN	2 355	270	0	270	306	255	265	210	305
CAMAS OPERATIVAS	133	49		49	29	32	29		

Desde al día 21 de diciembre al día 26 de diciembre hubo el siguiente movimiento hospitalario.

26-12-1999									
DEPARTAMENTO	TOTAL GENERAL	OBSTETRICIA							
		Piso 2	Sala de Partos	SUB-TOTAL	Piso 4	Piso 5	Piso 6	Piso 7	Piso 8
ESPECIFICACIÓN SERVICIO									
HOSP. SEGUN INFORME ANTERIOR	157	98	87	98	20	27	67	64	88
ADMISIONES	166		68	138					12
RECIBIDOS DE OTROS DTTO.	0			0					
TOTAL	157	98	343	98	20	17	19	14	90
ALTA MÉDICA	0			0					
ALTA NO MÉDICA	0			0					
DEFUNCIONES MENOS DE 48 HORAS	0			0					
DEFUNCIONES DE 48 HORAS Y MÁS	0			0					
TRANSFERIDOS A OTROS DTTO.	0			0					
TOTAL DE ALTAS	0	98	0	98	0	0	0	0	17
TOTAL HOSPITALIZADOS	157	98	0	98	20	17	19	14	90
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN	4 082	469	0	468	529	442	494	384	594
CAMAS OPERATIVAS	133	98	38	53	48	54	65	45	88

el Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer, y Reproductiva (CLAP/SMR) en conjunto con la OPS/OMS (35,36), tal como se muestra en la Figura 1.



Figura 1. Propuesta de modelo de atención de gestantes en desastres.

DISCUSIÓN

Los desastres y su relación con el cambio climático han sido relacionados por Ha (4) y Carvajal et al. (37) con efectos negativos sobre la salud del embarazo, resultados perinatales, salud infantil y del adolescente (incluyendo efectos sobre la pubertad) y salud del adulto. Entre los efectos maternos en relación directa o indirecta a los desastres están el aumento de exposición a daño de origen ambiental, enfermedades infecciosas, inseguridad alimentaria y de acceso al

agua, complicaciones sobre la salud mental y del neurodesarrollo, enfermedades crónicas cardiorrespiratorias, reproductivas, endocrinas, metabólicas, así como complicaciones gestacionales y perinatales. En cuanto a la descendencia, el aumento de riesgo de compromiso de la salud fetal ante parto, crecimiento fetal restringido, PP, defectos congénitos, mortalidad perinatal e infantil, complicaciones del neurodesarrollo, cardiorrespiratorias, endocrinas, metabólicas.

Si bien históricamente la MCP ha tenido cobertura asistencial de gestantes en desastres, en los hallazgos del presente en estudio no se reportaron MM en relación directa o indirecta con las 5 grandes situaciones de desastres evaluadas. Si bien fuentes orales han reportado MM en los desastres evaluados, particularmente en la tragedia de Vargas, no se reportaron en el presente estudio en la MCP. Entre las razones para esta discordancia está que los decesos se hayan presentado a nivel domiciliario o área de desastre, o que la atención del binomio madre-feto se haya dado en otros centros asistenciales, como, por ejemplo, el Hospital Naval “Dr. Raúl Perdomo Hurtado” de Catia La Mar, Hospital Periférico de Pariata “Dr. Rafael Medina Jiménez” y el Hospital del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) “Dr. José María Vargas” de La Guaira, así como centros de la ciudad de Caracas, como el Hospital Universitario de Caracas, el Hospital General del Oeste “José Gregorio Hernández” o los hospitales del IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño” y General del Este “Dr. Domingo Luciani”.

Durante el presente estudio, se encontró aumento de la incidencia de THE, PP, aborto, hiperémesis gravídica, procedimientos quirúrgicos como las revisiones uterinas y legrados uterinos bajo anestesia en relación a la presencia de desastres en una incidencia de 4,9 % a 38 %, observándose que la mayor incidencia se registró en la tragedia de Vargas, el “Caracazo” y el terremoto de Caracas, en menor medida en la tormenta Bret, mientras que en la intentona de golpe de Estado del 4 de febrero de 1992 no se registró aumento de las complicaciones para las gestantes. En el caso del terremoto de Caracas, el “Caracazo” y la intentona de golpe de Estado del 4 de febrero de 1992, se presentaron fallas en la presencia de personal médico y de enfermería de guardia

en la MCP, en la tormenta Bret se evidenció una disminución importante de las consultas externas y prácticamente no hubo control prenatal. De igual forma, se encontraron 2 casos de heridas por arma de fuego en gestantes y un aumento de hasta 15 % de las solicitudes de recanalizaciones quirúrgicas de trompas de Falopio por muertes violentas de la descendencia de las pacientes.

La incidencia de complicaciones en el presente trabajó que osciló entre 4,9 % a 38 %, es similar a lo descrito por Carvajal y Oletta (1), quienes reportan tasas de 14 %-50 %, si bien ellos evaluaron exposición a daño ambiental, estrés postraumático, PP y bajo peso al nacer.

La revisión de Ha (4), así como la de Carvajal et al. (37), describen tasas de complicaciones sobre el binomio madre-feto de 4 %-40 %, similar a los hallazgos del presente trabajo, en adición a relacionar los desastres naturales en relación directa o indirecta a los desastres, incluyendo porcentajes según tipo de desastre natural a complicaciones maternas del tipo aumento de exposición a daño de origen ambiental, enfermedades infecciosas, inseguridad alimentaria y de acceso al agua, complicaciones sobre la salud mental y del neurodesarrollo, enfermedades crónicas cardiorrespiratorias, reproductivas, endocrinas, metabólicas, así como complicaciones gestacionales y perinatales. En cuanto a la descendencia, la revisión de Ha (4), relacionando los desastres naturales al aumento de riesgo de compromiso de la salud fetal ante parto, crecimiento fetal restringido, PP, defectos congénitos, mortalidad perinatal e infantil, complicaciones del neurodesarrollo, cardiorrespiratorias, endocrinas, metabólicas.

La revisión de Harville, Xiong y Buekens (8), enfocadas por desastres encontró una tasa de 1,2 % a 40 % de complicaciones en el embarazo que incluyó desastres naturales y desastres antrópicos como el ataque terrorista en Estados Unidos de América del 11 de septiembre de 2001 similar a la tasa reportada en el presente trabajo, si bien su revisión, incluyó diferenciación por tipo de desastre natural y antrópico, discriminó alteraciones de salud mental materna y neurodesarrollo posnatal de la descendencia, evaluación de defectos congénitos, bajo peso al nacer y complicaciones obstétricas que no se encontraron en

el presente estudio como la rotura prematura de membranas, y el bajo puntaje de la escala de Apgar al nacimiento asociado con compromiso del bienestar fetal ante parto y asfixia perinatal.

Entre los hallazgos del presente estudio, se registraron las mayores tasas de admisiones e intervalo de sustitución, en el Piso 2 y Sala de Partos, que si bien actualmente es donde se ubica el Servicio de MMF, para el momento de las 5 grandes situaciones de desastres evaluadas era donde se ubicaba el Servicio de Séptico (hoy en día no existente en la institución) donde operativamente se manejaba la atención de los casos de MME y complicaciones de alto riesgo obstétrico, seguidos por los Servicios de Piso 5, 8, 7, 6, y 4. El piso 3 era donde operaban los Servicios de Cirugía y Medicina Interna, sin gestantes ingresadas.

Los índices de ocupación rondaron en los desastres de 50 % a 100 %, con índice de rotación de 4 a 6 e intervalo de sustitución de 0,5 a 3,5. El piso 8, donde estaba ubicado el Servicio de Patología Médica asociada al Embarazo “Gestosis” (actualmente está ubicado el Servicio de Cirugía y se hospitalizan las cirugías electivas ginecológicas), es el que registró mayor cantidad de camas/días, pacientes/días, promedio diario de camas ocupadas y capacidad real. Para el momento de ocurrencia de las 5 grandes situaciones de desastres evaluadas no existían ni la Unidad ni el Servicio de MMF. El concepto de MME no se había establecido operativamente ni los indicadores correspondientes a su evaluación, así como del comportamiento hospitalario de las complicaciones potencialmente fatales en la gestante, relacionados en gran medida con los servicios o unidades de MMF y UTIA.

No se encontraron estadísticas relacionadas con los indicadores de morbimortalidad perinatal, tampoco se encontraron planes de atención en la institución de gestantes en las 5 grandes situaciones de desastres evaluadas.

Brilla por su ausencia en la revisión de la literatura nacional (17-19,29-31) la implementación del SIP, publicado desde 1983 por el CLAP/SMR en conjunto con la OPS/OMS (35,36).

El SIP es un producto de consenso técnico entre cientos de profesionales de la Región de Las Américas convocados

periódicamente por el CLAP/SMR para su revisión y forma parte de las herramientas o tool kit de la OPS para mejoría de la calidad de la atención de madres y recién nacidos (35,36).

En más de 25 años de su desarrollo recoge las lecciones aprendidas en su implementación en todos los niveles de atención de la mujer embarazada y el recién nacido en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe. Su validación es el resultado de un largo proceso de adopción y uso mantenido en cientos de instituciones. Su sustentabilidad se basa en capacitación de personal, que CLAP/SMR ha iniciado en la mayoría de los servicios públicos de atención perinatal y que forma parte de los currículos de enseñanza en numerosas escuelas de medicina, enfermería y partería de la Región de las Américas. Los datos de cada gestante y de su feto-neonato, se recogen desde la primera visita antenatal, acumulando la información de los eventos sucesivos hasta el alta de ambos luego del parto (35,36).

El SIP está constituido por un grupo de instrumentos originalmente diseñados para uso en los servicios de gineco/obstetricia y neonatología. Estos instrumentos son la Historia Clínica Perinatal (HCP), el carné perinatal, el formulario de aborto, la partograma, hospitalización neonatal, enfermería neonatal y los programas de captura y procesamiento local de datos (35,36).

Los objetivos del SIP son:

- 1) Servir de base para planificar la atención.
- 2) Verificar y seguir la implantación de prácticas basada en evidencias.
- 3) Unificar la recolección de datos adoptando normas.
- 4) Facilitar la comunicación entre los diferentes niveles.
- 5) Obtener localmente estadísticas confiables.
- 6) Favorecer el cumplimiento de normas.
- 7) Facilitar la capacitación del personal de salud.
- 8) Registrar datos de interés legal.
- 9) Facilitar la auditoria.
- 10) Caracterizar a la población asistida.
- 11) Evaluar la calidad de la atención.
- 12) Realizar investigaciones epidemiológicas operacionales.

El SIP permite que, en la misma maternidad, los datos de la HCP puedan ser ingresados a una base de datos creada con el programa del SIP y así producir informes locales. A nivel de país o regional, las bases de datos pueden ser consolidadas y analizadas para describir la situación de diversos indicadores en el tiempo, por áreas geográficas, u otras características poblacionales específicas. En el nivel central se convierte en un instrumento útil para la vigilancia de eventos materno-neonatales y para la evaluación de programas nacionales y regionales.

Todos los formularios pueden ser impresos desde el Programa SIP. Esta nueva capacidad del SIP produce un documento de muy fácil lectura con los datos ingresados hasta ese momento. En el momento del alta de la madre y su recién nacido se puede imprimir el documento con todos los formularios completos. El personal de salud se beneficia de esta manera simple de registrar un prolongado y a veces complejo proceso de atención.

En su más reciente versión para web (SIP plus) contiene módulos de atención básica y de enfermedad materna grave (Near Miss) en el embarazo, parto y para el recién nacido durante la hospitalización posnatal (SIPNEO), registro de anomalías congénitas, así como para mujeres en situación de aborto (SIP A) e infección respiratoria grave durante el embarazo (35).

El SIP consta además con herramientas informáticas para el análisis de los datos registrados en los módulos clínicos. Estas herramientas de diseño amigable para personal de salud permiten generar reportes automáticos de grupos de indicadores demográficos, carga de enfermedad, intervenciones y resultados. Se han desarrollado reportes a medida a las necesidades de los países en el monitoreo de sus programas de atención (35).

A partir del hallazgo del presente trabajo de la ausencia de planes de atención en la institución de gestantes en las 5 grandes situaciones de desastres evaluadas, se realizó una propuesta de modelo de atención de gestantes en desastres, que incluya al SIP. Este tipo de propuesta es especialmente pertinente en el contexto de la necesidad de elaboración e implementación por parte del Estado de planes de atención, bajo la

premisa en el análisis de las complicaciones obstétricas, incluyendo aquellas potencialmente fatales, debido a su impacto, en la disminución de la MME, la MM y la morbilidad perinatal, como lo describen Cabrera y Uzcátegui (38), Cabrera et al. (39), y Cabrera (40). Esto implicaría reducir la quinta demora la del Estado, descrita por Cabrera y Uzcátegui (38), en adición a las tres demoras del modelo de Thaddeus y Maine de MM (41), relacionadas con la identificación de síntomas de alarma por la paciente relacionadas con la complicación potencialmente fatal, el traslado a centros de atención sanitaria y la respuesta institucional de atención correspondiente en los centros de atención sanitaria, y la cuarta demora descrita por Karolinski et al. (42), relacionada con el acceso a métodos de anticoncepción.

La configuración de planes de atención como el propuesto, así como el seguimiento de las once medidas que describen Carvajal y Oletta en su trabajo (1), llevarían a la integración y puesta en práctica de los manuales de atención inmediata en situaciones de contingencia y desastres, manual de medicina prehospitalaria, protocolos de actuación prehospitalaria, el uso de la simulación para el aprendizaje en emergencias obstétricas, el uso de listas de chequeo y la preparación de equipos de respuesta perinatal rápida, como parte del fruto de la actividad académica, científica y divulgativa de la OPS/OMS, el MPPS, la RSCMV, la SVMED y la SOGV. Dichas acciones, con la logística y recursos necesarios, darían como resultado una adecuada respuesta, en consonancia con lo requerido, al personal sanitario para la atención de gestantes en desastres (21,26).

Tomando en cuenta la limitante de la presente propuesta, aunque sin ser excluyente de iniciativas desde el sector privado, de requerir de la aprobación, coordinación y ejecución a nivel de la red hospitalaria y ambulatoria con el visto bueno de las autoridades sanitarias correspondientes pertenecientes al MPPS, es menester enumerar las ventajas que presenta la implementación del modelo de atención planteado como resultado del presente trabajo:

- 1) El modelo en su primer eslabón (gestante en área de desastre), permite actuar bajo la premisa según la cual, la gestante en el

- área de desastre debe ser atendida en su evaluación inicial por un equipo designado específicamente para dicha tarea, cuyo personal disponible tenga formación en escenarios de desastres, el personal médico asignado para tal fin con la certificación correspondiente como médico general, con el apoyo en la medida de lo posible, de especialistas en medicina de emergencia y desastres u obstetricia.
- 2) El modelo en su segundo eslabón (activación de los equipos perinatales de respuesta rápida y evaluación prehospitalaria en área de desastre), permite actuar bajo la premisa según la cual, en el área de desastre, el equipo perinatal de respuesta rápida, realice una evaluación prehospitalaria de choque, incluyendo realización de HCP de emergencia y pueda determinar si requiere de medidas de atención ambulatorias, atención en centros del primer y segundo nivel de atención o atención en centros del tercer nivel.
 - 3) El modelo en su tercer eslabón (aplicación del SIP o sistemas informáticos similares de implementación local), permite actuar bajo la premisa, que la digitalización adecuada en los datos de la HCP de emergencia, realizada en la evaluación prehospitalaria de choque puedan ser ingresados a una base de datos creada con el programa del SIP o sistemas similares, y así producir informes locales, de esta manera, la integración con centros de los tres niveles de atención y la vigilancia epidemiológica en la respuesta requerida perinatalmente mejorando la calidad de atención y por ende los resultados perinatales del binomio madre-feto. Esto disminuiría la segunda y tercera demora descritas en el modelo de Thaddeus y Maine (41).
 - 4) El modelo en su cuarto eslabón (atención ambulatoria en área de desastre, traslado para atención en centros de los tres niveles de atención según lo correspondiente), permite la aplicación en el campo del área de los manuales de atención inmediata en situaciones de contingencia y desastres, manual de medicina prehospitalaria, protocolos de actuación prehospitalaria, en forma integral al sistema venezolano hospitalario de triaje (15,21-26).

Esto en conjunto con la aplicación del SIP o sistemas informáticos similares de aplicación local, permite que la segunda y tercera demoras descritas en el modelo de Thaddeus y Maine (41), se reduzcan lo máximo posible. Adicionalmente, permite el uso adecuado de recursos disponibles, con el concurso de las especialidades correspondientes según los diversos niveles de atención, lo cual es indispensable en la gerencia sanitaria de situaciones de desastres.

La MCP como centro que posee el único programa de especialización en MMF en la ciudad capital y uno de los programas de especialización en obstetricia y ginecología de mayor tradición en Venezuela de comprobada capacidad de respuesta asistencial, así como disponibilidad de programa de especialización en neonatología (27) puede aportar el recurso humano en especialistas y residentes para ayudar a la conformación, adiestramiento y organización de los equipos perinatales de respuesta rápida tanto para el apoyo en el área de desastres en la evaluación prehospitolaria del binomio madre-feto, como para su atención institucional en los casos que así lo requieran.

CONCLUSIONES

No se encontró aumento de la MM en la MCP en las situaciones del terremoto de Caracas, el “Caracazo”, la tormenta Bret, la intentona de golpe de Estado del 4 de febrero de 1992 y la “tragedia de Vargas”. Se encontró aumento de la tasa de THE, PP, aborto, hiperémesis gravídica, así como de procedimientos quirúrgicos como revisiones y legrados uterinos bajo anestesia. Las mayores tasas de admisiones e intervalo de sustitución, en el Piso 2, donde para la época funcionaba el Servicio de Séptico y Sala de Partos.

El concepto de MME no se había establecido operativamente ni los indicadores correspondientes a su evaluación, así como del comportamiento hospitalario de las complicaciones potencialmente fatales en la gestante, relacionados en gran medida con los servicios

o unidades de MMF y UTIA, para el momento de la ocurrencia de dichos desastres.

No se encontraron estadísticas relacionadas con los indicadores de morbilidad perinatal, tampoco se encontraron planes de atención en la institución de gestantes en las 5 grandes situaciones de desastres evaluadas. De igual manera no se encontró implementación del SIP o sistemas informáticos similares de aplicación local.

Se elaboró una propuesta de modelo de atención de gestantes en desastres, dado por cuatro eslabones a saber: a) gestante en área de desastre, b) activación de los equipos perinatales de respuesta rápida y evaluación prehospitalaria en área de desastre, c) aplicación del SIP o sistemas informáticos similares de implementación local, d) atención ambulatoria en área de desastre, traslado para atención en centros de los tres niveles de atención según lo correspondiente. Dicha propuesta permite la digitalización adecuada en los datos de la HCP de emergencia, realizada en la evaluación prehospitalaria de choque puedan ser ingresados a una base de datos creada con el programa del SIP o sistemas similares, y así producir informes locales, de esta manera, la integración con centros de los tres niveles de atención y la vigilancia epidemiológica en la respuesta requerida perinatalmente mejora la calidad de atención y por ende los resultados perinatales del binomio madre-feto. Esto disminuiría la segunda y tercera demora descritas en el modelo de Thaddeus y Maine (41).

Dicha propuesta permite de igual forma, la aplicación en el campo del área de los manuales de atención inmediata en situaciones de contingencia y desastres, manual de medicina prehospitalaria, protocolos de actuación prehospitalaria, y sistema de triaje hospitalario venezolano. De igual manera facilita el uso adecuado de recursos disponibles, con el concurso de las especialidades correspondientes según los diversos niveles de atención, lo cual es indispensable en la gerencia sanitaria de situaciones de desastres.

Se recomienda la realización de estudios de gestantes en desastres de orden retrospectivo en otros centros hospitalarios del territorio nacional, la implementación del SIP o sistemas informáticos similares

de aplicación local en sus áreas de emergencias y consultas prenatales, la presentación de la presente propuesta de modelo de atención de gestantes en desastres por parte de la Comisión Técnica de la MCP a las autoridades sanitarias regionales y nacionales, así como acciones de su parte dirigidas a la conformación, adiestramiento y organización de los equipos perinatales de respuesta rápida tanto para el apoyo en el área de desastres en la evaluación prehospitalaria del binomio madre-feto, como para su atención institucional en los casos que así lo requieran.

REFERENCIAS

1. Carvajal A, Oletta JF; Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela. Embarazadas en situación de emergencia, incluyendo los desastres naturales. Noticias Epidemiológicas N° 29. Caracas: Saber UCV [Internet]; 2011 [consultado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://saber.ucv.ve/handle/10872/2708>.
2. Catani C, Jacob N, Schauer E, Kohila M, Neuner F. Family violence, war, and natural disasters: A study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka. *BMC Psychiatry*. 2008;8(1):33. DOI: 10.1186/1471-244X-8-332.
3. Goenjian AK, Steinberg AM, Najarian LM, Fairbanks LA, Tashjian M, Pynoos RS. Prospective study of posttraumatic stress, anxiety, and depressive reactions after Earthquake and political violence. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):911-916. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.6.911.
4. Ha S. The Changing Climate and Pregnancy Health. *Curr Environ Health Rep*. 2022;9(2):263-275. DOI: 10.1007/s40572-022-00345-9.
5. Nomura Y, Newcorn J, Ginalis C, Heitz C, Zaki J, Khan F, et al. Prenatal exposure to a natural disaster and early development of psychiatric disorders during the preschool years: Stress in pregnancy study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2023;64(7):1080-1091. DOI: 10.1111/jcpp.13698.
6. Fondo de Población de las Naciones Unidas. Maternidad segura ante situaciones de emergencia y/o desastre. La Paz, Bolivia: UNPFA [Internet]; 2023 [consultado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://>

- bolivia.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Cartilla%20Maternidad%20OK_0.pdf.
7. Almeida DL, Pavanello A, Saavedra LP, Pereira TS, de Castro-Prado MAA, de Freitas Mathias PC. Environmental monitoring and the developmental origins of health and disease. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;10(6):608-615. DOI: 10.1017/S2040174419000151.
 8. Harville E, Xiong X, Buekens P. Disasters and perinatal health: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(11):713-728. DOI: 10.1097/OGX.0b013e31820eddb.
 9. King S, Laplante D. Using natural disasters to study prenatal maternal stress in humans. *Adv Neurobiol.* 2015;10(1):285-313. DOI: 10.1007/978-1-4939-1372-5_14.
 10. Partash N, Naghipour B, Rahmani SH, Pashaei Asl Y, Arjmand A, Ashegvan A, et al. The impact of flood on pregnancy outcomes: A review article. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(1):10-14. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.11.005.
 11. Adkoli A, Kumar S, Futterman I, Clare C. Access to Family Planning Services Following Natural Disasters and Pandemics: A Review of the English Literature. *Cureus.* 2022;14(7): e26926. DOI: 10.7759/cureus.26926.
 12. Severson E, Olson JK, Hyde A, Brémault-Phillips S, Spiers J, King S, et al. Experiencing Trauma During or Before Pregnancy: Qualitative Secondary Analysis After Two Disasters. *Matern Child Health J.* 2023;27(5):944-953. DOI: 10.1007/s10995-023-03625-4.
 13. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: A paradigm for understanding disease cause and prevention. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(2):248-253. DOI: 10.1097/MOP.000000000000191.
 14. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Manual para situaciones de emergencia sobre el terreno. Nueva York (NY): UNICEF [Internet]; 2005[consultado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.unicef.org/venezuela/media/1166/file/Manual%20para%20situaciones%20de%20Emergencia%20sobre%20el%20terreno.pdf>.

15. Figuera M, Ojeda H, Sánchez P; Ministerio del Poder Popular para la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Sistema venezolano de triaje hospitalario. Manual de aplicación. Washington (DC): OPS [Internet]; 2020 [actualizado 18 de diciembre de 2020; consultado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/sistema-venezolano-triaje-hospitalario-manual-aplicacion>.
16. Organización Panamericana de la Salud. OPS Venezuela imparte taller sobre Hospitales resilientes ante emergencias. Washington (DC): OPS [Internet]; 2023 [actualizado 03 de abril de 2023; consultado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/3-4-2023-ops-venezuela-imparte-taller-sobre-hospitales-resilientes-ante-emergencias>.
17. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Sistema Público Nacional de Salud. Publicaciones. Caracas: MPPS [Internet]; 2023 [consultado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://mpps.gob.ve/publicaciones/>.
18. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Sistema Público Nacional de Salud. Noticias. Caracas: MPPS [Internet]; 2023 [consultado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://mpps.gob.ve/noticias/>.
19. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Sistema Público Nacional de Salud. Documentos/normativas. Caracas: MPPS [Internet]; 2023 [consultado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://mpps.gob.ve/documentos-normativas/>
20. Sánchez R, Barrios A, Salazar M, Terán A, Cabrera C. Estrategias de atención en los centros de salud a las pacientes embarazadas con COVID-19. Caracas: Maternidad “Concepción Palacios”; 2020:1-13.
21. Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela. Manual de Atención Inmediata en Situaciones de Contingencia y Desastres. Vitae [Internet]. 2015 [consultado 13 de septiembre de 2023]; 62(1). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_vit/article/view/9128.
22. Rodríguez V. Manual de Medicina Prehospitalaria. Maracaibo: Bomberos LUZ [Internet]; 2011 [consultado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://cbuluz.files.wordpress.com/2011/02/manual-de-medicina-prehospitalaria.pdf>.

23. Soubllette A, Figuera M, Useche R, Méndez R, Peña R, González R, et al. Protocolos de Actuación Prehospitalaria 2013. Caracas: SVMED [Internet]; 2013 [consultado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.academia.edu/41722456/Protocolosdeactuacion>.
24. Pérez J, Márquez D, González F, Di Muro J, Cortés R, De Vita S, et al. La simulación como estrategia de aprendizaje en el manejo de las emergencias ginecoobstétricas. *Rev Latin Perinat.* 2017;20(2):92-96.
25. Pérez J, Márquez D, Veroes J, Di Muro J, Lugo C, Cortés R, et al. Listas de chequeo en obstetricia: ayudas cognitivas que salvan vidas. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2020;80(4):292-302. DOI:10.51288/00800406.
26. Márquez D, Pérez J, Di Muro J, Lugo C, De Vita S, Cortés R, et al. Equipo Perinatal de Respuesta Rápida (EPRR): una propuesta en el manejo de las emergencias obstétricas. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2020;80(3):197-206.
27. Archivo del Programa de Especialización en Medicina Materno Fetal, Maternidad “Concepción Palacios”. Estadísticas del Servicio de Medicina Materno Fetal. Período 2003-2023. Caracas: MMF-MCP; 2023.
28. Cabrera C, Uzcátegui O. Muerte materna: causas médicas, sociales y políticas públicas. *Tiempo y Espacio.* 2020;38(74):273-323.
29. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez.* Caracas: SOGV [Internet]; 2023 [consultado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.sogvzla.org/revista-2/>.
30. Archivo de la Coordinación de Estudios de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Listado de trabajos especiales de grado y egresados del programa de especialización en medicina materno fetal. Caracas: CEPFM; 2023.
31. Archivo de la Coordinación de Estudios de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Listado de trabajos especiales de grado y egresados del programa de especialización en obstetricia y ginecología. Sede Maternidad “Concepción Palacios” Caracas: CEPFM; 2023.
32. Sisco O. Signos y portentos del terremoto caraqueño del cuatricentenario. Caracas: REDpatrimonio.VE [Internet]. 2019 [actualizado 23 de febrero

- de 2019; consultado 24 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.redpatrimonio-ve.com/forum/publicaciones/signos-y-portentos-del-terremoto-caraqueno-del-cuatricentenario>.
33. Maternidad “Concepción Palacios”. Terremoto de Caracas. Informe presentado al Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Caracas: MCP; 1967.
 34. D´Ambrosio L. A veinte años del deslave. Caracas: El Universal [Internet]; 2019 [actualizado 25 de noviembre de 2019; consultado 26 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://eluniversal.com/el-universal/56100/a-veinte-anos-del-deslave>.
 35. Centro Latinoamericano de Perinatología Salud de la Mujer y Reproductiva, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Sistema Información Perinatal. Washington (DC): OPS [Internet]; 2021 [consultado 09 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://www.sipplus.org/#:~:text=El%20Sistema%20Inform%C3%A1tico%20Perinatal%20\(SIP,parto%20y%20al%20reci%C3%A9n%20nacido](https://www.sipplus.org/#:~:text=El%20Sistema%20Inform%C3%A1tico%20Perinatal%20(SIP,parto%20y%20al%20reci%C3%A9n%20nacido).
 36. Centro Latinoamericano de Perinatología Salud de la Mujer y Reproductiva, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Sistema Información Perinatal. Washington (DC): OPS [Internet]; 2021 [consultado 09 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/clap/sistema-informatico-perinatal-sip>.
 37. Carvajal de Carvajal A, Cabrera-Lozada C, Gómez-Marín J, Rodríguez B. Impacto del cambio climático en la gestante. Caracas: SABER UCV [Internet]; 2023 [consultado 09 de noviembre de 2023]. Disponible en: http://caelum.ucv.ve/handle/10872/16/browse?type=title&sort_by=1&order=ASC&rpp=20&etal=-1&null=&offset=64.
 38. Cabrera C, Uzcátegui O, Gómez J, Faneite P, Kizer S. Premises for maternal death analysis. *Gac Méd Caracas*. 2021;129(1):211-219. doi: 10.47307/GMC.2021.129.1.21.
 39. Cabrera C, Uzcátegui O, Gómez J, Faneite P, Kizer S. Premises for maternal death analysis. *Gac Méd Caracas*. 2021;129(1):211-219. doi: 10.47307/GMC.2021.129.1.21.

40. Cabrera-Lozada C. Morbilidad materna extrema, en el umbral de la muerte. En: López-Loyo ES, Urbina-Medina H, editores. Colección Razetti. Volumen XXVI. Caracas: Editorial Ateproca; 2022.p.43-93.
41. Thaddeus S, Maine. Too far to walk: Maternal mortality in context. Soc Sci Med. 1994; 38(8):1091-110. DOI: 10.1016/0277-9536(94)90226-7.
42. Karolinski A, Mercer R, Micone P, Ocampo C, Salgado P, Szulik D, et al. Modelo para abordar integralmente la morbilidad y mortalidad materna grave. Rev Panam Salud Pública. 2015;37(4/5):351-359.

Los primeros 1 000 días. Una programación de salud para la vida

*Drs. Raíza María Portillo-Pérez^{1,2,3}, Nelly del Carmen Petit de Molero^{1,2,6},
Gustavo Adolfo Morales Rincón^{2,3,5}, Enoe Emperatriz Medrano León^{2,3,4}*

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.9>

¹Pediatra Puericultor. Dra. Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Centro Médico de Occidente. Maracaibo, Estado Zulia. Tel: +58 (0414) 616-0567 E-mail: raizaportillo20@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9018-9323> Dirección: Calle 72 con Avda. 3C Edificio Palma Real. Sector la Lago. Maracaibo. Edo Zulia.

²Pediatra Puericultor. Dra. Ciencias Médicas. Miembro Titular N° 18 Academia de Medicina del Zulia. Miembro correspondiente Nacional Academia Nacional de Medicina N° 23. Tel: +58(04146131780) E-mail: nelcapetit61@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-0329>

³Gineco-Obstetra. Dr. Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Departamento de Cirugía Hospital de Nuestra Señora de la Chiquinquirá. Maracaibo. Edo Zulia. Tel: +58(04246902425) E-mail: guss1265@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0557-7204>

⁴Neuro-Pediatra. Dra. Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Hospital General del Sur. Maracaibo. Edo Zulia. Tel: +58(04143625611) E-mail: enoe.medrano@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8914-8107>

¹Pediatra Puericultor.

²Doctor en Ciencias Médicas.

³Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela.

⁴Neuro- Pediatra.

⁵Gineco-Obstetra.

⁶Academia de Medicina del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

RESUMEN

Los primeros 1 000 días de vida son una ventana única de oportunidades para programar la salud a futuro. En este período se puede establecer una programación temprana para la prevención de enfermedades no transmisibles. Es el momento ideal para la intervención de cuatro parámetros fundamentales: embarazo a término, parto vaginal, antibióticos y lactancia materna. La colonización intestinal es trascendental para la programación metabólica, endocrina, inmunológica y neurológica. La microbiota intestinal impacta la maduración del intestino, del sistema inmune y del desarrollo cognitivo del niño. La disrupción intestinal puede aumentar el riesgo de enfermedades en edades posteriores. Existen evidencias científicas de que la disbiosis se correlaciona con estados inflamatorios, como ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal, desórdenes autoinmunes, alergia, obesidad, diabetes mellitus, trastorno del espectro autista. Hallazgos recientes sugieren que el contacto microbiano comienza previo al nacimiento, se han identificado géneros y especies de microorganismos en la placenta, líquido amniótico, cordón umbilical y meconio. Sin embargo, todavía se debate la existencia de una microbiota placentaria.

Palabras clave: Microbiota intestinal, microbioma placentario, programación temprana, lactancia materna, disbiosis.

SUMMARY

The first 1 000 days of life are a unique window of opportunity to program future health. In this period, early programming for the prevention of non-communicable diseases can be established. It is ideal time for intervention in four fundamental parameters: full term pregnancy, vaginal delivery, antibiotics and breastfeeding. Intestinal colonization is crucial for metabolic, endocrine, immunological and neurological programming. The gut microbiota impacts the maturation of the gut, the immune system and the cognitive development of the

child. Gut disruption can increase the risk of disease later in life. There is scientific evidence that correlates with inflammatory states, such as inflammatory bowel disease, autoimmune disorders, allergy, obesity, diabetes mellitus, autism spectrum disorder. Recent findings suggest that microbial contact begins prior to birth, genera and species of microorganisms have been identified in the placenta, amniotic fluid, umbilical cord and meconium. However, the existence of a placental microbiota is still debated.

Keywords: Gut microbiota, placental microbiome, early programming, breastfeeding, dysbiosis.

INTRODUCCIÓN

Los primeros 1 000 días de la vida es un período que comprende: 270 días, desde la concepción hasta el segundo año de vida. Es un momento muy importante porque representa una ventana crítica en el desarrollo de la salud y brinda una oportunidad única para que los niños tengan los beneficios nutricionales e inmunológicos necesarios (1-5).

El término programación se aplica cuando en un período sensible del desarrollo (período crítico) puede producirse en el individuo efectos a largo plazo, planteándose entonces la necesidad de prepararlo para esa exposición. La nutrición puede realizar una programación metabólica precoz que perdure a lo largo de la vida (6,7).

En esta etapa de la vida se plantea una estrategia denominada programación temprana, que se define como el proceso por el cual la exposición a una serie de factores externos en etapas tempranas del desarrollo produce modificaciones permanentes en el individuo, que afectarán las etapas posteriores de su vida. Los factores que intervienen en la programación temprana influyen a lo largo de esos primeros 1 000 días; durante el embarazo se mencionan: sobrepeso y obesidad materna, nutrición antes y después del embarazo y exposición al tabaco; dentro de los postnatales: el peso al nacer, la edad gestacional y la lactancia materna (7-10).

La alimentación de la madre y del niño en los dos primeros años resulta crucial para el desarrollo y la salud en ese momento y en etapas posteriores, esto supone una verdadera programación nutricional temprana (1,2). Adicional a estos factores, las interacciones de la microbiota intestinal y el huésped influyen en la programación temprana de las funciones intestinales y de otros órganos (7,10).

El estudio del microbioma humano ha resaltado la importancia de la microbiota intestinal en la maduración del sistema inmune, su interacción bidireccional con el sistema nervioso central y su relación con el desarrollo de las enfermedades del adulto (3,7,10).

. La evidencia científica acumulada muestra que los primeros 1 000 días son cruciales porque constituyen un período estratégico en términos de prevención y salud pública (4,7).

Es una ventana única de oportunidades donde podemos realizar intervenciones a nivel de la consulta prenatal y la consulta de niño sano, para procurar una adecuada instalación de la microbiota intestinal, con la consecuente prevención de las enfermedades no transmisibles. Cuando se asocian situaciones como parto prematuro, la cesárea y el uso de antibióticos hay una mayor incidencia de alergia, eczema, asma, diabetes, sobrepeso, obesidad y enfermedades inflamatorias intestinales (11-13).

Los dos primeros años de vida son un período en el que ocurre el desarrollo fisiológico del intestino y donde aumenta la abundancia y diversidad de microorganismos. Los microorganismos envían señales que van a impactar el desarrollo cognitivo del bebé, se considera que hay un verdadero diálogo entre la microbiota intestinal y el sistema inmune. La colonización temprana con una microbiota diversa juega un rol crucial para una apropiada maduración inmune durante la infancia (5,14,15).

La vida temprana por la gran plasticidad que la caracteriza es el momento ideal para intervenir y prevenir el riesgo de enfermedades no transmisibles. Esta etapa se considera un seguro de salud para el resto de la vida (15,16). Los primeros 1 000 días constituyen una

ventana crítica para la colonización intestinal, el establecimiento de la microbiota, que es determinante en la maduración intestinal y en la programación metabólica e inmunológica (16-18).

MICROBIOTA INTESTINAL

Desde los primeros momentos de la vida, los neonatos comienzan una relación simbiótica con los microorganismos. La microbiota es un verdadero superorganismo compuesto de bacterias, virus, hongos, arqueas y eucariotas. Estos microorganismos colonizan nuestro organismo: pulmón, cavidad oral, piel, vagina y principalmente el tracto gastrointestinal; más del 70 % de los microorganismos se hospedan en el colon. Una nutrición balanceada es fundamental para mantener una composición saludable de la microbiota intestinal. La madre transfiere los microorganismos a su hijo a través de la placenta y del líquido amniótico, pero el microbioma oral también se considera una fuente de colonización intestinal fetal, junto con el intestino de la madre y el microbioma de la vagina. La microbiota intestinal es un órgano vital porque comparte en forma mutua una interacción con los órganos, estableciendo vías de conexión neuronales, endocrinas, inmunológicas y metabólicas. La microbiota ofrece muchos beneficios al huésped para fortalecer la integridad del intestino, proteger contra patógenos y regular la inmunidad del huésped; juega un papel prioritario en la preparación del sistema inmunológico innato y adaptativo en etapas tempranas. Esta microbiota supera a todas las demás comunidades y durante el embarazo, está influida por factores internos y ambientales (7,10,17,18).

Factores Prenatales que influyen en la Colonización Intestinal Temprana

La genética del huésped: Solo recientemente se ha comenzado a entender cómo la microbiota interactúa con la genética del huésped. Desórdenes metabólicos que tienen un componente genético se asocian a una composición distinta de la microbiota intestinal, lo que sugiere

que la regulación bacteriana aberrante del huésped es un mecanismo potencial para la patogénesis de estas condiciones; es un hecho que la genética también puede influir en la composición microbiana (7,10).

Obesidad: Se describe un desbalance intestinal en la relación Firmicutes-Bacteroidetes que incrementa la permeabilidad intestinal. El peso materno afecta la composición de la leche humana con niveles reducidos de bifidobacterias. Los hijos de madres con sobrepeso tienen un mayor riesgo de tener sobrepeso más tarde en la vida (12,13,18,19).

Dieta Materna: La dieta de la madre tiene un impacto en el microbioma intestinal de la descendencia, lo cual puede influir en los cambios epigenéticos más allá de la gestación. Las madres que consumían una dieta alta en grasas durante el embarazo tuvieron alteraciones de la microbiota intestinal de sus hijos (7,10,16). La dieta rica en grasas altera la colonización intestinal generando una disminución de Bacteroides, lo que se ha estudiado en el meconio. Este tipo de dieta produce una disbiosis, caracterizada por alteraciones significativas en la abundancia de los genes que afectan el metabolismo de lípidos, la glicólisis, la gluconeogénesis en el transcurso del embarazo (13,16,20).

Estrés Materno: La relación del estrés y la inflamación adquiere cada día mayor importancia. El estrés produce disrupción en la diversidad microbiana fecal. Estudios en roedores demuestran que el stress de la madre embarazada se relaciona con aumento de citoquinas proinflamatorias (IL1beta e IL6) de la placenta. La disbiosis va de la mano con procesos inflamatorios y alteraciones en la concentración de ácidos grasos de cadena corta. (10,21,22).

Alcohol y Tabaco: La ingesta de alcohol conduce a una disminución de la abundancia de Bacteroidetes con un incremento de Proteobacterias y alta permeabilidad del intestino. El tabaquismo incrementa los niveles de *Ruminococcus* y *Akkermansia* en la microbiota del niño y mayor riesgo de obesidad entre 1 y 3 años de edad (6,22,23),

DISBIOSIS

Se refiere a la alteración de la composición de los microorganismos que constituyen la microbiota normal de un ecosistema. Se ha

relacionado la disbiosis con adiposidad, inflamación, resistencia a la insulina e hiperglicemia (14,16,19,20). La microbiota intestinal puede sufrir disturbios por factores exógenos como ubicación geográfica, dieta y factores endógenos, como estrés celular, estados inflamatorios y enfermedades preexistentes (10,16,21). Esta microbiota tiene un papel importante en aspectos estructurales y funcionales del desarrollo y maduración del cerebro; un estado de disbiosis se relaciona con ansiedad, disfunción motora, trastornos cognitivos y de la memoria (14,22-24). Cuando se altera la microbiota vaginal, se produce una disrupción, que puede desencadenar complicaciones. El predominio de *Lactobacillus iners*, con abundantes Clostridiales y Bacteroidales, afecta la inmunidad y los procesos metabólicos, mientras que los Actinomycetales se asocia con parto prematuro. La aberración de la microbiota intestinal favorece las complicaciones metabólicas en la madre y su hijo como obesidad, diabetes y enfermedades inflamatorias (6,10,18).

La disbiosis en el embarazo puede derivar en diabetes gestacional, parto prematuro e hipertensión arterial (13,16,25).

A partir del segundo trimestre aumentan las Proteobacterias, las Bifidobacterias, Actinobacterias y algunas cepas de *Lactobacillus*, productoras de ácido láctico, y se reduce la cantidad de bacterias productoras de butirato, como son las especies *Faecalibacterium* con actividad antiinflamatoria (16,25-27). A partir del tercer trimestre la diversidad se incrementa junto con el aumento de peso, la insensibilidad a la insulina y, además, concentraciones elevadas de citoquinas, lo que se traduce como inflamación. En la enfermedad de Crohn se describe una abundancia de miembros de la familia de *Veillonellaceae* *Neisseriaceae* y *Fusobacteriaceae*, en comparación con niños sanos, donde existe una riqueza de *Bacteroides*, *Faecalibacterium* o *Ruminococcus*. Estudios longitudinales de microbiota intestinal en niños menores de un año de edad demostraron que la microbiota intestinal estaba depletada para *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia* y *Veillonella*, la biosíntesis del LPS se mostró reducida y se consiguieron bajos niveles de ácidos grasos de cadena corta. Estos estudios indican que la disrupción de las comunidades microbianas, inclusive las transitorias, tiene una relación

que pudiera ser causal de muchas enfermedades durante los 2 primeros años de vida (22,28-30).

Existe evidencia científica de que la disbiosis conlleva a un estado inflamatorio como ocurre en la obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, desórdenes autoinmunes, alergia o psoriasis del adulto (31-34). También juega un papel clave en la patogénesis de trastornos del espectro autista, alergia y desórdenes autoinmunes (9,17,35).

Desarrollo Inmune: La contribución de la microbiota intestinal en etapas tempranas de la vida es fundamental para la maduración de la mucosa y el sistema inmune, el tracto gastrointestinal establece una interacción de dos vías con el sistema inmune, representado por el llamado tejido linfoide asociado al intestino (GALT), la microbiota modula también la migración de neutrófilos y la diferenciación de células T en células T helper 1 y 2 (9,10,35).

La relación entre la microbiota del huésped y el sistema inmune es vital para una respuesta homeostática ante un ataque de patógenos, y así lograr evitar una respuesta inflamatoria exagerada. Cuando el niño nace por parto vaginal recibe su mayor inóculo en el canal vaginal de la madre, piel y materia fecal, exponiendo a su sistema inmune inmaduro a una significativa carga bacteriana (25,36-38).

En Eubiosis, llegan al intestino las bacterias aliadas, interactúan con las células dendríticas, estas células hacen la presentación antigénica para inducir la madurez de células dependientes de las células T; con ello, se promueve la secreción de Ig A que desempeña un papel crítico en la defensa contra patógenos en la lámina propia. Los MANPS que son patrones moleculares asociados a las bacterias comensales van a estimular la producción de cierto tipo de citocinas reguladoras IL25 e IL33 y factor de crecimiento transformador, desarrollándose una respuesta inmune tipo Helper II o respuesta tolerogénica (10,39). En Disbiosis, existe una reducción de los comensales y un enriquecimiento de patógenos cuyos MANPS son detectados por las células epiteliales intestinales, produciéndose la inducción de citocinas proinflamatorias IL1, IL6, IL12, IL17, IL18, que provocan el desarrollo de células efectoras, que se van a diferenciar en células TCD4, TH1 y TH17.

Estas células son secretoras de citokinas, factor de necrosis tumoral y de interferón ganma, ocurriendo entonces el reclutamiento de neutrófilos, lo que da a lugar una respuesta Helper I inflamatoria (17,18), que, si se sostiene, puede dar origen a desórdenes autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, atopia, diabetes, enterocolitis necrotizante, entre otras (17,18,40).

PLACENTA

Hasta hace poco se creía que el feto se encontraba en un medio estéril, comenzando su colonización después del parto, pero estudios recientes han evidenciado que la placenta alberga microorganismos y que la microbiota de la madre afecta el desarrollo del feto y del recién nacido. Se estima que, durante el primer trimestre del embarazo, la microbiota intestinal es similar a la de las mujeres no embarazadas, con predominio en los filos Clostridiales sobre Bacteroidetes. En el tercer trimestre, la microbiota intestinal de la madre reduce la diversidad bacteriana, con un aumento de Proteobacteria, *Streptococcus* y algunos tipos de lactobacilos (10,41,42). Los estudios realizados en meconio sugieren que las bacterias coexisten en el intestino del feto desde antes del nacimiento (37).

Muchos autores han señalado que los microbios están presentes en la placenta, líquido amniótico, membranas fetales, cordón umbilical y meconio. Bacterias que pertenecen al género *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Propionibacterium* han sido aisladas del cordón umbilical y de muestras de meconio, mientras que *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se han conseguido en muestras de placenta. La microbiota intestinal materna debe ser transferida al feto a través del torrente sanguíneo, hipótesis avalada por la detección de *Enterococcus faecium* en líquido amniótico y meconio de la cavidad oral de ratones. Se plantea entonces la presencia de una microbiota de la placenta: Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroides y Fusobacteria, bacterias como la Burkholderia y miembros de Actinomycelates y Alphaproteobacteria se asocian con embarazos de alto riesgo y recién nacidos pretérmino (10,16,43,44).

La microbiota de la placenta puede exponer al feto a microorganismos distintos de los encontrados en la vagina. Se ha demostrado que la placenta alberga microorganismos, siendo la mucosa oral una posible fuente del microbioma placentario. Desde el 2014 un grupo de autores ha señalado que los perfiles del microbioma placentario fueron parecidos al microbioma oral de las mujeres (41,42). En los partos prematuros, la microbiota placentaria sufre alteraciones por el peso materno y el desequilibrio de la microbiota oral. En los bebés de bajo peso al nacer se dice que hay un aumento significativo de *Fusobacteria* y disminución de *Cyanobacteria* (25,26,45,46). De acuerdo a las similitudes específicas de las especies bacterianas en la placenta, líquido amniótico y meconio del feto, se ha propuesto que el neonato adquiere parte de su microbiota de la placenta (10,16,41). La placa basal de la placenta está dominada por *Proteobacteria* y las membranas fetales están dominadas por *Firmicutes*; asimismo, *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus iners* prevalecen en la microbiota intestinal y vaginal (46,47).

El microbioma placentario regula el metabolismo del triptofano y de los ácidos grasos. El metabolismo de este aminoácido se relaciona con la creación de tolerancia inmunológica feto-materna en el neurodesarrollo. El microbioma de la placenta tiene propiedades antimicrobianas que sirven como mecanismos de selección natural para evitar la colonización de bacterias patógenas. Se cree que la colonización placentaria puede producirse por translocación vertical desde la vagina, por propagación hematógena desde el intestino y por propagación hematógena desde la cavidad oral (36,41,42).

Hay autores que revelan que la placenta y el líquido amniótico albergan una microbiota caracterizada por baja cantidad y poca diversidad, con predominancia de *Proteobacteria*. Estudios realizados en meconio sugieren que las bacterias coexisten en el intestino del bebé desde antes del nacimiento. Todavía se debate la existencia de una microbiota placentaria, un órgano considerado históricamente como estéril.

Avances tecnológicos en la secuenciación de nueva generación, particularmente el gen 16S rRNA amplicom y shotgun han ampliado el conocimiento del desarrollo de la microbiota en la infancia temprana. Los estudios basados en análisis metaproteómico, metabolómico y multiómico integral podrían proveer información acerca de marcadores de salud y enfermedad, así como también, propiciar la creación de tratamientos para las enfermedades asociadas con disbiosis. En muchos de los estudios que han sido reportados, se identificaron las bacterias usando una PCR cuantitativa y secuenciación del gen 16SrRNA, pero no se pudo cuantificar células bacterianas y no se distinguió entre DNA libre, células muertas, células vivas y células activas metabólicamente; esto dificulta establecer categóricamente la presencia de una microbiota placentaria. La mayor parte de los estudios realizados tienen evidencias de contaminación (46-48).

PARTO VS. CESÁREA

Estudios epidemiológicos han mostrado una relación entre el modo de parto y las enfermedades no transmisibles. Diversos autores han estudiado esta relación en los bebés nacidos por cesárea, a los cuales se les hizo un seguimiento durante 15 años y establecieron una asociación significativa con asma, desórdenes del tejido conectivo sistémico, artritis juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, inmunodeficiencias, obesidad, alergia al huevo, pescado, nueces; determinándose una relación importante entre la vía de nacimiento y las enfermedades (11,47,48).

Una importante exposición del recién nacido a los microbios sucede durante el nacimiento, dependiendo del tipo de parto. La piel, el intestino, la cavidad oral y nasofaríngea de los nacidos por vía vaginal son bañados en *Lactobacillus spp* de la microbiota de la vagina materna. En contraste, la piel, la boca y el intestino de los niños extraídos por cesárea son inoculados por microbios de la piel y del ambiente, tales como, *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Propionibacteria*. La temprana colonización provee una ventaja competitiva para el nacido por vía vaginal (49).

El tipo de nacimiento influye en que el recién nacido tenga mayor o menor diversidad de la microbiota. Cuando el niño nace por vía vaginal, adquiere comunidades de origen intestinal, vaginal y fecal de la madre. En cambio, cuando nace por cesárea tendrá bacterias del ambiente clínico, con recuentos más bajos de *Bifidobacterium spp* y *Bacteroides fragilis*, en comparación con los nacidos por parto vaginal, en quienes predominan estas bacterias (49-51).

En la microbiota intestinal del nacido por parto vaginal hay predominio de Actinobacteria (*Bifidobacterium*, *Atobium*), Firmicutes (*Lactobacillus*, *Megamonas*), Bacteroidetes (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*), Fusobacteria (*Seathia*) y Proteobacteria (*Shigella*, *Escherichia*). Estas bacterias producen un pH ácido que inhibe la colonización de patógenos en el neonato (49-51).

Estudios recientes en ratones demostraron que la respuesta del sistema inmune a ciertos antígenos fue adquirida por los ratoncitos nacidos por vía vaginal, pero no sucedió así con los nacidos por cesárea. Se ha demostrado el desarrollo de una respuesta alérgica en vías aéreas de ratones, debido a la inducción de mastocitos, IL-5, IL-13 y otros mediadores inflamatorios (10,26).

Los bebés nacidos por cesárea tienen una microbiota intestinal compuesta por *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Enterococcus*, los cuales son resistentes a diversos antibióticos y son frecuentes en el ambiente hospitalario (51-53).

Los estudios indican que en la microbiota intestinal del nacido por cesárea puede producirse una disbiosis, lo que se relaciona con la aparición de diferentes enfermedades, como asma, obesidad, diabetes, enfermedades metabólicas e infecciones respiratorias. La disbiosis solo se ha observado en hijos de madres cesareadas (10,51,52).

En la cesárea los bebés se ponen en contacto con la piel de la mamá y los microbios presentes en el ambiente hospitalario, tienen una reducida riqueza y diversidad de la microbiota, con bajos niveles de *Lactobacillus* y *Bacteroides* y muy altos niveles de *Staphylococcus*. Estudios expresan una relación existente entre cesárea y desórdenes

inmunes, tales como alergia y asma que han clarificado el papel que tiene una microbiota intestinal alterada a largo plazo (15,49,53).

La colonización del intestino del neonato con especies específicas podría predecir el riesgo de sobrepeso infantil y quizás esté asociado con la vía del parto (cesárea), tratamiento con antibióticos de madre e hijo y la falta de lactancia materna (50,52,54).

ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos suprimen el desarrollo de la microbiota intestinal. La exposición a antibióticos altera el balance del microbioma momentáneamente y persistentemente dentro del primer mes de vida y podrían desempeñar un papel en las alteraciones epigenéticas en este período (10,11,51).

La disrupción de la Thelper17/Treg cambia la homeostasis y se relaciona con enfermedad inflamatoria intestinal, así como también el riesgo de enfermedades inmunomediadas, tales como alergia a la proteína de la leche de vaca, diabetes y asma (9,11,51,52). El uso continuo de antibióticos en los primeros días de vida se asocia con un riesgo incrementado de varias condiciones: asma, diabetes tipo I y II, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia a la leche e infecciones respiratorias; estas relaciones no son necesariamente causales (11,52). La reducción en la abundancia de *Lactobacillus*, *Allobaculum* y bacterias filamentosas segmentadas produce una inducción de Thelper (Th17) en el colon (10,11,52).

Inhibidores de la bomba de protones: El impacto de estos agentes ha ganado atención como disruptores del microbioma. Estos inhibidores producen hipoclorhidria, lo cual interfiere con la función bactericida gástrica predisponiendo a infecciones entéricas. Su uso por 8 semanas ha provocado una disminución de *Lactobacillus* y *Stenotropho* y un incremento de *Haemophilus*, cambiando la abundancia del phyla Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria. Sus efectos adversos incluyen enterocolitis necrotizante y sepsis tardía en infantes prematuros, además de infección por *Clostridium difficile* (3,10,53).

LACTANCIA HUMANA

La leche humana es un alimento complejo y que se adapta a las necesidades del niño; además de macro y micronutrientes, proporciona elementos inmunológicos, oligosacáridos, bacterias y metabolitos bacterianos, que se encargan de modular la composición de la microbiota intestinal, favoreciendo el desarrollo del tracto gastrointestinal. Existen factores que influyen en la composición de la leche humana, tales como peso materno, ubicación geográfica, exposición ambiental, modo de parto y prácticas de lactancia. La microbiota de la leche humana contiene *Streptococcus* y *Staphylococcus*, Enterobacterias, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus* y *Lactobacillus* que están entre los primeros colonizadores del intestino del neonato (1-3,54).

Estudios recientes muestran que los niños alimentados con leche materna poseen en su microbiota intestinal casi un 30 % de bacterias de la leche materna y consumen 1×10^4 y 1×10^6 bacterias diariamente. *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* son predominantes en los niños amamantados, lo cual resulta en un mayor contenido ácido intestinal con una mayor cantidad de ácidos grasos de cadena corta, este pH disminuido sirve como un mecanismo de defensa contra patógenos. Bajos niveles de *Bifidobacterium* se asocian con un riesgo incrementado de atopia en etapas posteriores de la vida (4,5,33,55).

El calostro humano es la primera forma de leche humana, activa los procesos de maduración especialmente en los pretérmino que tienen un tracto gastrointestinal muy comprometido y un alto riesgo de enterocolitis necrotizante (53,56,57). Gracias a la acción de proteínas específicas, el calostro estimula el sistema inmune del neonato. Los oligosacáridos actúan como prebióticos, son fermentados por la microbiota intestinal y promueven el crecimiento de *Bifidobacterium*, el cual limita el crecimiento de bacterias patógenas para el recién nacido, como *Salmonella*, *Campylobacter* y *Listeria*. Las membranas de glóbulos de grasa de la leche (MFGMS) tienen una estructura compleja de glicolípidos, fosfolípidos, carbohidratos y proteínas, también promueven el crecimiento de comensales, desfavoreciendo el crecimiento de patógenos en el intestino neonatal (8,10,58).

Es conocido el rol protector de la leche materna en el desarrollo de la obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, inflamación e hiperglicemia. El factor protector es el resultado de la composición de la leche humana, sus niveles elevados de colesterol, la presencia de ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico que, como componentes principales del endotelio vascular, favorecen los valores más bajos de presión arterial. De igual forma, tanto la concentración de glucosa plasmática como los niveles de insulina más bajos, representan un menor riesgo de diabetes mellitus tipo II. La leche materna es una fuente importante de adipoquinas (leptina, la grelina, resistina, obestatina y adiponectina) que son hormonas que tienen un efecto regulador sobre el metabolismo de lípidos y de la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina; se le atribuye también una acción antiinflamatoria y antiaterogénica (19,21,58).

También se describen dentro de los componentes bioactivos de la leche materna los exosomas, una subfamilia de vesículas extracelulares producidas por la glándula mamaria que pueden transmitir información a las células receptoras al transportar moléculas como DNA, RNA y miRNA. Los miRNAs cumplen funciones inmunomoduladoras, a través de la regulación de linfocitos T y B y de monocitos, también se habla de un efecto protector ante la transmisión vertical del VIH (10,17,58).

Alimentación Complementaria: La microbiota también juega un papel clave en este período (1-4,8). La transición a alimentos sólidos implica un incremento en la ingesta de proteínas, hidratos de carbono, lípidos y fibra, lo que genera una mayor riqueza y diversidad de la microbiota. Durante la transición, el conteo de bacterias relacionadas con la leche humana, tales como *Bifidobacterium*, *Lactobacillaceae*, y *Enterobacteriaceae* disminuyen, mientras que los *Bacteroides*, *Akkermansia* y *Ruminococcaceae* comienzan a incrementar, lo cual se establecerán progresivamente al ocurrir el destete (59,60).

CONCLUSIONES

- Los primeros 1 000 días constituyen una ventana crítica para la colonización intestinal.

- Nuestra interacción con los microorganismos comienza en el ambiente intrauterino. Sin embargo, todavía se debate la existencia de un microbioma placentario.
- La disbiosis intestinal se asocia con enfermedades crónicas en el futuro.
- La leche humana contribuye significativamente a la maduración del sistema inmune y en el desarrollo neuroendocrino, disminuyendo el riesgo de enfermedades inflamatorias.

REFERENCIAS

1. Castro MJ, García F, Hernández-Rojas P, Caraballo A, Velásquez ME, Herrera M, et al. Programación Metabólica en los primeros 1 000 días. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(4):56-58.
2. Castro MJ, García F, Hernández-Rojas P, Caracaballo A, Velásquez ME, Herrera M, et al. Factores de riesgo nutricional en los primeros 1 000 días de vida. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(4):69-79.
3. Daoud G, Navarro D, Díaz JJ. Microbiota Intestinal en los primeros 1 000 días de vida. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(1):4-12.
4. López-Blanco M, Macías-Tomei, C, Castro MJ. Reto de los primeros 1 000 días. *Rev Dig Postg.* 2020;9(2):217.
5. Macías-Tomei C, López-Blanco M, Castro MJ. Factores de riesgo en los primeros 1 000 días después del período neonatal. *Arch Venez Puer Ped.* 2022;35(1):1-4.
6. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Microbiome in early life: and Its implications in childhood health. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2019;17(1):13-25.doi: 10.1016/j.gpb.2018.10.002
doi: 10.1016/j.gpb.2018.10.002
7. Moreno-Villares JM, Collados MC, Larqué E, Leis-Trobazo MR, Sáenz-de-Pipson M, Moreno-Aznar L. Los primeros 1 000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. *Nutr Hosp.* 2019;36(1):218-232.
<https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.2.e21>

8. Collado MC, Rautava S, Isolauri E, Salminen S. Gut microbiota: A source of novel tools to reduce the risk human disease? *Pediatric Res.* 2015;77(1-2):182-188.
doi: 10.1038/pr.2014.173.
9. Dzidic M, Mira A, Artacho A, Abrahamsson T, Jenmalm MC, Collado MC. Allergy development is associated with consumption of breastmilk with a reduced microbial richness in the first month of life. *Ped Aller Immunol.* 2020;31(3):250-257.
doi: 10.1111/pai.13176
10. Jeong S. Factors influencing development of the infant microbiota: From prenatal period to early infancy. *Clin Exp Pediatr.* 2022;65(9):438-447.
doi: 10.3345/cep.2021.00955.
11. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56(1):80-87.
doi: 10.1111/j.1574-695x.2009.00553.x.
12. Martínez-Colarossi G, Meleán-López Z, Carrera-Viñales F. Microbiota Intestinal en pacientes con Diabetes Mellitus: Análisis de la evidencia actual. Revisión sistemática. *CMDLT.* 2021;15(1): e-211020.
<https://doi.org/10.55361/cmdlt.v15i1.20>
13. Durazzo M, Ferro A, Grudden G. Gastrointestinal Microbiota and type of I Diabetes Mellitus: The state of art. *J Clin Med.* 2019;8(11):1843.
doi: 10.3390/jcm8111843.
14. Tamburini C, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: Implication for health outcomes. *Nat Med.* 2016;22(7):713-722.
doi: 10.1038/nm.4142.
15. Uberos J. Microbiota Perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido. *Arch Arg Pediatr.* 2020;118(3):e265.
[http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e265.](http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e265)

16. Márquez-Ibarra A, Mariscal-Ramírez B, González-Ponce, Valbuena-Gregorio E. Cambios en la microbiota durante el embarazo. Revisión Narrativa. *Ginecol Obstet Mex.* 2023;91(7):499-515.
<https://doi.org/10.24245/gom.v91i.8684>.
17. Vatanen T, Kostec AD, D’Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell.* 2016;165(4):842-853.
doi: 10.1016/j.cell.2016.04.007.
18. Henrick BM, Rodríguez L, Lakshmikanth T, Pou C, Henckel E, Arzoomand A, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell.* 2021;184(15):3884-3893.e100.
doi: 10.1016/j.cell.2021.05.030.
19. Pietrobello A, Agosti M. The first 1 000 days: Ten practices to minimize obesity emerging from published science. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(12):1491.
doi: 10.3390/ijerph14121491
20. Andrea SB, Hooker ER, Messer LC, Tandy T, Boone-Heinoven J. Does the association between early life growth and later obesity differ by race/ethnicity or socioeconomic status? A systematic review. *Ann Epidemiol.* 2017;27(9):583-592 e5.doi: 10.1016/j.jannepidem.2017.08.019.
doi: 10.1016/j.jannepidem,2017.08.019.
21. Chojnacki M, Holsher H, Balbinot A, Raine L, Biggan J, Walk A et al. Relations between mode of birth delivery of developmental milestones and adiposity in preadolescents. A retrospective study. *Early Human Dev.* 2019;129:52-59.
doi: 10.1016/j.jearlhumandev.2018.12.021.
22. Toubon G, Butel MJ, Roze JC, Nicolis I, Dellannoy J, Zaros C, et al. Early life factors influencing children gut microbiota at 3.5 years from two french birth cohorts. *Microorganisms.* 2023;11(6):1390.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms.11061390>.

23. Pacheco-Pérez Y, Bello-Fernández Z, Góngora-Parra K. Microbioma humano. Implicaciones en el proceso Salud- Enfermedad. Revista Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaureta. 2018;44(1): Disponible en: <http://www.rev.zoilonmarinelo.sid.cu/index.php/zmmv/article/view/1618>.
24. Castañeda- Guillot C. Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. Rev Cub Ped. 2020;92(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000200016
<https://doi.org/0000-0001-9925-5211>
25. Faneite P. Microbioma Humano. Microbiota Placentaria. Salud Libre. 2014;9(2):107-113.
26. Walker W A. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, childh and adult health. *Pediatr Res.* 2017;82:387-395.
doi: 10.1038/pr.2017.111.
27. López-Tello J, Sfferruzzi A, Schofield Z, Kiu R, Dalby MJ, Hall L, et al. Maternal gut microbiota bifidobacterium promotes placental morphogenesis, nutrient transport and fetal growth in mice. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(7):386.
<https://doi.org/10.1007/s00018-022-04379-y>.
28. Uzcátegui O. Microbioma Humano. *Rev Ginecol Venez.* 2016;76(1):1-3.
29. Faden H. Development of the anaerobie microbiome in the infant gut. *Pediat Infect Dis J.* 2023;42(7):620-625.
doi: 10.1097/INF0000000000003905
30. Zimmermann P, Curtis N. Factors influencing the intestinal microbiome during the first year of life. *Pediat Infect Dis J.* 2018;37(12):e315-e335
doi:10.1097/INF.0000000000002103
31. Sozanska B. Microbiome in the primary prevention of allergic disease and and bronchial asthma. *Allergol Inmunopathol.* 2019;47(1):79-84.
doi: 10.1016/j.aller.2018.03.05.

32. Salemi C. Ventana óptima de introducción de alimentos, prevención de alergias alimentarias en lactantes de alto riesgo. *An Venez Nutr.* 2020;33(1):51-60.
33. Joseph CL, Sitarik AR, Kim H, Huffnagle G, Fujimura K, Yong GJ, et al. Infant gut bacterial community composition and food-related manifestation of atopy in early childhood. *Ped Allergy Immunol.* 2022;33(1): e 13704. doi: 10.111/pai.13704
34. Leo S, Faruk O, Pittet L, Messina N, Jacob W, Falquet L et al. The association between composition of the early- life intestinal microbiome and eczema in the first year of life, *Front Microbiomes.* 2023;2.
35. Francino MP. Birth mode-related differences in gut microbiota colonization and immune system development. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(3):12-16. doi: 10.1159/000490842
36. Martínez-Yaucha Y, Chiluisa-Pacheco M, Bassantes-Ulcuango M, Vaca-Pérez D. Microbioma en la placenta y la vagina de una mujer embarazada. *Salud y Vida.* 2022;6(3).
http://dx.doi.org/10.3538/s.v. v6i3.2236.
37. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Salminen S, Isolauri E. Human colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6:23129. https://doi.org/10.1038/srep23129.
38. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segota N, Mistretta TA, Coarfa C, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLOS ONE.* 2012;7(6): e 36466.
39. Merino-Rivera J, Taracena-Pacheco S, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F. Microbiota Intestinal: “el órgano olvidado”. *Acta Med Grupo Ángeles.* 2021;19(1):92-100.
doi: 10.10.35366/98577.
40. Suárez-Martínez C, Santaella-Pascual M, Yague-Guirao G, Martínez-Graciá C. Infant gut microbiota colonization: Influence of prenatal and

47. Goedert, James. Intestinal microbiota and health of adults who were born by cesarean delivery. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):1027. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2310.
48. López-Bernal C, Herrera-Gutiérrez C, Amador–Ahumada C. Morbilidad por alteraciones de la microbiota intestinal en niños por cesárea. *Rev Avanc Salud.* 2020; 4(2):29-39.
doi:10.21897/25394622.2344.
49. Ruiz- Calderón R K, Domínguez-Bello MG. Naturalization of the microbiota developmental trajectory og cesarean-born neonates after vaginal seeding. 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.05.003>
50. Tun HM, Bridgman S, Chari R, Field C, Guttman D, Becker A. Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring. *JAMA Pediatr.* 2018;172(4):368-377.
doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5535
51. Rooney A, Timberlake K, Brown KA, Bansal S, Tomlinson C, Lee KS. Each additional day of antibiotics is associated with lower gut anaerobies in Neonatal Intensive Care Unit patients. *Clin Infect Dis.* 2020;70(12):2553-2560.
doi: 10.1093/cid/ciz698.
52. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, Hamalainen AM, Harkanent T, Ryhanen SJ, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343 ra 81.
doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917.
53. Beharry K, Latkowska M, Valencia A, Allana A, Soto J, Cai Ch. Factors influencing neonatal gut microbiome and health with a focus on Necrotizing Enterocolitis. *Microorganisms.* 2023;11(10):2528 <https://doi.org/10.3390/microorganisms.11102528>.

54. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breastmilk microbiota. *J Perinatol.* 2014;34:499-605.
doi: 10.1038/jp.2014.47.
55. Boi X, Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between milk microbiota bacterial load, macronutrients and human cells during lactation. *Front Microbiol.* 2016; 7: 492.
doi: 10.3389/fmicb.2016.00492.
56. Zimmermann P, Curtis N. Breastmilk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J Infect.* 2020;81(1):17-47.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.023>
57. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Jang S, Rollie A et al. Association between breastmilk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017;171(17):647-654.
doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.
58. Izaguirre I, Niño E, Aznar FE. Lactancia humana. Su impacto a corto y largo plazo. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(4) 97-108.
59. Mariño-Elizonde M, Useche D, Herrera-Hernandez M, Soto I, Medina D, Aliaga-Salcedo C. Alimentación Complementaria. Aspectos fundamentales. *Arch Venez Pue Ped.* 2020;83(4):97-108.
60. Vásquez-Frías R, Ladino L, Rosiles V, Ochoa-Ortiz E, Alomía M, Bejarano R, et al. Consenso de Alimentación Complementaria de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN): COCO 2023. *Rev Gastroenterol Méx.* 2023;88(1):57-70.
doi: 10.1016/j.rgmx.2022.11.001.

Eje microbiota -intestino-cerebro y su relación con los trastornos del neurodesarrollo

*Drs. Enoe Emperatriz Medrano-León^{1, 2,3}, Nelly del Carmen Petit de
Molero^{4, 2,6}, Raíza María Portillo-Pérez^{4, 2,3},
Gustavo Adolfo Morales-Rincón^{5, 2,3}*

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.10>

¹Especialista en Neurología Infantil, Profesora Asociada de Neuroanatomía, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo - Estado Zulia - Venezuela. E-mail: enoe.medrano@gmail.com Tel: +58(0414) 3625611 ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8914-8107>. Dirección: Conjunto Residencial villa hermosa. Calle 56 A# 11 A-27

²Pediatra Puericultor. Dra. Ciencias Médicas. Academia de Medicina del Zulia. Miembro Correspondiente Nacional Academia Nacional de Medicina. E-mail: nelcapetit61@gmail.com Tel: +58(0414) 6131780. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-0329>

³Pediatra Puericultor. Dra. Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Centro Médico de Occidente. Maracaibo, Estado Zulia. Tel: +58 (0414) 616-0567 E-mail: raizaportillo20@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9018-9323>

⁴Gineco-Obstetra. Dr. Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Departamento de Cirugía Hospital de Nuestra Señora de la Chiquinquirá. Maracaibo. Edo Zulia. Venezuela. Tel: +58(0424) 6902425 E-mail: guss1265@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0557-7204>

¹Neuro-Pediatra.

²Doctor en Ciencias Médicas.

³Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela.

⁴Pediatra Puericultor.

⁵Gineco-Obstetra.

⁶Academia de Medicina del Zulia. Maracaibo. Edo Zulia. Venezuela.
E-mail: enoe.medrano@gmail.com

RESUMEN

Los trastornos de neurodesarrollo, se relacionan con alteraciones conductuales, cognitivas y emocionales que tiene su origen en una función cerebral alterada, en relación con varios neurotransmisores (dopamina, serotonina), así como disfunción en las redes cerebrales tanto cognitivas como socio afectivas. En los últimos años ha aumentado significativamente la evidencia científica que sustenta que el entorno intestinal desempeña un papel importante en la salud mental individual, lo cual ha dado lugar al concepto de eje microbiota-intestino-cerebro y a la idea de una relación entre la microbiota intestinal y varias enfermedades neurológicas y neuro-psiquiátricas cuya etiología aún no está claramente definida. Se ha determinado que la microbiota intestinal regula el desarrollo neurológico a través de 3 vías: la inmune, la vía neuronal y la vía endocrino metabólica con superposiciones y cruces entre ellas. Esta revisión tiene como objetivo proporcionar una descripción general de los avances en la investigación relacionada con el eje microbiota-intestino-cerebro en los Trastornos del Neurodesarrollo (TND).

SUMMARY

Neurodevelopmental disorders, particularly Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD), are related to behavioral, cognitive, and emotional alterations that have their origin in altered brain function, involving various neurotransmitters (dopamine, serotonin), as well as dysfunction in both cognitive and socio-affective brain networks. In recent years, there has been a significant increase in scientific evidence supporting the idea that the gut environment plays an important role in individual mental health, giving rise to the concept of the microbiota-gut-brain axis and the notion of a relationship between gut microbiota and various neurological and neuropsychiatric diseases whose etiology is not clearly defined. It has been determined that gut microbiota regulates neurological development

through 3 pathways: immune, neuronal, and endocrine-metabolic, with overlaps and crosstalk between them. This review aims to provide a general overview of advances in research related to the microbiota-gut-brain axis in Neurodevelopmental Disorders (NDDs).

Palabras clave: Trastornos del neurodesarrollo, eje microbiota-intestino cerebro.

INTRODUCCIÓN

Las investigaciones científicas que describen una interrelación entre el sistema nervioso central y el aparato digestivo se remontan al año 1795, cuando Robert Whytt desarrolló el concepto de “simpatía nerviosa” para describir los mecanismos que conectaban los órganos internos, y observó que el intestino poseía un suministro abundante de terminaciones neurológicas que dispensaban “energía nerviosa” a través del cuerpo (1).

La presencia de un canal de señalización bioquímica bidireccional entre el tracto gastrointestinal (GI) y el sistema nervioso central (SNC) ahora conocido como eje intestino- cerebro se dio a conocer desde los años 1980 y estudios más recientes sostienen que en particular la microbiota intestinal (MI), formada por comunidades de microorganismo como virus, bacterias, hongos y otras formas de vida conocidas como microbioma que conviven en simbiosis con el individuo, desempeña un papel importante en la regulación y comunicación a lo largo de este eje (2,3).

Por un lado diversos procesos fisiológicos en el intestino como la motilidad gastro intestinal (GI), la secreción y las funciones digestivas son moduladas por el SNC y por otro lado el microbioma intestinal influye en la función cerebral a nivel neuronal, humoral e inmunológico y ésta interacción se lleva a cabo a través de tres vías principales: la vía inmune, la vía neuronal y la vía endocrino-sistémica con interacción y cruces entre las tres y que ocurren típicamente en el desarrollo temprano (2,4,5).

Los trastornos del Neurodesarrollo (TND) se caracterizan por déficit en funciones personales, sociales, académicas y ocupacionales y los más frecuentes de estos TND incluyen el Trastorno por déficit de atención-hiperactividad-impulsividad (TDAH), los trastornos del espectro autista (TEA) así como ciertos tipos de discapacidades motoras y en el aprendizaje (6-9).

A medida que avanzan y se profundizan las investigaciones en el área superpuesta entre la Microbiota y la neurociencia, se vuelve más evidente que la Microbiota intestinal tiene una fuerte relación con los TND (2,10-14).

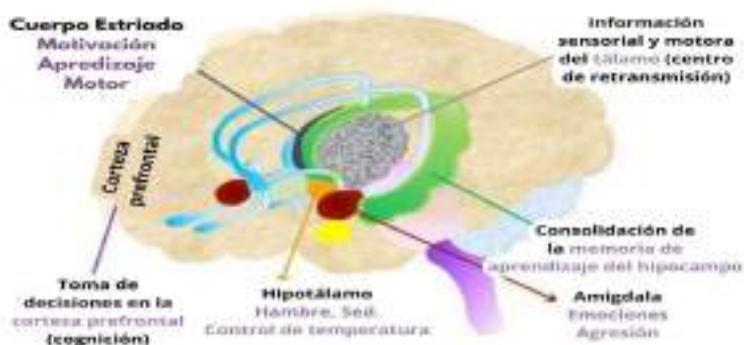


Figura 1. Cerebro y comportamiento asociado a elementos.

Numerosas investigaciones han examinado los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos influenciados por la microbiota intestinal en los TND.

Esta revisión tiene como objetivo proporcionar una descripción general completa de los avances en la investigación relacionada con el eje microbiota-intestino-cerebro en los TND además analizaremos

el estado actual del proceso de investigación, así como perspectivas futuras en este campo.

TND y la vía inmune mediada por el microbioma intestinal (MI)

El SNC es vulnerable a diversas perturbaciones durante el desarrollo y las condiciones inmunológicas alteradas pueden contribuir a la aparición de procesos patológicos en los TND (3,4,9,15,16).

La MI actúa con el sistema inmunológico modulando la inmunidad local dentro del intestino afectando el SNC a través de la circulación sistémica actuando directamente sobre la microglía (17,18).

La MI actúa como importante reguladora de la inmunidad entérica, las bacterias junto con sus metabolitos: ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácidos biliares, aminoácidos y otras moléculas bioactivas deben atravesar la barrera intestinal para ingresar a la circulación, en consecuencia, la barrera intestinal asume un papel importante en diversos procesos fisiológicos, así como la preservación de la homeostasis dentro del SNC (5).

Uno de los metabolitos más estudiados derivados de los microbios son los AGCC, que están formados por moléculas de carbono a los cuales se les ha demostrado que alivian la lesión del epitelio intestinal fortaleciendo y regulando la barrera inmunológica intestinal para reducir su permeabilidad y detener la invasión de elementos patógenos (13,19).

Por el contrario, la disbiosis intestinal puede provocar alteración de la barrera intestinal dando como resultado un intestino permeable que favorece el paso de patógenos a la circulación portal y sistémica contribuyendo a la neuro inflamación vistos en los trastornos del Neurodesarrollo como el TEA (8,18).

Además de regular la barrera intestinal, la microbiota también desempeña papel importante en el paso de células inmunitarias del intestino al cerebro a través de un proceso de “entrenamiento” para ser trasladados al SNC con el fin de realizar determinadas funciones y ejemplo de ello es que la microbiota activa a un grupo de células NK IFN y que a su vez migran al SNC e inducen la producción de un tipo de astrocito antiinflamatorio que tiene como función la apoptosis

de células T relacionadas con el factor de necrosis tumoral y como resultado inhibe la neuro inflamación (20-22).

La Microbiota modula el desarrollo neurológico a través de los componentes de su pared celular, así como la regulación de las citoquinas a través de la circulación sistémica. Un componente importante de la pared celular es la molécula de peptidoglicanos los cuales se derivan de las paredes celulares bacterianas y pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y activar receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en el cerebro los cuales se expresan ampliamente en la placenta perinatal y en el cerebro en diferentes etapas del desarrollo neurológico por ejemplo, el reconocimiento del peptidoglicano en la corteza prefrontal en desarrollo, el cuerpo estriado y el cerebelo puede actuar para regular la sinaptogénesis. A través de la modulación de los procesos del desarrollo neurológico, el peptidoglicano puede afectar aún más el comportamiento social, la ansiedad y las respuestas al estrés que desempeñan un papel importante en los TEA (23,24).

Además de los componentes de la pared celular, las citocinas también se pueden encontrar en la circulación y cuando llegan al SNC pueden impactar de forma diversa los procesos del desarrollo neurológico incluida la neurogénesis, la gliogénesis y la migración neuronal, por lo tanto, la participación de las citocinas en los TND resulta ser un tema prometedor y en los últimos años esto ha sido respaldado por estudios sobre la activación inmune materna (MIA). Varios factores inflamatorios en la generación materna se asocian con un mayor riesgo de TND en los fetos lo que posiblemente esté relacionado con una BHE subdesarrollada (24).

TND y la Vía Endocrino sistémica regulada por el microbioma intestinal

La microbiota intestinal libera diversos metabolitos y produce neurotransmisores y neuromoduladores los cuales pueden modular el ND, estos metabolitos o productos incluyen Ácido gamma aminobutírico (GABA), serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina, histamina, ácido biliar, AGCC, etc. (11,14,25).



Figura 2. Eje intestino-microbioma-cerebro.

Cada vez hay más evidencias de que los metabolitos derivados de las bacterias promueven el ND, sin embargo, algunas bacterias también pueden desempeñar un papel causal en los TND. Ejemplo de lo primero es la taurina que es un metabolito del aminoácido (AA) neuro activo de la MI que es deficiente en las madres de modelo de ratones con TEA, de hecho se ha descubierto que la administración oral de taurina a las madres con TEA durante el embarazo reduce los comportamientos repetitivos en su descendencia, de manera similar el ácido 5- amino valérico (5AV), otro metabolito de AA de la microbiota intestinal, también conduce a una disminución de los comportamientos repetitivos y a una mejora de la interacción social (20,21,26,27).

La Microbiota intestinal forma parte del sistema endocrino, compuesto por varias células entero endocrinas (CEE) que son capaces de producir péptidos similares al glucagón 1 (GLP-1), péptido YY (PYY), colecistocinina, (CCK) sustancia P y 5HT, y estas células (EE) pueden detectar señales microbianas y hacer sinapsis con neuronas vagales que permite la transmisión rápida de señales del intestino al cerebro (25,27).

Se sugiere que la concentración de 5-HT afecta los comportamientos sociales en los TEA lo que implica su papel potencial en la modulación

de los TND. En términos de señalización neuroendocrina se conoce que hormonas como la oxitocina, vasopresina y los glucocorticoides están regulados por la MI y a su vez afectan el neurodesarrollo. Existen dos ejes relacionados con este proceso: 1-Eje Hipotálamo–Hipofisario donde la oxitocina modula la interacción dentro del sistema serotoninérgico y regula la actividad en la amígdala, regulando así el apego, miedo, agresión, aprendizaje y funciones sociales complejas (28-30).

La dieta materna alta en grasas disminuye el número de neuronas inmunorreactivas a la oxitocina originando una disminución de las sinapsis en el área tegmental ventral del hipotálamo durante la interacción social. 2- Eje hipotálamo-Pituitario -Suprarrenal (HPA) ha permitido descubrir que los niveles de cortisol son significativamente mayores en pacientes con TEA lo cual se ha relacionado con la disminución en la interacción social (28,31,32).

En animales de experimentación las bacterias como el *Enterococcus faecalis* inhiben los niveles elevados de glucocorticoides y promueven los comportamientos sociales (33,34).

En el TDAH la disminución de la abundancia de actino bacterias en la MI reduce la severidad de los síntomas. La prevalencia de Bífido bacterias se ha observado en adolescentes con TDAH.

El *B. ovatus* se asocia con déficit cognitivos en el TDAH. El trasplante de microbiota de personas con TDAH a ratones de experimentación genera comportamientos similares al TDAH. El eje microbiota-intestino-cerebro alterado contribuye a la presencia de los síntomas centrales del TDAH y sus comorbilidades como los trastornos del sueño (35).

En términos de tratamiento se ha demostrado que los prebióticos, probióticos y simbióticos son beneficiosos en las intervenciones terapéuticas de los TND específicamente del TDAH, en estudios doble ciego se ha demostrado que la administración de simbióticos (combinación de probióticos y prebióticos) fue eficaz para mejorar la regulación emocional en adultos con TDAH (36-38).

La suplementación con *Lactobacillus reuteri* mejora la diversidad de la microbiota y promueve las funciones metabólicas del cerebro,

además de que regula los factores inmunes locales para que modulen el cerebro en desarrollo, incluyendo el desarrollo de la neuroglia y los fagocitos cuya función es limpiar los desechos durante la proliferación celular nerviosa, así como de fagocitar células vivas (39,40).

Conclusiones y perspectivas futuras

La evidencia de investigaciones preliminares y clínicas indican que la microbiota intestinal modula diversos procesos en el SNC y el neurodesarrollo los datos acumulados han demostrado que la microbiota intestinal actúa a través de 3 vías ya mencionadas para impactar la permeabilidad de la BHE, la poda sináptica, la neurogénesis, la señalización neuronal y los comportamientos o emociones como la sociabilidad, personalidad, memoria, aprendizaje y el estrés, quedando aún cuestiones sin resolver ya que la información de los estudios puede ser contradictoria. Requerimos de más estudios para poder comprender el mecanismo exacto por el cual la MI afecta los procesos fisiológicos diversos del SNC. A pesar de la evidencia acumulada del impacto de la MÍ en la diferenciación y maduración de células inmunes aún faltan estudios sobre ciertas células inmunes entéricas (mastocitos). En los últimos años la tecnología opto genética ha surgido como una ayuda prometedora en la investigación en neurociencia.

REFERENCIAS

1. Miller I. The gut-brain axis: Historical reflections. *Microb Ecol Health Dis.* 2018;29(1):1542921. Doi: 10.1080/16512235.2018.1542921. [Links]
2. Hsiao A, German EY, Snap. Eje Microbiota -intestino cerebro *Célula.* 2021;184:2524
3. Osadchiy V, Martin RC, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: Mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:322-332.

4. Abdel-Haq R, Schlachetzki JCM, Glass CK, Mazmanian SK. Microglia-microglia connections via the gut-brain axis. *J Exp Med.* 2019;216:41-59.
5. Elson CO, Cong Y. Understanding immune-microbial homeostasis in intestine: *Inmunol Res.* 2002;26:087-092.
6. Sandgren AM, Brummer RJM. ¿TDAH que se origina en el intestino? El surgimiento de un nuevo modelo explicativo: hipótesis médica. 2018;120:135-145.
7. Cryan JF, ORiordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. Life home microbiome and hyperactivity/inattention in school-age children. *Sci.* 2019;9:17355.
8. Yenkovyan K, Grigoryan A, Ferreshetyan K, Yepremyan D. Advances in understanding the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Bhav Brain Res.* 2017;331:02-101.
9. Arango López C, Ayuso Mateos JL, Vieta Pascual E. Trastornos del Neurodesarrollo. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5ª edición. Am Psiquiat Assoc. 2022:31-86.
<https://www.federaciocatalanatahdah.org/wp-content/uploads/2018/12/dsm5-manualdiagnosticoyestadisticodelostrastornosmentales-161006005112.pdf>
10. Bruckner JJ, Stendnitz SJ, Grice MZ. The microbiota promotes social behavior by modulating microglial remodeling of fore-brain neurons. *PloSBiol.* 2022;20 e3001838.
11. Chen Y, Xu J. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients.* 2021;13:2099.
12. Wang N, Gao X, Zhang Z, Yang L. Composition of de gut microbiota in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review Ad Meta-Analysis. *Fron Endocrinal.* 2022;13:838-941.
13. Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Abdi M, Jalalifar S, et al. Role of microbiota-derivate short-chain fatty acids in nervous system disorder. *Biomed Pharmacoter.* 2021;139:111661.

14. Tang W, Meng Z, Li N, Liu Y, Li L, Chen D, et al. Roles of gut microbiota in the regulation of Hippocampal plasticity, inflammation, and Hippocampus-dependent behaviors. *Fron. Microb Cell Infect.* 2020;10:1-15 DOI: 10.3389/fcimb.2020.611014
15. Bull-Larsen S, Mohajeri MH. The potencial influence of the bacterial microbiome on the development and progression of ADHD. *Nutrients.* 2019;11(11):2805. DOI:10.3390/nu11112805
16. Janzon A, Goodrich J K, Koren Q, GroupTS, Waters JL. Interactions between the Gut Microbiome and Mucosal Inmunoglobulins A, M and Gin the Developing Infant Gut System. *Research Gate.* 2019;4(6):612-619.
17. Glass CK, Mazmanian SK. Microgliome-microglia connections via the gut-brain axis. *J Exp Med.* 2019;216:41-59.
18. Lin QR, Yin H, C Dy AB, Hagerman RJ. The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Front Cell neurosci.* 2019;11:120.
19. Agudelo Ochoa GM, Giraldo Giraldo NA, Barrera Causil CJ, Valdes Duque BE. Microbiota Intestinal y Ácidos grasos de cadena corta en pacientes críticos. *Perspect Nut Hum.* 2016;18(2):205-222. DOI:10.1111/j-1365-277x2011.01154x
20. O’Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, Knox EK, Aburto MR, Fulling C, et al. Short Chain fatty acids: Microbial metanbotes for gut-brain axis signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2022;546:111572.DOI: 10.1016/j.mce.2022.111572
21. Knox EK, Aburto MR, Fulling C, Morley SJ, Clarke G, Cryan JF. Short Chain fatty acids: Microbial metanbotes for gut-brain axis signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2022.546:111-572.
22. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut Microbiota in gut brain communication. *Front Endocrinol.* 2020;11:25. <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00025/full>
23. Arentsen T, Qian Y, Gkatzis S. La molécula bacteriana Pglyp2sensora de peptidoglicanos modula el desarrollo y el comportamiento del cerebro. *Mol Psiquiatría.* 2017;22:257-266.

24. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pesa I, Van De Water Y. Las citoquinas plasmáticas elevadas en los trastornos del espectro autista proporcionan evidencia de disfunción inmune y están asociadas con un comportamiento alterado. Resultado oral. *Comportamiento Cerebral IM Mun.* 2011;25(1):40-45.
25. Díaz-Heitz R, Wuang S, Anuar F, Quian Y. El microbiota intestinal modula el desarrollo y el comportamiento del cerebro. *ProcNatl Acad Sci.* 2022;115:3047-3052.
26. Shaw W. Dopamine Excess and/or norepinephrine and epinephrine deficiency in autistic patients due to prenatal and/or postnatal deficiency of dopamine beta-hydroxylase. *J Orthomol Med.* 2021;36(1). <https://isom.ca/article/dopamine-excess-and-or-norepinephrine-and-epinephrine-deficiency-in-autistic-patients-due-to-prenatal-and-or-postnatal-deficiency-of-dopa>
27. Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain-axis. *Nutrients.* 2016;8(1):56.
DOI: 10.3390/nu8010056.
28. Junhua LV, Feng L. The role of serotonin beyond the central nervous system during embryogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:74. DOI: 10.3389/fncel.2017.00074.
29. Bocchio M, McHugh SB, Bannerman DM, Sharp T, Capogna M. Serotonin amygdale and, fear: Assembling puzzle. *Front Neurol Circuits.* 2017;10:24.
30. Patterson G. The neuronal control of the serotonin content in mammalian enterochromaffin cells. *Acta Physiol Stand Suppl.* 1990;410:130.
31. Ciglien E, Biglan N. La comunicación entre el intestino y el cerebro a través de distintas neuronas sensoriales controla de manera directa la alimentación y el metabolismo de glucosa. *Cell Metab.* 2021;33(7):1466-1482.
32. Hom J, Meyer DE, Chen S, Mayer DA. Role of diet and its effects on the gut microbiome in the pathophysiology of mental disorders. *Transl Psychiatry.* 2022;12:164.

33. Azouz HG, Zakaria N, Khalil AF, Naguid FM. Gastrointestinal manifestations and their relation to faecal calprotectin in children with autism. *Gastroenterol. Rev.* 2021;16:352-357.
34. Puricelli C, Rolla R, Gigliott L, Boggio E, Beltrami E, Dianzani U, et al. The gut-brain-immune axis in Autism spectrum disorder: A state-of-art report. *Front Psychiatry.* 2022; 2:755171.
35. Boonchooduang N, Louthrenoo O, Chatipakorn N. Possible links between gut-microbiota and attention-deficit/hyperactivity disorders in children and adolescents. *Eur J Nutr.* 2020;59:3391-3403.
36. Chilicka K, Dziendziora-Urbinska I, Szygula R, Asanova B, Nowicka D. Microbiome and probiotics in ADHD. A narrative review. *Life.* 2022;12:422.
37. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, Castro-Mejia JL. A probiotic intervention study in children with autism spectrum disorders. *Microbiome.* 2020;6:133.
38. Kaleni A, Kardás K, Rahnama A, Sirojé K. Gut Microbiota and Probiotic therapy in ADHD: A review of current knowledge. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2021;110:110277
39. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human. Health and Diseases. *Front Microbiol.* 2018;9. Doi:10.3389/fmicb.2018.00757
40. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV. La ingestión de la cepa *Lactobacillus* regula el comportamiento emocional y el receptor central GABA. *J Clin Invest.* 2021;125:782-786.

Descubrimiento de la anestesia, pioneros, polémica, el precursor

Dr. Claudio Aoiin Soulie

RESUMEN

Esta presentación tiene por objeto exponer la polémica que se originó por el descubrimiento de la anestesia en el ser humano en la década de los 40, en el siglo XIX. Quienes fueron los pioneros de la misma, establecer el precursor y quien por primera vez la realizó.

La sola idea de someterse a una intervención quirúrgica era aterradora, estar atenazado por los llamados hombres fuertes mientras el bisturí cortaba la piel y continuaba su rumbo, causando dolores insufribles, por lo cual el cirujano debía actuar con la máxima rapidez para acortar aquel brutal momento, por otra parte, no raramente el intenso dolor desencadenaba un estado de shock que terminaba con la vida del paciente.

El riesgo operatorio disminuyó grandemente, gracias a las comunicaciones de Lister y Semmelweis, el primero mediante las pulverizaciones de ácido fenico y su empleo en las heridas, el segundo en

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.11>

ORCID: 0009-0004-1128-1212
Academia Nacional de Medicina
Individuo de Número Sillón XXVI

evitar la contaminación de estas; quedaba un gran escollo por eliminar, el dolor durante la intervención.

Se hace un relato de los diversos pioneros de la anestesia, Wells, Jackson, Morton y Crawford Long; se crea una disputa sobre quien fue el precursor de esta y diversas situaciones que se crearon sobre el particular. El porqué de la difusión de uno de ellos y la aclaratoria sobre de quien recae ese extraordinario beneficio para la humanidad.

Palabra clave: Anestesia, pioneros, precursor.

SUMMARY

This presentation aims to expose the controversy that originated from the discovery of anesthesia in humans in the 1940s, in the 19th century. Who were the pioneers of it, who established the precursor and who carried it out for the first time?

The mere idea of undergoing a surgical intervention was terrifying, being held by the so-called strong men while the scalpel cut the skin and continued its course, causing unbearable pain, so the surgeon had to act as quickly as possible to shorten that brutal moment. On the other hand, the intense pain often triggered a state of shock that ended the patient's life.

The operative risk was greatly reduced, thanks to the communications of Lister and Semmelweis, Lister by spraying carbolic acid and using it on wounds, Semmelweis by avoiding their contamination; There was still a big obstacle to eliminate: the pain during the intervention.

An account is given of the various pioneers of anesthesia, Wells, Jackson, Morton and Crawford Long; a dispute is created about who was the precursor of anesthesia and various statements were created on the matter. The reason for the diffusion of one of them and the clarification on who is responsible for this extraordinary benefit for humanity.

Keyword: Anesthesia, pioneers, precursor.

El dolor convertía el acto quirúrgico en un infierno al que no querían someterse los enfermos, debido a los insufribles dolores que produce la marcha del bisturí. Los cirujanos debían proceder con suma rapidez para que el doloroso momento pasara cuanto antes, no raramente el intenso dolor producía estado de shock terminando con la vida de los pacientes.

William Morton

William Morton había nacido en Charlton, Massachusetts el 16 de julio de 1819 (1), se dedicó al estudio de la Odontología en el ejercicio de esta obtuvo notable éxito, ingresó como estudiante de medicina de la universidad de Harvard, Morton se había interesado sobre los efectos del éter, era tanto su interés sobre la anestesia que consultó sobre el particular con su profesor de química Charles Jackson.

Se cuenta que en una partida de naipes Jackson y un farmacéuta de apellido Burnell (2) habían caído en sopor por casualidad, cuando el juego se efectuaba junto a un mechero que había sido cargado con éter en vez de alcohol para calentar el té que estaba en una olla. Jackson le aconsejó a Morton colocar el éter en forma local en las piezas dentales, sin embargo, al odontólogo lo que le interesaba era la anestesia general.

Morton había tomado la idea de Horace Wells quien, a finales de diciembre 1844, cuando un estudiante fracasado Garnerd Colton (3) llegó a Hartford en un circo pequeña ciudad entre Boston y Nueva York, queriendo impresionar en una conferencia mostrando los efectos del óxido nitroso, gas hilarante. Los presentes no dejaban de reír, uno de ellos se golpeó fuertemente, Wells le preguntó si no le molestaba y la persona dijo no sentir nada. Colton tenía molestia en la muela del juicio Wells tuvo un relámpago de luz creativa y pensó que tenía la solución para el problema de Colton, efectivamente extrajo la pieza dental sin dolor. Wells extrae 14 piezas dentales sin dolor, le preguntaron porque no patenta su invento declaró que verse libre de dolor debe ser tan gratuito como el aire consultaron con el químico más prestigioso de la ciudad Charles Jackson, este consideró el método muy peligroso y desaconsejó su uso; decidieron acudir al doctor John Warren quien les

organizó una demostración a Wells, en el Mass General, el cual fue un fracaso. Wells se retiró deprimido, pero Morton tuvo otra oportunidad.

En diciembre de 1844 Morton ensayó las inhalaciones de éter en perros, gatos, gallinas, ratas incluyendo su perro un labrador, luego se convino con dos jóvenes odontólogos quienes lo mismo que él se sometió a la narcosis con éter. El 30 de septiembre de 1846 acudió a su consulta el músico Eben Frost (4), presentando un dolor muy agudo producido por una infección purulenta en una muela. Frost accedió a someterse al tratamiento mediante el uso del éter. Morton procedió a extraer la pieza dental bajo anestesia para lo cual aplicó sobre la nariz y boca del paciente un pañuelo empapado en éter, realizando la intervención en algo más de un minuto, sin que el paciente manifestara ninguna molestia. Este hecho fue publicado al día siguiente en el Boston Daily Journal (5).

Morton se hizo construir un aparato para inhalaciones de los pacientes, angustiado por la posibilidad de que su invento le fuera sustraído, intentó patentar el éter con el nombre de Letheon que en griego significa olvido, se descubrió que mezcló el éter con diferentes sustancias.

Se dirigió al Profesor jefe del Servicio de Cirugía en la Escuela de Medicina de Harvard Profesor John Collins Warren (5) a quien pidió permiso y convenció para hacerle una demostración de su método en una operación quirúrgica, la petición fue aceptada, luego de los argumentos expuestos por Morton, se señaló el 16 de octubre de 1846 para la experiencia.

En el día señalado se hallaban en el anfiteatro numerosos espectadores. Se había corrido la voz de que un estudiante de segundo año de medicina había descubierto un método para suprimir el dolor durante las operaciones. Todo estaba listo: cirujano, ayudantes, enfermo y hombres fuertes que debían de sostener al enfermo durante el período inicial de excitación de la anestesia o falla de la misma. Morton se demoraba (6) y en el momento en que Warren iba a iniciar la operación, aquel llegó. Se había retrasado para arreglar un detalle del aparato. “Señor su enfermo está listo” dijo el cirujano a Morton.



Figura 1,2. Dr. John Warren (1778–1856). Cirujano norteamericano que participa en las primeras anestias etéreas con éxito y quirófano <https://drlancina.blogspot.com/2014/03/la-historia-de-la-anestesia-la.html>.

Este comenzó a trabajar. Pocos minutos después el enfermo perdió la conciencia. Morton levantó entonces la cabeza y dijo: “Dr. Warren su enfermo está listo” no fueron necesarios los hombres fuertes. Dio comienzo a la operación, que consistía en extirpar un tumor en el lado izquierdo del cuello. El enfermo de nombre Gilbert Abbot (5), que padecía tuberculosis, respiraba tranquilamente sin dar señal alguna de sufrimiento. Al terminar la operación el cirujano se volvió al asombrado auditorio, diciendo: “*Gentlemen, this is no humbug*”. Caballeros esto no es un engaño. Henry Bigelow un eminente cirujano que estaba presente, dijo: “Hoy he visto algo que dará la vuelta al mundo” Warren escribió después “Se ha abierto una nueva era para el cirujano operador”.

Bigelow (6) comunicó al mundo científico, los resultados de la primera narcosis etérea, él había realizado una amputación en una pierna el 7 de noviembre. En diciembre de 1846, Robert Liston, en Londres

practicó bajo anestesia una amputación de muslo, sin sufrimiento al enfermo. Un mes más tarde, Malgaigne informó a la Academia de Medicina de París, sobre el resultado de las tres primeras narcosis etéreas por él practicadas. Demme, en Berna, informó el 23 de enero de 1847 sobre su primera experiencia, para lo cual empleó una vejiga animal, llena de sus cinco sextas partes de aire, y a la cual agregaba una onza de éter. Ya la anestesia era conocida en todo el mundo y beneficiaría a millones de personas.

Sin embargo, Jackson que había aconsejado a Morton reclamó la paternidad del invento, igual que Wells.

El Gobierno había ofrecido una recompensa en dinero que alcanzaba la suma de 200 000 dólares para quien realizara el descubrimiento operativo de la anestesia.

La querrella llegó a la Academia de Medicina de Francia y al Senado de Estados Unidos. Wells enloqueció y se suicidó en 1848. En realidad, Wells se encontraba adicto con el gas en forma personal durante una semana cayendo en una fase de estupor, salió a la calle y les lanzó ácido sulfúrico en el rostro a dos prostitutas, fue arrestado en New York. Cuando Wells recuperó la lucidez y se dio cuenta de lo que había realizado inhaló cloroformo y se cortó la arteria femoral con una navaja barbera, falleciendo por hemorragia sin sentir dolor.

Morton en vida recibió diversos reconocimientos, en 1852 el título honorario de la Universidad de Medicina de Washington, luego el del Colegio de Médicos y Cirujanos de Baltimore, en 1862 se unió al ejército del Potomac y atendió a más de 2 000 soldados brindándoles anestesia.

Jackson y Morton mantuvieron una disputa jurídica durante más de 20 años, en el cual Morton se arruinó y no se logró ningún dictamen favorable a ninguno de los dos.

Morton, no tuvo por su descubrimiento, el éxito material que esperaba. Murió en 1868, a los cuarenta y nueve años, pobre y amargado, víctima de un accidente cerebro vascular.

Su tumba está ubicada en el cementerio de Mt. Auburn, cerca de Boston. Sobre ella, los cirujanos de Boston erigieron un monumento

con la siguiente inscripción, escrita por el Dr. Henry Bigelow: “William T. G. Morton. Inventor y revelador de la anestesia por inhalación. Antes de él, en todas las épocas, la cirugía era agonía. Por él, el dolor en la cirugía fue prevenido y anulado. Desde él, la ciencia domina el dolor”.



Figura 3. Mausoleo de William Morton.

Crawford W. Long

Crawford Williamson Long, nació en Danilville, Estado de Georgia, hijo de James Long y Elizabeth Ware Long (7), familia acaudalada, quienes se esmeraron por la educación de su hijo, quien alternaba sus estudios con el deporte, realiza sus estudios en la universidad de Pennsylvania, donde entra en contacto con médicos prominentes entre ellos el doctor George Grant cirujano reconocido en Georgia, se gradúa en 1839. Realiza un viaje de perfeccionamiento médico en Nueva York, durante 18 meses, regresando a Jefferson Georgia, donde contrae matrimonio con Carolina Swain en 1842.

En esa época era frecuente realizar fiestas y reuniones sociales en las cuales se inhalaba éter para uso recreativo. Para el momento Long era soltero, tenía 26 años. Observó que en esas reuniones las personas bajo el efecto del gas inhalante tropezaban, trastabillaban, se caían, sin presentar dolor, Long pensó que potencialmente el éter, se podría usar en cirugía por sus cualidades indoloras ante contusiones y pinchazos. En un evento recreativo conoció a una persona de nombre James Venable, quien presentaba dos tumores en el cuello y que deseaba que se los extirparan, pero no se decidía por miedo al dolor. El doctor Long que había experimentado con diversos animales vio la oportunidad de poner en práctica su hipótesis y llegó a un acuerdo con Venable, de forma que el 30 de marzo de 1842 procedió a realizar el procedimiento de recesión de uno de los tumores con éxito y sin dolor (8), esto lo realizó en su consultorio con tres personas presentes como testigos cuyos nombres eran Andrew Thurmond, William Thurmond y Edmond Rawl. El realizó el procedimiento tomando el pulso con una mano y con la otra colocaba el pañuelo sobre la boca y nariz del paciente y a la semana, extirpó el segundo con igual éxito. Igualmente intervino a un niño (9), hijo de un esclavo que había sufrido una quemadura en los dedos de un pie, procediendo a amputar el primer dedo con éter y el segundo dedo sin anestesia el niño empezó a dar gritos, Long procedió a terminar con anestesia; eso fue para él una prueba de que no existía mesmerismo o algún poder sobrenatural. Long había detenido su actividad médica, acusado por grupos radicales de practicar el mesmerismo, tener poderes diabólicos o hipnosis.

Long reinició su método en diversas operaciones que incluían amputaciones y su práctica obstétrica. En la guerra de Secesión el atiende a los soldados de ambos bandos.

Con su criterio científico el deseaba reunir una casuística numerosa para la publicación de ese extraordinario acontecimiento, el transmite a sus colegas su experiencia. Inicialmente hay escepticismo a que con un simple pañuelo impregnado con éter se pueda pasar un bisturí en un ser humano sin dolor.

Crawford Long está al tanto de los escritos de Morton y Wells y los reclamos de Jackson, todos ellos en procura del reconocimiento de ser los primeros en anestesiarse a las personas y los 200 mil dólares que había ofrecido el gobierno de Estados Unidos y los 10 000 francos de la Academia de Medicina de Francia.

Me quedé atrás siendo el primero, le dice a su esposa Carolina, ella lo exhorta a demostrar que es el verdadero creador de la anestesia. Poco a poco Long va recabando pruebas, pacientes que dan fe y fecha que fueron intervenidos sin dolor, facturas, cartas de otras personas en que afirman que fueron operados por el Dr. Long, todo lo cual es notariado; diversos colegas atestiguan los hechos mencionados.

Charles Jackson, viaja al Estado de Georgia con el pretexto de localizar unas minas de oro, en realidad desea hablar con el Dr. Crawford Long, lo encuentra en Atenas pueblo donde se ha mudado Long con su familia, allí acontece una entrevista entre ambos. Long le muestra la documentación que posee sobre los casos intervenidos con el éter, Jackson permanece dos días en el sitio entrevistando y revisando las historias médicas, los testigos y los médicos; afirma que todo le parece convincente y le pregunta, por qué no se puso en contacto con él, trata de engañar a Long y le afirma que la idea del éter es de él, desde el año 1838, le reconoce que la primera intervención con el gas fue realizado por Long, le propone una alianza para llevar el caso a los estados del norte y a la Academia de Ciencias de París. Long maneja la situación con sutileza y le afirma que él le va a demostrar ser el inventor de la anestesia. Jackson regresa a Boston, él había desarrollado un odio cerval por Morton, asevera que renuncia al descubrimiento, que Morton es un farsante, que el verdadero inventor de la anestesia es Crawford Long.

En 1854 Long le solicita al Senador William Crosby Dawson, que presente su reclamo y sus pruebas en el congreso en Washington. En el Senado de Estados Unidos el senador Dawson presenta (10) y lee las pruebas de Long, que la gloria no pertenece a los estados del norte, es en el Estado de Georgia donde se realiza la primera intervención quirúrgica con éter.

Cuando lee en la segunda hoja del expediente el recibo con la fecha, cantidad de dinero de dos dólares por honorarios a James Venable y veinticinco centavos el envase de éter causa un gran impacto sobre los senadores reunidos. Long siguió recabando más datos sobre su actividad profesional y se los entregó a su hija mayor Fannie para que los resguardara y obtuviera el reconocimiento como un benefactor de la humanidad.

Long fallece de un accidente cerebro vascular el 16 de junio de 1878, a los 62 años, cuando a instancia de un granjero cuya mujer profería gritos ininterrumpidamente durante el trabajo de parto, que le solicita al doctor que atienda a su señora, Long acude al sitio, en el momento de colocar el paño con éter sobre la nariz y cara de la parturienta se desplomó, él exclamó: “Cuiden a la madre, pero al bebé primero”.

En 1879, la Asociación Médica de Georgia declara oficialmente que Crawford W Long, es el descubridor de la anestesia. A Long se le rinden una serie de homenajes, colocación de una estatua enviada por el Estado de Georgia al Capitolio en Washington, creación de un museo en Jefferson, emisión de estampillas en Estados Unidos, en 1881 en las afueras de Atlanta se nombra en su honor el hospital Crawford Long, y en el 2009 fue renombrado como Hospital de la Universidad de Emory. El famoso pintor R Lahey pinta el cuadro de Crawford Long que se encuentra en la Universidad de Pennsylvania, decretó el día del Médico en su honor en Estados Unidos en 1935 por la Sociedad Médica de Georgia, ratificado por el presidente George H. W. Bush en 1990.

Dado lo expuesto y con la firma del presidente George Bush es conveniente difundir esta decisión fuera de Estados Unidos. Albert Schweitzer afirmó que el gran Señor de la humanidad era el dolor este y la enfermedad son un binomio que acompañan al hombre a través de su existencia la Anestesia ha permitido el avance extraordinario de la cirugía para todos los seres humanos.

De allí es justo reconocer a Crawford W. Long como creador de la Anestesia y Benefactor de la humanidad.



Figura 4. Estampilla en honor al Dr. Crawford Long. https://en.wikipedia.org/wiki/Crawford_Long#/media/File:Dr_Crawford_W_Long_1940_Issue-2c.jpg



Figura 5. Estatua Crawford Williamson Long https://en.wikipedia.org/wiki/Crawford_Long#/media/File:Flickr_-_USCapitol_-_Crawford_W._Long_Statue.jpg

REFERENCIAS

1. Asociación Entrerriana de anestesia, analgesia y reanimación. ¿Quién fue William Morton?. Paraná, Argentina: Anestesiaentrerrios [Internet]. 2024 [consultado 10 de junio de 2024] Disponible en: <https://www.anestesiaentrerrios.org.ar/quien-fue-william-morton/#:~:text=William%20Morton%20es%20considerado%20el,%C3%A9ter%20inhalado%20como%20anest%C3%A9sico%20quir%C3%BArgico.>
2. Minuchin de Breyter P. Médicos Célebres. Colección Grandes Figuras de la Humanidad. Lima, Perú: Central Peruana de Publicaciones; 1999.p.223-226.
3. Wikipedia. Horace Wells. San Francisco (CA): Wikipedia [Internet]; 2024 [consultado 10 de junio de 2024] Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Horace_Wells.
4. Clínica Dental Bonadent. Historia de la anestesia: invento de un dentista estadounidense. Madrid, España: Bonadentalmadrid [Internet]; 2024 [consultado 10 de junio de 2024] Disponible en: [https://www.bonadentalmadrid.es/historia-de-la-anestesia/.](https://www.bonadentalmadrid.es/historia-de-la-anestesia/)
5. The Editors of Encyclopaedia Britannica. William Thomas Green Morton. London, United Kingdom: Britannica [Internet]; 2024 [consultado 10 de junio de 2024] Disponible en: <https://www.britannica.com/science/anesthesiology>
6. Bradbury-Berkovitz BK. Henry Jacob Bigelow (1818-1890): Facilitador de Anestesia General. *J Hist Dent.* 2021;69(2):104-113.
7. Boland FK. The first anesthetic: The story of Crawford Long. Athens (GA): University of Georgia Press; 1950.
8. Medical College of Georgia. Southern Medical and Surgical Journal. Augusta (GA): Medical College of Georgia [Internet]; 1849 [consultado 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://archive.org/details/southmed1849medi>.
9. Tello-Barba M, Anaya-Prado R. Crawford Williamson Long: el verdadero pionero de la anestesia quirúrgica. *Rev Latinoam Cir* [Internet]. 2013

[consultado 10 de junio de 2024]; 3(1):62-69. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/felac/: fl-2013/fl131p.pdf>.

10. Instituto Químico Biológico. Personajes ilustres de la medicina. Crawford Williamson Long (1815 - 1878). Madrid, España: IQB [Internet]; 2024 [consultado 10 de junio de 2024] Disponible en: Disponible en: <https://www.iqb.es/historiamedicina/personas/long.htm>.

El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos

Dr. Germán Rojas Loyola¹

RESUMEN

Los afiches son una herramienta clave en la estrategia de promoción de las sesiones de la Academia Nacional de Medicina. Estos materiales gráficos no solo informan sobre las actividades a realizar, sino que también generan expectativas e interés en el público objetivo, además de constituir un registro histórico. El diseño del afiche es fundamental en todas las etapas de la organización de eventos

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.12>

ORCID: 0000-0003-2681-7871

¹Especialista en Pediatría y Puericultura. Magister Scientiarum en Bioética. Doctorando en Ciencias de la Salud de la Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM). Miembro Titular de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP). Miembro de Número del Centro Nacional de Bioética (CENABI). Invitado de Cortesía de la Academia Nacional de Medicina (ANM).

Correspondencia:

Germán Rojas Loyola

Calle Doctor Muñoz Urra 22. Talavera de la Reina. Código Postal: 45600. Provincia de Toledo. España

Tel: +34 613183766

E-mail: grojasloyola@gmail.com

académicos, desde la planificación hasta la ejecución, transmitiendo de manera clara la información relevante. Se resalta la importancia de cuidar cada detalle en la gestión del arte, desde la elección de colores hasta la distribución de elementos gráficos. La colaboración de diferentes personas aporta a la calidad final del afiche y a la imagen de la institución. En este contexto, se destaca el trabajo realizado en la gestión de la Junta Directiva 2022–2024, con el reconocimiento de la Academia Nacional de Medicina.

Palabras clave: Afiche, póster, cartel, promoción, publicidad.

SUMMARY

Posters are a key tool in the promotion strategy of the sessions of the National Academy of Medicine. These graphic materials not only inform about the activities to be carried out, but also generate expectations and interest in the target audience, in addition to constituting a historical record. The design of the poster is fundamental in all stages of the organization of academic events, from planning to execution, clearly transmitting relevant information. The importance of taking care of every detail in art management is highlighted, from the choice of colors to the distribution of graphic elements. The collaboration of different people contributes to the final quality of the poster and the image of the institution. In this context, the work carried out in the management of the 2022–2024 Board of Directors stands out, with the recognition of the National Academy of Medicine.

Keywords: Poster, promotion, advertising.

INTRODUCCIÓN

Afiche, cartel o póster; son tres términos del habla cotidiana que, a pesar de contar en la actualidad con significados claros y distintivos, comparten una estrecha historia común que se remonta hasta mediados

del siglo XIX. Si bien hoy en día las tres palabras son parte del idioma español y pertenecen a un mismo campo semántico, hacia 1860 el vocablo *affiche* era sólo propio del habla francesa, así como *poster* de la lengua inglesa, y ambos hacían referencia al mismo objeto, un fenómeno que rápidamente se extendía cubriendo los muros de los distintos centros urbanos europeos, y que en España se denominó *cartel*. De este modo, afiche, cartel y póster surgieron como términos equivalentes que, desde diferentes idiomas, buscaron nombrar y conceptualizar el desarrollo de una nueva práctica que se afianzó en un territorio fronterizo donde confluyeron el arte, la industria y la publicidad (1).

El afiche, uno de los medios más importantes de nuestra cultura visual contemporánea y uno de los campos más activos del Diseño Gráfico, se basa en la combinación de dos lenguajes: el de la imagen y el del texto. La imagen muestra y el texto explica. La imagen es fuerte, el texto débil. La imagen es polisémica, el texto es preciso, monosémico (2).

Mendocilla (2019), señaló que existen afiches formativos, informativos y publicitarios. Si el objetivo es formar, predomina la imagen que será reforzada con un texto corto; si el objetivo es informar, predomina el texto sobre la imagen y el mensaje será breve y claro; al final siempre se deberá tener en cuenta a quiénes va dirigido (3).

Sabemos que era digital revolucionó completamente la manera en que compartimos y promovemos información. Un poster o afiche digital es una imagen diseñada para ser compartida en línea, generalmente a través de plataformas de medios sociales, sitios web o anuncios de publicidad digital. Pero difieren de las imágenes regulares en su finalidad. Mientras que una imagen puede ser simplemente agradable a la vista, los posters y afiches están diseñados específicamente para comunicar un mensaje determinado o para promover un producto, servicio o evento (4).

El relato de una gestión

Los afiches son una herramienta clave en la estrategia de promoción de las sesiones de la Academia Nacional de Medicina. Estos materiales

gráficos no solo cumplen la función de informar sobre la actividad a realizar, sino que también son una forma efectiva de captar la atención del público objetivo y generar expectativa e interés en torno al evento, por otro lado, constituyen un registro histórico.

La organización de cada evento académico implica una serie de etapas que van desde la planificación hasta la ejecución, y los afiches son un elemento fundamental en cada una de estas fases. En la etapa de organización, el diseño del afiche es clave para transmitir de manera clara y atractiva la información relevante sobre el evento, como la fecha, hora, lugar, tema y ponentes invitados. Además, son una herramienta importante en la logística del evento, ya que permiten difundir la información de manera masiva y llegar a un mayor número de personas a través de las redes sociales. Asimismo, en la puesta en marcha del evento, los afiches son útiles para guiar a los asistentes y facilitar su experiencia durante la actividad.

La gestión del arte es un proceso que requiere de dedicación y creatividad por parte del equipo encargado de su diseño. Es importante cuidar cada detalle, desde la elección de colores y tipografías hasta la distribución de los elementos gráficos, para transmitir de manera efectiva el mensaje que se desea comunicar. En la elaboración de los afiches participaron diferentes personas que aportaron su conocimiento y experiencia en el tema. Desde el contenido hasta la revisión ortográfica y gramatical, cada aporte suma en la calidad final del afiche y en la imagen que proyecta la corporación académica.

En este sentido, los afiches no solo son una herramienta de difusión, sino que también son un reflejo de la identidad y el prestigio de la organización académica. Un diseño cuidado y atractivo puede contribuir a mejorar la imagen de la institución y a generar confianza en el público objetivo, lo que se traduce en una mayor asistencia y participación en los eventos.

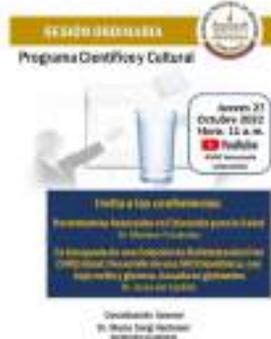
Dentro de la corporación esta gestión se fue configurando desde el período 2020-2022, cuando el Acad. Huniades Urbina-Medina, MD, PhD como Secretario, me invitó a participar para crear materiales visuales y gráficos el diseño de material promocional como folletos,

afiches y banners para eventos, conferencias y cursos; crear infografías y gráficos para acompañar contenido en sitios web, presentaciones y material impreso (papelería, diplomas, certificados); diseñar y mantener la identidad visual de la organización, incluyendo el diseño de programas, efemérides, felicitaciones, convocatorias a asambleas y obituarios. En el período 2022-2024, se ha consolidado un proceso de gestión continua bidireccional y de muchos aprendizajes con el Secretario Acad. Marco Sorgi Venturoni. El trabajo realizado ha sido reconocido en el reciente discurso de la Acad. Dra. Isis Nézer de Landaeta (13/06/2024).

En las siguientes páginas quedará registrada la producción del contenido en la gestión de la Junta Directiva 2022–2024:

- Sesiones ordinarias y extraordinarias
- Afiche, programa y certificados del XX Congreso Venezolano de Ciencias Médicas “Dr. Antonio Clemente Heimerdinger”
- Comisiones, felicitaciones, actos especiales, otros
- Obituarios

El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos



El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos

SESIÓN EXTRAORDINARIA

Valoración diagnóstica correlativa de las Papilomas Rinofaríngeas a través de una Escala de Índice de Suspecha

Dr. Roberto Ole Torres, Médico
Especialista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Hospital General de Esmeraldas, Esmeraldas, Ecuador

JUEVES 3 DE MARZO DE 2023
17:00 A.M.

SESIÓN ORDINARIA

CALIDAD DE VIDA Y NEROPASIA

JUEVES 16 DE MARZO DE 2023
17:00 A.M.

SESIÓN ORDINARIA

SIMPOSIO SOBRE ALCOHOLISMO

Dr. Juan Carlos Rodríguez, Médico
Especialista de Psiquiatría y Psicología Clínica
Hospital General de Esmeraldas, Esmeraldas, Ecuador

Dr. Roberto Ole Torres, Médico
Especialista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Hospital General de Esmeraldas, Esmeraldas, Ecuador

JUEVES 23 DE MARZO DE 2023
17:00 A.M.

SESIÓN ORDINARIA

SIMPOSIO SOBRE ALCOHOLISMO. PARTE II

Dr. Roberto Ole Torres, Médico
Especialista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Hospital General de Esmeraldas, Esmeraldas, Ecuador

Dr. Juan Carlos Rodríguez, Médico
Especialista de Psiquiatría y Psicología Clínica
Hospital General de Esmeraldas, Esmeraldas, Ecuador

JUEVES 30 DE MARZO DE 2023
17:00 A.M.

SESIÓN ORDINARIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE POLIZAS DE SEGURO PARA ACADÉMICOS Y FAMILIARES

PRESENTA: DR. JAVIER FRANCO

JUEVES 13 DE ABRIL DE 2023
17:00 A.M.

SESIÓN ORDINARIA

ESCALA A PREVENIR DELAS IMPACTO DE LA VIOLENCIA ARMADA EN LAS ESCUELAS

Dr. Carlos Trapani
Especialista de Psiquiatría y Psicología Clínica
Hospital General de Esmeraldas, Esmeraldas, Ecuador

JUEVES 20 DE ABRIL DE 2023
17:00 A.M.

SESIÓN EXTRAORDINARIA

Comemoración del Centenario de las Promociones de Médicos de 1923

Escuela Especial de Fisiología
Escuela Especial de Radiología

50 ANIVERSARIO

JUEVES 4 DE MAYO DE 2023
16:00 A.M.

SESIÓN ORDINARIA

SIMPOSIO SOBRE OBESIDAD (PARTE I)

Dr. Roberto Ole Torres, Médico
Especialista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Hospital General de Esmeraldas, Esmeraldas, Ecuador

Dr. Juan Carlos Rodríguez, Médico
Especialista de Psiquiatría y Psicología Clínica
Hospital General de Esmeraldas, Esmeraldas, Ecuador

JUEVES 4 DE MAYO DE 2023
16:00 A.M.

SESIÓN ORDINARIA

**SIMPOSIUM (2^a Parte)
ACTUALIZACIÓN. TRASTORNOS ESOFÁGICOS**

Presentación y Moderación de la Sesión:
Dr. Juan Agustín Pareda
Coordinador de Gastroenterología

Asesoría Científica:
Dr. Pablo Antonio Aguirre

JUEVES 21 DE JUNIO DE 2023 - 10:00 A.M.

Coordinación General: Dra. Debra Inés Ferrer - Secretaría: Carolina

SESIÓN ORDINARIA

La esclerosis

Dr. Carlos Rodríguez

Presentación y Moderación de la Sesión:
Dr. Juan Agustín Pareda
Coordinador de Gastroenterología

JUEVES 6 DE JULIO DE 2023 - 10:00 A.M.

Coordinación General: Dra. Debra Inés Ferrer - Secretaría: Carolina

SESIÓN ORDINARIA

Planificación Familiar

JUEVES 13 DE JULIO DE 2023 - 10:00 A.M.

Coordinación General: Dra. Debra Inés Ferrer - Secretaría: Carolina

SESIÓN ORDINARIA

Veinticinco de aniversario a nivel internacional

JUEVES 20 DE JULIO DE 2023 - 10:00 A.M. (GMT -4)

Coordinación General: Dra. Debra Inés Ferrer - Secretaría: Carolina

SESIÓN ORDINARIA

JUEVES 27 DE JUNIO DE 2023 - 10:00 A.M.

Coordinación General: Dra. Debra Inés Ferrer - Secretaría: Carolina

SESIÓN ORDINARIA

JUEVES 3 DE AGOSTO DE 2023 - 10:00 A.M.

Coordinación General: Dra. Debra Inés Ferrer - Secretaría: Carolina

SESIÓN ORDINARIA

TOMAR DECISIONES PARA BENEFICIO DE TU TIPO DE EXPERIENCIA EN PEDIATRÍA

JUEVES 10 DE AGOSTO DE 2023 - 10:00 A.M.

Coordinación General: Dra. Debra Inés Ferrer - Secretaría: Carolina

SESIÓN EXTRAORDINARIA

CONMEMORACIÓN DEL CECENTENARIO ANIVERSARIO DE LA FUNDACIÓN DE MÉDICO-CIRUJANO (CENTENARIO DE ESTUDIOS MÉDICOS)

Jueves 7-8 Septiembre 2023

Jueves 14 de Septiembre 2023

Coordinación General: Dra. Debra Inés Ferrer - Secretaría: Carolina

El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos

SESIÓN ORDINARIA

Simpósio sobre Diabetes Mellitus
(Parte I)

Moderador: Acad. Dr. José Luis Cordero Górriz, IZQM, Puesto N° 4

Dr. Marian Durán
Epidemiología, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus

Dr. Iván Izquierdo
Fisiopatología de la Diabetes Mellitus

JUEVES 21 SEPTIEMBRE 2023

Horario: 13:00 a.m. - 16:15 h.

Presencial & Virtual

SESIÓN ORDINARIA

Simpósio sobre Diabetes Mellitus
(Parte II)

Moderador: Acad. Dr. José Luis Cordero Górriz, IZQM, Puesto N° 4

Dr. María Malvar
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento para el diagnóstico de la Diabetes Mellitus

Dr. Marcos Lora
Nuevas opciones terapéuticas de la Diabetes Mellitus

JUEVES 28 SEPTIEMBRE 2023

Horario: 13:00 a.m. - 16:15 h.

Presencial & Virtual

SESIÓN ORDINARIA

Sociedad Venezolana de Salud Pública

Semblanza de una Corporación Científica 1952 - 2023
71° Aniversario

Acad. Dr. Susi Paula Archibugi, Presidente S.V.S.P.

JUEVES 28 SEPTIEMBRE 2023

Horario: 13:45 a.m. - 16:15 h.

Presencial & Virtual

SESIÓN ORDINARIA

Simpósio: Inteligencia Artificial en Medicina

Moderador: Acad. Dr. José Manuel De Azavedo, IZQM, Puesto N° 3

Dr. Pedro Romero
Inteligencia Artificial en Medicina. Una introducción para profesionales médicos.

JUEVES 5 OCTUBRE 2023

Horario: 13:00 a.m. - 16:15 h.

Presencial & Virtual

SESIÓN ORDINARIA

El desarrollo de la terapia de reemplazo proteico de glaucoma

Acad. Dra. María José de Sotomayor, Presidente AMG, Puesto N° 2

Dr. Ramón Martínez
El Congreso Venezolano de Oftalmología (CVO) Programa y desarrollo

Dr. Manuel Cordero Górriz
Planes de Dr. Manuel Cordero Górriz

JUEVES 19 OCTUBRE 2023

Horario: 13:00 a.m. - 16:15 h.

Presencial & Virtual

SESIÓN ORDINARIA

Nuevas tendencias en Glaucoma, Córnea y Cirugía de Cataratas

Moderador: Acad. Dr. Oscar Rosales-Ruiz, Instituto de Oftalmología, Puesto N° 1

Dr. Oscar Rosales-Ruiz
Glaucoma en el 2023: Presente y futuro

Dr. Juan Carlos Rodríguez
Nuevas tendencias en diagnóstico y tratamiento de la Córnea

Dr. Juan Carlos Rodríguez
Nuevas tendencias en diagnóstico y tratamiento de la Cirugía de Cataratas

JUEVES 26 OCTUBRE 2023

Horario: 8:00 a.m. - 12:00 h.

Presencial & Virtual

SESIÓN ORDINARIA

Simposio sobre Demencia (Parte I)

Modificador: Dr. Herbert Segura

JUEVES 9

11:00 a.m. - 12:00 p.m.

Presencial & Virtual

Coordinador General: Dr. José C. Mora (Coordinador General) - Gerencia

SESIÓN ORDINARIA

Simposio sobre Demencia (Parte II)

Modificador: Dr. Herbert Segura

JUEVES 16

11:00 a.m. - 12:00 p.m.

Presencial & Virtual

Coordinador General: Dr. José C. Mora (Coordinador General) - Gerencia

SESIÓN ORDINARIA

Homenaje a la Dra. Mercedes López de Blanco

Modificador: Dr. Evangelina López

JUEVES 23

11:00 a.m. - 12:00 p.m.

Presencial & Virtual

Coordinador General: Dr. José C. Mora (Coordinador General) - Gerencia

SESIÓN ORDINARIA

Primeros 1000 días, creando bases sólidas para el desarrollo

Modificador: José Luis Campese-García

JUEVES 30

11:00 a.m. - 12:00 p.m.

Presencial & Virtual

Coordinador General: Dr. José C. Mora (Coordinador General) - Gerencia

SESIÓN ORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina se complace en invitar al bautizo y presentación del libro «Vivencias con mi Padre»

Jueves 28

Noviembre 2023

11:30 a.m. - 12:00 p.m.

Presencial & Virtual

Coordinador General: Dr. José C. Mora (Coordinador General) - Gerencia

SESIÓN ORDINARIA

CAMBIO CLIMÁTICO

JUEVES 7

11:00 a.m. - 12:00 p.m.

Presencial & Virtual

Coordinador General: Dr. José C. Mora (Coordinador General) - Gerencia

El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos



SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina se cumplirá en línea el día de:

Presentación del Trabajo de Incorporación y Juramentación de la Dra. Marcelina Herrera Castro para ocupar el Puesto No. 25 como Médica Corresponsable Nacional

Jueves 14 de diciembre de 2023
Hora: 16:00 p.m. (GMT-4)

Logo: Palacio de las Academias, Universidad, Brisa y San Francisco, Caracas - (Quinto Centro), República Bolivariana de Venezuela

Presencial & Virtual

Comisión Organizadora: Acad. Dr. Marco Jorge Rodríguez - Presidente

SESIÓN ORDINARIA

Presentación Inaugural en honor al doctor Carlos Gómez Martínez (segundo de orden)

Comemoración de la Incorporeción de los médicos generales en el país (centenario)

JUEVES 18
ENERO 2024

Logo: Palacio de las Academias, Universidad, Brisa y San Francisco, Caracas - (Quinto Centro)

Presencial & Virtual

Comisión Organizadora: Acad. Dr. Marco Jorge Rodríguez - Presidente

SESIÓN ORDINARIA

In Memoriam

Acad. Dr. OCTAVIO VIGILANTE ARMAN
Individuo de Honor - Símbol 18

Jueves 18
ENERO 2024
Hora: 18:00 p.m. (GMT-4)

Logo: Palacio de las Academias, Universidad, Brisa y San Francisco, Caracas - (Quinto Centro), República Bolivariana de Venezuela

Presencial & Virtual

Comisión Organizadora: Acad. Dr. Marco Jorge Rodríguez - Presidente

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina se cumplirá en línea el día de:

Presentación del Trabajo de Incorporación de la Acad. Dra. Evangelina Siles Quispe como Individuo de Honor - Símbol 28

MAQUINACIÓN SEXUAL Y PRESIÓN ARTERIAL EN ADOLESCENTES

Jueves 25 de enero de 2024
Hora: 10:00 a.m. (GMT-4)

Logo: Palacio de las Academias, Universidad, Brisa y San Francisco, Caracas - (Quinto Centro), República Bolivariana de Venezuela

Presencial & Virtual

Comisión Organizadora: Acad. Dr. Marco Jorge Rodríguez - Presidente

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina se cumplirá en línea el día de:

"Presentación del Trabajo de Incorporación" Acad. Dr. José Manuel De Alencar De Moura como Individuo de Honor - Símbol V

Tulón crítico de la investigación" Acad. Dr. Felipe María Prieto
Individuo de Honor - Símbol XXV

Jueves 8 de febrero de 2024
Hora: 10:00 a.m. (GMT-4)

Logo: Palacio de las Academias, Universidad, Brisa y San Francisco, Caracas - (Quinto Centro), República Bolivariana de Venezuela

Presencial & Virtual

Comisión Organizadora: Acad. Dr. Marco Jorge Rodríguez - Presidente

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina se cumplirá en línea el día de:

"Juramentación y Discurso de Incorporación" Acad. Dr. José Manuel De Alencar De Moura como Individuo de Honor - Símbol V

"Discurso de Intervención" Acad. Dr. Claudio Avelar Galvão
Individuo de Honor - Símbol XXXI

Jueves 15 de febrero de 2024
Hora: 10:00 a.m. (GMT-4)

Logo: Palacio de las Academias, Universidad, Brisa y San Francisco, Caracas - (Quinto Centro), República Bolivariana de Venezuela

Presencial & Virtual

Comisión Organizadora: Acad. Dr. Marco Jorge Rodríguez - Presidente

El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina - Venezuela
Se cumplirá en línea al aire vivo

"Presentación del Trabajo de Incorporación"
Acad. Dr. Sergio Osorio Morales
como Individuo de Número - SÍMA XXXI

COMPETENCIA INVESTIGATIVA EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

"Juicio crítico de la investigación"
Acad. Heraldo Urbina Medina, MD PhD
Individuo de Número, SÍMA XXI

Jueves 22 de febrero de 2024
Hora: 10:00 a.m. (GMT-4)

Lugar:
Palacio de las Academias
Av. Universidad, Barrio a San Francisco
Caracas - Distrito Capital
República Bolivariana de Venezuela

Presencial & Virtual

Coordinación General: Acad. Dr. Marco Jorge Martínez - Presidente

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina - Venezuela
Se cumplirá en línea al aire vivo

"Juramentación y Discurso de Incorporación"
Acad. Dr. Sergio Osorio Morales
como Individuo de Número - SÍMA XXXIV

"Discurso de Incorporación"
Acad. Dr. Enrique López-Lago
Individuo de Número - SÍMA XXXI

Jueves 29 de febrero de 2024
Hora: 10:00 a.m. (GMT-4)

Lugar:
Palacio de las Academias
Av. Universidad, Barrio a San Francisco
Caracas - Distrito Capital
República Bolivariana de Venezuela

Presencial & Virtual

Coordinación General: Acad. Dr. Marco Jorge Martínez - Presidente

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina - Venezuela
Se cumplirá en línea al aire vivo

"Presentación del Trabajo de Incorporación"
Acad. Dr. Eduardo Morales Briccio
como Individuo de Número - SÍMA VII
ENTREMEDIO CARDIACOCIRUJÍA Y NEURÓLOGÍA
INTERMEDIO AL SECTOR DE ENFERMERÍA Y ODONTOLÓGIA

"JUICIO CRÍTICO de la Investigación"
Acad. Dr. Rafael Moya Menezana
Individuo de Número - SÍMA VI

Jueves 7 de marzo de 2024
Hora: 10:00 a.m. (GMT-4)

Lugar:
Palacio de las Academias
Av. Universidad, Barrio a San Francisco
Caracas - Distrito Capital
República Bolivariana de Venezuela

Presencial & Virtual

Coordinación General: Acad. Dr. Marco Jorge Martínez - Presidente

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina - Venezuela
Se cumplirá en línea al aire vivo

"Juramentación y Discurso de Incorporación"
Acad. Dr. Eduardo Morales Briccio
como Individuo de Número - SÍMA VII

"Discurso de Incorporación"
Acad. Dr. Henry Argentea Merymar
Individuo de Número - SÍMA VII

Jueves 14 de marzo de 2024
Hora: 10:00 a.m. (GMT-4)

Lugar:
Palacio de las Academias
Av. Universidad, Barrio a San Francisco
Caracas - Distrito Capital
República Bolivariana de Venezuela

Presencial & Virtual

Coordinación General: Acad. Dr. Marco Jorge Martínez - Presidente

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina - Venezuela
Se cumplirá en línea al aire vivo

"Presentación del Trabajo de Incorporación"
Acad. Dra. Miriam del Valle Mazzareo-Torres
como Individuo de Número - SÍMA XXXI
ENTREMEDIO ODONTOLÓGICO PARA LA COMPRENSIÓN DE LA PATOLOGÍA DE LOS CUERPO DENTOS

"Juicio crítico de la Investigación"
Acad. Dr. Rafael Moya Menezana
Individuo de Número - SÍMA VI

Jueves 21 de marzo de 2024
Hora: 10:00 a.m. (GMT-4)

Lugar:
Palacio de las Academias
Av. Universidad, Barrio a San Francisco
Caracas - Distrito Capital
República Bolivariana de Venezuela

Presencial & Virtual

Coordinación General: Acad. Dr. Marco Jorge Martínez - Presidente

SESIÓN EXTRAORDINARIA

**"Perla" Esclerosis Múltiple:
Una realidad en Pediatría**

Alfonsina Acar de Rivas (Sociopediatra, Instituto de Niños, niñas y adolescentes)

JUEVES 21 MARZO 2024
Hora: 12:00 p.m. (GMT-4)

Dra. Fátima Fernández-Rivas
Especialista en Neurología Pediátrica
Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica

Lugar: **Palacio de las Academias**
Av. Universidad, Barrio a San Francisco
Caracas - Venezuela

Presencial & Virtual

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina - Venezuela
Se convoca a asistir al acto de:

"Acreditación y Discusión de Resolución"
Acad. Dra. Miriam del Valle Marrero Torres
como Individual de Número - Símbol XXXI

"Discusión de Inveniencia"
Acad. Honorario Cirilina Medina, MD, PhD
Individual de Número - Símbol XXXI

Jueves 4 de abril de 2024
Hora: 10:00 a.m. (GMT-5)

Presencial & Virtual

Coordinación General: Acad. Dr. Marco Saig Rodríguez - Venezuela

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina - Venezuela
Se convoca a asistir al acto de:

"Presentación del Trabajo de Investigación"
Acad. Dr. Andrés Sopena-López
como Individual de Número - Símbol XXXI
MEMORIA DE LOS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE LA MEDICINA GENERAL AGROPECUARIO
LACARTE (OPORTUNIDAD EN EL COMPLEJO UCA)

"Acto de Inveniencia de la Investigación"
Acad. Dra. Lilia Cruz de Montbrun
Individual de Número - Símbol XXXI

Jueves 10 de abril de 2024
Hora: 8:30 a.m. (GMT-5)

Presencial & Virtual

Coordinación General: Acad. Dr. Marco Saig Rodríguez - Venezuela

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina - Venezuela
Se convoca a asistir al acto de:

"Acreditación y Discusión de Resolución"
Acad. Dr. Andrés Sopena-López
como Individual de Número - Símbol XXXI

"Discusión de Inveniencia"
Acad. Dr. Rafael Aguirre Cuervo
Individual de Número - Símbol XXXIV

Jueves 18 de abril de 2024
Hora: 10:00 a.m. (GMT-5)

Presencial & Virtual

Coordinación General: Acad. Dr. Marco Saig Rodríguez - Venezuela

SESIÓN EXTRAORDINARIA

La Academia Nacional de Medicina - Venezuela
Se convoca a asistir al acto de:

"Presentación del Trabajo de Investigación"
Acad. Dr. Andrés Sopena-López
como Individual de Número - Símbol XXXI
MEMORIA DE LOS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE LA MEDICINA GENERAL AGROPECUARIO
LACARTE (OPORTUNIDAD EN EL COMPLEJO UCA)

"Acreditación y Discusión de Resolución"
Acad. Dr. Rafael Aguirre Cuervo
Individual de Número - Símbol XXXIV

Jueves 18 de abril de 2024
Hora: 8:30 a.m. (GMT-5) (Presencial) /
10:00 a.m. (GMT-5) (Virtual)

Presencial & Virtual

Coordinación General: Acad. Dr. Marco Saig Rodríguez - Venezuela

SESIÓN ORDINARIA

Académico, Investigador y Asesor Investigador
Acad. Dr. Rafael Aguirre Cuervo
Individual de Número - Símbol XXXIV

La Gestión del Conocimiento y los Recursos Humanos
Acad. Dr. Rafael Aguirre Cuervo
Individual de Número - Símbol XXXIV

JUEVES 25
ABRIL 2024

Hora: 10:00 A.M. (GMT-5)

Presencial & Virtual

Coordinación General: Acad. Dr. Marco Saig Rodríguez - Venezuela

SESIÓN ORDINARIA

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA (VENEZUELA)
MEMORIA DE LOS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE LA MEDICINA GENERAL AGROPECUARIO
LACARTE (OPORTUNIDAD EN EL COMPLEJO UCA)

Acad. Dr. Jorge García Tenorio
Miembro Honorario de la Academia de Medicina del Estado
Individual de Número - Símbol XXXI

Acad. Dr. Andrés Sopena-López
Individual de Número - Símbol XXXI

Jueves 7
Mayo
2024

Hora: 10:00 a.m. (GMT-5)

Presencial & Virtual

Coordinación General: Acad. Dr. Marco Saig Rodríguez - Venezuela

El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos

SESIÓN ORDINARIA

CARDIOPATÍA QUÍMICA Y SU ASOCIACIÓN CON DEBILIDAD SUSCEPTIBILIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME COORDINADO AVEJADO MENORES DE 55 AÑOS

Presentación de la ponencia: *Cardiovascular Medicine* - *Cardiology*

Presentador: **Dr. Diana Blanco Sobrino** (CIEC) - *Cardiología*

JUEVES 9
10:00 AM - 11:00 AM
Punto 13202 sala 1001-1

Dr. Diana Blanco Sobrino
Especialista en Cardiología

Impar: *Peña de los Acordados*
A. Universidad, *Peña de los Acordados*
Caracas - Venezuela

Presencial & Virtual

SESIÓN EXTRAORDINARIA

BLOOD PRESSURE VARIABILITY: MECHANISMS, CLINICAL SIGNIFICANCE AND THERAPEUTIC ASPECTS

Presentación de la ponencia: *Cardiovascular Medicine* - *Cardiology*

Presentador: **Dr. Gianfranco Passi** (CIEC) - *Cardiología*

JUEVES 16
10:00 AM - 11:00 AM
Punto 13202 sala 1001-1

Dr. Gianfranco Passi
Especialista en Cardiología

Presencial & Virtual

SESIÓN EXTRAORDINARIA

DESIGNACIÓN DE ZONA CARDIOPROTEGIDA ACADÉMICA NACIONAL DE MEDICINA - VENEZUELA

DESARROLLO DE ESPERANZA

MANEJO DE LA ZONA CARDIOPROTEGIDA

Presentación de la ponencia: *Cardiovascular Medicine* - *Cardiology*

Presentador: **Dr. Roberto López** (CIEC) - *Cardiología*

JUEVES 16
10:00 AM - 11:00 AM
Punto 13202 sala 1001-1

Dr. Roberto López
Especialista en Cardiología

Presencial & Virtual

SESIÓN EXTRAORDINARIA

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA - VENEZUELA. ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA - COLONIA. Criterio de elegibilidad para el ingreso a la academia nacional de medicina

Exposición de los resultados de la salud en Venezuela

Presentación de la ponencia: *Cardiovascular Medicine* - *Cardiology*

Presentador: **Dr. Roberto López** (CIEC) - *Cardiología*

JUEVES 16
10:00 AM - 11:00 AM
Punto 13202 sala 1001-1

Dr. Roberto López
Especialista en Cardiología

Presencial & Virtual

SESIÓN ORDINARIA

LA IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA EN LA ZONA CARDIOPROTEGIDA ACADÉMICA NACIONAL DE MEDICINA - VENEZUELA

Presentación de la ponencia: *Cardiovascular Medicine* - *Cardiology*

Presentador: **Dr. Roberto López** (CIEC) - *Cardiología*

JUEVES 23
10:00 AM - 11:00 AM
Punto 13202 sala 1001-1

Dr. Roberto López
Especialista en Cardiología

Presencial & Virtual

SESIÓN ORDINARIA

LA ZONA CARDIOPROTEGIDA ACADÉMICA NACIONAL DE MEDICINA - VENEZUELA

ASPECTOS RELEVANTES EN OBSTETRICIA

Presentación de la ponencia: *Cardiovascular Medicine* - *Cardiology*

Presentador: **Dr. Carlos Rojas** (CIEC) - *Cardiología*

JUEVES 30
10:00 AM - 11:00 AM
Punto 13202 sala 1001-1

Dr. Carlos Rojas
Especialista en Cardiología

Presencial & Virtual

SESIÓN ORDINARIA

PRESENTACIÓN INFORME DE GESTIÓN

AMFADIRECTIVA - PERIODO 2022-2024

PROGRAMA

Discurso de Bienvenida
 Acad. Dra. Ana María de Larrea - Presidenta

Informe de Gestión 2022-2024
 Acad. Dr. Marco Longhi Venturolo - Secretario

Informe Económico
 Acad. Dra. Lidia Cusi - Tesorera

Disposición del Informe de Gestión

Exposición de Motivos
 Acad. Dra. Ana María de Larrea - Presidenta

Jueves, 1 de junio de 2023 - Hora 10:00 a. m. a las 11:45

 [Ver en YouTube](#)

 [Ver en Facebook](#)

Presidencia de la AMFAD

SESIÓN DEL CENTENARIO 150 ANIVERSARIO
ADMINISTRACIÓN Y ECONOMÍA PÚBLICA
 JUNTA DIRECTIVA 2023-2026

JUEVES 13
 JUNIO 2023

Horario: 10:00 a. m. a las 11:45

Orden del Día:
 1. Informe del Estado de las Cuentas de Administración Pública
 2. Informe del Estado de las Cuentas de Administración Pública
 3. Informe del Estado de las Cuentas de Administración Pública
 4. Informe del Estado de las Cuentas de Administración Pública

 [Ver en YouTube](#)

 [Ver en Facebook](#)

Presidencia de la AMFAD

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
SESIÓN DEL CENTENARIO 150 ANIVERSARIO
ADMINISTRACIÓN Y ECONOMÍA PÚBLICA
 JUNTA DIRECTIVA 2023-2026

PROGRAMA

- 150 años de la Academia Nacional de Medicina
- Discurso de Bienvenida Acad. Dra. Lidia Cusi - Presidenta
- Informe de Gestión Acad. Dra. Lidia Cusi - Presidenta
- Informe Económico Acad. Dra. Lidia Cusi - Tesorera
- Disposición del Informe de Gestión Acad. Dra. Lidia Cusi - Presidenta
- Exposición de Motivos Acad. Dra. Lidia Cusi - Presidenta
- Informe del Estado de las Cuentas de Administración Pública Acad. Dra. Lidia Cusi - Tesorera
- Informe del Estado de las Cuentas de Administración Pública Acad. Dra. Lidia Cusi - Tesorera
- Informe del Estado de las Cuentas de Administración Pública Acad. Dra. Lidia Cusi - Tesorera
- Informe del Estado de las Cuentas de Administración Pública Acad. Dra. Lidia Cusi - Tesorera

Jueves, 13 de junio de 2023 - Hora 10:00 a. m. a las 11:45

 [Ver en YouTube](#)

 [Ver en Facebook](#)

Presidencia de la AMFAD



El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

La Presidencia Acad. Dr. Silvio de Landaeche, en nombre de toda la Junta Directiva y Miembros de la Academia Nacional de Medicina felicita a:

Acad. Humberto Urbina-Molina, MD, PhD

Indicador de Mérito, Índice XXI, Representante de nuestra corporación en el período 2010 - 2012. Por su desempeño como Excmo. del LXII Congreso Venezolano de Parasitología y Neotrópica a realizarse del 20 al 26 de septiembre en la ciudad de Valencia, organizado por la UNIV.



Felicidades!



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

La Presidencia Acad. Dr. Silvio de Landaeche, en nombre de toda la Junta Directiva y Miembros de la Academia Nacional de Medicina felicita a:

Acad. Dr. Claudio Acun Soule

Indicador de Mérito, Índice XXVI, Representante de nuestra corporación en el período 2010 - 2012. Por su desempeño como Excmo. del LXII Congreso Nacional de la Sociedad Venezolana de Cirugía Ortopédica y Traumatología a realizarse del 27 al 29 de septiembre en la Isla de Margarita, organizado por la UNIV.



Felicidades!



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

La Presidencia Acad. Dr. Silvio de Landaeche, en nombre de toda la Junta Directiva y Miembros de la Academia Nacional de Medicina felicita a:

Acad. Dr. Oscar Beaujón Rubin

Indicador de Mérito, Índice XVI, Representante de nuestra corporación en el período 1990 - 2000. Por su desempeño como Excmo. del LXII Congreso Venezolano de Oftalmología a realizarse del 21 al 23 de noviembre de 2012 en la ciudad de Valencia, Estado Carabobo, organizado por la UNIV.



Felicidades!



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

La Presidencia Acad. Dr. Silvio de Landaeche, en nombre de toda la Junta Directiva y Miembros de la Academia Nacional de Medicina felicita a:

Acad. Dr. José M. Francisco

Indicador de Mérito, Índice XIX, título otorgado y reconocido por su trayectoria de vida como Profesor Asociado y Decano de pregrado y postgrado durante el año que culminó el 87 Aniversario del Hospital de Niños "M. de los Ríos", el día 2 de febrero de 2014.



Felicidades!



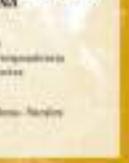
ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

La Presidencia Acad. Dra. Eva Silvia de Landaeche, en nombre de la Junta Directiva y Miembros de la Academia Nacional de Medicina felicita a la Junta Directiva electa de:

SOCIEDAD VENEZOLANA DE HISTORIA DE LA MEDICINA

Conformada por:
 Dra. Aida Millán - Presidencia
 Dr. Miguel A. de Lencastre - Vicepresidencia
 Dr. Juan Rodríguez - Representante vicepresidente
 Dra. Lina A. Ceballos - Secretaria de actas
 Dra. Elvira Parra - Tesorero
 Dr. Aldo González - Bibliotecario
 Dra. Consuelo Ramos y Dr. Roger Fernández - Auxilio

Valencia, 29 de febrero de 2014



Felicidades!



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

La Presidencia Acad. Dra. Eva Silvia de Landaeche, en nombre de toda la Junta Directiva y Miembros de la Academia Nacional de Medicina felicita a:

Acad. Dra. Nelly Petit de Melero

Miembro Correspondiente Nacional, Párrafo 23. Por haber sido reconocida con el Premio Estatal de Medicina (2014) "El Rescate de los Niños Prematuros" otorgado por el Consejo Legislativo del Estado Zulia.



Felicidades!


ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

La Presidencia Acad. José Néstor de Landolt, en nombre de toda la Junta Directiva y Miembros de la Academia Nacional de Medicina felicita al:

Acad. Dr. Saúl Krivoy

Intelectual de Honor, Siles 8, por su investigación sobre "Mecanismos Moleculares" para la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Neurociencia (SVNC), en homenaje a su trayectoria profesional como profesor e investigador de la neurociencia molecular.



Felicidades!


ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

La Presidencia Acad. José Néstor de Landolt, en nombre de toda la Junta Directiva y Miembros de la Academia Nacional de Medicina felicita al:

Acad. Dr. José Ramón Poleo

Intelectual de Honor, Siles 8, por su Análisis Nacional sobre Factores del XIV Congreso Nacional de Gerontología y Geriátrica del T. III de septiembre de 2023 en la Ciudad de Caracas, organizado por la SVG.



Felicidades!


ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

La Presidencia Acad. José Néstor de Landolt, en nombre de toda la Junta Directiva y Miembros de la Academia Nacional de Medicina felicita al:

Acad. Dr. Carlos Rojas Malpica

Miembro Extranjero Honorario, Premio de oro en el primer premio "Diez Años de la Ciudad de San Carlos" y "Doctor de Honor" en el año de 1988, año de la Fundación de la Universidad de San Carlos de Guayana.



Felicidades!


ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

La Presidencia Acad. José Néstor de Landolt, en nombre de toda la Junta Directiva y Miembros de la Academia Nacional de Medicina felicita al:

Acad. Dr. José Manuel Franciscan

Intelectual de Honor, Siles 8, por su participación del "Foro de la Salud" en el XII congreso que se celebró en la sede del "El Sol Negro" Hospital el próximo 10 de mayo de 2023 en el Hotel Mariposa de la Universidad Central de Venezuela.



Felicidades!


ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

En el Día del Médico Venezolano, honremos a todos los profesionales de la salud por su dedicación y comprensión con la vida y el bienestar de los pacientes.

Su valiosa labor es imprescindible para mantener la salud de nuestra sociedad.

#Felicidades a todos los Médicos en su día!



Junta Directiva
Convoca: 20 de Octubre de 2023
Resolución del Dr. José Néstor de Landolt
14 de Octubre de 2023


ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
ROMA DISERTIVA
198800-0124 - 2000


Dr. Carlos Rojas Malpica


Dr. Saúl Krivoy


Dr. José Ramón Poleo


Dr. José Manuel Franciscan


Dr. María José

El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA VENEZOLANA

Reunamos todos por la felicidad y la unidad de la familia médica venezolana y latinoamericana.

Que este periodo navideño sea el momento propicio para elegir el mejor regalo para nuestros pacientes, una atención médica actualizada y al respeto de su dignidad.

Nuestros mejores deseos para esta Navidad y para el 2023!

Amós González
 Presidente del Comité de Eventos - Promoción
 Diciembre 2022

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA VENEZOLANA

Navidad y Año Nuevo, tiempo de reflexión, de compartir amistad, de renovar esperanzas y proyectos.

Con nuestros mejores deseos de dicha y prosperidad.

La Junta Directiva de la
 Academia Nacional de Medicina
 Caracas, diciembre de 2022

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA VENEZOLANA

Navidad y Año Nuevo, tiempo de reflexión, de compartir amistad, de renovar esperanzas y proyectos.

Con nuestros mejores deseos de dicha y prosperidad.

La Junta Directiva de la
 Academia Nacional de Medicina
 Caracas, diciembre de 2022

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA VENEZOLANA

Fecha: Sábado 16 de diciembre de 2022
 Hora: 12:00 pm
 Lugar: Gran Salón de Eventos

Te esperamos con ganas para el programa con el número de invitación.

El programa de la noche navideña incluye, pero no se limita a: un almuerzo formal y posterior (Cena y entretenimiento).

Ticket aproximado: \$7.000 - \$8.000 (incluye IVA y IVA de 12%)

Reservar y confirmar que todo está listo para el momento de la cena es responsabilidad del invitado. Se recomienda confirmar la asistencia al menos 7 días antes de la fecha de la cena. Se recomienda confirmar la asistencia.

Gracias

Caracas el 17 de diciembre de 2022

IGOR F. PALACIOS, MD

CÁTEDRA Y SIMPOSIO

8 Y 9 DE OCTUBRE DE 2023

SEMINARIO PRESENCIAL Y VIRTUAL EN LINEA

La Fundación Benito Juárez ha otorgado un **plazo** para que el **Dr. Igor F. Palacios** de la Universidad de Maracaibo, impartiera el curso de **Intervención de crisis en el paciente con trastorno de ansiedad** el día 8 de octubre de 2023, desde el día 15 de septiembre de la **Cardiología Interconectada**.

La **Asociación Venezolana de Cardiología**, la **Asociación Nacional de Intensiva** y la **Asociación Venezolana de Salud del Paciente Crónico** colaboran con el desarrollo de este curso de **Intervención de crisis en el paciente con trastorno de ansiedad**.

El día de **miércoles 7 de octubre** habrá **seminarios presenciales** en **Caracas** y **en línea** en **videoconferencia** (para ver el programa de actividades en el sitio web de la Fundación Benito Juárez).

Información de contacto:
 Fundación Benito Juárez
 Calle 15 de octubre # 100
 Caracas, Venezuela
 Teléfono: +58 (0212) 910.1000
 Correo electrónico: info@fundacionbenitojuarez.org

DÍA MUNDIAL DE LA MUJER MÉDICA

El mundo de desafíos y oportunidades ofrece, la labor incansable y vocación desinteresada hacen de las mujeres médicas un pilar esencial en nuestra sociedad.

Que continúen brillando con talento y haciendo con orgullo amor y la ciencia médica en cada quien que aman.

Profesora e Investigadora, Mujeres Médicas de la Academia Nacional de Medicina y de Cuba Venezuela

Amós González
 Caracas, 9 de febrero de 2023

Estela C. Díaz Land

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
FUNDACIÓN ANM FRANCISCO ANTONIO RISOVEZ

**CONCURSO PARA UNA BECA
DIPLOMADO EN MEDICINA TROPICAL**

Order

Raylor College of Medicine
Houston, Texas, USA

Patrocinado por
**OSIMON BOLIVAR
FOUNDATION**



7 BECAS

**PLAZO MÁXIMO
30 días
antes del 2012**

Requisitos básicos:
1. SER DEL MUNDO HISPANICO,
DE NEGRO Y ASIÁTICO, Y CASOS DE
RECONSTRUCCIÓN, LUNA LA PERSONA
CON EXPERIENCIA DE MEDICINA,
LA TORA DEL CURSO DE MEDICINA.

El concurso será realizado por:
contacto@anmedadonna.org

Para información detallada de los requisitos y procedimientos del concurso entre la academia ANM, así como en la Fundación Osimon Bolívar (FBO) y el patrocinador el contacto es por correo electrónico en contacto@anmedadonna.org

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
FUNDACIÓN ANM FRANCISCO ANTONIO RISOVEZ

**SELECCIONADOS 10 CANDIDATOS
A LAS BECAS PARA EL DIPLOMADO EN
MEDICINA TROPICAL**

Raylor College of Medicine
Houston, Texas, USA

Patrocinado por
**OSIMON BOLIVAR
FOUNDATION**



**CUMPLIDO EL PROCESO, LA ACADEMIA
NACIONAL DE MEDICINA Y LA FUNDACION
ANM FRANCISCO ANTONIO RISOVEZ
FELICITAN A LOS BECARIOS SELECCIONADOS
Y AGRADECEN A TODOS POR SU
PARTICIPACION Y PROMOCION.**

academianacionalmedadonna.org

**XXXII
CURSO DE AMPLIACIÓN
SOBRE BIOTICA**

Curso de Ampliación en Biotica a Medicina a distancia
por el CEMAP y acreditado por la Facultad de Medicina de
la Universidad Pontificia Comillas de Madrid y el Ministerio de
Sanidad y Consumo de España

**INICIO
MARZO
2024**

Objetivos:
- Actualización de conocimientos
- Aproximación del alumno a las últimas novedades de la
Biotica

Clasificación de Profesores:
- Director del curso: Dr. Antonio RISOVEZ
- Profesor titular: Dr. Antonio RISOVEZ

Organización:
- Dirección de Biotica: Dr. Antonio RISOVEZ
- Dirección de Biotica: Dr. Antonio RISOVEZ
- Dirección de Biotica: Dr. Antonio RISOVEZ
- Dirección de Biotica: Dr. Antonio RISOVEZ

Información e inscripción: Centro Nacional de Biotica
Correo electrónico: biotica@cemap.com

La Junta Directiva de la Fundación Academia
Nacional de Medicina "Francisco Antonio RISOVEZ"
Medicina a Distancia

ASAMBLA GENERAL ORDINARIA

Plazo a tratar:
- Aprobación del giro de la Fundación y todas las acciones
regulares correspondientes.

Fecha: Jueves, 27 de marzo de 2024
Hora: 14:00h (GMT+1)
- Los participantes pueden asistir de manera física y/o
virtual a través de la plataforma de videoconferencia.
Fecha: Jueves, 11 de abril de 2024
Hora: 14:00h (GMT+1)
- Los participantes pueden asistir de manera física y/o
virtual a través de la plataforma de videoconferencia.

Información: secretaria@anmedadonna.org | Teléfono: +34 91 400 10 10

El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos



El poder de los afiches: estrategia clave en la promoción de eventos académicos



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Academia Nacional de Medicina por permitirme cumplir con esta labor.

REFERENCIAS

1. Leoni D, Belén P. Del affiche al afiche: orígenes y transformaciones del cartel moderno. En: IV Jornadas Estudiantiles de Investigación en Disciplinas Artísticas y Proyectuales (JEIDAP) [internet]. Argentina: Universidad Nacional de la Plata. 2019 [citado 1 de junio 2024]; p.12. Disponible en: <https://n9.cl/38axd1>
2. Belén M. El afiche como paradigma de la comunicación. Huellas [internet]. 2004 [citado 1 de junio 2024]; 4:112-116. Disponible en: <https://n9.cl/wcqt6>
3. Mendocilla Y. Afiches y avisos publicitarios: estructura y organización [Tesis de grado]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo. 2019 [citado 25 de mayo 2024]. p.52. Disponible en: <https://n9.cl/mp34m>
4. udax.edu.mx [página web en internet]. México: Diseño de Posters y Afiches para Campañas Digitales: Una Guía Práctica. 2023. Disponible en: <https://n9.cl/fyzmz0>