

Características clínicas y metabólicas de riesgo para enfermedad cardiovascular en fumadores jóvenes

Clinical characteristics and metabolic risk for cardiovascular disease in young smokers

¹Mendoza, Laura, ^{1,2}Reyna, Nadia, ^{1,2}Linares, Sergia, ^{1,2}Bermúdez, Valmore, ¹Nuñez, José, ¹Urdaneta, Andrés, ¹Añez, Roberto, ¹Faría, Luyelvis

¹Departamento de Ciencias Fisiológicas. La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo- Estado Zulia.

²Centro de investigaciones Endocrino- Metabólicas "Dr. Félix Gómez". La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo- Estado Zulia. lauramendoza@cantv.net

Recibido: 28/05/2012

Aceptado: 20/06/2012

Resumen

El objetivo del estudio fue evaluar las características clínicas y metabólicas de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV) en fumadores activos jóvenes, por medio de una investigación prospectiva, interviniendo fumadores (grupo de estudio) y no fumadores (grupo control) de ambos sexos, con edad entre 18 a 28 años. Se registró historia de tabaquismo, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), frecuencia cardíaca, índice de masa corporal (IMC). Se midieron niveles plasmáticos de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), fibrinógeno, ácido úrico (AU) glicemia y perfil lipídico. La edad promedio fue de 20.88 ± 0.25 años, 61 (50.8%) eran fumadores y 59 (49.2%) no fumadores. Los fumadores presentaron niveles más altos de IMC, PAS y PAD ($p < 0.05$) respecto a los no fumadores. La PCRus, AU, triglicéridos y VLDL también resultaron más elevados en los fumadores ($p < 0.05$). Es necesaria la intervención médica temprana en fumadores jóvenes aparentemente sanos.

Palabras claves: Fumadores, hábito tabáquico, características clínicas, características metabólicas, riesgo cardiovascular.

Abstract

The aim of this study was to evaluate clinical and metabolic features for risk of cardiovascular disease (CVD) in current young smokers through a prospective investigation, in which were enrolled smokers (study group) and nonsmokers (control group), of both sexes, aged between 18 to 28 years. It was registered smoking status, systolic blood pressure (SBP) and diastolic (DBP), heart rate, body mass index (BMI). Plasma levels of high sensitive C-reactive protein (hsCRP), fibrinogen, uric acid (UA) glucose and lipid profile were determined. The average age was 20.88 ± 0.25 years, 61 (50.8%) were smokers and 59 (49.2%) nonsmokers. Smokers had higher levels of BMI, SBP and DBP ($p < 0.05$) compared to nonsmokers. The hsCRP, AU, and VLDL triglycerides were also higher in smokers ($p < 0.05$). There were not significant changes on fibrinogen, and the rest of the lipid profile. It is required early medical intervention in apparently healthy young smokers.

Key words: smokers, smoking status, clinical features, metabolic features, cardiovascular risk,

Introducción

Diversos estudios han avalado la fuerte relación entre la exposición crónica al humo del cigarrillo (HdC), aterosclerosis, y una elevada morbi-mortalidad de origen cardiovascular¹⁻⁶. Más específicamente, el hábito tabáquico (HT) es un factor de riesgo independiente para enfermedad coro-

naria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica⁷⁻⁹, y la magnitud de sus efectos deletéreos se puede constatar al considerar que aproximadamente un tercio de las muertes prematuras que ocurren en fumadores son debidas a estas patologías^{1,10}. Es por ello que la Organización Mundial de la Salud lo ha calificado como la

cuarta amenaza más grande para la salud¹¹, sin embargo, es la primera causa de muerte prevenible¹².

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales el HdC inicia y contribuye a la progresión de enfermedad cardiovascular (ECV), hasta el momento no están completamente entendidos^{3,7,10,13-16}. Los hallazgos en investigaciones revelan que al entrar en contacto con esta mezcla compleja de más de 4.000 sustancias químicas tóxicas, perturban de manera directa o indirecta la fisiología de la célula endotelial a través de una alta concentración de radicales libres¹⁷. La disfunción endotelial sistémica parece ser el evento primario^{1-3,5,15,18}, siendo el stress oxidativo la alteración clave que conlleva a dicha disfunción^{13,14,19-24}. Seguidamente, suceden una cascada de eventos como activación plaquetaria y de la coagulación, lipoproteínas modificadas, lo que resulta en inflamación, vasoconstricción y fenómenos protrombóticos^{1,2,4,7,15,21}, típicos de la aterosclerosis. De esta manera, se van instalando profundos cambios que avanzan de manera silente, terminando por expresarse a través de una serie de manifestaciones clínicas y metabólicas, que por sí misma, cada una constituye un riesgo potencial para el aceleramiento y agravamiento de la ECV.

Se ha reportado una relación dosis-respuesta entre el número de cigarrillos y la severidad de la ECV^{6,14,16,24}. Sin embargo, esta afirmación es debatible ya que otros estudios han encontrado una relación no lineal entre la exposición al HdC y ECV^{5,14}. Así unos concluyen que no existe una dosis mínima segura^{9,24}, mientras que otros han dicho que el umbral para la instalación de la disfunción endotelial en fumadores parece ser ≥ 20 paquetes por año²¹, especulándose la posible existencia de individuos o poblaciones con susceptibilidad variable a los efectos perjudiciales del cigarrillo¹¹.

Al analizar críticamente estos aspectos y al enfocarse particularmente en fumadores jóvenes "sanos", se podría suponer que por su edad, están provistos de un sistema antioxidante endógeno que podrían contrarrestar los agentes oxidantes del HdC, y se estaría subestimando la instalación progresiva de alteraciones que implican riesgo para ECV. Debido a estas razones, a la carencia de investigaciones sobre este tópico a nivel regional, se propuso evaluar las características clínicas (CC) y metabólicas (CM) de riesgo para ECV en fumadores activos jóvenes, compararlas con jóvenes no fumadores, y a través de los resultados, deducir las posibles mecanismos fisiopatológicos implicados.

Métodos

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo y transversal, seleccionándose sujetos de ambos géneros, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: ser fumador activo, con más de un año con el hábito tabáquico (grupo de estudio), o no fumador (grupo control), sanos, entre 18 a 28

años. La muestra se recolectó entre septiembre a diciembre del 2011, en el Centro de investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" de La Universidad del Zulia, Facultad de Medicina en Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Se excluyeron sujetos ex-fumadores; pacientes con historia de enfermedad inflamatoria aguda en las últimas 3 semanas previas al estudio; enfermedades autoinmunitarias; pacientes diabéticos; con insuficiencia renal; hipertensos reconocidos; y embarazo. Igualmente se excluyeron aquellos individuos que reportaron estar bajo tratamiento farmacológico (AINEs, esteroides, anticonceptivos orales, multivitamínicos, estatinas, antihipertensivos y psicotrópicos).

Características Clínicas e Historia de tabaquismo

Se recolectó información a través de un protocolo previamente diseñado, donde se recogió: datos de identificación, antecedentes familiares, personales y revisión de sistemas. En la historia de tabaquismo se indagó tiempo en años fumando, número de cigarrillos fumados al día. Al multiplicar estos datos y dividirlo entre 20 se calculó el número de paquetes/años lo que permitió clasificar a los fumadores según la carga tabáquica (CT) en baja (<5), moderada (5-15) y alta (>15). Igualmente se administró el test de Fagërstrom modificado para determinar la dependencia a nicotina calificando según la puntuación en dependencia baja (0-3), dependencia moderada (4-7), y dependencia alta (≥ 8). Por último, se aplicó el test de Richmond para conocer el grado de motivación para dejar de fumar y se categorizó según puntaje en baja (≤ 4), moderada (5-6) y alta (≥ 7) motivación. El examen físico incluyó toma de talla y peso a través de una balanza con tallímetro (Health o meter, Illinois, USA), con el sujeto de pie en posición erguida, descalzo, y ropa ligera. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) empleando el índice de Quetelet expresado en Kg/m^2 . El registro de frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) se efectuó con el paciente sentado y en reposo de más de 10 minutos, con un DYNAMAP (Critikon Inc., modelo 8100), Se realizaron 2 medidas con un intervalo de 2 minutos entre cada una, y luego se promediaron.

Características metabólicas

Para determinar las CM, a cada paciente se le tomó una muestra de sangre venosa tras un ayuno de 8 a 10 horas, sometidas a centrifugación a 4.500 RPM por 10 minutos para separar el suero y se almacenaron en tubos de polipropileno a -70°C . Seguidamente, se practicó medición de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), fibrinógeno por método enzimático, y perfil lipídico completo, esto es triglicéridos (TG), colesterol total, C-HDL, C-LDL y VLDL por método enzimático. Así mismo se determinó glicemia, urea, creatinina y ácido úrico (AU) por el método enzimático colorimétrico.

Método estadístico

Los resultados se expresaron en valores absolutos, porcentuales, y además como media \pm error Estándar ($X \pm EE$). El análisis estadístico se realizó utilizando test t de student, o la U de Mann-Whitney según el supuesto de normalidad.

Se consideró como estadísticamente significativo cuando la $p < 0.05$.

La muestra final consistió en 120 sujetos, 63 hombres (52.5%) y 57 mujeres (47.5%), con una edad promedio de 20.88 ± 0.25 años, de los cuales 61 (50.8%) eran fumadores y 59 (49.2%) no fumadores. Del grupo de fumadores, 38 (62.3%) fueron del sexo masculino, mientras que 23 (37.7%) eran del sexo femenino. En la tabla 1 se resume la historia de tabaquismo, evidenciándose el consumo de 8.74 ± 0.67 cigarrillos/día, 4.70 ± 0.37 años con el HT, y el empleo de 2.30 ± 0.28 paquetes de cigarrillos/año. Al estratificarse el grupo de estudio según este último dato, se revela que una alta proporción presenta una CT baja (86.9%), en una minoría se manifestó una CT moderada (13.1%), y ningún paciente obtuvo alta CT.

Tabla 1. Historia de tabaquismo en fumadores adultos jóvenes

	n (61)	Frecuencia (%)	Media \pm EE
N° cigarrillos/día	61	-----	8.74 ± 0.67
Tiempo fumando (años)	61	-----	4.70 ± 0.37
Paquetes/años	61	-----	2.30 ± 0.28
Carga tabáquica			
Baja	53	86.9	-----
Moderada	8	13.1	-----
Alta	0	0	-----
Dependencia a nicotina			
Baja	51	83.6	-----
Moderada	9	14.8	-----
Alta	1	1.6	-----
Motivación para dejar de fumar			
Baja	34	55.7	-----
Moderada	20	32.8	-----
Alta	7	11.5	-----

Según el test de Fagérstrom, en la mayoría de los pacientes fumadores se constató baja dependencia a la nicotina (83.6%), una baja proporción mostró moderada dependencia (14.8%), y apenas en un individuo se detectó alta dependencia (1.6%). Al aplicarse el test de Richmond, se comprobó que algo más de la mitad de los fumadores presentan una baja motivación para dejar de fumar (55.7%), seguidos por fumadores con motivación moderada (32.8%), y en una minoría se evidenció baja motivación para abandonar el HT (11.5%).

Al compararse las CC entre el grupo de estudio y el grupo control, tal como se expresa en la tabla 2, los valores del peso, IMC, PAS y PAD fueron significativamente más elevados en los fumadores respecto a los no fumadores ($p < 0.05$). Con respecto a las CM, resumidas en la tabla 3, se evidenció diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCRus, AU, TG y VLDL entre ambos grupos, siendo mayores en los fumadores ($p < 0.05$). No hubo de-

ferencias significativas en las concentraciones de fibrinógeno, glicemia, y el resto del perfil lipídico.

Tabla 2. Características clínicas de adultos jóvenes fumadores y no fumadores

Variable	Valores referenciales	No Fumadores Media \pm EE (n= 59)	Fumadores Media \pm EE (n= 61)	p
Edad (años)	-----	20.64 ± 0.38	21.10 ± 0.33	NS
Peso (kg)	-----	64.30 ± 1.79	73.02 ± 1.90	0.001*
Talla (m)	-----	1.66 ± 0.01	1.66 ± 0.00	NS
IMC (kg/m ²)	18.50 – 24,99	23.15 ± 0.42	26.41 ± 0.65	0.0001*
Frecuencia cardiaca (latidos x minutos)	60 - 90	73.66 ± 1.06	72.69 ± 1.52	NS
PAS (mmHg)	< 120	120.75 ± 1.10	126.15 ± 1.59	0.005**
PAD (mmHg)	< 80	68.78 ± 1.05	73.31 ± 1.40	0.01*

NS: no significativo

* $p < 0.05$ con t de student ** $p < 0.05$ con U de Mann-Whitney

Tabla 3. Características metabólicas de adultos jóvenes fumadores y no fumadores

Variable	Valores referenciales	No Fumadores Media \pm EE (n= 59)	Fumadores Media \pm EE (n= 61)	p
PCRus (mg/dl)	0-0.9	0.46 ± 0.04	1.06 ± 0.17	0.003**
Fibrinógeno (mg/dl)	150-300	213.91 ± 4.22	227.27 ± 6.06	NS
Glicemia (mg/dl)	60-99.9	86.67 ± 1.03	85.40 ± 2.00	NS
Acido úrico (mg/dl)	2-7	4.18 ± 0.18	4.75 ± 0.19	0.03*
Triglicéridos (mg/dl)	<150	84.18 ± 3.96	131.77 ± 11.87	0.02**
Colesterol total (mg/dl)	<200	173.71 ± 5.78	182.78 ± 4.90	NS
C-HDL (mg/dl)	≥ 40	45.62 ± 1.63	45.44 ± 1.56	NS
C-LDL (mg/dl)	≤ 130	109.27 ± 4.25	112.14 ± 4.37	NS
VLDL (mg/dl)	≤ 40	16.66 ± 0.76	26.35 ± 2.37	0.02**

NS: no significativo

* $p < 0.05$ con t de student ** $p < 0.05$ con U de Mann-Whitney

Discusión

En el presente estudio se encontró que la mayoría de los fumadores presentaron una CT baja, lo cual era de esperarse al tratarse de personas jóvenes, sin embargo, hay autores que sostienen que tan nocivo es consumir 3 paquetes/año como 20, pero también es cierto, que el padecimiento de un gran número de enfermedades relacionadas con el tabaquismo es más alta, mientras mayor es el número de cigarrillos/día^{6,24}. Igualmente, se demostró que la mayoría tienen baja dependencia física a la nicotina, y cerca de la mitad presentan baja motivación para abandonar el cigarrillo. Se ha reportado que mientras mayor es el tiempo con el HT y el consumo de cigarrillos/día, mayor es la dificultad en

abandonarlo^{24,25}, sin embargo, una mínima intervención médica educativa, en los niveles de atención primaria, ha demostrado ser una herramienta de alto impacto para incentivar el cese del consumo del cigarrillo²⁵.

Llama la atención la diferencia estadísticamente significativa en el IMC entre los dos grupos, siendo mayor en los fumadores, quienes presentaron tendencia al sobrepeso, este hallazgo concuerda con lo arrojado por 2 estudios^{26,27}. La mayoría reportan bajo IMC en fumadores al compararse²⁸, hay otros pocos que no han encontrado diferencias significantes de esta variable^{29,30}, sin embargo, en uno de éstos se encontró mayor frecuencia de fumadores entre sujetos con sobrepeso y obesidad, que podría ser explicado por la creencia mítica de que el HT está asociado a la pérdida de peso²⁹. Se podría especular que lo mismo podría estar sucediendo en el grupo de estudio, asociado a que también se ha reportado que los fumadores adoptan patrones nutricionales de baja calidad con alta ingesta de grasas saturadas, colesterol, alcohol, con bajo consumo de vegetales y frutas^{8,30,31}. Una limitante de este trabajo es que los hábitos dietéticos no fueron evaluados. Tanto la PAS como la PAD fueron significativamente más elevada en los fumadores, manteniéndose la PAS por encima de los valores referenciales, no así la PAD. Este hallazgo podría explicarse por la alta concentración de radicales libres relacionado al tabaquismo, generando stress oxidativo, baja biodisponibilidad de óxido nítrico, lo que traduce disfunción endotelial sistémica y temprana^{2,5,7,13,14,18,20}, agravado por el aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina¹⁴, y sobreexpresión de metaloproteinasas en vasos sanguíneos, propiciando a proliferación de fibras musculares lisas y al aumento de la resistencia vascular⁷.

La PCRus se encontró incrementada de manera significativa en los fumadores, lo cual concuerda con lo que se ha publicado acerca de este biomarcador de enfermedad aterotrombótica^{5-7,9,32}, y según lo considerado por The American Heart Association, los fumadores incluidos en el presente estudio tendrían un riesgo moderado para ECV a futuro, reflejando un estado subclínico de inflamación sistémica^{9,32,33}. Por otra parte, aún y cuando los valores de AU permanecieron dentro los rangos referenciales, los fumadores presentaron niveles significativamente más altos en relación al grupo control. Al respecto, son escasos los estudios que documentan los niveles de AU en fumadores, unos han encontrado niveles altos³⁴, otros niveles disminuidos³⁵, mientras que otros no han encontrado diferencias entre fumadores y no fumadores³⁶. A pesar de que no está claro si el AU tiene un rol protector o dañino a nivel vascular, la mayoría de los estudios concuerdan que AU elevado se asocia con mayor riesgo de ECV^{22,37}. Partiendo de los conocidos efectos antioxidantes del AU, se podría inferir que en estos fumadores es un mecanismo compensatorio para contrarrestar el stress oxidativo³⁸, pero sus potenciales efectos benéficos podrían empañarse al promover mayor actividad plaquetaria, liberación de citoquinas proinflamatorias y radicales libres^{22,37,38}.

Se conoce ampliamente que el fibrinógeno, como biomarcador de trombosis e inflamación esta aumentado significativamente en fumadores^{9,10,17}, sin embargo, en el grupo de fumadores de este estudio hubo tendencia al incremento respecto al grupo control, pero no de manera significativa. A pesar de esto, es importante acotar que se ha descrito cambios estructurales y funcionales del fibrinógeno en fumadores, aumentando su capacidad protrombogénica¹⁰. Por último, a pesar de que en pacientes con HT comúnmente se ha encontrado niveles altos de colesterol total, C-LDL, TG, VLDL, y valores bajos de C-HDL^{8-12,16}, el grupo estudiado sólo mostró aumentos significativos de TG y VLDL, aunque dentro de los valores referenciales. Se ha descrito que la nicotina al aumentar la actividad simpática estimula la lipólisis, ofreciendo mayor ácidos grasos libres al hígado, lo que explica incremento en TG y VLDL¹⁶. Este último hallazgo, hay que considerarlo puesto que se ha descrito que las VLDL oxidadas promueven disfunción endotelial³⁹. En conclusión, el tabaquismo está relacionado desde edades tempranas con una lenta y progresiva aparición de CC y CM que se han asociado a riesgo de ECV, lo cual queda patentado aún más al compararlos con un grupo de no fumadores. Por lo tanto, cada vez resulta más difícil catalogar a un fumador joven como "sujeto sano". Se recomienda diseñar y ejecutar un programa que incluya criterios que permitan un abordaje médico integral del paciente fumador joven, especialmente cuando hoy en día se considera que el proceso aterosclerótico es un fenómeno dinámico y hasta cierto punto reversible.

Referencias

1. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Baker TB, Fiore MC, Stein JH. Effects of Smoking and Smoking Cessation on Endothelial Function: 1-Year Outcomes From a Randomized Clinical Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (18):1988-1995.
2. Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM. Adverse Effects of Cigarette Smoke on NO Bioavailability: Role of Arginine Metabolism and Oxidative Stress. *Hypertension.* 2006;48: 278-285.
3. Orosz Z, Csiszar A, Labinsky N, Smith K, Kaminski PM, Ferdinandy P, Wolin MS, Aracelie Rivera A, Ungvari Z. Cigarette smoke-induced pro-inflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292:130-139.
4. Dariush Mozaffarian, Peter W.F. Wilson and William B. Kannel. Beyond Established and Novel Risk Factors Lifestyle Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2008;117:3031-3038.
5. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease An Update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43(10); 1731-1737.
6. Tomiyama H, Hashimoto H, Tanaka H, Matsumoto Ch, Odaira M, Yamada J, Yoshida M, Shiina K. Continuous Smoking and Progression of Arterial Stiffening. *J of American College of Cardiology.* 2010; 55 (18);1979-1987.
7. Perlestein TS, Lee RT. Smoking, Metalloproteinases, and Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26: 250-256. <http://atvb.ahajournals.org/content/26/2/250>.
8. Palaniappan U, Starkey LJ, O'Loughlin J, Gray-Donald K. Fruit and Vegetable Consumption Is Lower and Saturated Fat Intake Is Higher among Canadians Reporting Smoking. *The journal of nutrition.* 2001; 1052-1958.

9. Lahoz C, Mostaza JM. Enfermedad arterial no coronaria (I). La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60 (2):184-95. www.revescardiol.org.
10. Barua RS, Sy F, Srikanth S, Huang G, Javed U, Buhari C, Margosan D, Ambrose JA. Effects of Cigarette Smoke Exposure on Clot Dynamics and Fibrin Structure. An Ex Vivo Investigation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:75-79.
11. Brunnera H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donaldc A, Ferranninid E, Halcox J, Kiowskif W, Lu´scherg TF, Manciah G, Natalid A, Oliveri JJ, Pessinaj AC, Rizzonik D, Rossij GP. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. *Journal of Hypertension*. 2005; 23 (2): 233-246.
12. Pérez Bautista O, Ramírez Venegas A, Escobar Arriaga A, Sansoseres R. Diferencias de marcadores de inflamación entre fumadores y no fumadores en una población mexicana. *Revista de investigación clínica*. 2009; 61 (3): 205-211.
13. Shimosato T, Geddayy A, Tawa M, Imamura T, Okamura T. Chronic Administration of Nicotine-Free Cigarette Smoke Extract Impaired Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Rats via Increased Vascular Oxidative Stress. *J Pharmacol Sci*. 2012; 118: 206 – 214.
14. Bermúdez V, Acosta L, Aparicio D, Finol F, Canelón R, Urdaneta A, Bustamante M, Aguirre M, Velasco M. Hábito tabáquico y enfermedad cardiovascular. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2010; 5 (2): 19-27.
15. Hassan MA, Johnson WM, Varadharaj S, Lian J, Kearns PN, El-Mahdy MA, Liu X, Zweier JL. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300: 388-396.
16. kshitiz KK, Sinha RB, Bhattacharjee J. A study of effects of smoking on lipid and vitamin C metabolism. A pilot study in central bihar. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2010; 1 (4):106-113.
16. Biljana B. Obrenović-Kirčanski. Endothelial dysfunction reversibility. Practical advice for physicians. 2007; 64(5): 337–343. www.doiserbia.nb.rs/ft.aspx?id=0042-845007053370.
17. Pasupathi P, Rao YY, Farook J, Ganesan S, Bakthavathsalam G. Effect of Cigarette Smoking on Lipids and Oxidative Stress Biomarkers in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J of Medicine and Medical Sciences*. 2009; 4(2): 151-159.
18. Karatzis K, Papamichael Ch, Karatzis E, Papaioannou TG, Paraskevi V, Lekakis J, Zampelas A. Acute Smoking Induces Endothelial Dysfunction in Healthy Smokers. Is This Reversible by Red Wine's Antioxidant Constituents?. *Journal of the American College of Nutrition*. 2007; 26(1): 10–15.
18. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *D J Med*. 2000; 93: 707-713. www.qjmed.oxfordjournals.org/content/93/11/707.full.
19. Heffernan KS, Karas RH, Patvardhan EA, Kuvin JT. Endothelium-dependent vasodilation is associated with exercise capacity in smokers and non-smokers. *Vascular medicine*. 2010; 15(2):119-125.
20. Peluffo G, Calcerrada P, Piacenza L, Pizzano N, Radi R. Superoxide-mediated inactivation of nitric oxide and peroxynitrite formation by tobacco smoke in vascular endothelium: studies in cultured cells and smokers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296:1781-1792.
21. Biljana B. Obrenović-Kirčanski. Endothelial dysfunction reversibility. Practical advice for physicians. 2007; 64(5): 337–343. www.doiserbia.nb.rs/ft.aspx?id=0042-845007053370
22. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *D J Med*. 2000; 93: 707-713. qjmed.oxfordjournals.org/content/93/11/707.full
23. Goraca A, Skibska B. plasma antioxidant status in healthy smoking and non-smoking men. *Bratisl Lek Listy*. 2005; 106 (10): 301-306. www.bmj.sk/2005/10610-03.pdf.
24. Abengózar Muela R, Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Díaz-Maroto JL, Moreno JA, Amorós E. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. *Revista de la SMG*. 2003; 53: 283-291. www.medicinageneral.org/revista.../consenso.pdf.
25. López MV, Anido T, Rovira M, Goja B, Tubino M, Alfonso G, Vezoli M, Garateguy E, Bermúdez F, Soto R. Factores asociados con la abstinencia y eficacia de un programa de cesación de tabaquismo. *Rev Med Urug*. 2007; 23 (1): 25-33.
26. Trujillo B, Vásquez C, Almanza JR, María E. Jaramillo ME, Mellin TE, Valle OB, Pérez R, Millán RO, Díaz EP, Newton O. Frecuencia y factores de riesgo asociados a sobrepeso y obesidad en universitarios de Colima, México. *Rev. salud pública*. 2010;12 (2): 197-207.
27. Basterra FJ, Forga LI, Bes M, Toledo E, Martínez JA, Martínez MA. Evolución de los cambios en el peso corporal según hábito tabáquico: análisis longitudinal de la cohorte SUN. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(1):20-27.
28. Fei Xu, Xiao-Mei Yin, Youfa Wang. The association between amount of cigarettes smoked and overweight, central obesity among Chinese adults in Nanjing, China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007; 16 (2):240-247.
29. Chatkin R, Mottin C, Chatkin JM. Smoking among morbidly obese patients. *BMC Pulmonary Medicine*. 2010; 10: 1-5.
30. Kimokoti R, Newby PK, Gona P, Zhu L, Jasuja GK, Pencina MJ, McKeon-O'Malley, Fox CS, D'Agostino RB, Millen BE. Diet Quality, Physical Activity, Smoking Status, and Weight Fluctuation Are Associated with Weight Change in Women and Men. *The journal of nutrition*. 2010; 1287-1293.
31. Dallongeville J, Mare'caux M, Fruchart JC, Amouyel P. Cigarette Smoking Is Associated with Unhealthy Patterns of Nutrient Intake: a Meta-analysis. *The journal of nutrition*. 1998; 1450-1457.
32. Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract*. 2009; 63 (11): 1634–1641.
33. Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation*. 2003;107:363-369.
34. Boshtam M, Abbaszadeh M, Rafiei M, Shahparian M, Boshtam M. Comparison of serum levels of crp and uric acid inactive, passive, and non-smokers. *ARYA Journal*. 2006; 2 (1):3-6. arya.mui.ac.ir/index.php/arya/article/view/127.
35. Bassam EH, Jamal MH, Luma MT. Serum Uric Acid in Smokers. *Oman Medical Journal*. 2008; 23(4). www.omjournal.org/OriginalArticles/.../SerumUricAcidSmokers.html.
36. Onur E, Gül G, Nazli G K, Hacer C, Berrin D, Yasar A, Murat B. Relation of resistin levels with C-reactive protein, homocysteine and uric acid in smokers and non-smokers. *J Res Med Sci*. 2011; 16(10): 1273-1279.
37. Alcaíno H, Greig D, Castro P, Verdejo H, Mellado R, García L, Díaz G, Quiroga CI, Chiong M. Ácido úrico: una molécula con acciones paradójicas en la insuficiencia cardiaca. *Rev Med Chile* 2011; 139: 505-515
38. Díaz D, Cabada F. Ácido úrico: ¿Antioxidante o pro-oxidante? Su relación con la hipertensión arterial. *Panorama Cuba y Salud*. 2010;5(1):5-15. www.panorama.sld.cu/.../acido_urico_rev2.pdf.
39. Norata GD, Pirillo A, Callegari E, Hamsten A, Catapano AL, P. Eriksson P. Gene expression and intracellular pathways involved in endothelial dysfunction induced by VLDL and oxidised VLDL. *Cardiovascular Research*. 2003; 59:169–180.

Síndrome de Weber hemorrágico: a propósito de un caso

Hemorrhagic Weber's syndrome: a case report

Palacio Marcos^{MC1}, Núñez Trina^{MC1}, Montiel Karen^{MC1}, Ferrer Yussepi^{MC1}, Finol Freddy^{MC1}, Parra María^{MC}.
 1Servicio de Medicina Interna, Hospital "Dr. Pedro García Clara", Ciudad Ojeda, Estado Zulia, Venezuela

Recibido: 20/06/2012

Aceptado: 20/07/2012

45

Resumen

Introducción: Descrito por Herman Weber (1863), se caracteriza por la afectación ipsilateral del fascículo del tercer nervio craneal asociado a hemiparesia contralateral por lesión en la vía corticoespinal y corticobulbar del pedúnculo cerebral. Presentación del caso: Paciente masculino de 73 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, diagnosticadas hace 4 y 3 años respectivamente, quien es traído por haber presentado crisis convulsiva tónico-clónica generalizada con pérdida del estado de conciencia y relajación de esfínter vesical con posterior periodo post-ictal. Al examen físico neurológico se constató: somnolencia, pupila izquierda con reflejo fotomotor normal y derecha discórica por lente intraocular, movimientos oculares derechos, parálisis de los músculos recto interno, superior e inferior y oblicuo mayor, la fundoscopia evidencia retinopatía diabética proliferativa, sensibilidad conservada, hemiparesia izquierda IV/V global, hiporreflexia global, arreflexia alquiliana. Discusión del caso: Los núcleos de los músculos oculomotores se pueden afectar principalmente por lesiones vasculares en el tallo cerebral, ocasionando parálisis o paresia de los músculos pertinentes. Se pueden presentar diferentes síndromes los cuales se han designado por los nombres de quienes los descubrieron en un inicio siendo la etiología isquémica la más frecuente, sin embargo, los eventos hemorrágicos en el mesencéfalo pueden presentarse en forma aguda causando patología oftalmológica como signo principal. **Conclusiones:** La hemorragia primaria en mesencéfalo es un evento clínico raro, sus manifestaciones principales son neuro-oftalmológicas, asociada a malformaciones vasculares del tallo cerebral angiográficamente visibles o no, siendo por lo general su curso benigno y el tratamiento conservador.

Palabras Claves: Síndrome, Weber, Tallo cerebral, Oculomotor, Hemiparesia

Abstract

Introduction: Described by Herman Weber (1863), It is characterized by involvement of the ipsilateral third nerve fascicle associated with contralateral hemiparesis due to injury of corticospinal and corticobulbar tract of the brain stem. Case Report: The patient was a 73-year-old male, with history of hypertension and type 2 diabetes, diagnosed for 4 and 3 years respectively, who is brought by filing tonic-clonic seizure with loss of consciousness and bladder sphincter relaxation with a subsequent post-ictal period. Neurological examination revealed: somnolence, normal left pupillary reflex and discoria right due to intraocular lens, right ocular movements, paralysis of internal rectus, superior and inferior and mayor oblique, funduscopy evidence diabetic retinopathy proliferative, no sensory disturbance, global left hemiparesis IV/V, global hiporreflexia and alquiliana arreflexia. Discussion: Oculomotor muscle nucleus may be affected mainly by vascular lesions in the brain stem, causing paralysis or paresis of those muscles. They may have different syndromes which have been designated by the names of those who initially discovered, being ischemic etiology the most frequent, however, hemorrhagic events can occur in the midbrain in an acute way causing ocular pathology as the main sign. **Conclusion:** Primary midbrain hemorrhage is a rare clinical event, their principal manifestations are neuro-ophthalmological, associated to stem brain vascular malformations angiographically visible or not, being generally benign course and conservative treatment.

Key Words: Weber Syndrome, Stem Brain, Oculomotor, Hemiparesis

El síndrome de Weber es un síndrome de tallo cerebral caracterizado por parálisis ipsilateral del nervio motor ocular común (tercer par craneal) con hemiplejía alterna causada por una lesión intrínseca o extrínseca del mesencéfalo¹⁻⁴. (Figura. 1) El primer caso clínico fue descrito por Sir. Herman David Weber, médico originario de Londres en el siglo XIX, siendo el epónimo del síndrome que lleva su nombre¹⁻⁵. La etiología más frecuente del síndrome de Weber es de origen vascular isquémico por la oclusión de la arteria cerebral posterior o sus ramas peduncular e interpeduncular, frecuentemente debido a una oclusión embólica^{2,6,7}, aunque se han descrito diferentes tipos de etiología, siendo una de las más infrecuentes aquella debida a causas de origen hemorrágico, la cual, está asociada a una alta tasa de morbimortalidad⁸⁻¹¹. En el presente caso reportamos los hallazgos clínicos y tomográficos de un paciente con síndrome de Weber hemorrágico con evolución clínica satisfactoria.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de paciente masculino de 73 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial diagnosticada hace 4 años y tratada con amlodipina 10mg VO OD y diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada hace 3 años tratada con glimepiride 4mg VO OD, con lente intraocular derecho desde hace 10 años colocado posterior a traumatismo craneoencefálico leve, quien es traído a la emergencia por haber presentado en su domicilio crisis convulsiva tónico-clónica generalizada con pérdida del estado de conciencia, además, relajación del esfínter vesical y posteriormente confusión (periodo post-ictal).

Al examen físico de ingreso se encontraba en regulares condiciones generales, con palidez cutáneo mucosa y deshidratación leve, cifras de presión arterial 180/100 mmHg (crisis hipertensiva tipo emergencia). Los resultados de la exploración neurológica constataron: orientado en tiempo, persona y espacio, somnoliento, con lenguaje coherente, pupila izquierda con reflejo fotomotor normal y derecha discórica con lente intraocular, movimientos oculares derechos con parálisis de los músculos recto interno, superior, inferior y oblicuo mayor (Figura. 2), fondoscopia con retinopatía diabética proliferativa, sensibilidad conservada, hemiparesia izquierda IV/V global, hiporreflexia global, arreflexia alquiliana, marcha y pruebas cerebelosas no evaluables, sin rigidez de nuca.

Al momento del ingreso se realizan exámenes paraclínicos encontrando: cuenta blanca: 7900 xmm³ a expensas de segmentados con 72% y linfocitos 28%, hemoglobina 11.2 g%, hematocrito 37.2 %, plaquetas 265000 xmm³,

creatinina 1.3 mg/dL, glicemia 216 mg/dL, urea 40 mg/dL, sodio 142 mEq/L y potasio 3.6 mEq/L. (Tabla. 1). ECG:RS/1 15/0.06/0.12/0.10/-45°/0,32. (Figura.3)

Se solicita además, el mismo día del ingreso una tomografía helicoidal computadorizada (TAC) de Cráneo sin contraste, encontrándose imagen hiperdensa en mesencéfalo derecho de aproximadamente 8cm³ de cantidad, con signos de edema perilesional, además de hipodensidades difusas en la sustancia blanca periventricular mas cambios atróficos en región frontoparietal bilateral (Figura. 4), confirmando de esta manera el diagnóstico clínico y de imágenes del síndrome de Weber hemorrágico.

Se procede a cumplir medidas terapéuticas de neuroprotección cerebral, mejorando el estado de hidratación y control de cifras de presión arterial, obteniéndose mejoría significativa del estado de conciencia, por lo que se decide un manejo no quirúrgico del paciente.

El paciente permaneció durante 7 días bajo observación intrahospitalaria en el servicio de Medicina Interna, en donde, en base a la mejoría clínica y control hemodinámico se decide el egreso y control ambulatorio.

DISCUSIÓN DEL CASO

El síndrome de weber que habitualmente es producido por la oclusión de una rama de la arteria cerebral posterior que irriga el mesencéfalo, da como resultado la necrosis del tejido encefálico que afecta el nervio oculomotor y el pie peduncular. Hay oftalmoplejía homolateral y parálisis contralateral de la parte inferior del rostro, la lengua, el brazo y la pierna. El ojo se desvía hacia afuera debido a la parálisis del músculo recto interno, hay ptosis del párpado superior y la pupila está dilatada y fija con la luz y la acomodación por la afectación del núcleo de Edinger-Westphal.^{1,2}

Los núcleos de músculos oculomotores se pueden afectar por disturbios vasculares o tumores en el tallo cerebral, ocasionando parálisis o paresia de los músculos apropiados. Se pueden presentar diferentes síndromes en estas u otras instancias los cuales se han designado por los nombres de quienes los descubrieron en un inicio, pero no es necesario usarlas¹.

Así mismo, la etiología isquémica es la que está más frecuentemente asociada a este síndrome, sin embargo, la hemorragia espontánea del mesencéfalo puede presentarse en forma de un evento agudo, subagudo o crónico causando patología oftalmológica como sintomatología principal¹²⁻¹⁴ con reportes de limitación del daño a una sola vía y como regla a una extensión mayor a otros síntomas.⁵

Además, se pueden considerar malformaciones vasculares, hipertensión arterial, diátesis hemorrágica o sin causa subyacente aparente^{12,15} como otras etiologías posibles.

En esos casos de malformaciones vasculares angiográficamente visibles la presentación clínica es de un déficit neurológico progresivo y cuando hay malformación vascular angiográficamente no visible en su inicio se presentan con una hemorragia en tallo cerebral, que más tarde se caracterizan por el desarrollo de síntomas a dos o más días, en ausencia de cefalea y con tendencia a la recurrencia.¹⁶⁻¹⁸

El tratamiento quirúrgico para la evacuación de un coágulo y resección quirúrgica de malformaciones vasculares angiográficamente no visibles en tallo cerebral se ha recomendado en algunos casos^{13,18} pero rara vez está indicado porque típicamente los coágulos pequeños se reabsorberán de manera natural y la morbilidad quirúrgica conlleva un riesgo inaceptable^{14,19}.

Conclusión

E

l síndrome de weber es habitualmente producido por la oclusión de una rama de la arteriacerebral posterior que irriga el mesencéfalo dando como resultado la necrosis del tejido encefálico que afecta el nervio oculomotor y el pie peduncular, explicando de esta manera el predominio de las manifestaciones oculares presentes en este síndrome. Sin embargo, aunque menos frecuente, las causas hemorrágicas ya sean primarias o secundarias pueden formar parte del grupo de procesos capaces de desencadenar este conjunto de signos.

Referencias

1. Liu CT, Cremer CW, Logigian EL, et al. Midbrain syndrome of Benedict, Claude, Nothnagel-setting record straight. *Neurology* 1992;42:1820-2.
2. Koroshetz WJ, Ropper AH. Artery to artery embolism causing stroke in posterior circulation. *Neurology* 1987;37:292-6.
3. Gastaut JA, Pelissier JF, Gastaut JL, Serratrice G. Anatomico-Clinical Study of a Case of Weber's Syndrome of Ischemic Origin. *MarsMed*. 1972;109(9):557-61.
4. Bogousslavsky J, Regli F. Intra-Axial Involvement of the Common Oculomotor Nerve in Mesencephalic Infarctions. *RevNeurol (Paris)*. 1984;140(4):263-70.
5. Ogane K, Suzuki S, Sobata E, Iwabuchi T. Two Cases of Well-Known Syndrome due to Midbrain-Brain Stem Hemorrhage-Weber's Syndrome and one and a half Syndrome. *No ToShinkei*. 1993 Feb;45(2):163-8.
6. Yamana T, Murakami N, Itoh E, Takahashi A. Weber's Syndrome of Ischemic Vascular Origin - A Clinical and Neuroradiologic Study. *No ToShinkei*. 1993 Apr;45(4):349-54.
7. Sitthinamsuwan B, Nunta-aree S, Sitthinamsuwan P, Suwanawiboon B, Chiewwit P. Two Patients with rare causes of Weber's Syndrome. *J ClinNeurosci*. 2011 Apr;18(4):578-9. Epub 2011 Feb 18.
8. Khalil M, Malik TG, Farooq K. Weber's syndrome with vertical gaze palsy. *J CollPhysiciansSurgPak*. 2009 Oct;19(10):668-9.
9. Durán Ferreras E, Viguera Romero J, Martínez Parra C. Weber's Syndrome of ischemic origin. *Neurologia*. 2009 May;24(4):274.
10. Padilla W, Newton HB, Barbosa S. Weber's syndrome and sixth nerve palsy secondary to decompression illness: a case report. *UnderseaHyperbMed*. 2005 Mar-Apr;32(2):95-101.
11. Singh NN, Verma R, Pankaj BK, Misra S. Neurocysticercosis presenting as Weber's syndrome. *Neurol India*. 2003 Dec;51(4):551-2.
12. Umasankar U, Huwez FU. A patient with reversible pupil-sparing Weber's syndrome. *Neurol India*. 2003 Sep;51(3):388-9.
13. Azouvi AT, Hussonois C, Schouman-Claeys E, Bussel B, Held JP. Pure sensory stroke due to midbrain hemorrhage limited to the spinothalamic pathway. *J NeurolNeurosurgPsychiatry* 1989; 52:1427-8.
14. Escobar A, Vega-Gama JG, Rodríguez-Carbajal J. Malformación arteriovenosamesencefálica estudio clínico y patológico de un caso. *Gac-MedMex* 1982; 118:195-200.
15. Ilse PF, Townsend JC, Selvin GJ. Weber's syndrome secondary to subarachnoid hemorrhage. *J Am OptomAssoc*. 1998 Dec;69(12):766-74.
16. midbrain hemorrhage: report of seven new cases. *Surg Neurol* 1993; 39:58-65.
17. Mizushima H, Seki T. Midbrain hemorrhage presenting with oculomotor nerve palsy: case report. *SurgNeurol* 2002; 58:417-20.
18. Abe M, Kjellberg RN, Adams RD. Clinical presentations of vascular malformations of the brain stem: comparison of angiographically positive and negative types. *J NeurolNeurosurgPsychiatry* 1989; 52:167-5.
19. Tomecek FJ, Morgan JK. Ophthalmoplegia with bilateral ptosis secondary to midbrain hemorrhage, a case with clinical and radiologic correlation. *SurgNeurol* 1994; 41:131-6.