
EDITORIAL

Dr. Carlos A. Moros Gherzi.

Para la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, que me honro en presidir, constituye un verdadero motivo de orgullo la aparición de este primer número de la Revista "Medicina Interna", órgano oficial de nuestra Sociedad.

Es la cristalización de un anhelo, de una esperanza que en el transcurso de los años ha estado presente en todos los Internistas venezolanos, quienes aspiran no solo impulsar, enaltecer cada vez más la especialidad sino también poseer un medio, una vía propia para expresar sus opiniones y realizar las publicaciones provenientes de su trabajo diario, de sus investigaciones, de sus labores docentes y asistenciales.

Al aceptar este reto como es la edición de la Revista "Medicina Interna", lo hacemos conscientes de las dificultades y dispuestos a lograr como así lo haremos su continuidad. Ha sido una idea bien estudiada, sedimentada durante largo tiempo por la Junta Directiva. Estamos convencidos del impostergable requerimiento que tenemos los internistas de empinarnos en nuestra historia para expandirnos cada vez más, para resaltar el fruto del inmenso trabajo realizado y cumplir cabalmente con nuestra elevada responsabilidad médica nacional. En efecto, la Medicina Interna cobra cada vez mayor valor como especialidad capaz de brindar una adecuada atención individual y de enfrentar los problemas derivados de la urgente necesidad de brindar ese servicio a densos sectores de la población. La capacidad y posibilidad de difundir estos principios fue la principal motivación para luchar por la instauración de nuestra Revista.

Cuando se crea la Sociedad Venezolana de Medicina Interna en 1956 y se inician los Cursos de Postgrado en 1959 se consolida de manera formal la Especialidad en Venezuela. Hemos señalado tres factores como los determinantes del auge de la Medicina Interna en la nación. Su diferenciación y desarrollo en el mundo; la necesidad de Médicos así formados para atender requerimientos de la atención de la salud en el país y la definición de una política por parte del Estado, especialmente del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social que en conjunto con las Universidades decidieron en 1959 el entrenamiento de Internistas en Cursos de Postgrado y la utilización de los egresados en la organización que previamente se

había establecido. De allí la creación de la Sección de Medicina Interna en el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, adscrita a la Dirección de Salud Pública y la beneficiosa consecuencia de tales decisiones en la ubicación de los egresados en las Cátedras, Servicios y Departamentos existentes y en los que se fueron fundando.

Es innegable también, la repercusión positiva de tales hechos en la docencia, la investigación y la labor asistencial en todo el territorio nacional.

La Sociedad ha continuado en estos 29 años de vida institucional luchando por los mismos postulados. Los Cursos de Postgrado se han incrementado en número de ocho en la última década. En la actualidad hay once sedes de Residencias Programadas de Medicina Interna y se gradúan 74 Internistas por año. Por otra parte el país exige modificaciones sustanciales en la utilización de sus Recursos Humanos. Como se afirma en las Recomendaciones de la Ponencia del III Congreso: "Medicina Interna, Salud Pública y Universidad", los Cursos de Postgrado están destinados a formar Internistas Generalistas. Su objetivo primordial no es preparar mejor a los médicos para que luego realicen una subespecialidad en otro Postgrado. Ellos obedecieron en su origen y siguen siendo la mejor manera de egresar un personal con características propias, con capacidad para atender ingentes problemas de salud. Si hoy en Estados Unidos y Canadá se ha producido un auge de la Medicina Interna Generalista, como nunca había ocurrido en esos países es porque se ha apreciado en el Médico Internista su experiencia y capacitación para desenvolverse con eficacia en los diversos niveles de atención de la salud, no sólo en el medio Hospitalario, en Emergencias y Cuidados Intensivos sino también en el Servicio Ambulatorio y Cuidados Primarios.

La instalación de la Medicina Interna Generalista como una legítima disciplina científica en los Estados Unidos fue la consecuencia de diversas reuniones y eventos docentes asistenciales y de necesidades provenientes de un enfoque moderno sobre los requerimientos del sistema de salud en relación a los recursos a formar en el personal médico de ese país. Es importante recordar que en 1974 el nuevo énfasis en la Medicina Interna propició que

representantes de las Universidades de Harvard, Rochester, Yale, Miami, Stanford, California y Chicago organizaran una Conferencia en Miami titulada: "El papel del Internista General. Entrenamiento y Responsabilidades", a la cual asistieron más de 450 personas representando a 120 instituciones. La consecuencia de todo ese movimiento nacional ha sido la fundación de diversas asociaciones para la solidificación de una estrategia donde han intervenido todos los sectores interesados y con poder de decisión en el diseño de la política de salud. Así se creó una Sociedad para la Investigación en Atención Primaria en Medicina Interna, el Consejo Federal para la Medicina Interna para coordinar la política de sus cuatro organizaciones constituyentes y la Asociación de Directores de Medicina Interna.

Todo ello fue seguido de la generación de Becas para la consecución de programas y la creación de una Sección de Epidemiología Clínica como parte de los planes de los Servicios de Investigación en Salud.

No hay ninguna duda del efecto conseguido. El incremento de los Internistas Generalistas en Estados Unidos y Canadá así lo demuestran. La tendencia a la subespecialización ha disminuido en el primero de los nombrados de una manera sustancial. El porcentaje de Internistas que pasan a las subespecialidades, que en 1972-77 alcanzaba a 10.6% por año, disminuyó a 3.3% entre 1977-78 y entre 1978-79 no se elevó. Más aún, los estudios realizados demuestran que es una de las especialidades en las cuales se prevee mayor incremento en los próximos años.

En Canadá el crecimiento de los Internistas Generalistas se ha realizado al lado de la existencia de los Médicos de familia y como consecuencia de necesidades asistenciales.

Por eso afirmamos con absoluta seguridad que esta situación es muy semejante a la que existió en Venezuela en el nacimiento y consolidación de la Medicina Interna en la década del 50. Si la Medicina Interna en nuestro país ha alcanzado posiciones importantes como lo demuestran hechos concretos provenientes de su devenir histórico, se hace imprescindible poner en juego todos los mecanismos que estuvieron presentes en esos momentos. Para ello un paso fundamental es la reapertura de la Sección de Medicina Interna del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, pero sin duda, lo más importante es el papel que le corresponde jugar a nuestra Sociedad, derivado de la aplicación de las recomendaciones de la Ponencia aprobada por unanimidad en la Asamblea Plenaria del III Congreso Venezolano de Medicina Interna, realizado en Cumaná en marzo de 1984, como es luchar por un objetivo que beneficia en definitiva al país, es decir lograr que las instituciones asistenciales y docentes utilicen un recurso humano que ellos mismos han contribuido a formar dentro de una política integral, para que el Internista sea factor relevante en la solución de los problemas de la atención de la salud. Sería totalmente paradójico que la inversión en obtener un crecimiento cuantitativo y cuali-

tativo de ese recurso como es el Médico Internista, no se vea acompañado de un cambio, de un fortalecimiento de su función vital en la atención individual y colectiva, mientras otros países vuelven su mirada hacia él como una de las mejores soluciones para enfrentar el reto de dar esa atención a todos sus habitantes.

Nuestra Revista MEDICINA INTERNA, órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, era una invaluable conquista de la Sociedad. Su presencia en el medio científico, su aparición en forma trimestral y la organización que hemos preparado servirá para difundir todo lo concerniente a nuestra especialidad. Constará de una sección destinada a la publicación de trabajos originales, otra para artículos de revisión y actualización; tendrá en forma permanente la discusión de casos Anatómicos Clínicos provenientes de la actividad bimensual que la Junta Directiva ha organizado en Caracas y las derivadas de los eventos científicos de los Capítulos, Medicina Interna, Educación Médica y Comunidad como su nombre lo indica, será el vehículo para expresar todo lo concerniente al análisis de ideas y experiencias del relevante papel de la Medicina Interna en el proceso de la Educación Médica y la atención de la Comunidad. En su debido momento aparecerá la sección destinada a dar respuesta a las numerosas preguntas que en el orden docente asistencial se formularán. El Editorial expresará la opinión oficial de la Junta Directiva y de la Comisión encargada de su edición.

Todos los Médicos Internistas de Venezuela tienen la oportunidad preferencial de publicar sus trabajos y experiencias siguiendo obviamente las normas establecidas. En igual sentido es una Revista abierta a la colectividad, médica del país.

Tendremos especial consideración en informar de las numerosas actividades que estamos desarrollando, para las cuales invitamos a todos los miembros de la Sociedad a fin de que tengan una activa participación. Es importante señalar el énfasis que estamos imprimiendo a las actividades de los Capítulos con reuniones trimestrales conjuntas en cada uno de ellos, los cuales se iniciaron en Valencia el pasado 15 de octubre.

Nuestra Sociedad que en 1986 cumple sus 30 años de existencia celebrará ese año su IV CONGRESO NACIONAL. La publicación de la Revista es la antesala de esa conmemoración en la cual el Congreso será el evento más trascendente. Se realizará en la Ciudad de Valencia donde el Comité Organizador presidido por el Dr. José E. López, está ya en franca y productiva labor.

La Junta Directiva de la Sociedad solicita de todos los Internistas el más decidido apoyo a la Revista, y al mismo tiempo manifiesta su profunda satisfacción por el impulso que la misma le dará a nuestra agrupación que ha tenido y tendrá siempre una acción permanente en pro de la docencia, la investigación y la labor asistencial para que ellas adquieran cada vez más el nivel de competencia y excelencia que se merece nuestra comunidad.-

Enfermedad de BEHCET

Presentación de Dos Casos con Artritis Erosiva y Síndrome de Vena Cava

Revisión de la Literatura

*** Escontrela Ma. C.**

**** Montes de Oca I.**

***** Armas N. P.**

****** Kaswan E.**

******* Salazar de Morales, Yolanda**

1.- INTRODUCCION

La enfermedad de Behcet fue descrita originalmente por Haliusi Behcet en 1937, como un triple complejo sintomático caracterizado por ulceraciones orales, úlceras genitales e inflamación multisistémica que se puede expresar a través de la afectación de muchos órganos, de evolución crónica y recurrente; sin existir cambios histológicos, inmunológicos, o de otro tipo que permitan establecer un diagnóstico definitivo de la condición. Los criterios diagnósticos están basados en las manifestaciones clínicas más frecuentes como son:

1.- Estomatitis aftosa recurrente. 2.- Úlceras aftosas genitales. 3.- Uveitis. 4.- Sinovitis. 5.- Vasculitis cutánea. 6.- Meningoencefalitis. (1,32,44).

El objetivo de este trabajo es presentar dos casos de Enfermedad de Behcet, que además de llenar los criterios para el diagnóstico, tuvieron manifestaciones no usuales, pero descritas en otras series. (3,8,10,14,15,16,23,41).

MATERIAL Y METODOS

CASO -1-

Una paciente de 63 años, natural de Mérida, procedente de Caracas, maestra retirada, raza blanca. Inició su enfer-

medad en el año 1969, con dolor y aumento del hombro izquierdo, con impotencia funcional; recibió tratamiento con Promifen (R) durante dos (2) semanas con mejoría. En 1970 aparición de macula eritematosa que evolucionó a úlcera de 5 cms. en 1/3 superior de región tibial anterior, concomitantemente artralgiás de grandes y pequeñas articulaciones (rodillas, tobillos, codos, hombros, metacarpo e interfalángicas de manos) asociándose úlcera aftosa dolorosa en labio inferior de 15 mm. que evolucionó en 7 días. Recibió tratamiento con Cloroquina y Butilpirazolidina permaneciendo con la sintomatología por 3 meses.

Las úlceras orales se presentaron con una periodicidad variable, evolucionando de 8 a 10 días y afectando a labio inferior, bordes laterales de la lengua y mucosa oral. La biopsia realizada en otro centro se informó como AFTA. En 1980 se le diagnosticó Enfermedad de Parkinson, recibiendo tratamiento con carbidopa-levodopa. Presentó artralgiás con periodos asintomáticos variables y en junio del 80 inicia artritis inflamatoria asimétrica de rodillas y tobillos con asociación de úlceras genitales, no dolorosas. En 1981 recurre la sintomatología articular, fiebre de 39° C., y úlceras en el 1er. dedo de la mano derecha; región aquiliana derecha y orales con duración de dos (2) meses. En 1982 apareció fiebre durante tres (3) semanas y lesión dérmica de aspecto de absceso en región dorsal de la mano derecha, artritis inflamatoria simétrica de rodillas y tobillos, siendo evaluada por el Servicio de Cirugía, donde se le practicó drenaje de la lesión sin mejoría y con evolución a úlcera extensa de región dorsal de la mano y 1/3 proximal del 1er. y 2do. dedo, conjuntamente úlcera oral y perianal; recibió tratamiento con cefalexina, prostafilina y ASA sin mejoría, con cultivos negativos. Al ingresar al Servicio de Medicina Interna, al examen se ob-

* Residente (R3) Postgrado de Medicina Interna (HUC).

** Profesor Asociado UCV.

*** Profesor Asociado UCV.

**** Profesor Asistente UCV.

***** Profesor Asistente UCV.

servaron además lesiones eritematosas en mucosa nasal y úlcera en región aquiliana de 8 cms., un síndrome de Parkinson y la evaluación oftalmológica fue normal. La Rx. de rodillas y tobillos fue normal. Se observó a nivel de manos erosión ósea y disminución del espacio articular en MIF e IF. Sacroilíacas normales. Los exámenes de Laboratorio mostraron: Hb. en 10.5 gm%. 36%. Leucocitos. 10,100 con desviación a la izquierda TC. 16' TP. 11". Latex negativo. ANA. negativo. CH50. 263. (250-250 U/CC) (3224-90-190 mg%). CA. 62 (20-40 mg%); Anti-Dna 6%, Ig A 411 (150-250 mg%), Ig G 69 IgM normales. C1Inh 38 (18-25 mg%), productos de degradación del fibrinógeno: Normal. Electroforesis de proteínas: Alfa 2, aumentada, pruebas funcionales hepáticas normales. Proteína C reactiva. positiva, VSG. 1 h. 30 mm. y se comprobó una infección urinaria a E. Coli.

Se inició tratamiento con Clorambucil 4 mg. V.O. día con resolución total de Vasculitis cutánea y sintomatología articular a las 3 semanas de tratamiento, quedó secuela en mano derecha con contractura en flexión de 2do. y 3er. dedo, y lesión cicatricial en esta zona. Su evolución durante 2 años ha sido satisfactoria, sin complicaciones. Persistiendo las úlceras orales y genitales, aunque se lograron remisiones prolongadas.

El tratamiento se extendió por tres (3) meses.

Ecocardiograma y Electroencefalograma. Normal.

CASO -2-

Un paciente de 29 años, natural y procedente de Caracas, técnico de refrigeración, casado, con tres hijos, raza mestiza.

Inicia su enfermedad a finales de 1980 con lesiones dérmicas de aspecto vesicular de contenido seroso, que evolucionaron a úlceras en región del pene, con sensación urente y mejoraron con antisépticos locales en seis (6) días, presentándose en 4 oportunidades. En diciembre del 82 presentó dolor y congestión ocular que mejoró espontáneamente en 4 días. En junio del 83 inicia odinofagia, fiebre no termometrada, sin escalofríos, que cedía con ASA y aparición de placas blanquecinas en amígdalas y artralgias en rodillas, codos, muñecas y en hombros, se automedicó con penicilina procainica (4 amp) y Benzatinica (2 amp) mejorando la sintomatología a los 6 días. Asintomático durante una semana, cuando reaparecen los síntomas notando además la aparición de nuevas lesiones ulcerosas en el borde lingual, placas blanquecinas en amígdalas; se automedicó con diversos antibióticos (eritromicina, lincomicina, penicilina procainica, benzatinica) y en una ocasión con dexametasona 4 mg. I.M. sin mejoría, consultando al Servicio de O.R.L. con el diagnóstico de estomatitis aftosa, recibió tratamiento con Rifampicina y Betametazona tópica y penicilina cristalina con mejoría de las lesiones orales pero con persistencia de la fiebre sin horario, que cedía con la administración de Dipirona. Del 29-10-83 al 31-10 presentó evacuaciones líquidas, sin moco ni sangre en número de 10, concomitantemente dolor abdominal generalizado tipo cólico y

tenesmo rectal, reapareciendo el dolor el 4-11 y con un día de evolución.

Es trasladado al Departamento de Medicina Interna, presentando aumento de volumen de cuello y miembros superiores. Cianosis e ingurgitación yugular interpretado como Síndrome de Vena Cava Superior (SVCS); se evidenció derrame pleural derecho y derrame pericárdico, posterior, con disminución leve de la función VI. El ECG tenía BIRDH, había hepatomegalia (13-13-14) aumento de las Fosfatasa alcalinas (116-189 UI) del 7 al 15 de noviembre, una VSG de 50 mm. la 1era. hora, fibrinógeno en 1203 mg. Disminución de las cifras de Hb. del 28-10 al 24-11 de 10.5 gr. a 7.5; Coombs Directo positivo 1/8, Indirecto positivo, reticulocitos 7,5%. Recaída de úlceras orales y presencia de lesiones acneiformes en región torácica y cara. El ecosonograma abdominal demostró agenesia renal derecha y hepatomegalia. La TAC: retención del contraste en las venas a nivel axilar. Se realizaron: sin positividad, latex, células LE, VDRL, Crioglobulinas, serología para hongos histoplasmina, paracoccidiodina, coccidiodina, P.P.D. 13 mm., serología HVB: AgHBS, anticore por RIA, Bilharzina, cultivo de médula ósea para BAAR y hongos, coprocultivo (E. Coli 6% enterobacter Sp 30% proteus Sp 10%) cultivo esputo St alfa hemolítico. Hemocultivo negativo, urocultivo con Staph, coagulasa negativo, enterococo. Exámenes de heces normal goiffon 1 + esputo negativo para BAAR. Examen de orina: pr 1 + leuc. 0-1 pc. Electroforesis de proteínas: beta 1,42 (0.6-1.3), Alfa 1,0%, colesterol 45 mg. 1dl, Trig 27 mg-dl. Electroforesis de lipoproteínas alfa 50% (28-40%) pre-Beta 0% (12-21% proteinuria-190 gr. 24 hs.). Se observó leucocitosis 12.400 con desviación a la izquierda TP 13" PTTa 24".

Por los antecedentes de drogadicción desde la juventud (cocaína, marihuana) y trastornos de personalidad, se realizó evaluación psiquiátrica con ID: psicopatía con personalidad de rasgos paranoide. Fue evaluado por Oftalmología con hallazgo de glaucoma secundario de ángulo abierto. Recibió tratamiento inicial, radioterapia por SVCS sin mejoría. Dexametasona y Prednisona 75 mg. por día, ciclofosfamida 800 mg. dosis única. Indometacina por un mes, clorambucil 4 mg. y cefalotina por infección respiratoria. El paciente tenía antecedentes de gran fumador, contacto TBC y Herpes de Zoster en la juventud por lo cual el diagnóstico de BEHCET se retardó, tratando de descartar otro problema como factor etiológico.

Se inició tratamiento con Isoniazida. La evolución clínica del SVCS fue favorable pero en marzo inicia clínica de SVCI con red venosa colateral abdominal y de carácter ascendente. Ascitis, dilatación venosa superficial en MII y hasta el momento sólo disponemos de la venografía del MSVCS con demostración de obstrucción del paso de contraste a partir de las venas sub-clavias, bilateral, con hallazgos compatibles con obstrucción intrínseca del sistema venoso por la irregularidad de los vasos. Continúa

tratamiento con clorambucil (4 mg.) y Prednisona (50 mg.). Debido a la evolución favorable se pensó en asociar Stanazol (R) (11) LCR. Normal.

DISCUSION

1.- ETIOLOGIA:

La enfermedad de BEHCET ya se describe en el tercer libro de enfermedades epidémicas de Hipócrates a quien se le atribuye el nombre de afta (37) Adamostiadés en 1937, describe las lesiones oculares y propone una etiología bacteriana, BEHCET tiene el mérito de identificarla como un complejo sintomático y propone una etiología viral, al describir cuerpos de inclusión en los exudados de las úlceras orales y en el hipopión. Otros autores también propusieron esta etiología. Sezer (1953), Evans (1957), Dugeon (1953) revisan la posibilidad de un agente viral y concluyen que debe ser poco común. Se han estudiado los virus de tipo lento y se le ha asignado a la etiología de enfermedades como el Kuru, Jakov-Creutzfeldt y la panencefalitis sub-aguda esclerosante (3,1,2); pero hasta el presente no se ha aislado un virus en los pacientes con la enfermedad de Behcet.

Se propuso una etiología autoinmune por la presencia de anticuerpos (Ac) para la mucosa renal, que Oshina (1963) lo relaciona con la actividad de la enfermedad. Lehner lo demuestra en estomatitis aftosa y O'Duffy en 1971 señala AC contra el citoplasma de células de mucosa esofágica fetal en 86% de 21 pacientes con enfermedad de BEHCET (EB) y de 237 pacientes con estomatitis aftosa recurrente: en el 75% con úlceras aftosas mayores y menores (UaMy) y en 20% con úlceras herpetiforme (UH), no encontró relación clínica y eran IgM y en menor porción IgG.

Lehner (1969) encuentra inmunoglobulina conjugada con Fluoresceína en el tejido de la mucosa oral en diez de diecinueve pacientes con UAME, UAMy y EB. El C3 estaba disminuido en 5 de 19 pacientes. La inmunofluorescencia estaba localizada a la porción del extracto espinoso. La activación del complemento (C) ha sido notada precediendo a la uveitis (Shimada, et. al 1974) estas observaciones sugieren que los complejos inmunes pueden contribuir al proceso inflamatorio sistémico (4,1).

2.- PATOGENESIS:

La lesión básica es una vasculitis que puede afectar cualquier nivel de la circulación sistémica y pulmonar; arterias y vasos de todos los tamaños pueden tener lesiones, aunque la lesión venosa es más frecuente. Histológicamente es una panarteritis o panflebitis con obstrucción de la luz secundaria al engrosamiento de la íntima por fibrosis. En la media, las fibras elásticas y la lámina elástica interna son fragmentadas y el músculo liso es reemplazado por tejido fibroso. La endarteritis obliterativa está acompañada por infiltrado moleculares en la adventicia (6,7) Gamble (22) sugiere una reacción de AVER,

en la Enfermedad de Behcet (EB), los vasos que han tenido una injuria previa, por cualquier causa, presentan una permeabilidad aumentada y esto favorece la deposición de complejos inmunes (CI) y la subsecuente injuria inflamatoria (29) igual fenómeno se presenta en la hipersensibilidad cutánea, tromboflebitis y úlceras aftosas (18). La inflamación vascular puede estar asociada con necrosis, pero las de tipo fibrinoide no se ha descrito en los pulmones y ocasionalmente en otras localizaciones. El apoyo de que los IC pueden contribuir al proceso inflamatorio crónico se encuentra en investigaciones como la de Gupta et al (4) en 18 pacientes con EB a (44%) tuvieron niveles altos, permaneciendo anormales hasta un año de seguimiento, los CI predominaban en la fracción 195, su gran tamaño apoya una posible patogénesis. Proponen que los antígenos (Ag) desconocidos (componentes de células mucosa exógenos) podrían entrar a la circulación por la vía de la mucosa ulcerada y combinarse con los AC. Alternativamente la inflamación, per se, pudiera causar la desnaturalización y agregación de los IgG localmente, con liberación en la circulación y se encontraba correlación con la actividad de la enfermedad. Lehner (40) reporta al examen de microscopio electrónico del suero y fragmentos de membrana en 7 de 10 pacientes con E.B., 3 de ellos tenían lesiones dependientes de complemento y en 6 de estos pacientes había CI, proponen que el hallazgo de estos fragmentos, con daño inducido por complemento y la asociación con CI solubles que pueden generar complejos CSb-9 se pueden unir a la superficie de las células y producir lisis celular. Silly (11) demuestra la IgA disminuida en la secreción de parotida y aumento en el suero y secreción lagrimal. ABdoU (5) encuentra disminución marcada de los niveles del componente secretor (CS) de la IgA en forma libre y unida en la saliva de 4 pacientes con EB, sólo detecta deficiencia de la forma libre en dos controles y en la secreción yeyunal en 2 pacientes con EB.

Se han encontrado alteraciones de la inmunidad celular (5) con disminución in vitro en la respuesta de las células T a los mitógenos.

Se encuentra disminución de la actividad fibrinolítica y del factor XII; aumento del VIII y fibrinógeno (5,18,2,1). Esto explicaría qué agentes exógenos pro deficiencias Complemento Sérico (CS) y células T, puedan tener acceso a la sub-mucosa y la alteración de la coagulación puede inducir trombosis y ulceración de la mucosa, siendo posteriormente prolongada. Eso lo apoya la respuesta en algunos casos al Levamisol y el factor de transferencia.

FRECUENCIA Y CARACTERISTICAS DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS: CRITERIOS DE DIAGNOSTICO

Curth en 1946 propone el diagnóstico con dos manifestaciones de la triada. MASON y Barnes (23) proponen cri-

terios diagnósticos mayores y menores; un BEHCET completo tendría dos mayores y dos menores o tres mayores.

Mayores: 1.- Úlceras orales; 2.- Lesiones Genitales; 3.- Lesiones oculares; 4.- Lesiones de piel.

Menores: 1.- Tromboflebitis; 2.- Artritis; 3.- Manifestaciones Cardiovasculares; 4.- Manifestaciones del SNC; 5.- Historia Familiar.

Lehner (37-38) considera dos de la triada sintomática, con uno de ellos vasculitis cutánea, sinovitis o meningoencefalitis. El comité japonés de BEHCET, propuso la división de criterios mayores y menores para su diagnóstico (48). Nuestros pacientes llenan tales criterios: úlceras orales, genitales, sinovitis, vasculitis cutánea (Caso -1-), úlceras orales y genitales, trombosis venosa y lesiones cutáneas (Caso -2-).

FRECUENCIA Y DISTRIBUCION

La frecuencia es mayor en Japón: uno por 10.000 habitantes y el Este Medio. En USA (en Minesotta) 1 por 500 ml. por año. Se desconoce la distribución mundial.

HERENCIA

La agregación familiar ha sido observada (33,2) pero los factores hereditarios no han sido identificados.

En relación al HLA: Fatchelor y Lehner (11) agrupan las manifestaciones clínicas en: HLA-B12 es más frecuente con compromiso articular. Ohno (17) describe el B5 en BEHCET completo y con enfermedad ocular; estudió también el sub-componente HLA-BW51 en 55 pacientes con EB, encontrándolo en 62% y en 35% de 553 controles y establece que su aparición es alta en poblaciones con mayor frecuencia de EB y explica la hipótesis de migración de viejas tribus en el área comprendida entre Japón y el Este Medio.

EDAD

De aparición más frecuente en la 3a. década. Se han descrito casos desde 6 a 72 años.

La relación H:M es 2:1 en Australia y América del Norte informa mayor ocurrencia en la mujer (1).

MANIFESTACIONES CLINICAS:

ULCERAS ORALES: (95% y 73%) para Oshima.

Generalmente la primeras manifestaciones son dolorosas de 2 a 10 mm.; pero pueden llegar a varios centímetros, con un borde eritematoso y una base amarilla, evolucionan de 3 a 30 días (1).

En nuestro caso fue de 8 días y mayores de 10 mm., pueden encontrarse agrupadas.

En el Caso -2- se observaron de aspecto herpetiforme en los genitales. Lehner (1968) caracterizó tres tipos de úlceras aftosas:

1.) U mayores; 2.) U menores; 3.) U herpetiformes, que podían preceder por meses o años a la EB. Se informan más frecuentes del tipo 1 y 3 (37).

Stanley (1972) describe la historia natural de las aftas en:

Fase 1 premonitora Fase 2 preulcerativa

Fase 3 ulcerativa y curación.

Esta evolución se observó en el Caso -1-

Rogere (37) propone a la estomatitis aftosa como una manifestación de un amplio espectro de enfermedades que van desde las úlceras menores al Síndrome de Behcet.

Se han descrito mejorías de las úlceras con el embarazo (2,37), atribuido a las variaciones hormonales y exacerbaciones por tratamientos principalmente de origen dental. Curan generalmente sin cicatrización.

La biopsia de las úlceras se asemeja a las de las aftas recurrentes, evidenciándose una reacción inflamatoria crónica, con infiltración de linfocitos y monocitos en la capa basal y espinosa de la epidermis (37). Se describe el hallazgo por inmunofluorescencia de depósitos de C3 y C9 en las paredes vasculares y C9 en la membrana basal. Se describe la asociación más frecuente del HLA-B12 a las manifestaciones mucocutáneas. (11).

ULCERAS GENITALES

Presentes en el 80% de los casos. No son dolorosas en la vagina, si son dolorosas en la región del pene, escroto y vulva. En el Caso -1- se observaron perianales y vulvares no dolorosas.

Fisfoff (12) describe su recurrencia después del coito y de menor frecuencia en el embarazo y contraceptivos orales (37). En el Caso -2- se observaron de aspecto herpetiforme.

UVEITIS

Frecuencia del 66%. Puede ser anterior y bilateral (80%). La iridociclitis con hipopion es menor frecuencia actualmente, quizás por el tratamiento.

En la cámara anterior se observa infiltrado celular, con clínica de dolor, fotofobia y visión borrosa.

Puede presentar el paciente conjuntivitis, escleritis, neuritis óptica. Se puede presentar afectación vitrea (inflamatoria o hemorrágica). En la prueba con fluoresceína se encuentran los vasos de la retina ingurgitados, con aumento de permeabilidad.

No es usual la afectación arterial. La pérdida del contraste se observa principalmente en los capilares radiales peripapilares y en la región del disco óptico y mácula; la proliferación capilar es por debajo y encima del disco óptico. Se visualizan exudados alrededor de la mácula, rodeados por hemorragia en llama en la retina, las venas retinianas que cubren los exudados se ven ocluidas.

Los cambios destructivos de retina, coroides y disco óptico con pérdida de neuronas de la retina son alteraciones terminales y llevan a pérdida de la visión.

En el Japón del 20 al 30% de las uveitis son por Behcet; Dinning en Londres informa del 3%, los pacientes pertenecientes al Este Medio en un 50% y en todos la presentación es bilateral.

Se describe el aumento de la lisozima y la alfa 1 glicoproteína ácida en suero en los pacientes con enfermedad ocular. En nuestro Caso -2- se encontró glaucoma de ángulo abierto en el OI atribuido a tratamiento esteroideo.

En el caso 1 se realizó examen con instilación de Fluoresceína, con luz de cobalto, observándose ruptura precoz de la película lagrimal sin evidencia de uveitis.

ARTICULAR Es descrita en el 55% (30-60%).

De aparición variable desde el primer síntoma de la enfermedad y puede preceder a las otras manifestaciones.

Es de tipo inflamatoria, subaguda o crónica.

Según Yurdakul (41) se presenta monoarticular en el 68% y oligo articular, con afectación promedio de 3 articulaciones.

Mason (23) describe 5,5 articulaciones afectadas y de tipo poliarticular, al igual que Ziziz (39). Se describe simétrica. Es no deformante, frecuentemente acompañada de sinovitis y efusión.

Con rigidez matutina es descrita en el 80% (41) al 34% (23). La duración es menor de 2 meses en el 82% de los pacientes y en el 18% de 3 meses a 4 años, descrito por Yurdakul et col, en un estudio prospectivo de 47 pacientes con 80 episodios de artritis.

El 20% pueden tener un episodio único, lo usual es recurrente y se describe en menos del 15% persistente y refractaria. Las artralgias como única manifestación se describen en el 12%. La biopsia sinovial realizada en 8 pacientes informados por Vernon-Roberts (8) observa solamente afectación de la zona superficial de la sinovial que es reemplazada por tejido de granulación con linfocito y elementos vasculares, macrófagos, fibroblastos y polimorfonucleares neutrófilos. En una de las sinoviales se encontró células plasmáticas y formación de folículos linfoides, hallazgo raro.

En tres de las biopsias se describe Pannus y cambios erosivos, lo cual incluía la superficie articular.

La destrucción y erosión ósea es rara aunque se informó sobre este hallazgo: Barnes, Hughes y Lehner describe 10 casos en 64 pacientes.

En nuestro caso había afectación de tipo erosivo en articulaciones MTCF, IFP e IFD de ambas manos, en la literatura hay un caso de publicación reciente con igual afectación (10) y Vernon-Roberts (8) también describen erosión; Mason informa dos casos con las mismas características.

Se ha descrito la asociación de Sacroileitis y Espondilitis Anquilosante (EA) (9) Mason (23) no encuentra tal asociación.

Ovul et col (9) de 182 pacientes, encontraron Sacroilei-

tis en 41% y Espondilitis Anquilosante en 6%. Shimizu (51) de 0.5 a 1%.

Hanza encuentra la asociación con HLA-B27 en 8 a 26%, y hace ver que el desarrollo de una Enfermedad de Behcet en un paciente portador de este antígeno aumenta el riesgo en aparición, sin embargo en un estudio de 200 pacientes con EB, 3 fueron HLA-B27 positivos y uno HLA-B5, siendo una frecuencia del 2% y en la población general es de 1,5 a 2% no mostrando diferencia estadística significativa.

El fluido sinovial se describe de tipo inflamatorio, con conteo celular polimorfonuclear mayor de 25.000 y con complemento alto.

Se describe la asociación alta de Eritema Nodoso con enfermedad articular.

En nuestro Caso -1- las manifestaciones articulares fueron de evolución crónica, de tipo inflamatorio, con rigidez matutina, con evidencia crónica, simétricas, poliarticular con afectación de rodillas, tobillos, manos, muñecas y codos. El factor reumatoide fue negativo, le acompañó una VSG elevada que coincidía con la exacerbación de la enfermedad, se asociaban manifestaciones de vasculitis cutánea severas y positividad de la venipuntura.

En el Caso -2- se presentaron artralgias de rodillas y de hombros.

VASCULITIS CUTANEA (66%). Se caracteriza por la aparición de pústulas, pápulas y nódulos. (1)

El eritema nodoso es lo más frecuente, mayor en la mujer y con manifestaciones articulares. Se describe en ocasiones atípico, con lesiones nodulares y con evolución a la ulceración, en ocasiones se observa flebitis de las venas superficiales adyacentes; puede asociarse a manifestaciones gastrointestinales.

Se observa también Foliculitis, lesiones acneiformes, eritema multiforme (3,48) y abscesos.

Se describe hipersensibilidad cutánea en un 37% a trauma y punciones (2) con formación de eritema e induración, el primero en describirlo fue Blodner (1937).

En el Caso -1- se observó esta respuesta y vasculitis cutánea de evolución severa, con formación de lesiones ulcerosas extensas.

En el Caso -2- las lesiones fueron de aspecto acneiforme en cara y tórax.

VASCULARES

La tromboflebitis ya la describe Mamo (52) como parte integral del síndrome en 1964.

La tromboflebitis superficial y profunda que afecta principalmente a los miembros inferiores se presenta del 12 al 27%. La obstrucción total o parcial de la VCS y la VCI en el 12%. Hasta 1975 habían documentados 24 casos en la literatura (2,13,14) Roquin (16) informa un caso asociado a pericarditis. Se puede encontrar asociación de VCS y VCI.

En el Caso -2- inicialmente presentó obstrucción total

de VCS y evolucionó aún con tratamiento esteroideo e inmunosupresor a obstrucción parcial de VCI. Se encontró elevación de las Fosfatasa alcalinas (22) de fibrinógeno y VSG.

El abordaje terapéutico de este tipo de flebitis es difícil y no hay estudios que nos permitan en forma definitiva recomendar una conducta.

Roquin propone la realización de angiografía cardíaca y localización precisa de la obstrucción y conducta quirúrgica si se encuentra compromiso de la vena Azigos.

Castillo-Olivares (14) informa del hallazgo de una vena cava superior fibrosada sin posibilidades de reparación quirúrgica; esta última se debe intentar cuando hay complicaciones. Fonkalsrud (3) Kansu (3) propone que el estado hipercoagulable y las anomalías de las proteínas pueden ayudar a la propagación del trombo.

El proceso subyacente es una vasculitis, que se inicia en las venas grandes distales.

Los anticoagulantes y fibrinolíticos han dado resultado variables. Se han utilizado: Streptokinasa, Phenformin, Etyloestrenol.

Newlan (44) propone el esteroide anabólico Stanozolol que aumenta la fibrinólisis, evitando el desarrollo de nueva trombosis, no siendo útil en los casos crónicos.

Se describen aneurismas arteriales (Aorta, Poplitea, Cubital, Pulmonar) (14,18,3).

En nuestro Caso -2- hubo evolución favorable, con desarrollo de todas sus actividades laborales, omitiéndose el inmunosupresor y permaneciendo con bajas dosis de esteroides.

CARDIACAS

La clínica cardiovascular ha sido informada como raro. Hasta 1974, 4 casos documentados. McNemey informa degeneración miocárdica. Han sido descritas arritmias supraventriculares y BRDHH (Oshima 1963).

Lewis (1963) encuentra infiltración pericárdica de linfocitos y exudado fibrinoso en la biopsia. Scarlett (15) informa un caso con derrame pericárdico asociado a crioglobulinemia de tipo mixto. Sigel (25) informa un caso con 5 episodios de Meningoencefalitis y Pericarditis con cambios en el EKG por más de un año.

Roquin (16) BRIHH y daño miocárdico.

El Caso -2- tenía Derrame Pericárdico, BRIHH, y disminución de la función ventricular izquierda en el ecocardiograma y clínicamente frote pericárdico. Las crioglobulinas fueron negativas.

Se asoció indometacina (15) como forma de tratamiento paliativo.

PULMONARES

Se han descrito principalmente infiltrados pulmonares bilaterales con hemoptisis que puede comprometer la vida.

Petty en 1977 (19) informa que la histología básica es la vasculitis y fibrosis pulmonar y formación de aneurismas

en los vasos pulmonares. Describe un paciente con neumonía recurrente y la cual fue documentada radiológicamente durante 13 años de evolución, la biopsia del proceso inflamatorio crónico no señaló vasculitis ni dilatación aneurismática, describen en este paciente una sensibilidad infrecuente a las nueces con exacerbación de la enfermedad, ya informado en otras revisiones.

Cadman en 1976 (20) describe 12 pacientes, 4 fallecieron de hemoptisis masiva y 2 de 1 a 24 meses posteriormente por hemoptisis. De 7 pacientes descritos en la literatura 4 tuvieron obstrucción de VCS. La relación de tromboflebitis de VCS, hemoptisis y lesiones pulmonares no es casual, apoya que las venas pulmonares que drenan a la azigos, pueden tener aumento de presión y romperse y producir así hemoptisis. Se describen dos mecanismos en relación a la vasculitis y aumento de presión en las venas bronquiales. (28).

Slavia en 1980 (18) describe la lesión básica como una vasculitis linfocitaria necrotizante que afecta a todos los tamaños de arterias, venas y capilares septales pulmonares. Complicación de aneurismas de las arterias elásticas, trombosis arteriales y venosas, infartos pulmonares y erosión bronquial por aneurismas de las arterias pulmonares. Describe fibrosis periadventicia y la relaciona a las lesiones inflamatorias repetitivas. Peculiares vasos colaterales de neoformación, que han perdido la lámina elástica y se derivan de la metaplasia del músculo liso alrededor de las arteriolas, se encuentran en el tejido fibroso periadventicio alrededor de arterias trombosadas y aneurismas.

Además describen un caso y revisan 20 casos más informados en la literatura. Es de señalar que su paciente tenía complejos inmunes determinados por el método Raji en 710 microgr. (normal: menos de 12 mcgr.) tenía fibrinógeno elevado y aumento del tiempo de lisis de la euglobina y actividad del activador fibrinolítico menor de lo normal.

El paciente se presentó con hemoptisis masiva, dolor torácico y pseudotumor cerebral. Se le practicó resección del lóbulo inferior derecho como forma de tratamiento.

También describe que la vasculitis en el Behçet, es bifásica con temprana infiltración de mononucleares seguida por polimorfonucleares, como es descrita en la piel; esta secuencia también puede suceder en el pulmón y ha sido descrita ocasionalmente en la piel, SNC, y en el aparato ocular.

Se describe una reacción de Auer: los vasos que tienen una injuria previa, por otra causa, tienen permeabilidad aumentada, y esto favorece la deposición de complejos inmunes y posterior injuria inflamatoria en este sitio y así los varios brotes de inflamación lleva a la fibrosis. Este mecanismo explica también las lesiones por venipuntura, lesiones genitales, orales y tromboflebitis.

La hipótesis del aumento de presión venosa no es probable y se explica la hemorragia por: Destrucción infla-

matoria aguda de las arterias elásticas y musculares pulmonares. Ruptura de aneurismas arteriales pulmonares, erosión de los bronquios adyacentes a las aneurismas arteriales y disrupción de los capilares alveolares por la inflamación.

NEUROLOGICAS (10 a 28%)

O'Duffy de 25 pacientes evaluados en la clínica Mayo con seguimiento por 5 años, 7 tenían manifestaciones del SNC, que fueron tardías, generalmente de 1 a 3 años posterior al inicio de la EB.

Todos los pacientes presentaron fiebre y cefalea durante o precediendo a los síntomas del SNC y tenían pleocitosis en el LCR (6 a 490/mm³) con predominio de linfocitosis. Las proteínas en promedio fueron de 55 mg/dl. La clínica: enfermedad corticoespinal (5 pacientes con hemiparesias y cuadriparesias. Ataxia Cerebelosa(4), parálisis pseudotubular (3 pacientes) y concomitante con las manifestaciones sistémicas, especialmente aftas.

El tratamiento esteroideo fue el de mayor respuesta: recomiendan dosis mayores de 60 mg., las manifestaciones neurológicas recurrieron al disminuir las dosis y fueron efectivos en prevenir o reducir la progresión de la afectación del SNC. La revisión de Wolf (52), describe las manifestaciones en 64 pacientes publicados en la literatura hasta 1965, y establece que el SNC fue afectado del 10 al 25%, la mortalidad fue del 41% y ocurrieron generalmente un año después del inicio de las manifestaciones neurológicas. Los casos informados por O'Duffy sólo uno fallece por complicación del sistema nervioso.

Rougemont (26) de 24 casos con manifestaciones del SNC, encuentra: 13 con Meningoencefalitis, 3 con síndrome febril meníngeo, 6 con hipertensión endocraneana, 1 con polineuropatía periférica, 1 con neuritis retrobulbar. El LCR evidenció alteración en el 100%. Es alta la frecuencia en esta serie de tromboflebitis de venas cerebrales (4 ciertas y 2 probables), distinguiéndolas clínicamente de la meningoencefalitis por la hipertensión endocraneana; es siempre el primer desorden en aparecer y sigue una evolución favorable y fue constante la asociación de otras complicaciones vasculares, usualmente flebitis.

En conclusión se presenta tardíamente en el curso de la enfermedad y se describe en 5% como sintomatología inicial.

La cefalea del 50% al 83% (25,28,13,26) durante o precediendo a la exacerbación del SNC. El LCR está alterado en el 95% de los casos. Generalmente no hay aumento de gammaglobulinas, pero Rougemont las describe en el 80% entre los valores del 10% y menor de 18%.

Evoluciona con remisiones espontáneas y recurrencias, con afectación neurológica variable: la clínica más frecuente son episodios transitorios o permanentes de disfunción del tallo cerebral, pareciéndose a ACV menores, se analiza la afectación del tracto corticoespinal (33%). Otros patrones distintivos son la meningoencefalitis

(22%), pseudomotor cerebral, parálisis craneal (los más frecuentes ocular y facial), estados confusionales orgánicos que llevan a la demencia (11). Se documenta además ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, neuritis óptica y tromboflebitis de las venas cerebrales, esclerosis múltiple y cauda equina.

Espstein et col (54) documenta 10 casos con alteraciones severas del carácter de tipo secundario, señalando riesgo aumentado de problemas maritales y suicidio.

Sircus (55) encuentra alta frecuencia de depresión y ansiedad en pacientes con úlceras orales (observado en nuestro Caso -1-).

En el Caso -2- se observó ptosis palpebral y reflejos osteotendinosos hiperactivos en miembros inferiores, se le realizó PL con hallazgo de 4 células mm³ con 91% de linfocitos, no se encontró anormalidad en la electroforesis de proteínas.

Evaluado por TAC el Neuro Behcet tiene aumento de la captación del contraste. Puede aumentar la sugestiva clínica del compromiso neurológico.

GASTROINTESTINALES Dobkin (42)

Los síntomas más frecuentes son: Dispepsia, distensión abdominal, Síndrome diarreico, disminución del apetito (44% Mason, 59% Oshima, 50% Asakura, 53% Shumizu).

Oshima informa de 4 casos con síndrome de malabsorción, con imágenes radiológicas de floculación, dilatación y retención del gas.

Askura describe linfagiectasia en 4 de 15 casos, sin pérdida proteica.

Se han informado sobre varios casos de asociación de enfermedad de Crohn y Behcet en 5 pacientes (1,32) y varios casos de rectocolitis ulcerosa.

Debe hacerse el diagnóstico diferencial ya que en la EB se pueden observar lesiones ulcerosas hemorrágicas en esófago, estómago, intestino y ano, episodios de colitis recurrente o clínica que asemeja a la enfermedad de Crohn, puede haber perforación del intestino. Las úlceras se observan separadas por mucosa sana.

O'Duffy describe pancreatitis y es una manifestación poco frecuente.

El hígado se describe como normal en 5 biopsias. Se puede encontrar aumento de la FA. Kansu reporta síndrome de Budd-Chiari.

Barrier (36) describe un caso que presentó úlceras aftosas orales, pseudofoliculitis cutánea, tromboflebitis, poliadenopatías, esplenomegalia moderada, pericarditis y parotiditis unilateral transitoria. La laparoscopia evidenció dos lesiones semejantes a las aftas orales en la cápsula hepática.

En nuestro Caso -2- se observó discreta hepatomegalia y elevación de las FA, concomitantemente con la trombosis de venas cavas.

RENALES

Las manifestaciones renales son raras. Hasta 1975 no

se describieron casos con afectación renal. En la revisión de Chasek no se informa alteraciones de este órgano.

Gamble en 1979 describe un caso con vasculitis pulmonar y glomerulonefritis del tipo focal necrotizante, caracterizada por numerosos depósitos granulares subepiteliales y a veces sub-membranosos, conteniendo IgG, C3, C4 y fibrinógeno. La biopsia pulmonar resultó en venulitis y capilaritis septal con iguales depósitos. Laudwehr et col en 1980 trataron 4 pacientes con factor de transferencia, presentándose en un paciente con glomerulonefritis proliferativa rápidamente progresiva a la sexta dosis (6 Uds.), además presentó hematuria microscópica, epistaxis, sinusitis frontal y epididimitis.

Se observó proteinuria de 3,6 gr. Ac a la membrana basal glomerular con ANA, O3C4 normales, anti-DNA, crioglobulinas negativos. La biopsia renal demostró proliferación celular, infiltrado linfocitario y de células plasmáticas, la inmunofluorescencia, depósitos pesados de IgG en las paredes capilares en menor proporción IgM, A, C3, fibrinógeno. El patrón fue lineal con depósitos subepiteliales al microscopio electrónico.

Rosenthal estudió 51 pacientes en quien 25 tenían hematuria microscópica con proteinuria, 12 de ellos tenían la creatinina y la urografía de eliminación normal, 24 pacientes eran asintomáticos y encontró amiloidosis en tres de los casos. Se ha descrito la asociación de amiloidosis (34,57) en 8 casos reportados en la literatura. En Japón, de 1.000 casos de Behcet no se informa de ningún caso. En los 6 casos informados no hay otra causa asociada para amiloidosis.

Se manifestó clínicamente por una proteinuria con síndrome nefrótico, confirmado por la biopsia renal. El caso reportado por Hanza (34) es de una serie de 120 casos de Behcet, describe la remisión con Colchicina como inhibidor de la actividad quimiotáctica de los polimorfonucleares.

En nuestro Caso -2- se encontró agenesia renal unilateral, con función renal normal.

LABORATORIO

Se han descrito los siguientes hallazgos:

Leucocitosis entre 11.000 y 16.000 con desviación a la izquierda, frecuente en la recurrencia de la artritis, tromboflebitis, meningoencefalitis y piodermitis. En nuestros pacientes también se observó como en el Caso -1- elevación, con desviación a la izquierda entre 10.000 y 12.000, y también en las recurrencias de las úlceras orales y genitales.

Las fosfatasa alcalinas elevadas en asociación a la obstrucción de las venas cavas y en flebitis, se encontró en el Caso -2-.

Se describe el aumento de las globulinas en las recurrencias, específicamente la alfa 2 y gammaglobulina.

En nuestro Caso -2- la electroforesis de proteínas indicó un aumento discreto de las betaglobulinas, así como au-

sencia de la fracción alfa 1, las gamma fueron normales.

Se le realizó lipoproteínas, se observó aumento de las alfas lipoproteínas y ausencia de las prebeta lipoproteínas, con un colesterol en 45 mg/dl, y triglicéridos 27 mg/dl.

En cuanto a las pruebas de coagulación:

La antitrombina es normal. Se encuentra aumento del tiempo de lisis de euglobina.

Los productos de degradación del fibrinógeno, pueden no detectarse como evidencia de la disminución de la actividad fibrinolítica. Hay aumento del tiempo de coagulación mayor de 24 hs. (VN = 6 a 9 hs.). Disminución del factor XIII. Aumento del fibrinógeno, con aumento paralelo del factor VII (descrito en recurrencia de enfermedad ocular, tromboflebitis y mucocutáneas (2,5)).

Aumento de la VSG (entre 35 a 78 mm.) en períodos de actividad, observado en nuestros pacientes. Así también el aumento del fibrinógeno.

Inmunidad celular y humoral: Se han evidenciado anticuerpos circulantes contra la mucosa oral Linfotoxicidad a células epiteliales orales. Transformación blástica por células epiteliales orales.

Disminución de la respuesta de las células T in Vitro a la estimulación con Mitógenos PHA y Concanavalina A (5).

Hay elevación de las Ig A,M,G, en el suero.

En el Caso -1- las determinaciones de Ig resultaron en: IgA 371 (VN = 150-250 mg%) IgG e IgM normales. IgA un mes después 411 mg%.

Se informa el aumento del C9 y la PCR en los pacientes con EB y con valores superiores a los pacientes con estomatitis aftosa.

Los valores del CH50 pueden ser normales o aumentados y se describe su disminución previa a la actividad de la uveitis (activación por vía clásica y alterna).

En el Caso -1- se encontró un CH50 aumentado 263 (VN = 150-250 y/cc) C3 = 224 (VN = 90-190 mg%) y C4 (VN = 20 a 40 mg%) en 62 mg%.

Se encuentran complejos inmunes circulantes aumentados: en el Caso -1- se determinó C1Inh, encontrándose en 38 mg% (VN = 18-25).

En este caso no se encontró alteración de la fibrinólisis.

En los dos casos los ANA, antiDNA fueron negativos.

Se han descrito casos con aumento de las crioglobulinas (15), que fueron negativos en nuestros pacientes.

En EB hay disminución del componente secretorio de la IgA la forma libre y unida, y en dos pacientes en la secreción yeyunal (15).

Hay aumento de la actividad quimiotáctica de los PMN neutrófilos.

En el líquido sinovial se encuentran monocitos con neutrófilos dañados.

TRATAMIENTO

Se han descrito respuestas a tratamientos variables, como son a transfusiones de sangre y plasma fresco.

Hay recomendaciones generales que han probado ser útiles en variados estudios.

1.- Esteroides en la paliación de la afectación de piel y articular. Las úlceras orales y genitales recurren a pesar de tratamiento esteroideo y son de difícil manejo como en el Caso -1-. Se recomienda esteroides a dosis altas (mayor de 60 mg.) en la afectación neurológica, con recurrencias al disminuir las dosis. (13).

2.- De los inmunosupresores se recomienda el Clorambucil (43) que han demostrado disminuir las dosis de esteroides a los dos meses de iniciar el tratamiento y mejora una de las complicaciones de peor pronóstico que es la uveitis, que en el lapso de 3 a 6 años lleva al paciente a la pérdida de la visión en caso de no recibir tratamiento.

Tricoulis (43) señala su valor en el tratamiento de 5 pacientes con uveitis. Con remisión en todos con uveitis posterior y neuroretinitis. Estos pacientes se siguieron por 2 años. Wolff propone el factor de transferencia (50) como otra forma de tratamiento. Se recomienda el levamisol en dosis de 50 mg. tid dos días a la semana para la recurrencia de las úlceras orales con respuesta en un 1/3 de los pacientes (11).

La azatioprina y la ciclofosfamida no han demostrado ser mejores al clorambucil y son de menor efectividad

El potencial citotóxico y oncogénico debe tenerse presente al indicarlo.

En nuestro Caso -1- se utilizó el clorambucil a dosis de 0.1 mg/kg. ante la no respuesta de la vasculitis cutánea severa a esteroides, con remisión total, a excepción de las úlceras orales, siendo el tratamiento en un período menor de 4 meses, en dos años de seguimiento sólo han recurrido las úlceras orales y genitales y el control oftalmológico no demuestra en ningún momento aparición de Uveitis.

En el Caso -2- se utilizó esteroides, indometacina y debido a las dosis altas de esteroides 1 mg/Kg. sin posibilidad de reducción por más de 2 meses y con evolución a trombosis parcial de VCI, se asoció el Clorambucil con mejoría de la clínica, regresando el paciente al desempeño de sus labores habituales con omisión a los 4 meses y con dosis bajas de esteroides 10 mg/día.

Se complicó con Herpes Zoster a los 3 meses de tratamiento, con evolución satisfactoria a los 10 días.

No se utilizó Aciclovir por no tener disponibilidad pero es conocida su efectividad en el tratamiento de pacientes inmunosuprimidos por esteroides e inmunosupresores (59,60).

Se ha reportado la mejoría de manifestaciones neurológicas con Aciclovir (27), nosotros no consideramos tal indicación por la EB sino por el Herpes Zoster, creemos que amerita un estudio controlado para darle valor en el tratamiento de esta condición.

Saylant recomienda al tratamiento con Talidomida en las manifestaciones, principalmente de úlceras orales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- KELLEY Harris, SLEDGE Ruddy.: Textbook of Rheumatology, 1981.
- 2.- CHAJEK, T., MANAHEN, FAINARU.: Behcet's disease. Report of 41 cases and review of the literature, Medicine, 54: 179-196, 1975.
- 3.- KANSU, E., OZER, F.L., AKALIN, E., GULER, Y., ZIEL, T.: Behcet's Syndrome with obstruction of the venae cavae. Q.J. Med. 41: 151-168, 1972.
- 4.- GUPTA, R.C., O'DUFFY, J.D., MCDUFFY, F.C., MEURE, M. JORDON.: Circulating immune complexes in active Behcet's disease, Clin. Exp. Immunol. 34: 213-218, 1978.
- 5.- ABDOL, N.A., SCHUMACHER, H.R., COLMAN, R.W. SAGAWA, A.: Behcet's disease: possible role at secretory component deficiency, Sinusial inclusions, and fibrinolytic abnormality in the various manifestations of the disease: J. Lab. Clin. Med. 91: 409-422, 1978.
- 6.- IGLESIAS, A., MENDEZ, O., VALLE, R., OSORIO, E.: Vasculitis necrotizante y síndromes asociados. Salvat, 1982.
- 7.- FAN, P.T., DAVIS, J.A., SONER, T., KAPLAN, L., BHUESTONE, R.: A Clinical approach to systemic vasculitis. Sem. Arth. Rheum. 9: 290, 1980.
- 8.- VERNON-ROBERTS, B., BARNES, C.G., REVELL, P.A.: Synovial Pathology in Behcet Syndrome. Ann. Rheum. Dis. 37: 139-145, 1978.
- 9.- KAHANA, AMOR, B., BENHAMOUR, C.L., SAPORT.: Association du syndrome de Behcet et de la spondylarthritis ankylosante. Ann. Med. Interne, 133: 573-575, 1982.
- 10.- BEN HAHOV, C.L., DOUGADOSH., AMOR, G.: Polyarthrite destructrice et maladie de Behcet: Ann. Med. Interne, 133: 576-579, 1982.
- 11.- JAMES, D.G.: Behcet's Syndrome: N. Engl. J. Med. 301:431-432, 1979
- 12.- KALBIAN, V.V., CHALLISH, T.: Behcet's Disease: Report of twelve cases with three manifesting as papilledema. Am. J. Med. 49: 823-829, 1970.
- 13.- O'DUFFY, J.D., GOLDSTEIN, N.P.: Neurologic involvement in seven patients with Behcet's disease: Am. J. Med. 61: 170-178, 1976.
- 14.- ENOCH, B.A., CASTILLO-OLIVARES, J.L., KHOOT, C.L., GRAINGER, R.G., HENRY, L.: Major vascular complications in Behcet's syndrome. Post. Med. J. 44: 453-459, 1968.
- 15.- SCARLETT, J.A., KISTNER, M.L., YANG, L.G.: Behcet's Syndrome Report of a case associated with pericardial effusion and cryoglobulinemia treated with indomethacin: Amm. J. Med. 66: 146-148, 1979.
- 16.- ROQUIN, N., HAIMS., RESHEFR., PELEG, E., RISS, E.: Cardiac involvement and superior vena cava obstruction in Behcet's disease: Thorax, 33: 375-377, 1978.
- 17.- OHNO, S., OHGUHI, M., HIRGE, S., MATSUDEA, H., WAKISAKA, A., ARAWA, A.: Close Association of HlaBw51 With Behcet's disease: Arch. Ophthalmol: 100: 1455-63, 1982.

- 18.- SLAVIN, R., GROOT, W.J.: Pathology of the Lung in Behcet's disease: case report and review of the literature: *Am. J. Surg. Pathol.* 5: 779-788, 1981.
- 19.- PETTY, T.L., SCOGGINS, C.H., GOOD, J.T.: Recurrent pneumonia in Behcet's Syndrome: Roentgenographic documentation during 13 years *Jama*, 238., vol. 23-1, 1977.
- 20.- CADMAN, E.C., LUNDBERG, W.B., MITCHELL, M.S.: Pulmonary manifestations in Behcet's Syndrome, case report and review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 136: 944-947, 1976.
- 21.- LAND WEHR, D.M., COOKE, C.L., RODRIGUEZ, G.E.- Progressive glomerulonephritis in Behcet's Syndrome: *Jama*, 244: 1709, 1980.
- 22.- GAMBLE, C.N., WIESNER, L.B., SHAPIRO, R.F., BAYER, W.J.: The immune complex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behcet's disease: *Am. j. Med.* 6: 1031-39, 1979.
- 23.- MASON, R.M., BARNES, C.G.: Behcet's Syndrome with arthritis. *Am. Rheum. Dis.* 28: 95-103, 1982.
- 24.- SAYLANT, SALTIK, I.: Thalidomine in the treatment of Behcet's Syndrome: 118: 536, 1982.
- 25.- SIGEL, N., LARSON, R., califf.: A case with benign pericarditis and recurrent neurologic involvement treated with adrenal steroids: *Arch. Int. Med.* 115: 203-207, 1965.
- 26.- ROUGEMONT, D., BOUSSER, M.G., WECHSLER, B., BLETRY, O., CASTAIGNE, P., GODEAM.: Manifestations neurologiques de la Maladie de Behcet: ving quatre observations. *Rev. Neurol.* 138: 493-505, 1982.
- 27.- RESEGOTTI, L., PISTONE, M.: Acyclovir and Behcet's Syndrome: *Am. Int. Med.* 100: 319, 1984.
- 28.- HUNNINGHAKE, G.W., G.W., Faucias.: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. Update IV Harrison's: Principles of Internal Medicine, 1983.
- 29.- ROSENBAUM, J.T., COUSINS, S.W.: Uveitis and arthritis Experimental Model S. and clinical correlates. *Sem. Arthr. Rheum* 11: 383-387, 1982.
- 30.- MOORE, P.M., FAUCI, A.S.: Neurologic Manifestations of the collagen vasculat Diseases. Update IV Harrison's 1983.
- 31.- MANNIK, M., GILLILAND, B.C.: Reiter's Syndrome Psoriatic Arthritis, arthritis associated with gastrointestinal diseases, and Behcet's Syndrome: Harrison's principles of Internal Medicine, 1984.
- 32.- CHAMBERLAIN, M.A.: Behcet's Syndrome in 32 patients in yorkshire. *Amm. Rheum. Dis.* 36: 491-499, 1977.
- 33.- BERMANL., TRAPPLER, B., JENKINS, T.: Behcet's Syndrome a family study and the elucidation of a genetic role. *Amm. Rheum. Dis.* 38: 118-121, 1979.
- 34.- HAMZA, M., BEN MAIZ, H., DYEDK., BEN AYED, H.: Maladie de Behcet avec Amilose: a propos d' un cas Remission clinique sous colchicine: *Rev. Rhum.* 47: 431-433, 1980.
- 35.- WRIGHT, John, R., CALKINS, E.: Clinical-Pathologic differentiation of common amyloid syndromes: *Medicine* 60: 429-448, 1981.
- 36.- BARRIER, J., CEREBELAUD, FAFFI, F., GROLLEAUN 5.4. Aphthos hepaticque Et syndrome de Behcet: *Sem. Hop.* 58: 2395-2396, 1982.
- 37.- ROGERS III R.S.: Recurrent Aphthous Stomatitis: Clinical Characteristics and evidence for a immunopathoponesis: *J. Inv. Derm.* 69: 499-509, 1977.
- 38.- O'DUFFY 5.D., CARNEY, J.A., DEODHER, J.: Report of 10 cases of Behcet's Syndrome, 3 with new manifestation: *Amm. Int. Med.* 75: 561-570, 1971.
- 39.- ZIZIC, T.M., STEVENS, M.B.: The arthropathy of Behcet's disease. *J. Hop. Med. J.* 136: 243-250, 1975.
- 40.- LEHNER, T., ALMEIDA, J.D., LEVISMKY, R.J.: Damage membrane fragments and immune complexes in the broad of patients with Behcet's syndrome: *Clin. Exp. Immunol.* 34: 206-212, 1978.
- 41.- YURDAKU, L.S., YAZICIH., TUZUNY., PAZARLIH., YALUN, B., ALTAC, M.D., ZYAGANY TUZUNERN., MUFTUOGLU, A.: The arthritis of Behcet's Disease a prospective study: *Amm. Rheum.* 42: 505-515, 1983.
- 42.- DOBKIN, B.H.: Computerized tomographic findings in neuro-behcetis disease. *Arch. neurol.* 37: 58-59, 1980.
- 43.- TRICOULIS, D.: Treatment of Behcet's disease with Clorambucil: *Brit. J. Ophthol.* 60: 55-57, 1976.
- 44.- NEWLAND, Ac., WOOD, M.J.: Behcet's disease. *Br. Med.* 5: 1163-1164, 1978.
- 45.- MOWAT, A.G., HOTHERSALL, T.E.: Gangrene in Behcet's syndrome. *Br. Med. J.* vol. 2, 1969.
- 46.- H.H. FUNDERBERG.: Basic & Clinical immunology: 3ra. Edition, 1980.
- 47.- ANGELLO Vincet.: Assessment of the new immune-complex assay technique Harrison's Update IV Principles of Internal Medicine, 1983.
- 48.- MC CARTY, D.J.: Arthritis and Allied conditions. Ninth Edition, 1980.
- 49.- BEARY III J.G., CHRISTIAN, C.L., SCHULCOT, T.P.: Manual of Rheumatology and outpatient orthopedic disorders Little Brown, 1981.
- 50.- SHIMIZU, T., EHRLICH, G.E., INABA, G., et al.: Behcet disease (Behcet's Syndrome): *Sem. Arthritis Rheum.* 8: 223-260, 1979.
- 51.- MAMO, J., and Baghda Ssarian, A.: Behcet's disease. A report of 28 cases. *Arch. Ophthalmol.* 71:4, 1964.
- 52.- WOLF, S.M., SCHOTLAND, D.L., PHILLIPS, L.L.L.: Involvement of Nervous System in Behcet's Syndrome. *Arch. Neurol.* 12: 315, 1965.
- 53.- EPSTEIN, R.S., CUMMINGS, N.A., SHERWOOD, E.B., BERGNA, D.R.: Psychiatric aspects of Behcet's Syndrome: *L. of Psychosomatic Research.* 14: 161-172, 1970.
- 54.- SIRCUS, W., CHUSCH, R., KELLEHR, J.: Recurrent Aphthous ulceration on the mouth. A study of the natural history aetiology and treatment: *Q.J. Med.* 26: 235-249, 1957.
- 55.- WRIGHT, V., WATKINSON, G.: Sacro-Iliitis and Ulcerative colitis. *Br. Med. J.* 2: 675-680, 1965.
- 56.- ROSENTHAL, T., BANK, H., ALADFEN, M., DAVID, R., GAFNI, J.: Systemic Amyloidosis in Behcet disease. *Am. Intern. Med.* 83: 220-223, 1975.
- 57.- ADINOLFI, M., LEHNER, T.: Acute phase proteins and C9 in patients with Behcet's Syndrome and aphthous ulcers: *Clin. Exp. Immunol.* 25: 36-39, 1975.
- 58.- WELLER, T.H.: Varicella and Herpes Zoster. *N. Engl. J. Med.* 39: 1362-1368, 1983.
- 59.- WELLER, T.H.: Varicella and Herpes Zoster: Changing concepts of the natural history, control and impotence of a Not-So-Benign virus. (Second of two parts). *N. England. J. Med.* 309: 1434-1440.

Eventos tisulares y Moleculares asociados con el desarrollo de la Lesión Ateroesclerótica

**Germán Camejo, Elba Avila, Flor López,
Rebeca Starosta, Elvira Ponce, Mariluz
Barón, Aura López y Eva Hurt.**

**Laboratorio de Lipoproteínas y Aterogénesis
Centro de Biofísica y Bioquímica, Instituto
Venezolano de Investigaciones Científicas.
(IVIC)**

**Parcialmente subvencionado por aporte
SI - 1253 del CONICIT**

INTRODUCCION

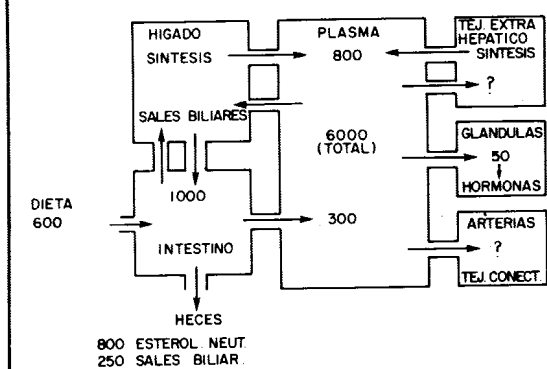
Desde la demostración por Anichkow en 1913 de que una dieta rica en grasas animales induce la formación de lesiones ateroescleróticas, la aplicación de técnicas de la bioquímica y biología celular al estudio de la etiopatogenia de esta enfermedad ha logrado sustanciales avances (1,2). Es el propósito de este resumen revisar aquellos resultados experimentales mas relevantes en la interpretación de los mecanismos celulares y moleculares que permiten hoy en día la proposición de una hipótesis coherente acerca del desarrollo de la lesión ateroesclerótica. Esta lesión, como otros procesos degenerativos, parece provocada por la interacción de varios agentes los cuales provocan una respuesta proliferativa de las células de la íntima y media de las grandes arterias. Algunos de los agentes han sido identificados y existen suficientes datos experimentales para explicar su contribución al proceso aterogénico. Varias de estas interacciones, claramente demostradas en el laboratorio, están estrechamente relacionadas con los llamados "Factores de Riesgo" establecidos en estudios poblacionales acerca de los hábitos de vida y los parámetros metabólicos asociados con las prevalencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad ateroesclerótica. Así parecemos estar en el umbral del establecimiento de relaciones casuales que conectaran los hallaz-

gos de los estudios estadísticos y los experimentales.

LOS ESTUDIOS POBLACIONALES

Los grandes estudios prospectivos de las últimas dos décadas dejan muy pocas dudas acerca de la estrecha relación entre los hábitos dietéticos, los niveles de lípidos circulantes, especialmente el colesterol, y la incidencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad ateroesclerótica. El proyecto de los Siete Países, dirigido por Ansell Keys, indica claramente que existe una relación lineal entre la proporción de calorías ingeridas como grasas saturadas y los niveles de colesterol sanguíneo así como entre el contenido de colesterol de la dieta y el colesterol sanguíneo. Pero más importante aún fué la relación positivamente lineal establecida entre los niveles de colesterol de la sangre y la incidencia de isquemia coronaria. Estos trabajos realizados en poblaciones de los Estados Unidos y Europa Mediterránea, Meridional y del Norte permiten inclusive expresar en forma cuantitativa la aterogenicidad de una dieta conociendo la proporción de ácidos grasos saturados e insaturados y la cantidad de colesterol ingerido (3,4). Recientemente Liu y col. (5) han mostrado las relaciones entre los índices lipídicos o "índices de aterogenicidad" de la dieta para veinte países económicamente avanzados, incluyendo Venezuela, relacionandolos con la mortalidad por enfermedad coronaria. Los resultados analizados mostraron una alta correlación positiva entre la mortalidad y los índices lipídicos o índices de aterogenicidad. Por otra parte se encontró una correlación negativa con la ingestión de alimentos de origen vegetal. (TABLA 1)

ESQUEMA DEL BALANCE DINAMICO DE ABSORCION, BIOSINTESIS Y CONVERSION DEL COLESTEROL EN EL ORGANISMO (Adpt. de Samuel, Mc Namara y Shapiro Ann. Rev. Med. 1982)



* los numeros indican mg.

Esquema del balance dinámico de absorción, biosíntesis y conversión del colesterol del organismo. Adaptado de Samuel, McNamara y Shapiro, Ref. 6. La mitad del colesterol presente en la dieta es absorbido en el intestino delgado el cual pasa al plasma asociado a quilomicrones y VLDL (300 mg.). Parte del colesterol plasmático es usado por el hígado para la síntesis de sales biliares, de las cuales un 25% es excretado en las heces y un 75% es reabsorbido por la circulación entero-hepática. Unos 50 mg diarios son utilizados para la biosíntesis de hormonas esteroideas y una cantidad desconocida, pero dependiente de la concentración plasmática, es usada por las células para ensamblar sus membranas. La cantidad depositada en la íntima-media arterial es variable pero puede llegar a varios gramos acumulados en lesiones ateroscleróticas que se desarrollan lentamente a partir de la tercera y cuarta década.

EL BALANCE DINAMICO DEL COLESTEROL

Las razones por las cuales una dieta elevada en grasas saturadas y colesterol llevan a una elevación de las beta-lipoproteínas, y por consiguiente del colesterol circulante, se han elucidado parcialmente en experimentos controlados. El colesterol del organismo puede considerarse dividido en un compartimiento tisular, donde forma parte de las membranas de todos los tejidos y de un compartimiento extracelular donde forma parte de diversas lipoproteínas circulantes en la sangre y en la linfa. Estos dos compartimientos están interconectados y hay un continuo intercambio de colesterol y otros lípidos entre ellos. Parte del colesterol de estos compartimientos es normalmente utilizado para la biosíntesis de hormonas esteroideas por las glándulas suprarrenales y las gónadas y para la síntesis de sales biliares por el hígado. Otro pequeño compartimiento es el producto de un proceso patológico de deposición de lipoproteínas en la íntima-media arterial, formando parte de las lesiones ateroscleróticas y de depósitos en regiones localizadas ricas en tejido conectivo, los xantomas y xantelasmas. El nivel de coleste-

rol en cada uno de estos compartimientos es el resultado de un balance dinámico entre colesterol ingerido en la dieta, biosíntesis de la molécula, utilización para la fabricación de hormonas y sales biliares y excreción. Una vez ingerida o sintetizada una molécula de colesterol, solo puede eliminarse por conversión o excreción. En la Figura 1 presentamos un esquema de este balance con los valores promedio de entrada y salida establecidos para humanos adultos (6). Aproximadamente la mitad del contenido de colesterol es absorbido del intestino cuando ésta contiene entre 100 y 1200 mg, es decir que indefectiblemente una dieta elevada en colesterol llevará a la adición de cantidades elevadas de colesterol al compartimiento plasmático. La mayoría de los individuos normales y muchos mamíferos responden a sobrecargas dietéticas de colesterol disminuyendo su síntesis endógena. Este mecanismo de control por retroalimentación sin embargo no funciona dentro de límites infinitos y es posible saturarlo. En humanos pareciera que la adición en la dieta de más de 400 mg de colesterol por día puede saturar el sistema (un huevo de gallina tiene aproximadamente 250 mg.). Hay grandes diferencias en la eficiencia del sistema entre especies y aún dentro de los humanos, las cuales están reguladas genéticamente.

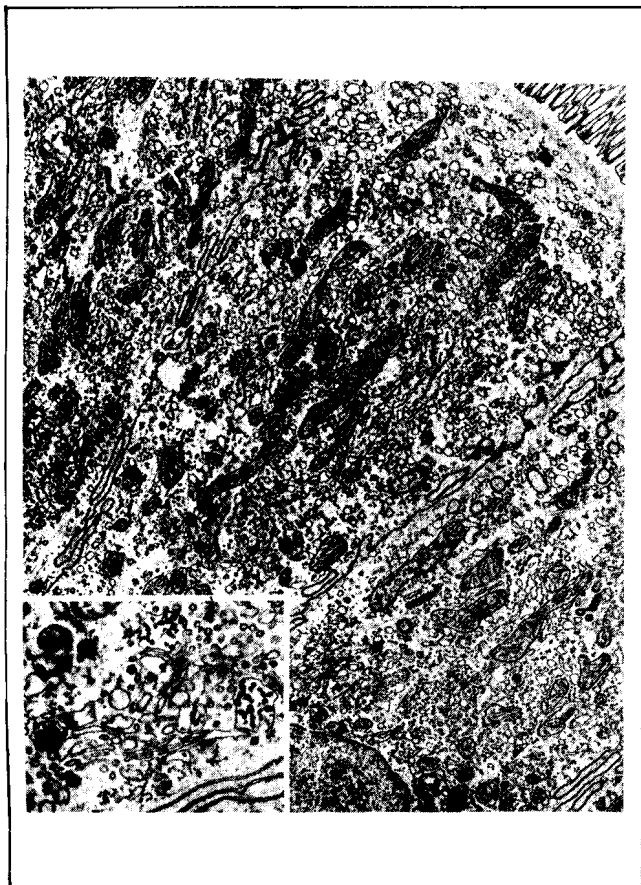
La composición de la dieta modifica la eficiencia de la absorción del colesterol en el intestino, así una dieta rica en colesterol acompañada de grasas saturadas parece favorecer la absorción mientras que una dieta rica en polisacáridos vegetales parece inhibir su absorción y además aumentar la excreción de sales biliares, contribuyendo a la disminución del contenido total de colesterol del organismo. Estos dos efectos, la competencia a nivel de la absorción intestinal y el aumento de la excreción de sales biliares parecen ser los procesos responsables por los bajos niveles de colesterol circulante en los sujetos y poblaciones con dietas ricas en vegetales, además por supuesto de que generalmente estos sujetos consumen pocos productos de origen animal (7,8).

EL TRANSPORTE DE LIPIDOS EN LA SANGRE

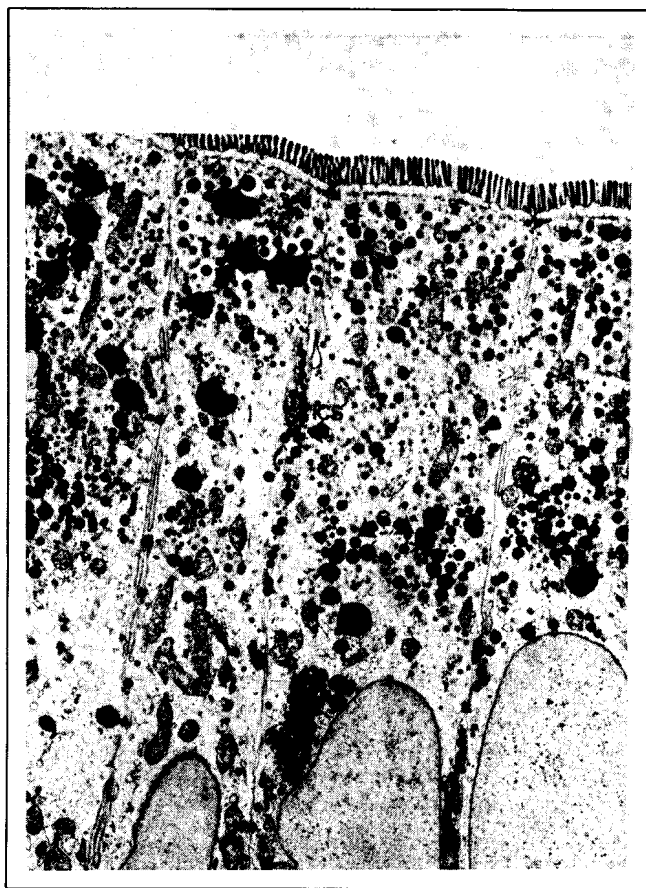
La clave central del sistema de regulación por retroalimentación del tejido total de colesterol del organismo es el catabolismo del principal vehículo del transporte de colesterol del plasma que es la lipoproteína de baja densidad o betalipoproteína, conocida por su acrónimo inglés LDL (low density lipoprotein). Esta lipoproteína, junto con la HDL o lipoproteína de alta densidad, la VLDL, lipoproteína de muy baja densidad y los quilomicrones, constituyen las diversas vías de transporte cíclico de los lípidos de origen exógeno y endógeno del organismo, siendo la LDL una especie de camino ciego del metabolismo de las VLDL.

Podemos considerar que el punto de inicio de este ciclo es la absorción de las grasas de la dieta por las células de la mucosa intestinal. El enterocito absorbe los triglicéridos de la dieta como ácidos grasos libres y monoglicéridos, los cuales son resintetizados a triglicéridos y van a formar parte de una microemulsión de grasas que pue-

den considerarse como gotitas intracelulares de triglicéridos envueltas en una película monomolecular estabilizante hecha por un mosaico de proteínas, principalmente las conocidas como ApoA-I, A-II, A-IV, C y ApoB, los fosfolípidos que son una mezcla de productos de síntesis endógena y ácidos grasos de la dieta y de colesterol absorbido por las células del intestino. La microemulsión así formada constituye los pre-quilomicrones, los cuales pocos minutos después de ingerir una dieta rica en grasas son segregados por el enterocito al espacio intercelular de donde pasan rápidamente al sistema linfático y de allí a la sangre. Esto quiere decir que una dieta rica en triglicéridos y colesterol dará origen a una rápida síntesis de grandes cantidades de quilomicrones que con su carga de triglicéridos y colesterol serán rápidamente vertidos al torrente sanguíneo(9). En las figuras 2 y 3 tomadas del trabajo de Sabesin y Frase se muestra claramente como los enterocitos después de una comida grasa se cargan de pre-quilomicrones y empiezan a secretarlos por pinocitosis inversa al espacio intercelular desde donde viajan a los vasos linfáticos mesentéricos y al torrente circulatorio (10).



Microscopia electrónica de transmisión de una célula del epitelio intestinal de una rata en ayunas. Pueden observarse los distintos organelos subcelulares como los núcleos, mitocondrias y retículo endoplasmático liso y rugoso características de una célula con funciones metabólicas muy activas. (Tomado con permiso de Sabesin y Frase, Ref. 10).



Microscopia electrónica de células del epitelio intestinal 2 horas después de haber alimentado a la rata con aceite de maíz. Pueden verse la gran cantidad de gotas de grasa electrón-densas distribuidas en todo el citoplasma constituyendo los pre-quilomicrones. Ya a este tiempo, parte de los quilomicrones han sido secretados al espacio intracelular de donde viajarán a la región basal penetrando el endotelio de vasos linfáticos y capilares. (Tomado con permiso de Sabesin y Frase, Ref. 10).

Una vez en la sangre y el líquido extracelular, tanto los quilomicrones con los triglicéridos de origen dietético, como las VLDL con triglicéridos de origen endógeno, son procesados parcialmente por la lipasa lipoprotéica, una enzima localizada en todos los endotelios pero principalmente en músculo y tejido adiposo. La lipasa lipoprotéica (LLP) hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y las VLDL a ácidos grasos, monoglicéridos y glicerol, los cuales son rápidamente captados por las células de la musculatura lisa, estriada y cardíaca y por los adipocitos (Figura 4-A). En músculo estos ácidos grasos son una parte fundamental del combustible metabólico.

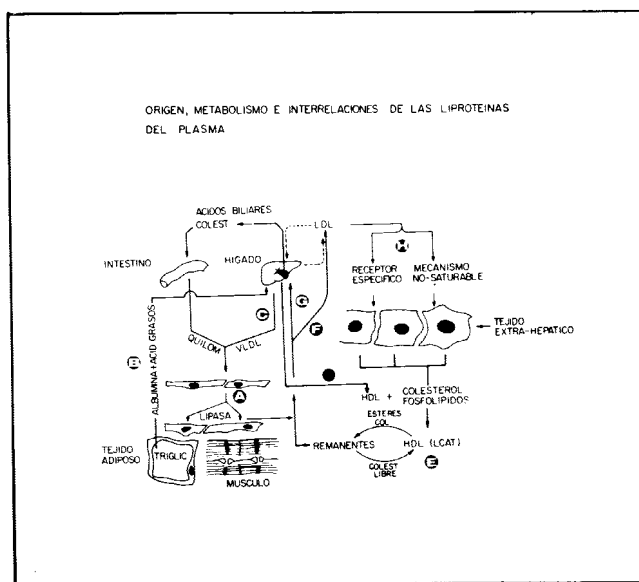
En tejido adiposo, cuando el balance energético del organismo es positivo, se vuelven a sintetizar triglicéridos para ser almacenados. En períodos de ayuno, y bajo control hormonal, del tejido adiposo se movilizan ácidos grasos hacia el hígado donde son utilizados para la síntesis de las VLDL (Fig. 4-B), constituyéndose estas en particular secundarias para la movilización de los triglicéridos del hígado a la circulación (Fig. 4-C). Las HDL también

son sintetizadas por el hígado y pueden considerarse una especie de reservorio circulante de las apoproteínas C-II y A-I que son activadoras de las enzimas lipasa lipoprotéica (LLP) y de la lecitina-colesterol-acilo-transferasa (LCAT) (Fig. 4-D). Esta última enzima forma en la sangre los ésteres de colesterol libre presente en lipoproteínas y de un ácido graso proveniente de la lecitina de la HDL (Fig. 4-E).

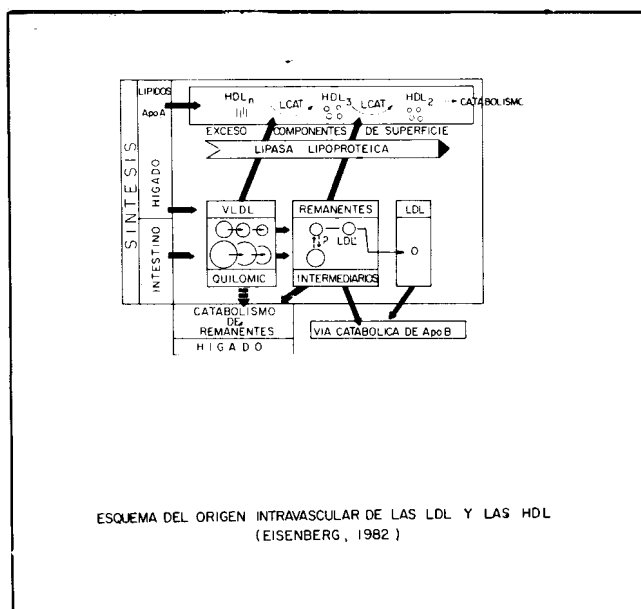
LA FORMACION DE LAS LDL

El resultado neto de la acción de la lipasa y sus cofactores sobre las VLDL y los quilomicrones es la formación de dos tipos de partículas remanentes en la circulación. De las VLDL se forman las IDL, al irse empobreciendo en triglicéridos y enriqueciendo proporcionalmente en ésteres de colesterol, fosfolípidos y la proteína apoB que las caracteriza, y estas pasan a formar las LDL (Fig. 4-F). Las LDL funcionan como un reservorio circulante de colesterol. Por su parte los remanentes de la acción de la LLP sobre los quilomicrones, también empobrecidos en triglicéridos, pasan a formar partículas de menor densidad ricas en colesterol esterificado, fosfolípidos y proteínas que las caracteriza, la apoE y la apoB de origen intestinal, que parecen dictar el destino final de los remanentes de quilomicrones. Las células hepáticas parecen poseer un receptor específico que reconoce la apoE y la apoB en los remanentes, lo cual parece iniciar el proceso de internalización de esta partícula. (Fig. 4-G). Los detalles posteriores a esta internalización no se conocen, pero el destino de los ésteres de colesterol que se originaron en la dieta parece ser su utilización por las células del parenquima hepático para la biosíntesis de ácidos biliares (12).

La conversión de la VLDL a las LDL en plasma por la acción de la lipasa lipoprotéica ha sido estudiada en detalle por Eisenberg y Deckelbaum. La lipasa lipoprotéica parece no distinguir entre los quilomicrones y las VLDL y en presencia de su activador la apoC-II, donada por la HDL, procesa a las partículas ricas en triglicéridos hacia dos tipos de remanentes. En el diagrama de la Figura 5, adaptado de Eisenberg, Chajek y Deckelbaum se ilustra este proceso (13,14). Los remanentes de los quilomicrones son catabolizados como hemos mencionado por el hígado. Las VLDL son primero convertidas a las lipoproteínas de densidad intermedia y luego a LDL. Durante este proceso se van perdiendo triglicéridos y se van acumulando los componentes que estabilizan a estas microemulsiones: las proteínas A-I, A-II, A-IV, B, C-I, C-II y E. También se van acumulando los fosfolípidos y posiblemente algo de colesterol libre y mucho de colesterol esterificado, especialmente en las IDL y LDL. Las apoproteínas A, C y posiblemente E son transferidas junto con el colesterol libre y parte de los fosfolípidos a las HDL circulantes donde el colesterol en las HDL nacientes provenientes del hígado es esterificado por la LCAT y hecho de nuevo accesible al hígado que es capaz de internalizar las HDL (13,14).



Esquema del transporte, utilización e interconversiones de las lipoproteínas del plasma en mamíferos. Las letras indican aspectos específicos discutidos en detalle en el texto.

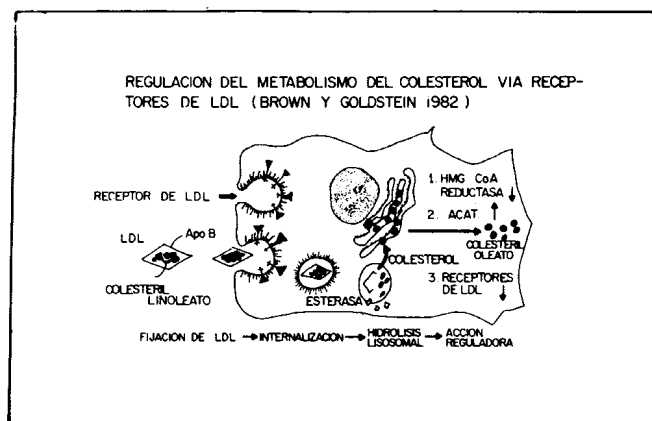


Esquema unificado de la producción en plasma de la LDL y las HDL a partir de la VLDL y de las HDL nacientes productos del hígado y del intestino. Las flechas sólidas representan vías establecidas para el metabolismo de las partículas, sus lípidos y apoproteínas constituyentes. Las flechas segmentadas indican posibles mecanismos. (Tomado con permiso de Eisenberg, Chajek y Deckelbaum, Ref. 14).

EL CONTROL DEL METABOLISMO DEL COLESTEROL

Los mecanismos resumidos en los párrafos anteriores resultan en una especie de ciclo del colesterol entre las distintas lipoproteínas, el intestino y el hígado. El colesterol de la dieta aparece en el plasma en la superficie de los quilomicrones, al irse formando los remanentes, el coles-

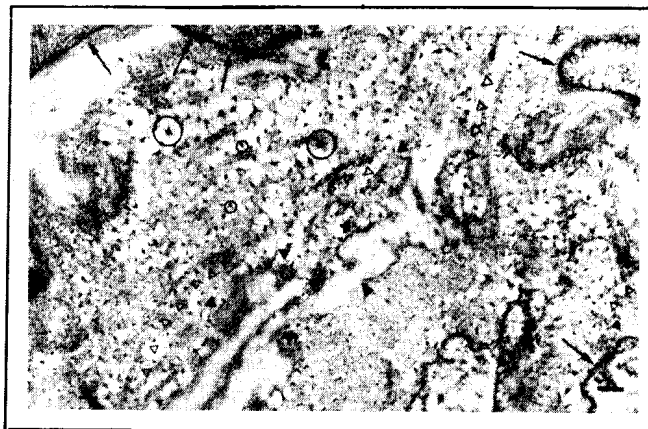
terol libre es transferido a la HDL donde la LCAT lo esterifica y estos son transferidos de regreso a los remanentes. Aquí el procesamiento de los remanentes de los quilomicrones y de las VLDL divergen, siendo los primeros tomados por el hígado y los de las VLDL convertidos en el mismo plasma a las LDL las cuales también son captadas parcialmente por el hígado. El mayor reservorio plasmático de ésteres de colesterol es la LDL; partículas que juegan un importante papel en su economía extra e intracelular. La forma como las LDL llevan a cabo esta regulación ha sido descrita en detalle en los trabajos de Brown y Goldstein, y se realiza a través de un mecanismo de receptores específicos y de un proceso de captación no saturable, los cuales han sido detectados en diversos tipos de células extra-hepáticas y hepáticas de hombres y otros mamíferos (15,16).



Regulación del metabolismo del colesterol en células de perenquima a través de los receptores para las LDL. Este proceso ha sido establecido en detalle en fibroblastos humanos en cultivo. HMG-CoA reductasa, 3-hidroxi-metilglutaril coenzima A reductasa, es la enzima del paso limitante en la biosíntesis de colesterol. ACAT, acil-CoA: colesterol aciltransferasa es la enzima formadora de los ésteres de colesterol. (Tomado con permiso de Goldstein y Brown, Ref. 16).

En la figura 6, tomada de los trabajos de Brown y Goldstein se esquematiza este mecanismo llamado por los autores la "vía de las LDL". Los estudios iniciales realizados en fibroblastos de humanos en cultivo mostraron que estas células, como todas las células de vertebrados superiores, requieren colesterol para la síntesis de sus membranas. Este colesterol es sintetizado por la célula, si el medio de cultivo no lo contiene en la forma de LDL. Pero si se añade la LDL, las células dejan de sintetizar colesterol y utilizan el del medio para llenar sus necesidades. Esto es prudencia metabólica puesto que la síntesis de colesterol es costosa en energía metabólica al requerirse de 5 a 7 moléculas de ATP para su biosíntesis. El colesterol derivado de la LDL provoca varios cambios regulatorios en las células: primero el colesterol disminuye la actividad de la enzima hidroximetilglutaril-CoA reductasa, la cual cataliza el paso limitante en la biosíntesis del colesterol disminuyendo la síntesis celular del colesterol. Segundo; el mismo colesterol aumenta la actividad de la

enzima acil-CoA: colesterol aciltransferasa, una de las enzimas que esterifica el colesterol celular, principalmente con ácido oleico, guardándose los ésteres como vacuolas grasas en el citoplasma. Por último el colesterol proveniente de las LDL degradadas disminuye la biosíntesis de los componentes de los receptores de la LDL, previniendo así la continua captación de LDL. El resultado final de este sistema es el mantenimiento de un equilibrio en el contenido de colesterol celular.



Microscopía electrónica de transmisión de un corte de la íntima-media de Macaca nemestrina. Las flechas indican las membranas de células de la musculatura lisa. Los triángulos vacíos señalan fibras de colágeno. Los triángulos llenos indican los agregados de fibras de elastina. Esta preparación fue contrateñida con rojo de rutenio, un colorante específico para proteoglicanos y glicosaminoglicanos (previamente designados con el nombre de mucopolisacáridos). Los círculos señalan algunos de los gránulos de proteoglicanos, nótese que los gránulos más grandes parecen formar una "malla de gallinero" entre las fibras de colágeno, elastina y las células, mientras que los gránulos pequeños parecen alinearse a lo largo de las fibras de colágeno. (Fotomicrografía cedida gentilmente por el Dr. Thomas Wright de la Universidad de Seattle).

Todo este proceso es llevado a cabo por el colesterol mismo puesto que una vez internalizada y transferida a lisosomas secundarios la LDL, su proteína es hidrolizada a sus amino-ácidos constituyentes y los ésteres de colesterol hidrolizados a colesterol y ácidos grasos.

Brown y Goldstein han demostrado que existe un segundo mecanismo para la degradación de las LDL presente fundamentalmente en macrofagos pero posiblemente también en otras células. Dicho mecanismo llamado "recolector" procesa un 15% del recambio total diario de LDL. La biosíntesis del colesterol está controlada genéticamente y en humanos existe una enfermedad llamada hipercolesterolemia familiar (HF) la cual se hereda como una característica autosómica dominante con una frecuencia en diversas poblaciones de uno en un millón para los homocigotes y uno en quinientos para los heterocigotes. Los homocigotes llegan a tener 700 a 1000 mg/dl de colesterol en plasma y generalmente mueren en la segunda década por aterosclerosis generalizada. Los heterocigotes con nivel de colesterol entre 300 y 400 mg/dl tienen una prevalencia de enfermedad coronaria

25 veces mayor que la población normal (15,16). Los homocigotes con HF no tienen receptores de LDL en la superficie de sus células y no regulan la biosíntesis de colesterol. Siempre la síntesis está funcionando al máximo, sobrecargándose los tejidos y puesto que no catabolizan a la LDL por esta vía la lipoproteína se acumula en el plasma. El único camino catabólico de las LDL en estos individuos es el "recolector". En los sujetos con HF, heterocigotes, se sintetizan aproximadamente la mitad de los receptores siendo por lo tanto el proceso de regulación la mitad de efectivo que en un sujeto normal. Las diferencias cuantitativas en el procesamiento de la LDL en sujetos normales, heterocigotes y homocigotes con HF están resumidas en la tabla 2. Está claro que a medida que se compromete la vía catabólica de las LDL a través de los receptores, la vía de las células recolectoras se hace más importante. De los estudios sobre receptores y catabolismo de la LDL, Goldstein y Brown han calculado la cantidad de colesterol en LDL necesario para que funcionen con máxima eficiencia, aportando el colesterol requerido para síntesis de membranas, hormonas y sales biliares. Cuando existen 50 mg de colesterol de LDL por 100 ml de plasma se saturan todos los requerimientos en un hombre normal. Es decir que los valores hoy medidos como el promedio para poblaciones económicamente avanzadas, de 120 mg/100 de colesterol de LDL, son el doble de lo necesario y a estos valores se llega por factores exógenos puesto que nacemos con 40-50 mg de LDL-colesterol por 100 ml de plasma. Goldstein y Brown han señalado que ningún mamífero aparte del hombre tiene más de 50 mg/100 ml y que por supuesto rara vez sufren de lesiones ateroscleróticas (15).

LA ACUMULACION DEL COLESTEROL EN ARTERIAS

La acumulación de lipoproteínas y eventualmente colesterol en el mesénquima arterial es un proceso complejo en el cual intervienen además de las lipoproteínas y las células del endotelio e íntima-media de las arterias, los componentes de la matriz extracelular. La arquitectura de las arterias es compleja como puede verse en la microscopía electrónica de la figura 7. Esta preparación cedida gentilmente por el Dr. Thomas Wight muestra la matriz extracelular que rodea a las células de la musculatura lisa de la íntima-media de la aorta de *Macaca nemestrina*, un primate con arquitectura tisular semejante al humano. Entre las células hay una compleja malla tridimensional hecha de fibras de colágeno y fibras de elastina interconectadas por filamentos de proteoglicanos. Las células de la íntima-media de las arterias musculares reciben sus nutrientes y realizan sus intercambios metabólicos con una especie de ultrafiltrado de plasma que les llega a través de la capa de células endoteliales. En una arteria sana, las células endoteliales forman una capa continua y el movimiento de macro-moléculas y nutrientes parece

llevarse a cabo por medio de un continuo transporte vesicular trasladando paquetes de plasma desde la luz de la arteria a la íntima (17). Ross y col. han demostrado que cualquier daño al endotelio, combinado con hipercolesterolemia, acelera el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, posiblemente por inducción de la proliferación de células de la íntima-media, en respuesta a factores de crecimiento segregados por las plaquetas que se adhieren a cualquier región denudada del endotelio (18).

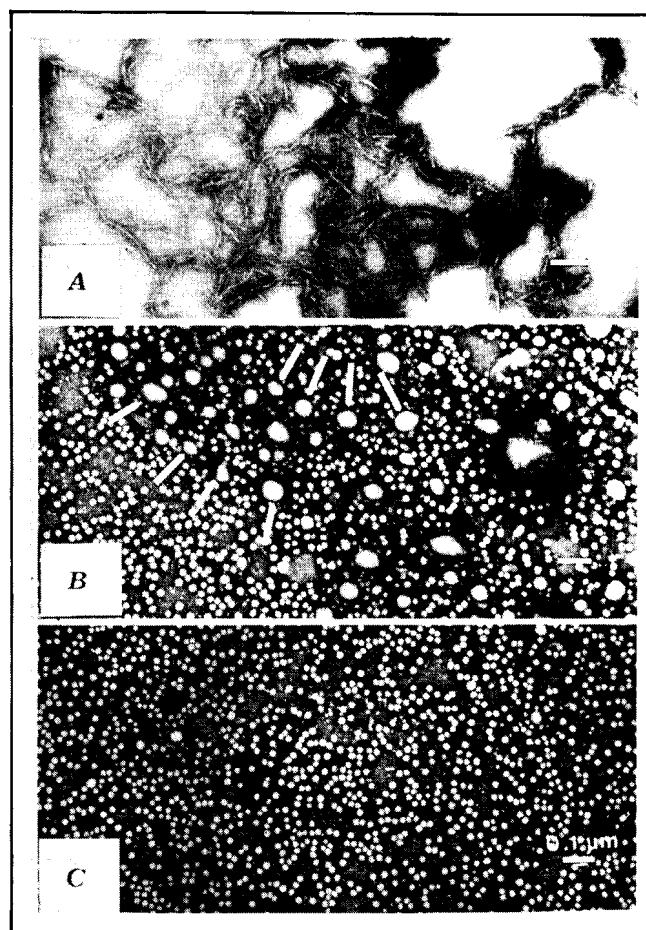
Una vez que los componentes del plasma llegan al espacio subendotelial, se encuentran rodeados de todos los componentes de la matriz extracelular. Estudios inmunohistoquímicos de Walton y col. han demostrado que tanto los componentes lipídicos de las LDL especialmente colesterol y sus ésteres, como su componente protéico se depositan en la íntima-media arterial durante la aterogénesis (19). Esta deposición, posiblemente, implica varios tipos de interacciones físico-químicas con los proteoglicanos, el colágeno y la elastina así como con las células de la musculatura lisa y macrófagos. En 1960 Bernfeld y col. estudiaron los complejos formados *in vitro* por las LDL con distintos tipos de polisacáridos ácidos (19). El mismo año, Gero y col. demostraron la formación de complejos entre glicosaminoglicanos extraídos de aorta y las betalipoproteínas (21). Estos hallazgos, la correlación topológica entre las tinciones específicas para polisacáridos ácidos y la presencia de depósitos de lípidos en lesiones sugirieron que una interacción o asociación de las LDL con los proteoglicanos arteriales pudiera jugar un papel importante en la deposición de las lipoproteínas durante la aterogénesis. Srinivasan y col. han aislado de homogenizados de aorta humana con lesiones ateroscleróticas complejos de lipoproteínas y glicosaminoglicanos lo cual sugiere que la formación de estas asociaciones tienen que ver con la acumulación de lipoproteínas (22). En nuestro laboratorio hemos aislado, de íntima-media humana, un proteoglicano hecho de condroitín sulfato y dermatán sulfato capaz de formar complejos insolubles específicamente con las LDL en condiciones cercanas a las fisiológicas. Usando este proteoglicano como un reactivo hemos podido evidenciar que las LDL de distintos sujetos tienen una distinta reactividad hacia el proteoglicano arterial. Hemos podido detectar que tanto en sobrevivientes de isquemias agudas como en sujetos con aparente isquemia crónica es más frecuente la presencia de LDL con altas reactividades por el proteoglicano arterial que en grupos de sujetos aparentemente sanos. La tabla 3 tomada de estos trabajos muestra que los sujetos isquémicos presentan una mayor frecuencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión, sobrepeso, diabetes y elevada reactividad de sus LDL por el proteoglicano formador de complejos de lipoproteínas aislado de arterias humanas (23,24).

La hipótesis de que los proteoglicanos arteriales pueden ser responsables de la deposición de la LDL durante la aterogénesis ha sido reforzada por el aislamiento de le-

siones de complejos de LDL con proteoglicanos por métodos específicos. Hoff y Gaubatz, recientemente han reportado el aislamiento de asociaciones de lipoproteínas que contienen la proteína característica de la LDL, la apoB, con un pequeño contenido de glicosaminoglicanos, las cuales además poseen una carga eléctrica más negativa que la LDL circulante (25). Estos autores han sugerido, basándose en los hallazgos de Goldstein y Brown, que este aumento en la electronegatividad, posiblemente causado por la asociación con glicosaminoglicanos, pudiera ser el factor de estímulo para la internalización de LDL por macrófagos en las arterias (16,25). Goldstein y Brown han demostrado que cuando las LDL se modifican, haciéndolas más electronegativas, son captadas rápidamente del medio de cultivo por macrófagos por un mecanismo no-saturable, llevando esto a una sobrecarga de colesterol en la célula y a su lisis. Se sospecha que el sistema monocito-macrófago pudiera así contribuir a la acumulación de colesterol durante la aterogénesis (16).

En nuestro laboratorio, utilizando cromatografía de afinidad con columnas de inmunoglobulinas contra las LDL, hemos logrado aislar de aortas humanas con lesiones, LDL asociadas a proteoglicanos que contienen condroitin sulfato y dermatan sulfato. Estos complejos se asemejan mucho, tanto en composición de sus glicosaminoglicanos como en forma, a los formados *in vitro* al mezclar LDL de plasma con el proteoglicano formador de complejos de lipoproteínas aislado y caracterizado en nuestro laboratorio (26). La figura 8 tomada de estos trabajos muestra el aspecto de (A) el proteoglicano arterial, (C) la imagen de la LDL de plasma purificada y (B) los agregados producidos al añadir el proteoglicano arterial a la LDL. La figura 9 presenta la imagen de los agregados y lipoproteínas aislados de lesiones ateroscleróticas por cromatografía de afinidad. Pueden observarse partículas disgregadas de lipoproteínas y grandes agregados, aparentemente alineados a lo largo de filamentos muy delgados (9-A). Al tratar esta preparación con condroitinasa ABC, que hidroliza condroitin sulfatos y dermatan sulfatos, desaparecen los filamentos, aunque los agregados persisten (9-B). Estos resultados sugieren que en las lesiones ateroscleróticas, parte de las LDL están formando complejos con proteoglicanos que contienen condroitin sulfatos y dermatan sulfato.

Estudios que hemos hecho con el proteoglicano arterial aislado han demostrado que las LDL más reactivas en la formación de complejos *in vitro* poseen una carga eléctrica de superficie más positiva que aquellas LDL que reaccionan poco. Esto es lógico puesto que los proteoglicanos poseen una alta densidad de carga negativa por la presencia de grupos sulfato. También los individuos con LDL circulante de alta reactividad por proteoglicanos arteriales sintetizan LDL más rica en ésteres de colesterol y más pobre en triglicéridos. Experimentos con conejos nos han permitido demostrar que una dieta rica en colesterol y grasas saturadas lleva a la biosíntesis de lipo-



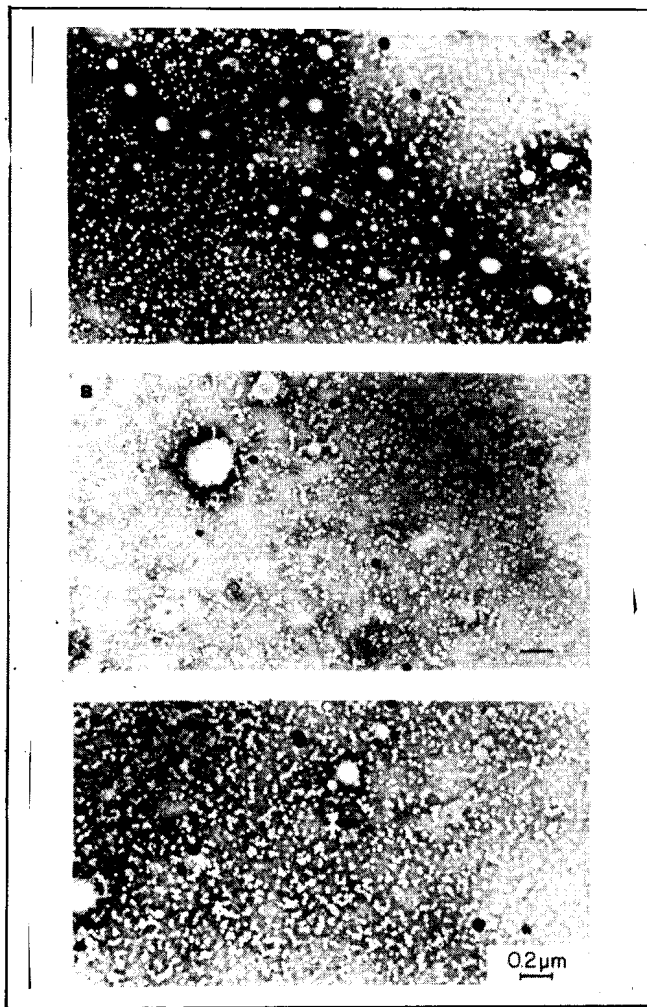
Microscopía electrónica por tinción negativa del proteoglicano arterial acomplejante de lipoproteínas (A), de los complejos formados al poner en contacto el proteoglicano arterial y las LDL de plasma (B), y de las lipoproteínas de baja densidad de plasma (LDL) (C). Las flechas blancas en (B) señalan los agregados de lipoproteínas aparentemente alineados a lo largo de filamentos muy delgados.

proteínas de baja densidad ricas en colesterol y más positivamente cargadas (27).

Experimentos preliminares en humanos sugieren que también en el hombre una dieta con alto contenido de grasas saturadas y colesterol lleva a la síntesis de LDL más reactiva por el proteoglicano arterial al poseer una densidad de carga positiva alta y un mayor contenido de ésteres de colesterol.

UNA HIPOTESIS SOBRE LA ATEROGENESIS

Con los resultados obtenidos por los investigadores citados y con los obtenidos en nuestro laboratorio, es posible proponer una hipótesis que relaciona los aspectos metabólicos, celulares y moleculares de la interacción de las lipoproteínas de baja densidad con el desarrollo de las fases iniciales de la lesión aterosclerótica. Indudablemente que todavía desconocemos mucho de los detalles de esta compleja interacción pero una hipótesis de trabajo coherente es un buen marco de referencia para fu-



Microscopia electrónica por tinción negativa de los agregados de lipoproteínas extraídos de lesiones ateroscleróticas humanas. A-imágenes de los agregados intactos, también se ven partículas de lipoproteínas sueltas. Las flechas indican los delgados filamentos que parecen unir a los agregados. B- La misma preparación anterior tratada con condroitinasa ABC; a pesar de que todavía se observan agregados, los filamentos han desaparecido posiblemente digeridos por la condroitinasa ABC la cual es específica para la hidrólisis de condroitin sulfatos y dermatan.

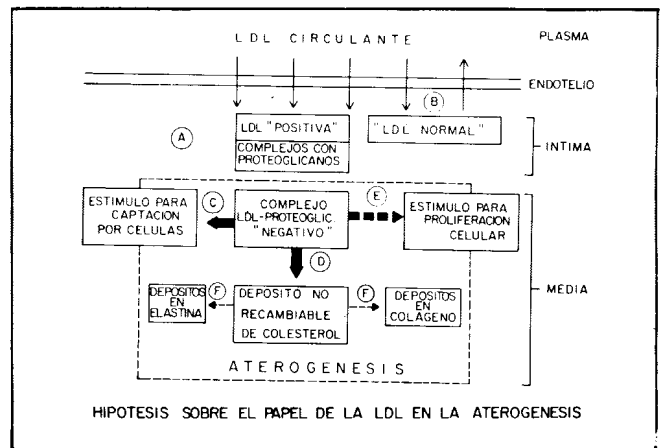


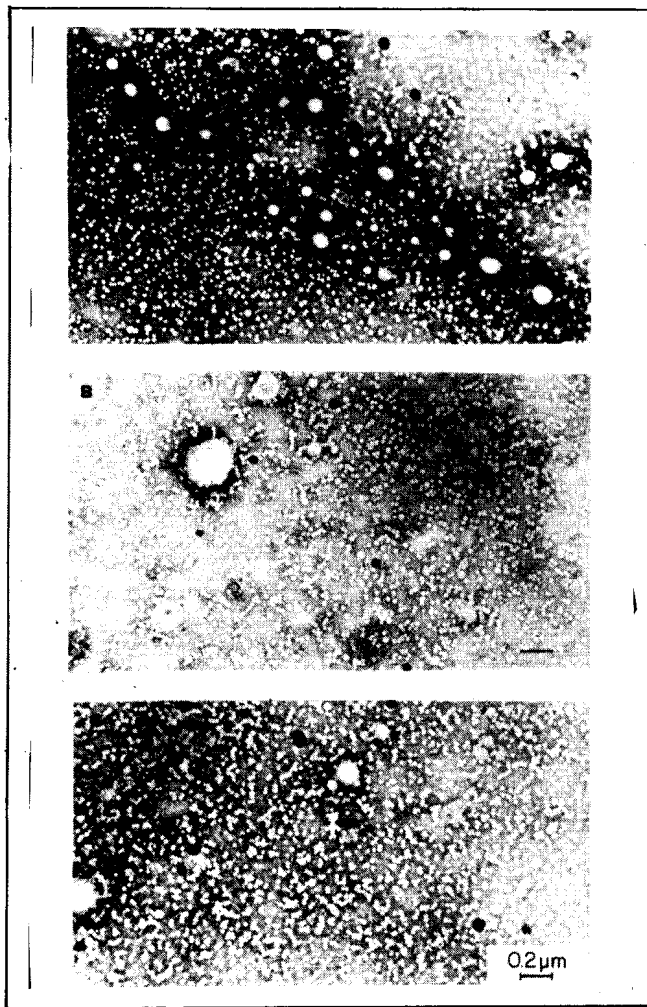
Diagrama de las interacciones y efectos a través de los cuales la lipoproteína de baja densidad del plasma (LDL) y sus componentes pudieran contribuir al desarrollo de la lesión aterosclerótica.

turos experimentos que diluciden los interrogantes que aún existen.

Una dieta elevada en grasas saturadas y colesterol satura la capacidad de catabolismo de la LDL y su colesterol aún en sujetos normales. Esto lleva a un incremento de la LDL circulante y a alteraciones en su composición molecular que la hacen más electropositiva e inestable, aumentando su tendencia a formar complejos solubles e insolubles con proteoglicanos arteriales. (Sección A del diagrama de la figura 10). Una LDL "normal" por el contrario no se acumularía y mantendría un equilibrio; supliendo los requerimientos de las células de la pared arterial y regresando al plasma la no utilizada (Fig. 10-B). Las asociaciones de la LDL con proteoglicanos arteriales hacen de ella un complejo rico en ésteres de colesterol y más negativo, constituyéndose en un estímulo para la captación por mecanismos saturables como los descritos por Goldstein y col. (28) para macrófagos (Fig. 10-C). Además estos complejos actuarían como "secuestradores" de LDL llevando a la continua acumulación de las LDL y sus componentes en la intima-media impidiendo su regreso al plasma (Fig. 10-D).

Las LDL depositadas, o sus complejos, además pudieran actuar como estímulos para la fase proliferativa de la lesión como lo sugieren los experimentos de Wissler y col. (29) (Fig. 10-E). Aunque los datos son escasos existen evidencias que un compartimento importante de los depósitos de colesterol en las lesiones ateroscleróticas son las asociaciones del colesterol y ésteres de colesterol de las LDL con la elastina y el colágeno. (Fig. 10-F). Durante la proliferación celular, estos componentes de la matriz extracelular aumentan considerablemente constituyendo así una especie de ciclo que resultaría en el continuo progreso de la lesión (29,30).

Es indudable que tanto la prevención de la enfermedad aterosclerótica como el control de su progreso dependerá de que aclaremos los detalles celulares del metabolismo de las lipoproteínas y del papel que ellas y otros factores de riesgo como la hipertensión juegan en su etiopatogenia. Sin embargo es también indudable que los resultados obtenidos en las investigaciones básicas sobre este proceso permiten un optimismo moderado hacia el resultado de medidas preventivas y terapéuticas contra el desarrollo y prevalencia de esta enfermedad.



Microscopia electrónica por tinción negativa de los agregados de lipoproteínas extraídos de lesiones ateroscleróticas humanas. A-imágenes de los agregados intactos, también se ven partículas de lipoproteínas sueltas. Las flechas indican los delgados filamentos que parecen unir a los agregados. B- La misma preparación anterior tratada con condroitinasa ABC; a pesar de que todavía se observan agregados, los filamentos han desaparecido posiblemente digeridos por la condroitinasa ABC la cual es específica para la hidrólisis de condroitin sulfatos y dermatan.

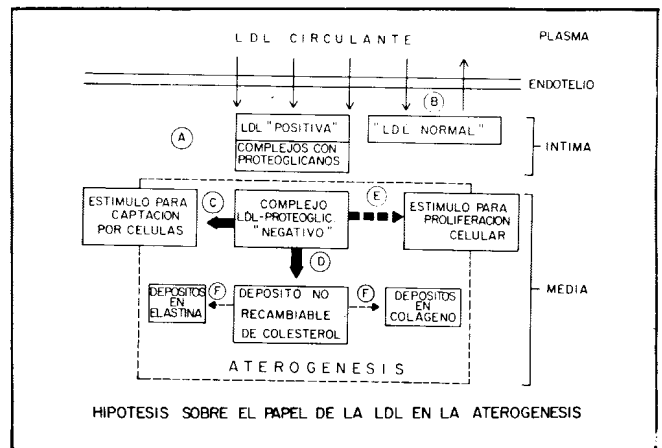


Diagrama de las interacciones y efectos a través de los cuales la lipoproteína de baja densidad del plasma (LDL) y sus componentes pudieran contribuir al desarrollo de la lesión aterosclerótica.

turos experimentos que diluciden los interrogantes que aún existen.

Una dieta elevada en grasas saturadas y colesterol satura la capacidad de catabolismo de la LDL y su colesterol aún en sujetos normales. Esto lleva a un incremento de la LDL circulante y a alteraciones en su composición molecular que la hacen más electropositiva e inestable, aumentando su tendencia a formar complejos solubles e insolubles con proteoglicanos arteriales. (Sección A del diagrama de la figura 10). Una LDL "normal" por el contrario no se acumularía y mantendría un equilibrio; supliendo los requerimientos de las células de la pared arterial y regresando al plasma la no utilizada (Fig. 10-B). Las asociaciones de la LDL con proteoglicanos arteriales hacen de ella un complejo rico en ésteres de colesterol y más negativo, constituyéndose en un estímulo para la captación por mecanismos saturables como los descritos por Goldstein y col. (28) para macrófagos (Fig. 10-C). Además estos complejos actuarían como "secuestradores" de LDL llevando a la continua acumulación de las LDL y sus componentes en la intima-media impidiendo su regreso al plasma (Fig. 10-D).

Las LDL depositadas, o sus complejos, además pudieran actuar como estímulos para la fase proliferativa de la lesión como lo sugieren los experimentos de Wissler y col. (29) (Fig. 10-E). Aunque los datos son escasos existen evidencias que un compartimento importante de los depósitos de colesterol en las lesiones ateroscleróticas son las asociaciones del colesterol y ésteres de colesterol de las LDL con la elastina y el colágeno. (Fig. 10-F). Durante la proliferación celular, estos componentes de la matriz extracelular aumentan considerablemente constituyendo así una especie de ciclo que resultaría en el continuo progreso de la lesión (29,30).

Es indudable que tanto la prevención de la enfermedad aterosclerótica como el control de su progreso dependerá de que aclaremos los detalles celulares del metabolismo de las lipoproteínas y del papel que ellas y otros factores de riesgo como la hipertensión juegan en su etiopatogenia. Sin embargo es también indudable que los resultados obtenidos en las investigaciones básicas sobre este proceso permiten un optimismo moderado hacia el resultado de medidas preventivas y terapéuticas contra el desarrollo y prevalencia de esta enfermedad.

TABLA 1
INDICE LIPIDICO (INDICE DE ATEROGENICIDAD), AZUCARES REFINADOS Y PROCESADOS, FIBRA Y TASAS DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CORONARIA

PAIS	INDICE LIPIDICO *	AZUCARES PROCESADOS		FIBRA		TASA DE MORTALIDAD		
		Cal.	% Cal.	Cal.	% Cal.	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
Japón	12.6	160	7.2	1782	80.3	119.3	61.3	88.1
Italia	27.5	222	8.2	1677	62.3	299.9	125.2	204.1
Venezuela	29.1	358	15.7	1330	58.2	639.3	193.9	261.6
Israel	29.5	375	13.3	1486	52.5	577.2	360.5	499.7
Noruega	34.0	438	14.5	1122	36.9	437.0	188.9	370.2
Austria	40.4	371	12.5	1356	45.8	503.8	169.5	280.4
Holanda	41.9	493	16.8	1048	35.4	439.3	174.1	326.3
Alemania Federal	43.1	328	11.1	1251	42.3	439.3	145.8	267.4
Suiza	43.3	444	14.1	1272	40.2	288.6	93.2	180.8
Francia	45.5	342	11.3	1331	44.0	201.0	72.1	130.1
Suecia	46.6	456	15.4	1020	34.3	580.0	215.5	379.2
Dinamarca	47.1	512	15.3	1184	35.4	586.1	226.3	393.6
Bélgica	47.7	335	11.3	1283	43.2	454.9	167.8	298.1
U.S.A.	52.3	504	16.1	980	31.4	828.6	341.1	583.6
Irlanda	53.1	484	13.8	1524	43.3	646.3	276.6	456.6
Inglaterra	53.2	538	16.5	1170	35.9	668.4	247.7	445.0
Finlandia	54.0	414	13.5	1309	42.2	878.2	275.2	629.1
Canadá	57.2	508	16.3	991	31.9	684.7	280.7	484.3
Australia	57.5	572	18.0	1084	34.4	821.1	335.6	584.3
Nueva Zelanda	67.7	496	14.4	1141	33.0	772.4	303.0	524.8

* Índice lipídico calculado de acuerdo a la ecuación de Keys et al (3) $L = 1.35 (25-P) + 1.5Z$ donde S y P son el porcentaje de las calorías totales provenientes de ácidos grasos saturados (S) y poliinsaturados (P) y Z es la raíz cuadrada del colesterol de la dieta (mg/1000 cal.).

** Fibra se estima de la suma de frutas, vegetales y granos producidos y consumidos por los países.

*** Tasas de mortalidad están ajustadas por edades, promediando las tasas para 4 grupos etarios de 10 años de 35 a 74 años y luego promediando por 5 años. Tasas de mortalidad corresponden a 1969-1973.

TABLA 2
MODELO DE GOLDSTEIN Y BROWN PARA EL PROCESAMIENTO DEL COLESTEROL DE LAS LDL EN SUJETOS NORMALES Y CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Colesterol de LDL	SUJETOS		
	Normales	Heterozigotes	Homozigotes
Colesterol de LDL en plasma (mg/dl)			
120		300	700
Cantidad degradada Via "Receptores" (mg/día)			
1000		800	0
Cantidad degradada Via "Receptores" (mg/día)			
500		1200	3000

Tomado de Goldstein JL y Brown MS. Metabolism 1977; 26: 1257-1275. Los datos están estimados de medidas de recambio de la LDL marcada con 125I. (Ref. 16).

TABLA 3
SIGNIFICADO ESTADISTICO DE LAS DIFERENCIAS DE LAS FRECUENCIAS DE ALGUNOS "FACTORES DE RIESGO" DE SUJETOS APARENTEMENTE ISQUEMICOS Y APARENTEMENTE SANOS

(Tomado de Camejo, Acquatella y Lalaguna 1980)

CARACTERISTICAS	FRECUENCIA PORCENTUAL		NIVEL DE CONFIANZA
	NO ISQUEMICOS (214)	ISQUEMICOS (77)	
Colesterol elevado (270 mg/dl)*	10	21	0.10
Triglicéridos elevados (220 mg/dl)*	10	22	0.01
Sobrepeso **	18.7	32.5	0.02
Hipertensión	19.2	44.2	0.01
Diabetes	2.8	10.4	0.01
Tabaquismo	47.2	55.8	0.20
LDL - Proteoglicano Elevada ****	10	23	0.01

* Definidos como valores por encima del percentil 90 de la curva para sujetos aparentemente isquémicos.

** Definido como peso corporal por encima del 10% del "peso ideal"

*** Definido como presión diastólica por encima de 100 mm Hg.

**** Definido como un suero precipitado más de 13.5 hg. de colesterol de LDL al mezclar 0.1 ml. de suero con él.

- 1.- ANICHKOW N, CHALATOW S.; Ueber experimentelle cholesterinsteatase und ihre bedeutung für die Entstehung einiger pathologischen Prozesse. *Centralbl Allg Pathol Anat*, 1983; 24:1-9.
- 2.- WISSLER RW, VESSELINOVITCH D; The complementary interaction of epidemiological and experimental animal studies: A Key foundation of the preventive effort. *Prevent Med*, 1983; 12:84-99.
- 3.- KEYS A, ANDERSON JT, GRANDE F.; Serum cholesterol response to changes in the diet. Part 1-5, *Metabolism*, 1965; 14:747-787.
- 4.- KEYS A. Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Massachusetts: Harvard University press, 1980.
- 5.- LIU K, STAMLER J, TREVISIAN M, MOSS D.; Dietary Lipids, sugar fiber and mortality from coronary heart disease, *Arteriosclerosis*, 1982; 2:221-227.
- 6.- SAMUEL P, McNAMARA DJ, SHAPIRO J.; The role of diet in the etiology and treatment of atherosclerosis. *Ann. Rev. Med.*, 1983; 34:179-194.
- 7.- ROTH HP, MEHLMAN MA Eds.; Symposium on role of dietary fiber in heart disease. *Ama. J. Clin. Nutr.* 1978; 31(Suppl): 1-291.
- 8.- GLUECK C.J. Dietary fat and atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979; 32:2703-2711.
- 9.- GREEN, PH., GLICKMAN RM. Intestinal Lipoprotein metabolism. *J. Lip. Res*, 1981; 22:1153-1173.
- 10.- SABESIN SM, FRASE S. Electron microscopy studies of the assembly, intracellular transport, and secretion of chylomicrons by rat intestine. *J. Lipid. Res*, 1978; 18:496-511.
- 11.- GLOMSET JA, NORUM RK., The metabolic role of lecitin-cholesterol acyl transferase: Perspectives from pathology. *Adv. Lipid. Res*, 1973; 11:1-65.
- 12.- SHERRILL BC. Rapid hepatic clearance of the canine lipoproteins containing only the E apoprotein by a high affinity receptor. Identity with the chylomicron remnant transport process. *J. Biol. Chem*, 1980; 255:1804-1807.
- 13.- EISENBERG S, OLIVECRONA T.; Very low density lipoprotein. Fate of phospholipids cholesterol and apolipoprotein C during lipolysis *in vitro*. *J. Lipid. Res*, 1979; 20:614-623.
- 14.- EISENBERG S, CHAJEK T, DECKELBAUM RJ. The plasma origin of low density and high density lipoproteins. En: *"Metabolic Risk Factors in Ischemic Cardiovascular Disease"* Eds Carlson LA, Pernow B Raven Press, N.Y. 1982; Pág. 59-67.
- 15.- GOLDSTEIN JL, BROWN MS. Lipoproteins receptors: genetic defense against atherosclerosis. *Clin. Res*. 1982; 30:417-426.
- 16.- GOLDSTEIN JL, BROWN MS. Insights into the pathogenesis of atherosclerosis derived from studies of familial hypercholesterolemia. 1982. En: *"Metabolic Risk Factors in Ischemic Cardiovascular Disease"* Eds. Carlson LA, Pernow B. Raven Press N.Y., 1982; Pág. 17-34.
- 17.- SIMIONESCU M, SIMIONESCU N. Visualization of the binding, endocytosis and trans-cytosis of low density lipoproteins in the arterial endothelium *in situ*. *J. Cell. Biol.* 1983; 96:1967-1977.
- 18.- ROSS R. Atherosclerosis: A problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Atherosclerosis*. 1981; 1:293-311.
- 19.- WALTON KW, WILLIAMSON T., Histological and immunofluorescent studies on the evolution of the human atheromatous plaque. *J. Atheroscl Res*, 1968; 3:599-624.
- 20.- BERNFELD P., NISSELBAUM JS, BERKELEY BJ, HANSEN RW. The influence of chemical and physico-chemical nature of macromolecular polyanions on their interaction with human beta-lipoproteins. *J. Biol. Chem*, 1960; 235:2852-2859.
- 21.- GERO S, GERGELY J, DEVENYI T, JAKOB L, SZEKELY J, VIRAG S. Role of Mucoid substances of the aorta in the deposition of lipids. *Nature*, 1960; 137:152-153.
- 22.- SRINIVASAN SR. Glycoaminoglycans in atherosclerosis. En: *"The glycoconjugates"*. Vol. IV-B. Ed. Horowitz MI Acad. Press N.Y., 1982; 265-300.
- 23.- CAMEJO G, LALAGUNA F, LOPEZ F, STAROSTA R. Characterization and properties of a lipoprotein-complexing proteoglycan from human aorta. *Atherosclerosis*, 1980; 35:307-320.
- 24.- CAMEJO S, ACQUATELLA H, LALAGUNA F. The interaction of low density lipoproteins with arterial proteoglycans: An additional risk factor. *Atherosclerosis*, 1980; 35:55-65.
- 25.- HOFF HF, GAUBATZ JW. Isolation, purification and characterization of a lipoprotein containing ApoB from the human aorta. *Atherosclerosis*, 1982; 42:273-297.
- 26.- CAMEJO G, PONCE E, LOPEZ F, STAROSTA R, HURT E, ROMANO M. Partial structure of the active moiety of a lipoprotein complexing proteoglycan from human aorta. *Atherosclerosis*, 1983; 49:241-254.
- 27.- AVILA E, LOPEZ F, CAMEJO G. Properties of low density lipoprotein related to its interactions with arterial wall components: *in vitro and in vivo* studies. *Artery*, 1978; 4:36-60.
- 28.- GOLDSTEIN JL, HOFF HF, HO YK, BASU SK, BROWN MS. Stimulation of cholesteryl ester synthesis in macrophages by extracts of atherosclerotic human aorta and complexes of albumin cholesteryl esters. *Arteriosclerosis*, 1981; 1:210-226.
- 29.- FISHER-DZOGA K, CHEN R, WISSLER RW. Effect of serum lipoproteins on the morphology, growth and metabolism of arterial smooth muscle cells. *Adv. Exptl. Biol. Med.* 1974; 43:299-311.
- 30.- HOLLANDER W. Unified concept on the role of acid mucopolysaccharides and connective tissue proteins in the accumulation of lipids, lipoproteins and calcium in the atherosclerotic plaque. *Exptl. Molec. Pathol*, 1976; 25:106-120.
- 31.- CAMEJO G. The interaction of lipids and lipoproteins with the intracellular matrix of arterial tissue; its possible role in atherogenesis. *Adv. Lipid Res*, 1982; 19:1-53.

¿La Dieta del Venezolano es Aterogénica?

M. López Contreras de Blanco
Marlene Fossi
Eleazar Lara Pantin
Virgilio Bosch

EVOLUCIÓN DE ALGUNOS INDICADORES DE POBLACION Y SALUD EN VENEZUELA

La población venezolana ha aumentado de cuatro millones a catorce millones en 40 años. El crecimiento vegetativo se mantiene en 2,9% en 1981. Esto se debe a una reducción en la tasa de mortalidad general (16 a menos de 4 por 1.000 habitantes en 40 años) y a una tasa de natalidad que aún permanece alta: 35 por 1.000 habitantes). Esta alta tasa de crecimiento vegetativo ha determinado una estructura de la población venezolana donde predominan los jóvenes, la cual no se ha modificado en 40 años: más del 60% de la población es menor de 28 años, más del 40% es menor de 15 y sólo el 10% es mayor de 50 años. Esta proporción, característica de un país en desarrollo, se mantiene, aún cuando la esperanza de vida aumentó de 43 años en 1941 a 68 años en 1981. (8,10, 13).

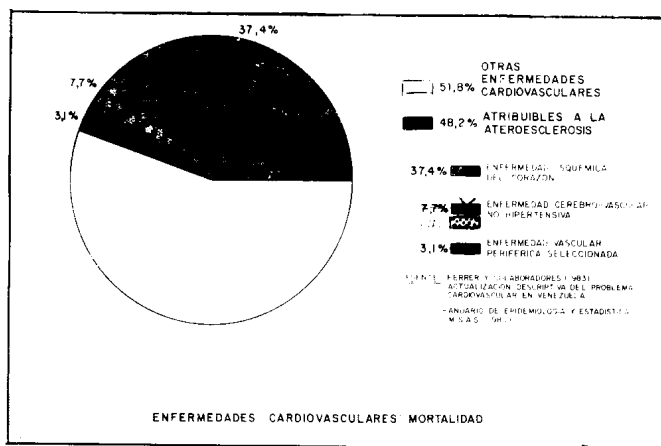
La urbanización es un fenómeno generalizado en toda Venezuela (en 1941 menos del 40% de la población era urbana y en 1981 más del 75% es urbana) esta tendencia es mayor en las regiones Capital, Central y Zuliana, donde los porcentajes de urbanización alcanzan el 90%, debido a las migraciones internas hacia los centros con mejores fuentes de trabajo. Este grado de urbanización es comparable al de los países desarrollados. (8,10,12).

La disminución de la mortalidad general se debe en gran parte, a la disminución de la mortalidad infantil; aún cuando la tasa de 32 por 1.000 nacidos vivos es elevada e intermedia entre países desarrollados y países en vías de desarrollo. Esta reducción es atribuible a los progresos en saneamiento ambiental y a una mejor asistencia médica, pero también refleja mejores condiciones ambientales y un cambio en el consumo de alimentos. (8,11,13). El patrón de las principales causas de mortalidad general también ha cambiado. La enteritis, de una tasa mayor de 100 por 100.000 habitantes y primera causa de muerte

en 1941, bajó a una tasa de 22 por 100.000 habitantes y al sexto lugar en 1980. Por el contrario, las enfermedades del corazón subieron del tercer lugar al primero con una tasa de 83 por 100.000 habitantes (*) y los accidentes subieron del sexto lugar al segundo, patrón comparable al de países desarrollados. (2,11). Esta disminución en las tasas de letalidad de las enteritis y diarreas, es atribuible a las mejores condiciones médico-asistenciales y de saneamiento ambiental. Por otro lado, las enfermedades del corazón presentan una progresiva elevación de sus tasas de letalidad al aumentar la expectativa de vida a través del tiempo (2).

Cuando se considera la mortalidad por causas cardiovasculares en general, se observa que un 48,2% son atribuibles a la aterosclerosis: 37,4% a la enfermedad isquémica del corazón, 7,7 a enfermedades cerebrovasculares no hipertensivas y 3,1% a enfermedades vasculares periféricas, no atribuibles a anomalías congénitas o enfermedades sistémicas específicas (gráfico 1) (2,11).

TENDENCIA EN LA ALIMENTACION DEL VENEZOLANO



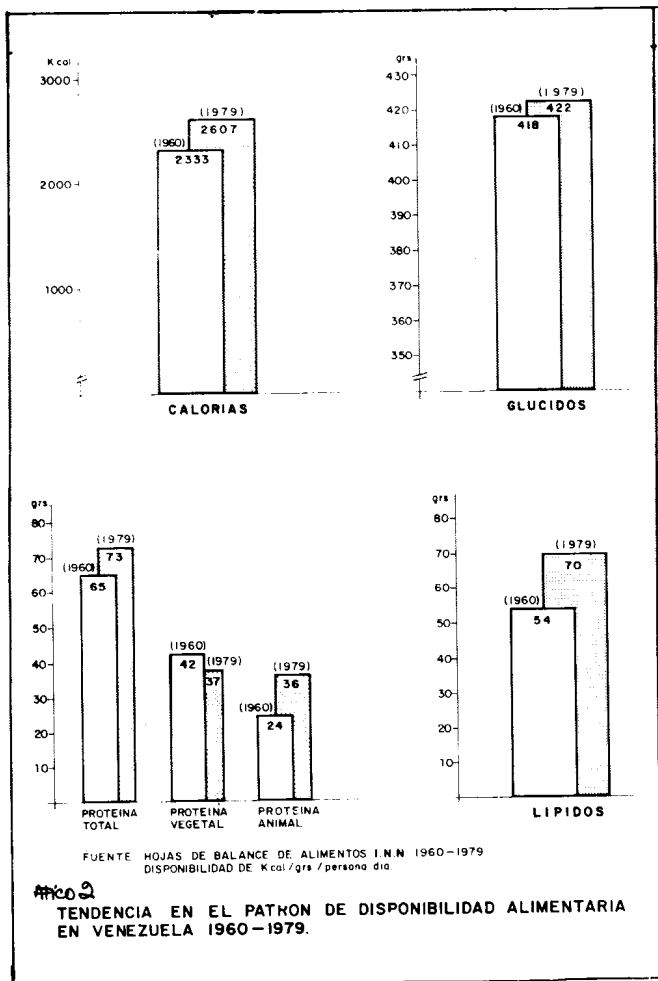
Entre los cambios más significativos en el patrón de **disponibilidad** en los últimos años, se destaca la sustitución de los alimentos de origen vegetal por los de origen animal como fuente de proteínas y el aumento en la disponibilidad de grasa de origen animal, semejante a los patrones de disponibilidad de países industrializados y dependiente de renglones de difícil producción nacional. (gráfico 2) (5,6,8). Al comparar el índice lipídico o "índice de

M. López Contreras de Blanco.- Fundacresa-Apartado Postal 61660 Caracas 1060. Universidad Simón Bolívar. Fundación Cavendes.

Marlene Fossi.- Fundacredesa.

Eleazar Lara Pantin.- Fundacredesa. Fundación Cavendes. Universidad de Carabobo.

Virgilio Bosch.- Fundacredesa. Universidad Central de Venezuela.



aterogénicidad", que es la relación de los lípidos saturados y los lípidos insaturados, en relación con las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria (promediadas para los grupos etarios de 35 a 74 años) con los correspondientes a países desarrollados, se aprecia que Venezuela presenta una posición intermedia entre Japón, con un bajo índice lipídico y una tasa baja de mortalidad por enfermedad coronaria, y Norteamérica y los países de Oceanía, con los índices y tasa más altos. (1,9).

Las tendencias en el consumo de alimentos en Venezuela difieren de acuerdo al estrato socio-económico de la población. Los resultados del Proyecto Venezuela evidencian una mayor ingesta de leche, carne, tubérculos y frutas en los estratos altos, en comparación con los estratos más bajos. En estos la fuente proteica más importante son los huevos y las leguminosas. Cuando se compara el consumo calórico y proteico en estratos socio-económicos extremos, se observa un subconjunto calórico en los estratos bajos. Por el contrario, el porcentaje de adecuación proteica está muy por encima del requerimiento promedio y, en los estratos altos, duplica los requerimientos.

Las tendencias en la distribución porcentual del consumo de calorías y macronutrientes difiere de acuerdo al estrato socio-económico. El consumo de proteínas y de lípidos de origen animal ha aumentado en los últimos quince años, especialmente en el estrato más bajo, aún cuando el consumo absoluto de los estratos altos duplica el correspondiente a los estratos más bajos. Por el contrario, el consumo de proteínas y de lípidos de origen vegetal, el consumo de calorías y el consumo de glúcidos

TENDENCIA EN LOS PATRONES DE CONSUMO EN LOS ESTRATOS SOCIOECONOMICOS I + II + III Y V

Macronutrientes y Calorías	Encuesta de Caracas 1966		Proyecto Venezuela 1978 - 1981	
	I + II + III	V	I + II + III	V
Prot. origen animal (g)	46,7	18,6	53,6	26,0
Prot. origen vegetal (g)	41,0	36,3	31,9	32,6
Líp. origen animal (g)	33,1	14,4	39,4	19,9
Líp. origen vegetal (g)	60,4	33,0	46,9	25,9
Glúcidos (g)	353,0	276,9	292,3	269,2
Calorías	2.605	1.753	2.288	1.723
1966 - 1981				
	I + II + III	V		
	+ 14,7	+ 39,8		
	- 22,6	- 10,2		
	+ 19,0	+ 38,2		
	- 22,3	- 21,5		
	- 17,2	- 2,8		
	- 12,1	- 1,7		

FUENTE: (1) Encuesta de Caracas 1966.
(2) Proyecto Venezuela - Área Nutrición: Estados Carabobo, Portuguesa y Yaracuy (1978-1981).

ha disminuido, especialmente en los estratos altos (cuadro 1) (3,4,7,8).

El valor de la relación grasas de origen animal/grasas de origen vegetal, en los estratos socio-económicos altos ha variado de 0,5 a 0,8 en 15 años, y en los estratos bajos, de 0,4 a 0,8. Estas cifras son intermedias entre las corres-

pondientes a los países asiáticos (0,4) y las mas altas que corresponden a Norteamérica (2,7) y Oceanía (4,2). (3,4,7,8,9).

Se puede concluir que las modificaciones en los últimos 15 años, en la dieta del venezolano, evidencia una tendencia hacia un mayor potencial aterogénico de la dieta.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- CAMEJO, C.; AVILA, E.; LOPEZ, F.; STAROSTA, R.; PONCE, E.; BARON, M.; LOPEZ, A.; HURT, A.; (1982). Eventos Tisulares y Moleculares asociados en el desarrollo de la lesión aterosclerótica. Folleto mimeografiado IVIC.
 - 2.- FERRER, F.; NAVA, JR.; FARIA YABER, J.A. PUIGBO, J.J.; HERNANDEZ, O.; SALAZAR, A.; MONTELLA, A.; (1983) Actualización descriptiva del Problema Cardiovascular en Venezuela. Folleto mimeografiado Departamentos de Enfermedades Cardiovasculares, Dirección de Salud Pública MSAS.
 - 3.- FOSSI, M.; JAFFE, W.; TOVAR ESCOBAR, G.; MENDEZ, C.H. (1981) Hábitos y consumo de alimentos en Portuguesa y Yaracuy (Datos sin publicar). PROYECTO VENEZUELA.
 - 4.- FUNDACREDESA (1979) Resultados del Estudio Piloto Carabobo - PROYECTO VENEZUELA.
 - 5.- I.N.N. (1974-1979) Atlas de Nutrición - Caracas.
 - 6.- I.N.N. (1966-1979) Hojas de Balance de Alimento.
 - 7.- I.N.N. (1963) Encuesta Nutricional de la Población Civil y de las Fuerzas Armadas de la República de Venezuela - Folleto mimeografiado.
 - 8.- LOPEZ CONTRERAS DE BLANCO, M.E.; LANDAETA DE JIMENEZ, M.; FOSSI DE MEJIA, M.; IZAGUIRRE DE ESPINOSA, I. (1963). El Problema Nutricional en Venezuela presentado en el Simposium "El Desafío de la Alimentación y Nutrición en la Promoción de la Salud y Desarrollo Nacional" Fundación Cavendes, Caracas.
 - 9.- OMS/FAO (1980). Las grasas y aceites en la nutrición humana. Fao No. 20. Roma.
 - 10.- PAEZ CELIS, J. (1975) Ensayo sobre Demografía Económica en Venezuela. Eduven - Caracas.
 - 11.- VENEZUELA (1941-1978) Anuario de Epidemiología y Estadística MSAS.
 - 12.- VENEZUELA (1981) Cordiplan - Informe Social - Caracas.
 - 13.- VENEZUELA (1983) Estadísticas Sociales - Ministerio para la Participación de la mujer en el Desarrollo. Caracas.
-

Cambios Físicos, Metabólicos y Nutricionales en la Vejez

Dra. Eva Essensfeld de Sekler *

INTRODUCCION

Con el incremento cada vez mayor del promedio de vida, los internistas manejaremos poblaciones de grupos etarios cada vez más avanzados (1). Esto lleva a la necesidad de conocer las particularidades del metabolismo corporal y las necesidades nutricionales del anciano.

Llama la atención que en los Estados Unidos de Norteamérica, donde para el año 2.000 habrá 31,8 millones de personas mayores de 65 años, están establecidos los requerimientos nutricionales para niños, hombres y mujeres, tanto embarazadas como en lactancia, pero aún no han sido completamente evaluados en el anciano.

ENVEJECIMIENTO - CAMBIOS FISICOS Y COMPOSICION CORPORAL

El envejecimiento comienza en el adulto joven y deteriora progresivamente la función tisular durante el resto de la vida adulta (2).

Postura: La talla disminuye en el anciano en aproximadamente 5 cm. entre los 20 y 70 años. A esto contribuyen la cifosis y la osteoporosis que ocurren a medida que avanza la edad; hay factores concurrentes, como la enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, que acentúan estos cambios en la postura.

Peso: Se mantiene constante o aumenta hasta los 65 años, pero después hay una disminución paulatina del peso corporal.

Composición Corporal: Cambia continuamente a lo largo de la vida adulta, y la masa muscular esquelética disminuye progresivamente. Esta pérdida se acelera al final de la vida. Desde el punto de vista práctico esto se expresa así: a los 30 años, el peso del músculo es de 452 gr/kg de peso, mientras que a los 70 años este peso ha descendido a 270 gr/kg. Simultáneamente, ocurre un incremento de la grasa corporal en un 30%, y el agua, principalmente intracelular, disminuye en un 30%.

Otro importante tejido que se deteriora con el envejeci-

miento es el óseo. Su pérdida llega a ser más perceptible después de los 40 años, y alrededor de los 80, el hombre ha sufrido una reducción del 12,5%, y la mujer puede presentar hasta 25% de reducción.

Esto explica por qué una proporción significativa de los ancianos presenta aplastamientos vertebrales o fracturas, siguiendo a accidentes triviales. En las mujeres entre los 40 y 60 años es debida a cambios hormonales menopáusicos; hay actualmente evidencia cada vez mayor de que el estado nutricional está relacionado con la pérdida de sales óseas (3).

Además de la reducción de la masa tisular activa, hay una pérdida progresiva de la capacidad funcional de muchos tejidos y órganos que ocurre casi siempre simultáneamente, lo cual explica la facilidad con la cual flejan esos diferentes órganos en los ancianos cuando son sometidos a stress.

Cardiovascular: El gasto cardíaco disminuye en un 30% a partir de los 25 años, lo cual, disminuye la capacidad cardíaca para responder al stress. Además, hay cardiomegalia en una gran proporción de personas mayores. En cuanto a los vasos sanguíneos, disminuyen en número; aumenta el número de placas de aterosclerosis que se depositan en sus paredes y pierden su elasticidad, con lo cual aumenta la resistencia periférica, y en muchos casos ocurre hipertensión arterial.

Renal: Disminuye el número de nefrones y hay una pérdida de la capacidad de regeneración después de los 40 años, lo cual se correlaciona con una disminución del flujo renal después de los 50 años. Debido a la pérdida del número de células, hay una disminución de aproximadamente el 30% del tamaño de los riñones. Desde el punto de vista funcional, a los 80 años la filtración glomerular renal ha descendido a la mitad de su valor normal, lo cual disminuye la depuración de creatinina.

Respiratorio: Hay una disminución del 10% del peso pulmonar. Además, disminuyen los movimientos ciliares, y hay un aumento del colágeno que lleva a pérdida de la elasticidad de la pared bronquial. Desde el punto de vista de la caja torácica, su capacidad de expansión es menor por la disminución de la musculatura y los cambios óseos ya mencionados.

Tracto Gastrointestinal: Existe una disminución de la secreción salival del número de papilas gustativas lo cual

(*) Especialista II. Depto. Medicina Interna. Hospital General del Oeste, Los Magallanes. Caracas, Venezuela.

causa disgeusia. En el esófago aparecen importantes alteraciones de la motilidad, así como esofagitis de reflujo en los pacientes portadores de hernia hiatal. En el estómago hay disminución del volumen y acidez de las secreciones. En el intestino delgado la absorción está moderadamente disminuida. Esto, según algunos autores puede deberse a una disminución del flujo vascular que afecta a los demás órganos. La secreción de las diferentes enzimas también está disminuida, por ejemplo, la tripsina en un 30%.

En muchos de los pacientes ancianos se encuentra constipación crónica, diverticulosis, colitis isquémica, trastornos de la motilidad colónica, angiodisplasia. Hay mayor incidencia de litiasis biliar, pero el hígado no sufre mayores cambios en su función hasta después de los 75 años.

Sistema Endocrino: Los cambios endocrinos, en líneas generales, comprenden una disminución de la secreción de todas las glándulas, de la tolerancia glucosada, y de la síntesis y liberación de insulina a lo largo de la vida adulta hasta llegar a la vejez. Los esteroides anabólicos disminuyen en un 65%, mientras que los esteroides totales bajan en un 20%, llevando al anciano hacia una actividad catabólica. Obviamente, están disminuidas las funciones estrogénicas, androgénicas y tiroidea.

Sistema Nervioso: El tejido cerebral disminuye en un 30%. En ello influye el daño vascular que se establece. Hay, además, atrofia cortical con deterioro de las funciones superiores. Se traducen en pérdida de la memoria reciente y diferentes alteraciones en la conducta, personalidad y juicio. La velocidad de conducción de los nervios periféricos disminuye hasta un 20% entre los 40 y 60 años de edad (2).

FACTORES QUE AFECTAN EL ESTADO NUTRICIONAL DEL ANCIANO

El estado nutricional del anciano se relaciona con factores primarios y secundarios (4). Los primarios son: a) la ignorancia de la necesidad de una dieta balanceada, particularmente común en los ancianos viudos del sexo masculino, debido a que ellos no se habían ocupado previamente de su propia comida; b) las limitaciones económicas influyen en el tipo de alimentos que están al alcance del anciano y en caso de no haber problemas económicos, muchas veces la incapacidad física restringe la posibilidad de adquirir alimentos variados, ya que, aproximadamente, entre el 20 y el 32% de las personas mayores de 80 años, están confinadas a sus domicilios; c) el aislamiento social resulta en una pérdida del interés en la comida, porque el comer en compañía resulta en una actividad social. Existen estudios que demuestran una mayor frecuencia de anemia con menores niveles de ácido ascórbico en hombres ancianos que viven solos, comparados con un grupo de la misma edad que viven por lo menos con un familiar; d) los hábitos alimenticios fijos

son difíciles de cambiar en personas de edad avanzada; e) en este grupo etario, la mayor prevalencia de enfermedades que requieren restricciones dietéticas, por ej las cardiovasculares, la diabetes, gastrointestinales, renales y otras, influyen en una forma muy importante en la nutrición; f) los trastornos mentales, los estados confusionales y la depresión, son más comunes en el anciano y son incompatibles con una nutrición normal (5).

Los factores secundarios son los siguientes: a) pérdida de la dentadura con dificultad para una masticación adecuada. b) malabsorción en diferentes grados. c) el impacto de las drogas terapéuticas en la nutrición es muy importante porque puede causar hiporexia, gastritis, alteraciones del gusto u olfato y náuseas. Además, hay medicamentos que alteran la capacidad absorbente. Algunos ejemplos de esto son el digital, difenilhidantoína, esteroides, colchicina y otras.

Desde el punto de vista de los sentidos, también hay alteraciones inherentes a la edad, que influyen en el estado nutricional de estas personas. Por ejemplo, el progresivo deterioro de la visión dificulta la lectura de las etiquetas de ciertos alimentos y de las instrucciones para el uso de una serie de aparatos electrodomésticos que facilitan la preparación de los alimentos.

Otra forma de privación del sensorio, es la pérdida o alteración del gusto y el olfato, lo cual desempeña un rol en una buena selección de alimentos.

INTERRELACION ENTRE NUTRICION, ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDADES CRONICAS

A través del ciclo de vida hay una progresiva y gradual disminución de las funciones fisiológicas, pero hasta qué punto estos cambios son promovidos por factores nutricionales no está bien determinado, aunque estudios en modelos animales sugieren que hay evidencia del posible papel de la nutrición en la progresión de dichos cambios.

Además, hay un punto que ha sido controversial desde hace varios años y es el rol de la nutrición como factor en la producción de enfermedades crónicas. A continuación se analizan algunas de las patologías con las que se ha relacionado más insistentemente la dieta, porque siempre ha sido atractiva la posibilidad de lograr una prevención (6).

Las manifestaciones clínicas de la cardiopatía coronaria no siempre ocurren en personas mayores de 60 años, pero son más frecuentes en ellas. Lo dramático es que una cuarta parte muere horas después de los primeros síntomas de un infarto y aproximadamente otro 25% muere en las primeras semanas que le siguen. El rol de la nutrición en la enfermedad isquémica ha sido analizado por varios grupos a través de estudios multicéntricos.

La FAO y la OMS, han demostrado una relación entre la ingesta de grasas saturadas y colesterol con enfermedad coronaria. Las migraciones de grupos con bajo poder ad-

quisitivo, desde áreas con poca ingesta de grasa y mayor ingesta de fibra hacia zonas más industrializadas, en las cuáles hay mayor ingesta de grasas y menor de fibra, proveen un excelente modelo de demostración de esta hipótesis.

Otros elementos dietéticos que intervienen posiblemente en la enfermedad arterioesclerótica son la presencia o no de fibra, la ingesta de carbohidratos, la obesidad. Por lo multifactorial de la enfermedad arterioesclerótica, se debe concluir que ésta y el envejecimiento no van necesariamente juntos.

Las neoplasias son de mayor ocurrencia en el anciano. Los factores dietéticos involucrados no están claros, pero está implicada una ingesta alta en grasas y baja en fibra. Se ha demostrado que en el anciano hay una disminución de la capacidad de conversión del caroteno dietético hacia vitamina A, con una consecuente deficiencia de esta y un aumento en la incidencia de tumores.

Por último, la más importante enfermedad crónica del anciano relacionada con la nutrición, es la desnutrición misma, y es, además, la segunda causa de inmunodeficiencia adquirida del adulto.

EVALUACION NUTRICIONAL EN EL ANCIANO

Durante la última década y especialmente en los últimos 5 años se ha enfatizado la necesidad y el valor de programas de evaluación nutricional para identificar la malnutrición en una forma científica. Los marcadores nutricionales junto con una historia clínica y nutricional bien elaboradas, servirán para identificar pacientes de alto riesgo y calcular un índice pronóstico de morbi-mortalidad.

Los marcadores nutricionales tienen por objeto evaluar las alteraciones de la composición corporal, así como las alteraciones funcionales en el sistema inmunológico del huésped. Los resultados de estas determinaciones pueden, en algunas ocasiones, no ser concluyentes en el adulto, pero en el anciano se hacen francamente difíciles, porque muchas de las alteraciones que ocurren como resultado de la desnutrición protéico-calórica, ocurren también como parte del proceso de envejecimiento.

A continuación se resumen los diferentes marcadores nutricionales y cómo cambian en el anciano, dificultando así la evaluación nutricional de este.

Peso: Incluye el cálculo del peso ideal para una determinada talla, pero hay una disminución significativa de la talla en el envejecimiento; el resultado ha sido que no existen tablas para cálculo del peso ideal en el anciano.

Pliegue tricipital: Consiste en la medición del tejido adiposo mediante la utilización de un calibrador o calípero, a nivel de la línea media que va desde el proceso acromial de la escápula hasta el olecranon del brazo no dominante. Tomando en cuenta tres determinaciones. Todas las tablas standard que existen al respecto, llegan hasta los 44 años de edad, lo cual constituye la primera dificultad

mientras que la otra es que hasta los 60-65 años sucede un incremento del tejido adiposo.

Circunferencia medio-braquial: Es la estimación de la masa muscular esquelética a través de la determinación de la circunferencia braquial al mismo nivel donde se midió el pliegue tricipital. Al igual que para el parámetro anterior, no existen tablas standard para el anciano.

Índice creatinina-altura: Es otra medida que se utiliza como marcador nutricional, y es uno de los más sensibles; se define como la relación de la excreción de creatinina en la orina de 24 horas con la excreción de un adulto normal de la misma altura y sexo.

Es un parámetro muy fiable, y hay quienes consideran que en una persona de edad con una depuración de creatinina normal, guarda relación con su estado nutricional ya que mientras menor es la masa muscular, menor es la excreción de creatinina. Por lo que hemos descrito previamente, aquí surgen nuevas dificultades en el valor de este parámetro nutricional, ya que, con la edad, la masa muscular y la depuración de creatinina disminuyen.

Mitchell describió una alternativa a todas estas dificultades en las medidas antropométricas, que es la determinación de la **longitud total del brazo**, que no se correlaciona con la talla. Esta medición se correlacionó adecuadamente con el ICA (7).

DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Proteínas plasmáticas: Para la evaluación nutricional del paciente adulto, se ha utilizado principalmente la determinación de 2 proteínas: la albúmina y la transferrina, que son consideradas de excelente valor, siempre y cuando no existan patologías diferentes a la desnutrición protéico-calórica que modifiquen sus valores. De acuerdo a varios estudios realizados, en la mujer anciana la transferrina fue significativamente menor que en la mujer joven, debido a la alta concentración de hierro tisular que se encuentra en el anciano, por lo que no refleja la determinación de la transferrina su estado nutricional.

El mejor parámetro nutricional en cualquier grupo etario es la albúmina sérica. En estudios practicados en jóvenes y ancianos sanos, un valor sérico menor de 4 gr/dl fue excepcional, y no se sobreponían los grupos controles y los malnutridos. Todo esto es cierto, siempre y cuando no existan otras causas de pérdida protéica, y la función hepática esté normal (8).

En cuanto a la hemoglobina y el hematocrito estos parámetros no pueden ser utilizados en el anciano ya que en este grupo etario existe una anemia inherente a la edad, habiéndose encontrado en los diferentes estudios, que un 29,6% presentaban niveles de hemoglobina bajos y un 42% tenía niveles bajos de hematocrito.

La inmunocompetencia se determina usualmente en dos formas: la medición de la inmunidad tardía que se evidencia mediante las pruebas de sensibilidad retarda-

da (candida, parótida, estreptoquinasa y estreptodornasa, dinitroclorobenceno).

Estas pruebas de sensibilidad tardía han sido consideradas útiles por algunos autores como un índice pronóstico de riesgo para sepsis y mortalidad. En la revisión bibliográfica, así, como en trabajos propios, las pruebas cutáneas no han sido un buen marcador nutricional. Un trabajo demostrativo fue el de Sherman publicado en 1983 (9); en dicho estudio de 45 ancianos, se observó que las personas anérgicas no se diferenciaron del otro grupo en base a los demás parámetros nutricionales, y sólo el 25% de los sanos tenían una reacción positiva para dos ó más pruebas.

La otra prueba de inmunocompetencia es el **contaje total de linfocitos**. No es un buen marcador nutricional, pues en el anciano, puede haber depleción linfocitaria aún en ausencia de infección.

DEFICIENCIAS NUTRICIONALES MAS FRECUENTES EN EL ANCIANO

En estudios realizados en personas mayores de 65 años, se analizó la comida ingerida, confirmando que el envejecimiento resulta de una ingesta reducida de todos los nutrientes; lo que llamó la atención fue que había diferencias entre la ingesta de personas que residían en ancianatos y las que estaban en su domicilio. Las determinaciones vitamínicas en suero confirmaban estas diferencias y, por ejemplo, en los ancianos institucionalizados estaban disminuidos los niveles de niacina y vitamina B6, mientras que en los que estaban en sus domicilios había deficiencia de B12, folato, tiamina y ascorbato.

La deficiencia de tiamina puede causar encefalopatía de Wernicke, y también estados confusionales agudos en personas de edad que ingresan a hospitales con infecciones agudas. También han sido reportados estados demenciales agudos en ancianos con deficiencia en niacina y ácido fólico.

Todas estas observaciones destacan el estado nutricional marginal de muchas personas mayores, en las cuales esta condición limitrofe se convierte, bajo situaciones de stress, en una condición aguda.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES EN EL ANCIANO

Muchos países tienen tablas standard de los requerimientos que son suficientes para la mayor parte de la población, pero los conocimientos sobre las necesidades nutricionales están basados en poblaciones jóvenes, pero aún así, los cálculos se estiman por extrapolación, por ejemplo: la RDA tiene sólo dos grandes categorías etarias para los adultos a saber, de 23 a 50 años, y más de 50 años. Es obvio que éste último grupo, como lo hemos visto a lo largo de esta exposición, cubre un período de cam-

bios corporales continuos, de tal manera que la provisión de nutrientes después de los 50 años es sólo una aproximación grosera. A esto se agrega otro problema, que es el gran número de ellos que tiene, además, una enfermedad crónica, para lo cual no se han estimado los requerimientos.

En cuanto a los requerimientos nutricionales en el anciano, en general los requerimientos calórico-energéticos disminuyen un 20% entre los 20 y 74 años, y un 31% adicional entre los 75 y 99. Esta reducción está compuesta, en parte, por un descenso en el metabolismo energético basal y reducción de la masa muscular esquelética, pero la principal reducción en el gasto energético se debe a la importante disminución de la actividad física que ocurre con la edad. Dicha actividad física está aún más disminuida por la aparición de incapacidad en las personas mayores. Un estudio realizado por Stiedeman en Colorado demostró que los hombres ancianos ingerían 1720 Kcal. por día, y las mujeres 1330, lo cual constituye poco más que las necesidades energéticas basales (10).

En cuanto a las proteínas necesarias en la vejez, es un área de controversia. En general, la ingesta proteica cae paralelamente con la ingesta calórica en los ancianos. Los estudios de balance nitrogenado realizados en este grupo poblacional han demostrado que necesitan más proteínas que los jóvenes, a pesar de un ingreso calórico reducido, debido a que presentan una mayor incidencia de enfermedades en las cuales hay pérdida de proteínas que deben ser repuestas en la dieta diaria.

El otro grupo de requerimientos son las vitaminas, micronutrientes y electrolitos. Está demostrado que los requerimientos de hierro, calcio, vitamina C y vitamina D no son generalmente cubiertos en la dieta de los ancianos, y deben ser suplementados, mientras que el magnesio, fosfato y potasio no son requeridos en cantidades tan altas como en los jóvenes, porque en el anciano hay menos anabolismo, y estos iones actúan directamente en el metabolismo celular. Las necesidades de las otras vitaminas y micronutrientes parecen mantenerse iguales que en adulto joven, a pesar de que los requerimientos calóricos bajan.

La ingesta dietética de calcio no debe ser considerada sola, sino en relación con la de fósforo, porque se ha visto que una dieta rica en fosfatos favorece la osteoporosis. En cuanto al flúor, este elemento parece aumentar la masa ósea, pero no está claro si lo mismo sucede con la fuerza ósea, ya que algunas veces la mineralización se deteriora a medida que mejora la reabsorción (11).

Para concluir, es claro que muchas preguntas quedan sin responder acerca de los requerimientos nutricionales óptimos del anciano. Los datos en los cuales se basan las recomendaciones, actualmente son totalmente inadecuados, y deben ser expandidos, si estas preguntas quieren ser respondidas.

CUANDO DEBE DARSE SOPORTE NUTRICIONAL EN EL ANCIANO

El soporte nutricional consiste en una técnica de alimentación intravenosa y/o vía digestiva en enfermos que no pueden o no deben comer.

En las últimas décadas, debido a los avances y mejoras en todas las fases de la atención médica ha habido un aumento en la expectativa de vida; nuestros hospitales están ahora llenos de personas mayores con una amplia gama de enfermedades médicas y quirúrgicas, agudas o crónicas. Por otra parte, sabemos por trabajos propios y extrajeros que la desnutrición proteico-calórica es de alta prevalencia en los hospitales, y aún cuando sea secundaria a una enfermedad subyacente, frecuentemente se presenta como trastorno primario. En el anciano hay además la presencia de múltiples trastornos coexistentes, como son enfermedad cardíaca, renal, hepática, diabetes, etc., todas las cuales van a afectar la utilización de los nutrientes administrados, y muchas veces van a cohibir al médico de indicar soporte nutricional aún cuando este esté indicado, por miedo a sobrecarga líquida ó a dificultar el control de una diabetes; si a esto agregamos las anormalidades del sensorio que se ven muchas veces en estos pacientes, el médico puede inhibirse de correr el riesgo de nutrir estos enfermos (12).

A pesar de todas estas dificultades, es nuestro juicio y nuestra práctica que ellas deben ser resueltas y/u obviadas, para darle al paciente anciano y enfermo el soporte nutricional que requiera, con el objeto de disminuir la morbimortalidad que la malnutrición conlleva.

Nutrición parenteral:

a) en general, la respuesta clínica se ve a niveles de nitrógeno infundido más bajos que en los adultos jóvenes.

b) la tolerancia de volumen en los ancianos está limitada por una reserva cardíaca marginal, y una función renal limitrofe. Esto implica la necesidad de restringir el volumen, basándose en mayores concentraciones de lípidos y glucosa.

c) es imperativo el monitoreo sanguíneo de la tolerancia a la glucosa, y no confiar en la glucosuria, porque sabemos que la función renal está disminuida.

d) en pacientes que reciben digital y diuréticos, debe

prestarse particular atención al balance de potasio y magnesio.

Desde el punto de vista técnico, el acceso a través de catéter central es más riesgoso y difícil por las siguientes razones: pueden ser pacientes confusos y ansiosos, puede haber enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica lo cual predispone al riesgo de neumotórax. Las venas subclavias son tortuosas como consecuencia de los cambios degenerativos de sus paredes, lo cual hace más factible la lesión de estructuras vecinas.

Por las dificultades técnicas que pueden presentarse, 1) se debe sedar previamente a la cateterización de la vena, 2) debe asegurarse bien el catéter en la piel, 3) en pacientes de alto riesgo con indicaciones de Nutrición Parenteral prolongada utilizar la técnica de Broviac Hickman o tunelización del catéter.

Nutrición enteral: Es en nuestra experiencia y en la bibliografía revisada, la más recomendable a usar en los ancianos enfermos, sobre todo porque hoy en día se utilizan tubos nasogástricos delgados de 2,4 mm. que llegan hasta el yeyuno y son bien tolerados por estos enfermos, pudiéndose además extender esta terapia nutricional a la casa del paciente, mientras se recupera totalmente de su enfermedad aguda. Las dificultades en este tipo son el riesgo de aspiración debido a la presencia de trastornos neurológicos, tendencia a la atonía gástrica y otros. Cuando usamos la vía nasointestinal, obviamos esto con un catéter de Dobbhoff, el cual queda posicionado en el yeyuno. En caso de no ser posible esta vía, se recomienda la gastrotomía o la entefostomía, siempre y cuando haya un intestino funcionando. Demás está decir que deberán formularse preparaciones adecuadas para pacientes nefrópatas ó con hepatopatías.

Deben tomarse en cuenta las **consideraciones éticas** de la terapia nutricional sobre todo en un paciente anciano. Se debe considerar si un paciente está más allá del beneficio de una terapia nutricional ó cuando se debe omitir esta en un anciano moribundo. Es la familia quien va a preocuparse y acude al médico de atención primaria, representado por excelencia por el internista. Debe haber una cercana interacción entre él y la familia, y así establecer que a menos que haya metas terapéuticas definidas del proceso subyacente, no debe emprenderse una terapia nutricional agresiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- American College of Physicians Position Paper: Long term care of the elderly. Ann Intern Med. 1984; 100: 760-763.
- 2.- ROBINSON LA: Nutritional needs for the geriatric patient. In: Specialized nutrition support: The standard of care (postgraduate course). ASPEN 6th. Clinical Congress. San Francisco; 1982: 209-213.
- 3.- MUNRO, HN: Body composition and metabolic changes in the elderly: their relevance to nutrition of the elderly. In: Nutrition in the elderly patient (postgraduate course). ASPEN 6th. Clinical Congress. San Francisco; 1982: 1-16.
- 4.- EXTON-SMITH, AN: Nutritional status: diagnosis and prevention of malnutrition. In: Exton-Smith AN, Caird FI, ed: Metabolic and nutritional disorders in the elderly; 1980: 66-76.
- 5.- BERGSTROM, N: Psycho-socio-economic factors predisposing the elderly to nutrition deficiencies. In: op cit: 22-23.

- 6.- American Society for Clinical Nutrition, Inc. Report of the task force on the evidence relating six dietary factors to the nation's health. Am. J. Clin. Nutr. 1979; 32: 2621-2748.
 - 7.- MITCHELL CO, LIPSHITZ DA: Arm Length measurement as an alternative to height in nutritional assessment of the elderly. JPEN 1982; 6: 226-29.
 - 8.- LIPSHITZ, DA: Nutritional assessment of the elderly. In: Nutritional assessment throughout the lifecycle (postgraduate course). ASPEN 7th. Clinical Congress. Washington DC; 1983; 21-25.
 - 9.- SHERMAN, MN; LECHICH, A; BRICKNER, PW, et al: Nutritional Parameters in homebound persons of greatly advanced age. JPEN 1983; 7: 378-380.
 - 10.- STIEDEMANN, M; JANSEN, C; HARRILL, I: J. Am. Diet Assoc. 1978; 73: 132-139.
 - 11.- RIVLIN, RS: Nutrition ang aging: some unanswered questions. JAMA 1981; 71: 337-340.
 - 12.- MILLS, CB: Meeting nutritional requirements in the aged principles and practice. In: Nutrition in the elderly patient (postgraduate course). ASPEN 6th. Clinical Congress. San Francisco; 1982.
-

Medicina Interna, Educación Médica y Comunidad

Unidades de Medicina Interna

Dr. Carlos A. Moros Gherzi.

Tal como lo señalamos en la Ponencia del III Congreso Venezolano de Medicina Interna celebrado en Cumaná en marzo de 1984, titulada "Medicina Interna, Salud Pública y Universidad", (1) en los Estados Unidos de Norteamérica y Canadá se ha producido un fenómeno interesante en relación a la Medicina Interna Generalista, caracterizado por un incremento sustancial de los médicos que practican dicha especialidad. La situación es evidente en ambas naciones, sin embargo, de acuerdo a los estudios realizados existen diferencias en cuanto a las causas que la motivaron. Así, como bien lo señala Hollenberg, (2) profesor de la Universidad de Toronto, en Estados Unidos el proceso ha sido estimulado por la necesidad de proveer recursos humanos para la atención primaria y la organización de dichos servicios. En Canadá por otra razón, que se deriva del hecho de que no obstante la existencia de los Médicos de Familia se evidenció una brecha entre los servicios médicos ofrecidos por dichos profesionales por un lado y los correspondientes a los aportados por los Subespecialistas por el otro. Esa

brecha para Hollenberg se hizo particularmente notable en el cuidado que se puede prestar a un numeroso grupo de pacientes con enfermedades multisistémicas y afecciones crónicas. Ho Ping Kong y col. (3) consideran que a pesar de que en Canadá más del 40% de médicos se describen así mismos como Médicos Generales ó de Familia, el rol de los Médicos Internistas Generalistas ha tomado camino diferente. En efecto, Hollenberg y Langley (4) han hecho la predicción de que el mayor rol de los Internistas Generalistas será proveer servicios de consulta a los médicos que tienen en sus manos cuidados primarios y a las otras especialidades y participar en cuidados intensivos, especialmente en hospitales comunitarios.

En los países mencionados, se puede afirmar que han ocurrido así dos hechos fundamentales. Primero, el evidente incremento de los Internistas Generalistas como consecuencia de políticas estatales derivadas de la necesidad de médicos así formados para enfrentar los problemas de la atención de la salud y segundo, la reorganización de las estructuras existentes que incluyen las

agrupaciones médicas relacionadas con la docencia y la práctica de la Medicina Interna, el análisis y rediseño de las Residencias de Medicina Interna para adaptarlas a sus nuevas funciones, modificaciones de las políticas de Becas dándole prioridad en conjunto con otras especialidades básicas a la Medicina Interna Generalista, y la instauración de nuevos modelos de organización departamental para atender requerimientos docentes y asistenciales. En Estados Unidos se han creado Comisiones y se ha realizado estudios especiales que representan uno de los mayores esfuerzos para llegar a un análisis completo del ejercicio de la especialidad y sus características dentro del marco conceptual de la organización sanitaria federal.

Entre ellos cabe citar los de Tarlov y col. (5,6) Weil y col; (7) Schleiter; (8) Friedman y col., (9) Bogdonoff, (10) Lee y Le Roy, (11) Goroll y col., (12) varios documentos del Consejo Federal de la Medicina Interna, (13,14), Soffer y col. (15).

Como consecuencia de ese proceso, surgieron las Unidades de Medicina Interna que han sido consideradas como el cambio académico más importante en la organización de los Departamentos de Medicina (16). Su origen está relacionado con la necesidad de establecer una sección dentro de esos Departamentos de Medicina destinada a la atención ambulatoria a la práctica de cuidados primarios y a la docencia e investigación en estos aspectos, fundamentales en la adecuada formación de los Internistas Generalistas.

En realidad la deficiencia de esta experiencia educativa en el diseño curricular de las Residencias de Postgrado ha estado presente en los análisis que se han venido haciendo a través de los años, Wartman y col. (17) de la Universidad de Rhode Island consideran que los hospitales tradicionales afiliados a las universidades no han provisto los niveles óptimos de aprendizaje para el entrenamiento de Internistas en este tipo de atención médica. Las razones señaladas son: 1) El tiempo que se invierte por parte de los residentes en servicios ambulatorios es mínimo; 2) El tiempo que dedican los residentes a ejercer una prácti-

ca de cuidados primarios como ejercicio modelo de acción del Internista, es también mínimo y 3) El foco de interés en el entrenamiento se localiza así en los problemas de las subespecialidades.

Para los autores mencionados en la mayoría de las Residencias sólo el 10% ó menos del tiempo se invierte en servicios ambulatorios.

Barondess de la Universidad de Cornell y médico del New York Hospital (18) argumenta en igual forma al conceptuar que en realidad la mayoría de los pacientes vistos por el internista son ambulatorios con afecciones que usualmente pueden ser resueltas sin hospitalización, constituyendo así lo que él denomina el "mundo real" del Internista (por supuesto integrado ese trabajo con los otros que practica en los diversos niveles incluyendo el de Hospitalización e interconsulta).

Para 1979, el 77% de las Escuelas de Medicina con Hospitales de Atención Primaria de los Estados Unidos, poseían esas Unidades de Medicina Interna, hecho verdaderamente resaltante por cuanto sólo el 50% las tenían en 1970. Friedman (19), realizó en 1982 un estudio sobre sus funciones y los resultados obtenidos. Entre otros hechos interesantes de destacar derivado de dicho informe está lo relacionado con la manera como han surgido y evolucionado. Dos terceras partes de esas Unidades se

constituyeron a partir de 1975. El crecimiento más rápido ocurrió entre 1977 y 1979, tiempo en el cual se formaron el 45% de ellas.

Los Residentes de esas Unidades tienen la ocasión de ver como los señala Ho Ping Kong y col. (20) un amplio espectro de problemas médicos que van desde enfermedades agudas hasta enfermedades crónicas en pacientes ambulatorios. Trabajan de manera estrecha con Internistas Generalistas altamente motivados. Como resultados de su labor obtienen una mejor apreciación del cuidado médico continuo e integral y del papel del Internista en estos casos, rotan por tres meses en esas Unidades en el tercer y cuarto año de residencia y su trabajo es supervisado por los Jefes de la sección. Al final de dicha rotación los Residentes continúan con medio día de participación semanal en la unidad hasta el final de su Residencia. En ellas se provee también consulta a los pacientes hospitalizados.

Tiene por otra parte labores de investigación; se comportan como centros de investigación para el cuidado ambulatorio.

Hollenberg (21) considera que en un corto período se han hecho indispensables tanto para la labor asistencial como para la docente en los Departamentos de Medicina.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MOROS G., C.A.; CASTILLO, F.E.; WUANI, H.; MOROS G, J.; MONTES DE OCA, I.: "Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. Ediciones del Rectorado - U.C.V. - 1984.
- (2) HOLLENBERG, C.H.: The re-emerge of the general internist in the teaching Hospital. *Can. Med. Assoc. J.* 127: 809. 1982.
- (3) KONG H.H. et al.: General Internal Medicine reappears in the teaching Hospital. The experience of the Royal Victoria Hospital. *Can. Med. Assoc. J.* 127: 837. 1982.
- (4) HOLLENBERG, CH., LANGLEY, G.R.: The Canadian General Internist education and future Role.- *Can. Med. Assoc. J.* 118: 397. 1978.
- (5) TARLOV, A.R. et al: National Study of Internal Medicine: Manpower: IV. Residency and Fellowship Training 1977-1978. *Ann. Intern. Med.* 91: 295. 1979.
- (6) TARLOV, A.R. et al: National Study of Internal Medicine: III Subspecialty Fellowship Training, 1976-1977. *Ann. Intern. Med.* 91:287 1979.
- (7) WEIL, P.A. et al: National Study of Internal Medicine Manpower. II A Typology of Residency Programs in Internal Medicine. *Ann. Intern. Med.* 89:702. 1978.
- (8) SCHLEITER, M.K.: National Study of Internal Medicine Manpower: VII Residency and Fellowship Training 1976-1977 through 1980-1981 *Ann. Intern. Med.* 95:762. 1981.
- (9) FRIEDMAN, R.H. et al: General Internal Medicine Units in Academic Medical Center: Their Emergence and Functions *Ann. Intern. Med.* 96:233. 1982.
- (10) BOGDONOFF, MD.: The Internist and The Primary care. *Arch. Intern. Med.* 134:780. 1974.
- (11) LEE, P.R.: Internal Medicine Manpower: Trends in Training Programs and Policy Implications. *Ann. Intern. Med.* 90:249. 1979.
- (12) GOROLL, A.H. et al: Residency training in primary care Internal Medicine: report of an operational program. *Ann. Intern. Med.* 83:872. 1975.
- (13) Federate Council for Internal Medicine. Positions papers on the Internist and Primary care. *Bull. Am. Coll. Physicians* 17:10. 1976.
- (14) Federate Council for Internal Medicine. Federate Council for Internal Medicine Statement on manpower. *Ann. Intern. Med.* 90:108. 1976.
- (15) SOFFER, A. et al: *Internal Medicine, JAMA* 241:1303. 1979.
- (16) FRIEDMAN, R.H.: General Internal Medicine Units in Academic Medical Centers: Their Emergence and functions op. cit.
- (17) WARTMAN, S.A. et al: increasing the yield of primary care-oriented Practitioners from Residency Programs in Internal Medicine. *Rhode I. Med. J.* 63:483. 1980.
- (18) BARONDESS, J.A.: The training of the Internist. With some messages. *Arch. INTERN. Med.* 90:412. 1979.
- (19) FRIEDMAN, R.H.: General Internal Medicine Units in Academy Medical Centers: Their Emergence and Functions. Op. Cit.
- (20) KONG, H.H. et al: General Internal Medicine reappears in the Teaching Hospital - The experience of the Royal Victoria Hospital op. cit.
- (21) HOLLENBERG, C.H.: *The re-emergence of the General Internist in the Teaching Hospital. Op. cit.*

Reunión Anatomoclínica No. 1

Sociedad Venezolana de Medicina Interna Sábado 28 de Julio. 1984

**Discusión Clínica: Dr. Rafael Muci -
Mendoza (Hospital Vargas de Caracas y
Cátedra de Clínica Médica "B". Escuela
José María Vargas).**

Para el que analice esta historia clínica, no parece haber la menor duda de que lo que motivó el ingreso, y al fin llevó a la muerte a esta joven señora de 35 años; fue un "síndrome meníngeo a líquido turbio". Aunque su dolencia se inicia con fiebre, náuseas y vómitos, el síndrome mental orgánico que presentó, dominó en tal forma la escena, y fué lo suficientemente severo como para que la hayan etiquetado de sufrir una "psicosis aguda". Este cuadro le impidió relacionarse con sus médicos y aportar datos sobre su enfermedad, que fueron proporcionados por su marido.

La historia clínica que se nos presenta es lacónica y deficiente, muy pobre en la definición de detalles que podrían haber sido de capital importancia en el manejo de su problema. ¿Que tiempo hacía que residía entre nosotros?. De su vida pasada en Chile, donde la tuberculosis tiene elevada prevalencia, nada conocemos. Sus antecedentes patológicos están casi ausentes. ¿Cuál es la significación de "cuadro parecido al actual hace 6 meses"? ¿Se refiere con ello el historiador a los trastornos de conducta o a la sintomatología de "fiebre, náuseas y vómitos"? ¿Que sucedió en esa pausa de 6 meses? ¿Presentó síntomas meníngeos o de otro tipo durante ese período de tiempo? ¿Recibió entonces alguna forma de tratamiento?. Son incógnitas que la historia clínica no satisface.

De nuestro análisis podríamos resumir diciendo que se trató posiblemente de una meningitis recurrente y cuya evolución posterior la clasifica como crónica (45 días de duración), con síndrome mental orgánico predominante, placas blanquecinas en mucosa oral, adenomegalia retroauricular izquierda, sedimento urinario anormal, radiografía del tórax y PPD negativos, líquido "turbio" a presión elevada, hiperproteinorraquia, pleocitosis con población leucocitaria variable en tres muestras sucesivas (linfo

poli - mono), Hipoclorurorraquia en segunda y tercera muestras, e hipoglicorraquia final, "estéril" para bacterias y hongos y con Ziehl - Nielsen aislado negativo, que recibió medicación corticoesteroidea desde el inicio de su hospitalización, y que no respondió a diversos esquemas de tratamiento, llevando a la paciente a la muerte a través de una hipertensión endocraneana de creciente gravedad con síndrome de hernia cerebral descendente tentorial y probable sepsis.

Definimos una meningitis recurrente como aquella que se presenta en episodios sucesivos con alternancia de mejorías y recaídas. El cuadro presentado por la paciente seis meses antes, podría ubicarla en esta categoría. Las meningitis crónicas por su parte, son aquellas que se presentan en forma sub - aguda o crónica, con hiperproteinorraquia, pleocitosis predominantemente linfocítica e hipoglicorraquia, que no mejoran o progresan durante al menos cuatro semanas de observación (ELLNER JJ, BENNETT JE. "Chronic Meningitis" Medicine, 55:341. 1976).

Vamos a centrar el "problema principal" de discusión alrededor de una meningitis recurrente crónica alrededor de la cual gravitan una serie de "sub - problemas" o "problemas secundarios" que nos servirán de apoyo a nuestra discusión.

Al menos podríamos definir 8 sub-problemas:

- Sub-problema N°. 1.-** Síndrome mental orgánico.
- Sub-problema N°. 2.-** Placas blancas en la mucosa oral.
- Sub-problema N°. 3.-** Adenomegalia retroauricular izquierda con radiografía del cráneo normal.

Sub-problema N°. 4.- Sedimento urinario patológico: eritrocituria y leucocituria.

Sub-problema N°. 5.- Edema de papila incipiente en el ojo derecho y más tarde bilateral.

Sub-problema N°. 6.- Paresia de ambos motores oculares externos y más tarde oftalmoplegia interna con Babinsky bilateral final.

Sub-problema N°. 7.- L.C.R. "esteril", citológicamente evolutivo.

Sub-problema N°. 8.- Infiltrados pulmonares bibasales como acontecimiento terminal.

Sub-problema N°. 1.- SINDROME MENTAL ORGANICO.

"Psicosis aguda", "alucinaciones auditivas y visuales", "agitación", "desorientación" y "bradipsiquia" son términos todos expresados a lo largo de la historia clínica de la paciente.

El delirio y el comportamiento maniaco es doble de observar en cualquier tipo de meningitis bacteriana, siendo muy frecuente por ejemplo, en las **meningitis meningocócicas** donde el edema cerebral asociado es intenso. Entre los 24 síndromes neurológicos definidos con que puede presentarse la **meningitis tuberculosa**, se incluye una "forma encefalopática pura" que confunde por su sintomatología psiquiátrica.

Son de particular interés en nuestra paciente las alucinaciones visuales y auditivas.

Nuestro historiador fue de nuevo "ligero" en el tratamiento semiotécnico de este interesante síntoma, del cual, fuera de su simple mención, no existe descripción alguna de las mismas. Si bien es cierto que las alucinaciones visuales y auditivas pueden ser síntomas de delirio y estados tóxicos conjuntamente con la desorientación y confusión mental, no es menos cierto que pueden ocurrir en el contexto sintomatológico de las lesiones del **lóbulo temporal**. Clara evidencia clínica y experimental generalmente da soporte al concepto de que las **alucinaciones con forma** en problemas cerebrales están típicamente asociadas a lesiones **temporales o temporoparietales**. PENFIELD y sus asociados (1968) demostraron que la estimulación del córtex temporal en pacientes epilépticos daba origen a ilusiones de percepción, alucinaciones y automatismos. Los términos "psicomotor" y "convulsiones del lóbulo temporal" son usados como sinónimos para crisis que incluyen entre otras, ilusiones perceptuales, y alucinaciones que pueden ser auditivas, visuales, olfatorias o gustativas.

Las L.O.E. del lóbulo temporal -en segundo lugar después de los tumores frontales-, son los que más frecuentemente se acompañan de síntomas mentales que varían desde cambios vagos de la personalidad hasta francos trastornos del comportamiento tales como angustia, de-

presión, miedo, rabia, trastornos de la memoria, del aprendizaje y comprensión, actividad mental disminuida y apatía.

¿Tuvo nuestra paciente un **absceso del lóbulo temporal**? Entre las meningitis recurrentes se mencionan como causa predisponente a las **infecciones para-meningeas** que incluyen, entre otras, a las **mastoiditis**. Estas pueden llevar a la producción de un **absceso cerebral del lóbulo temporal** o cerebeloso o a **empiema subdural** por extensión de proceso a través de la tabla interna del hueso temporal. Los abscesos del lóbulo temporal se expresan por aumento de la presión intracraneal, ligero edema papilar, en ausencia de grandes síntomas o signos neurológicos. La campimetría por confrontación a la cabecera del paciente, aún con el paciente obnubilado, puede poner de manifiesto defectos homónimos superiores con enorme valor localizador. El EEG de nuestra paciente fue posiblemente difuso, sin localización, pero aún así, es posible que no pudiera ponerlo de manifiesto.

Sub-problema N°. 2.- PLACAS BLANQUECINAS EN LA MUCOSA ORAL.

Por la frecuencia con que se las observa en la práctica, más probablemente fueron debidas a una **candidiasis oral**. La *Cándida* sp. es un hongo saprofita dimorfo encontrado en las mucosas o tracto gastrointestinal. Aunque ordinariamente no es un organismo invasivo, bajo ciertas condiciones puede transformarse en patógeno para el huésped, a menudo con serios resultados o epílogo fatal. Entre los factores predisponentes se mencionan la terapia prolongada con corticoesteroides, poli-antibióticoterapia, radioterapia o tratamiento inmunosupresivo, uso prolongado de catéteres intra-venosos o vesicales, o de hiperalimentación. Está incluso, bien documentada, la presencia de candidemias transitorias asociadas al uso de catéteres intravenosos.

La **candidiasis diseminada** es una enfermedad fulminante y de difícil documentación. El sitio de la diseminación no es usualmente aparente aunque se sabe que la candidiasis intestinal precede frecuentemente a la infección diseminada. El hongo es capaz de atravesar la pared intestinal intacta. La endoscopia es el mejor método aisladamente considerado para diagnosticar la candidiasis esofágica. La candidiasis oral y la intestinal deben ser tratadas enérgicamente en los sujetos susceptibles a hacer la forma diseminada, mediante fungicidas orales o inclusive con anfotericina B a dosis bajas.

En una revisión sobre **meningitis por cándida**, DE VITA y cols. (Arch. Int. Med. 117: 527, 1966), incluyeron 26 casos con edades comprendidas entre un mes y 62 años, se encontró que en sólo dos pacientes, a diferencia de la mayoría de las series de candidiasis diseminada, presentaron una hemopatía maligna. Los restantes presentaron infecciones de diverso tipo (2 con otitis medias y tuberculosis, por ejemplo), raquitismo, alcoholismo y prematuridad. 19 pacientes habían recibido antibióticos, 6 este-

roides y uno inmunosupresores y el otro radioterapia. Las lesiones orales estuvieron presentes en 11 pacientes. Los hongos fueron vistos directamente en el LCR de 13 pacientes, y en 20 se obtuvo un cultivo positivo. Los abscesos cerebrales y más comúnmente las meningitis crónicas se cuentan entre sus secuelas. Las hidrocefalias y colecciones subdurales podían complicar el proceso. La respuesta al tratamiento fue usualmente buena.

¿Tuvo nuestra paciente una meningitis por cándida? La ausencia de la mayoría de los factores predisponentes mencionados estuvieron ausentes al inicio de su hospitalización; sin embargo, es innegable el hecho de que presentaba una candidiasis oral a la admisión, lo que podría hacer presumir alguna manipulación con antibióticos en los días previos. Creo que la posibilidad de su presencia en esta paciente no es descartable.

Sub-problema N°. 3.- ADENOMEGALIA RETROAURICULAR IZQUIERDA CON RADIOGRAFIA DEL CRANEO NORMAL.

Algunos de los elementos del examen clínico de esta paciente, podrían ser altamente reveladores, o inclusive constituirse en factores de confusión. Hacemos mención al sub-problema N°. 2.- y al que actualmente nos ocupa. La simple referencia a una "adenomegalia retroauricular izquierda" aislada en una historia tan exigua, impresiona. Sitio este poco frecuente para encontrar adenomegalias; más aún si partimos del hecho de que el observador no parecía ser muy cuidadoso en la búsqueda de elementos semiológicos importantes para la historia clínica e inclusive de su registro.

¿Era realmente una adenomegalia? Asumamos que ciertamente así fue. Las adenomegalias presentes en esa situación se presentan como drenajes en afecciones del cuero cabelludo -que la paciente no parecía tener-, o en enfermedades de las mastoides/oido medio -para lo cual tampoco hay elementos-. Se me hace irresistible elucubrar sobre esta última posibilidad, de haber sido pasada por alto por el explorador. La presencia de una **otitis o mastoiditis crónica supurada**, como ya se dijo, es un factor predisponente en **infecciones para-meningeas** y podría apoyar la posibilidad de un **absceso del lóbulo temporal izquierdo**. Desafortunadamente, una llamativa observación clínica es la tremenda prevalencia de lesiones del lóbulo temporal derecho en la génesis de alucinaciones visuales, y nuestra adenomegalia es izquierda. Mencionémosla como una probable posibilidad en el cuadro de la paciente.

Supongamos ahora por unos momentos que no se trataba de una adenomegalia. En ocasiones pueden encontrarse "**senos dérmicos**" abiertos en el hueso temporal (más frecuentemente occipitales). Cuando identificados, son ellos "marcadores" de tumores congénitos intracraneales. Dentro de esta categoría se incluyen a los **quistes dermoides y epidermoides**.

El tumor epidermoides está limitado por un epitelio es-

camoso estratificado; el **quiste dermoide** incluye además apéndices dérmicos como folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas. El quiste dermoide se asocia frecuentemente a un seno dérmico sobre el sitio del quiste que puede ser la puerta de entrada para una meningitis piógena. Aunque el tumor epidermoide es más frecuente en el ángulo cerebelopontino, en ocasiones puede originarse en la fosa media y embeberse en el lóbulo temporal. Una complicación de estos tumores es su ruptura y diseminación de la queratina descamada en el LCR produciendo una **meningitis endógena granulomatosa química**. Es ella una causa rara de meningitis recurrente y una provocativa, pero muy remota posibilidad para explicar el cuadro de nuestra paciente.

Ambas situaciones por su parte, son perfectamente compatibles con radiografías simples del cráneo "normales". ¡Nunca el médico debe pasivamente aceptar el frío relato del informe radiológico como una verdad... Hoy no nos queda otro camino por ausencia de los estudios!.

Sub-problema N°. 4.- SEDIMENTO URINARIO PATOLOGICO: ERITROCITURIA Y LEUCOCITURIA.

Es difícil evaluar un sedimento urinario patológico en una paciente agudamente enferma sobre la base de la presente historia. A este tipo de pacientes usualmente se les coloca un catéter vesical, de forma tal que la infección y/o trauma que este puede condicionar, son susceptibles de modificar el sedimento. Supongamos de nuevo que la orina fué recogida en ausencia de menstruación y antes de toda instrumentación.

La candidiasis diseminada produce microabscesos neutrófilos a diferencia de la reacción granulomatosa inducida por otros hongos. Los microabscesos miliares se presentan en el riñón -al igual que en la piel, pulmón y cerebro- con traducción en el sedimento urinario que puede ser similar a la descrita en esta paciente. Sin embargo, siendo el efecto más común de la candidemia metastásica la endoftalmitis, parece poco probable que los cambios en el sedimento puedan adscribirse a candidemia en ausencia de endoftalmitis. Si se sospecha candidiasis diseminada es mandatoria la evaluación repetida del fondo ocular en busca de áreas de coriorretinitis aguda que simulan grandes copos de algodón que se extienden hacia el vítreo produciendo su turbidez.

Por su parte, la existencia de una hematuria microscópica y piuria, en presencia de una orina "esteril" (cultivo negativo) debe siempre evocar en la mente del clínico la posibilidad de una **tuberculosis renal** y llevarle a practicar un PPD y un cultivo de BK en orina. El PPD en la paciente resultó negativo y no se hace mención a cultivo de BK en orina, sino a BK directo que resultó negativo.

Por último, la posibilidad de una pielonefritis como complicación de una sepsis puede ser igualmente compatible con ese examen de orina.

Sub-problema N°. 5.- EDEMA DE PAPILA INCIPIENTE EN EL OJO DERECHO Y MAS TARDE BILATERAL.

El edema cerebral agudo de una meningitis piógena, usualmente **no** produce papiledema. Su presencia más bien sugiere la coexistencia de un proceso supurativo intracraneal, independiente o complicado, tal como un absceso cerebral o un empiema subdural. En los abscesos del lóbulo temporal se dice que el papiledema es por lo general ligero, y se describe más acentuado del lado del absceso. En las meningitis tuberculosas el desarrollo de gran edema cerebral y hernia transtentorial presentan un problema particular, sin embargo, se dice que el papiledema es raro. Aunque muchos pacientes presentan hidrocefalia obstructiva y debían desarrollarlo, se aduce como posible explicación para su ausencia que el proceso inflamatorio oblitera los espacios periópticos subaracnoides impidiendo que se transmita hacia el origen del nervio el vector de presión.

En nuestra paciente la aparición y progresión del papiledema, habla en favor de un síndrome de hipertensión endocraneana que podría relacionarse con la presencia de una colección purulenta en el lóbulo temporal o por la deficiente reabsorción a través de las granulaciones de Pacchioni bloqueadas por el exudado. No se hace mención a ninguna evaluación, aunque fuera somera de la agudeza visual en esta paciente. Por tanto no es posible descartar la existencia de una neuritis óptica.

Sub-problema N°. 6.- PARESIA DE AMBOS MOTORES OCULARES EXTERNOS, Y MAS TARDE, OFTALMOPLEGIA INTERNA CON SIGNO DE BABINSKY BILATERAL FINAL.

El compromiso de pares craneales 3°, 4°, 6°, y 7°, se encuentra entre el 10 y 20% de los pacientes con meningitis bacteriana. En antiguas estadísticas de Uhthoff (1915) se menciona la parálisis motorocular en 18% de los casos de meningitis tuberculosa (parcial en 8% y ptosis en 10%), y paresia del 6°. nervio craneal en 12% de sus casos. Más recientemente, en estadísticas de ALVAREZ y McCABE (1984)* sobre 13 pacientes, y de MORON (1983)** sobre 17 pacientes, la parálisis oculomotora estuvo presente en sólo un caso en cada serie. Sin embargo, se dice que a medida que la sintomatología progresa, estas parálisis de pares craneales pueden aumentar de un 30 a 70%.

En nuestra paciente inicialmente se produjo una parálisis bilateral de motores oculares externos con sintomatología manifiesta de diplopia. Como es bien sabido, estas parálisis carecen de valor localizadorio. Desde su

emergencia en el surco bulbo-protuberancial, el 6°. nervio asciende verticalmente por el clivus o apófisis basilar del esfenoides donde perfora la dura. Buscando el seno cavernoso pasa por debajo del ligamento petro-clinoideo, que conjuntamente con la punta del peñasco, configura el canal de Dorello. Allí el 6°. nervio está adherido a las estructuras óseas y ligamentarias de vecindad. Cualquier condición supratentorial que aumente la presión intracraneal, creará un vector de presión de dirección caudal, hacia el foramen magnum. El tallo cerebral será desplazado hacia abajo, a lo largo del clivus, produciendo elongación y estrechamiento del 6°. nervio. Como es muy claro, representa un signo representativo de hipertensión endocraneana.

En las meningitis tuberculosas o micóticas, donde el exudado se deposita en la base cerebral rellenando las cisternas, puede ser responsable de la parálisis de nervios craneales, pero hasta donde el daño es mecánico-compresivo o de orden bioquímico, es materia de conjetura.

Y ya al final del curso evolutivo de su enfermedad, esta paciente desarrolla una dilatación pupilar con pobre respuesta fotomotora. El daño subtotal al mesencéfalo, como el producido por la hernia transtentorial, produce pupilas muy amplias (7 a 10mm.) presumiblemente debidas a parálisis parasimpática. Es posible también, que la misma hernia del uncus temporal, desplace y comprima los terceros nervios, cuyos ramos parasimpáticos a la pupila discurren superficialmente en ellos siendo en esta forma más vulnerable a la compresión.

La asociación de signos de compromiso de vías piramidales habla más aún en favor de la hernia transtentorial y compresión del tallo cerebral con producción de hemorragias mesencefálicas y pontinas. El estrechamiento de la fosa interpeduncular y el desplazamiento caudal de la protuberancia lleva a compresión vascular, principalmente arterial. Ello resulta en edema y muy a menudo necrobiosis de las células nerviosas, especialmente las de la base protuberancial. Al aumentar la hipoxia, las células de los vasos se hacen más permeables y necróticas, favoreciendo así la diapédesis eritrocitaria y la hemorragia del tallo al favor de la disminución de la resistencia tisular por el edema que favorece el crecimiento de la misma (LINDERBERG, 1955).

Sub-problema N°. 7.- LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO "ESTERIL", CITOLOGICAMENTE EVOLUTIVO.

En la medida en que los casos de tuberculosis han descendido en muchos países del mundo, su posibilidad no nace tan fácilmente en la mente del médico. Por otra parte, su espectro de presentación ha cambiado. La tuberculosis extrapulmonar representa una elevada proporción de todos los casos, y más de un 30% de pacientes con tuberculosis pulmonar se pueden presentar ante no

(*) Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston City and Other Hospitals. Medicine, 63: 25-55, 84.

(**) Tuberculosis extrapulmonar en el H. Vargas de Caracas. 1983. En proceso de publicación.

sotros con compromiso radiológico de otras áreas diferentes a los sitios usuales, lóbulos superiores y segmentos superiores de los lóbulos inferiores. Esta disminución en el "estado de alerta" con respecto a esta enfermedad aunado al cambio en el espectro de la misma, ha tenido serias implicaciones. Numerosos reportes han documentado los errores diagnósticos y terapéuticos que llevan al retardo del diagnóstico o a el inadecuado tratamiento de estos casos. Para remediar esta situación, se ha hecho un creciente esfuerzo por concientizar a los profesionales de la medicina sobre la "presencia perpétua" de la tuberculosis y sus variadas y complejas presentaciones, para aumentar el índice de sospecha de la enfermedad.

En nuestra paciente fue característico un LCR a presión elevada con un patrón celular variable pasando sucesivamente por linfocitosis, neutrofilia y monocitosis. Con respecto a la glucorraquia de nuestra paciente, es conveniente aclarar un punto. Se habla de hipoglucoorraquia cuando la relación glicemia/glucorraquia es menor del 40%. Quiere esto decir, que aún cuando la última glucorraquia reportada fue de 67mg%, si se toma en cuenta la elevación de la glicemia para ese momento, se verá que representa el 33% de la cifra en sangre. Esta hipoglucoorraquia obedece a diversos factores entre los cuales se mencionan, la inhibición de los mecanismos de transporte de glucosa en la membrana del capilar del SNC, al aumento de la utilización de glucosa (glucólisis) por el cerebro, y también por parte de las bacterias y células fagocitarias. La hipocloruorraquia (VN = 690-750) estuvo en el caso que nos ocupa, reducida en las dos últimas muestras a 540 y 608 mg%. Su presencia suele estar en relación con el bajo nivel del cloro presente en las hiponatremias que habitualmente acompañan a las meningitis.

La formula celular del LCR en sí, no suele ser diagnóstica de ninguna condición, incluida la meningitis tuberculosa. Otros tipos de meningitis crónicas pueden presentarse con patrón celular idéntico: meningitis por criptococo y las meningitis carcinomatosas. Tampoco debe eliminarse su posibilidad del diagnóstico diferencial si existe predominancia de polinucleares, ya que pueden hacer su aparición en algún momento de la fase aguda. En 3/13 casos de ALVAREZ (1984) existió una pleocitosis neutrófila mayor de 100 elementos.

En casos de meningitis TBC el líquido es usualmente opalescente y ligeramente xantocrómico y con tendencia a la formación de mallas de fibrina. Puede igualmente ser claro. En nuestra paciente fue "esteril" para piógenos en dos ocasiones sucesivas. Debe recordarse sin embargo, que los cultivos negativos son dos veces más frecuentes en pacientes bajo tratamiento antibiótico que en aquellos "virgenes". La positividad del cultivo para BK puede variar entre un 38 y 88% aumentando su positividad si se expone a elevadas concentraciones de CO₂.

Sólo se hace mención en la paciente a la realización de un sólo Ziehl-Nielsen negativo. La positividad de esta

prueba dependerá, por supuesto de la competencia de la persona que examine la lámina. Varias láminas deben ser coloreadas y revisadas y aún así su positividad es variable entre el 10 y 22%, y en la opinión de ALVAREZ (1984), el LCR dió una positividad del 67% siendo más frecuente en ganglios de tuberculosis miliar (80%), orina (80%) y biopsia peritoneales (75%).

Es de hacer notar la ausencia de una reacción de Weinberg para cisticercosis. El aumento progresivo de diversas formas de cisticercosis en nuestro medio, y las posibilidades de llegar a un diagnóstico correcto, aún en casos insospechados como la cisticercosis meníngea crónica, hacen mandatorio su realización en todos los laboratorios de nuestros hospitales.

La radiografía del tórax de ingreso fue informada como normal. La positividad de la misma puede variar entre el 50 y 73%. Igual puede decirse del PPD en nuestro caso. Fue practicado el 8 de diciembre, es decir, 6 días después de la iniciación de tratamiento cortico-esteroides. El test de tuberculina es útil, pero nunca diagnóstico. Su interpretación debe ser tamizada a la luz de otros elementos como vacuna BCG, enfermedades virales recientes, datos radiológicos y uso de esteroides adrenales. Debería ser de práctica muy precoz en todo paciente con meningitis aguda, subaguda o crónica antes de instaurar tratamiento esteroideo. La negatividad de esta cutirreacción ha sido descrita desde inexistente hasta tan elevada como en el 50% de los casos. Debe recordarse que los falsos negativos pueden categorizarse en 4 grupos: (1) Errores en la administración de la prueba; (2) Errores en la lectura de la prueba; (3) Factores relacionados con la sustancia en sí; y (4) Factores relacionados con el sujeto.

La meningitis TBC se origina como un resultado de la extensión directa, o de la activación de un foco caseoso latente en el SNC -tuberculoma- y no como resultado de una infección miliar: Foco de Rich (John Hopkins Bulletin 1933). En un 30% de los casos sin embargo, puede haber una coincidencia entre una TBC miliar y meníngea, estableciéndose así la potencial utilidad del cultivo y estudio histológico del hígado y médula ósea. Igualmente, en tuberculosis hematógenas la búsqueda cuidadosa de tubérculos de la coroides bajo dilatación pupilar, puede ser altamente orientador.

En la situación de una meningitis TBC las meninges se aprecian tapizadas de pequeños tubérculos, y la dura puede demostrar unos corpúsculos similares en su superficie interna. Puede o no estar presente un exudado grueso, verde y gelatinoso que a menudo se extiende a cada lado hacia la cisura de Silvio. En el área del exudado hay peligro de obliteración de vías de circulación del LCR con producción de hidrocefalia, e igualmente para el desarrollo de una endarteritis obliterativa que pueda ocasionar infartos cerebrales. Los vasos de cualquier tamaño pueden resultar afectados.

Para diagnosticar la meningitis TBC, el médico debe tener un elevado índice de sospecha. En mi análisis, yo fa-

vorezco este diagnóstico como una primera posibilidad, sin poder descartar o al menos mencionar algunas otras posibilidades secundarias.

Su procedencia, la falta de respuesta al tratamiento, debiendo mencionar los curiosos esquemas empleados e iniciados con Kanamicina y posteriormente con gentamicina y que se mantuvieron por cerca de 26 días, por la producción de severo edema cerebral y parálisis de nervios craneales.

Sub-problema N°. 8.- INFILTRADOS PULMONARES BIBASALES COMO ACONTECIMIENTO TERMINAL.

Diecisiete días antes de su muerte la paciente inicia el desarrollo de un cuadro respiratorio con crepitantes bibasales, tos y expectoración con evidencias de aparente insuficiencia respiratoria. Dos días más tarde entra en coma y fallece.

La anormalidad más sugestiva de tuberculosis pulmonar es un infiltrado multinodular con tendencia a la cavitación en uno o ambos lóbulos superiores del pulmón. Debido a la propensión de los tuberculosos a la diseminación por vía bronquial a otras partes del pulmón las áreas basales también pueden quedar comprometidas. Ocasionalmente en el anciano, las lesiones pueden limitarse a las bases.

La presencia en nuestra paciente de un infiltrado neumónico en ambas bases pulmonares y en el campo medio izquierdo 10 días antes de su muerte, acompañada posteriormente de disnea hacen probable la existencia de una neumonía bilateral, neumonía a múltiples focos, neumonía por aspiración y atelectasia como acontecimiento final. Nunca debe olvidarse la posibilidad tan frecuente de un tromboembolismo pulmonar por tratarse de una paciente que estuvo por largo tiempo encamada y que en una oportunidad presentó "flebitis" (química? infecciosa?) de las venas de los antebrazos.

Por desgracia, las radiografías del tórax no están a la mano para su análisis.

En conclusión, se nos hace muy difícil estar seguros qué forma de meningitis recurrente o crónica acabó con la vida de esta paciente, sin embargo nos pronunciamos por los siguiente:

Causa más probable: Meningitis tuberculosa.

Causas menos probables:

- (1) Meningitis micótica, criptococo.
- (2) Meningitis recurrente piógena: Foco supurativo en oído/mastoides izquierdo con absceso lóbulo temporal izquierdo.
- (3) Meningitis por candida.
- (4) Meningitis química por tumor epidermoide.

En relación a las causas inmediatas de la muerte:

- (1) Síndrome herniano transtentorial por cono de presión debido a hidrocefalia interna por bloqueo en la circulación de flujo del LCR. Lesiones vasculares secundarias en el tallo cerebral.
- (2) Estado séptico. Neumonía a focos múltiples. Insuficiencia respiratoria.
- (3) Posibilidad de tromboembolismo pulmonar como episodio final.

"MENINGITIS CRONICA"

Presentación subaguda o crónica con síntomas/signos meningeos y LCR con Pleocitosis Linfocítica e + / - Hipogluorraquia que no mejora o se agrava bajo tratamiento en cuatro semanas.

SINDROME DE MENINGITIS CRONICA -CAUSAS-

Fuente: RUBENSTEIN & FEDERMAN.

Sci. Medicine **VIII**: 16,1983.

PLEOCITOSIS LINFOCITICA.

*** CAUSAS BACTERIANAS:**

Actinomyces, Nocardia, Brucella, Sífilis, tuberculosis, leptospira.

*** CAUSAS MICOTICAS:**

Criptococo, cándida, coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis.

*** CAUSAS VIRALES:**

Coriomeningitis Linfocítica, parotiditis, enterovirus (pacientes con agammaglobulinemia).

*** CAUSAS PARASITARIAS:**

Cisticercosis, equinococosis, toxoplasmosis, triquinosis.

*** INFECCIONES PARA-MENINGEAS:**

Abscesos cerebrales, empiema subdural, absceso epidural, flebitis de senos intracraneales.

HIPERSENSIBILIDAD A MEDIOS DE CONTRASTE:

Mielografías.

*** TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS.**

Glioblastoma, Glioma, Disgerminoma cerebral, tumores epidermoides, craneofaringioma, meduloblastomas, sarcoma meningeo.

CAUSAS DE MENINGITIS RECURRENTE

Fuente: Rubenstein & Federman.

Sc. Medicine **VIII**: 14, 1983.

MENINGITIS ENDOGENAS QUIMICAS:

-Tumores:

Craneofaringiomas.

Quistes epidermoides.

POCO USUALES MENINGITIS RECURRENTES.

-Meningitis de Mollaret.

-Síndrome de Behcet.

-Hipersensibilidad por drogas:

Sulfonamidas

Ibuprofen

-Lupus eritematoso sistémico.

-Uveo-encefalitis (Síndrome de Vogt-Koyanagi, Síndrome de Harada).

"MENINGITIS RECURRENTE"

Episodios aislados y sucesivos con alternación de mejorías y recaídas en presencia o no de tratamiento.

SINDROME DE MENINGITIS CRONICA -CAUSAS-

Fuente: RUBENSTEIN & FEDERMAN.

Sci. Medicine **VIII**: 16, 1983.

PLEOCITOSIS LINFOCITICA.

* TUMORES CEREBRALES METASTASICOS.

Melanoma, estómago, seno, pulmón. Leucemias y Linfomas.

* MISCELANEOS.

Sarcoidosis, síndrome de Behcet, uveoencefalitis, meningitis

de Mollaret, hemosiderosis meníngea superficial, arteritis granulomatosa cerebral primaria, Lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Whipple, meningitis Linfocítica crónica de causa desconocida.

PLEOCITOSIS NEUTROFILA.

* CAUSAS BACTERIANAS.

Actinomicetes. Nocardia.

CAUSAS DE MENINGITIS RECURRENTE

Fuente: Rubenstein & Federman.

Sc. Medicine, **VIII**: 14, 1983.

MENINGITIS BACTERIANAS.

-DEFECTOS ANATOMICOS PREDISPONENTES:

*Congénitos: Mielomeningoceles, senos dérmicos.

*Traumáticos: Fracturas del cráneo: Lámina cribosa o pirámide petrosa.

*Postoperatorio: craneotomía, hipofisectomía, transesfenoidal.

*Tumoral: Invasión directa desde la silla turca.

*Síndrome de silla turca vacía.

-INFECCIONES PARA-MENINGEAS:

Mastoiditis, sinusitis, osteomielitis del cráneo.

-DEFECTOS INMUNOLOGICOS:

*Deficiencias inmunológicas congénitas o adquiridas (por ejemplo: mieloma múltiple).

*Estado asplénico: Esplenectomía o asplenia funcional (por ejemplo: Anemia células falciformes).

*Deficiencias en el sistema del complemento: C6, C7 ó C8).

Dr. Rafael MUCI-MENDOZA.

COMENTARIOS ANATOMOPATOLOGICOS

Dr. Jesús Enrique González Alfonzo. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Central de las Fuerzas Armadas "Dr. Carlos Arvelo" e Instituto Anatomopatológico de la Ciudad Universitaria.

Hallazgos de Autopsia:

1.- Leptomeningitis crónica tuberculosa craneoespinal, con vasculitis severa y múltiples infartos encefálicos anémicos y hemorrágicos recientes.

2.- Hemorragia subaracnoidea reciente en la convexidad del hemisferio derecho.

3.- Edema cerebral difuso, con surcos de compresión en ambos hipocampos y cerebelo-bulbar.

4.- Tuberculosis fibrocásica pulmonar con adherencias fibrosas pleurales bilaterales.

5.- Múltiples focos de diseminación tuberculosa hematogénica en cápsula de Glisson, riñones, útero, mesosalpinx y ovarios.

6.- Bronconeumonía aguda purulenta en ambos lóbulos inferiores y en el lóbulo medio del pulmón derecho.

7.- Traqueitis crónica inespecífica.

8.- Hiperemia pasiva visceral generalizada.

9.- Cistitis crónica inespecífica.

Otras modificaciones morfológicas, encontradas incidentalmente, fueron: degeneración quística de los plexos coroides, dilatación del estómago e intestinos por gases, cicatriz de laparatomía y ausencia de vesícula biliar y apéndice cecal.

El infiltrado inflamatorio leptomeníngeo, predominante en la región basal del encéfalo, era de tipo linfoplasmocitario, acompañado de moderada fibrosis de las leptomeninges y granulomas ocasionales constituidos por linfocitos, plasmocitos e histiocitos. La coloración de Fite-Faraco puso en evidencia bacilos ácido-alcohol resistentes en el exudado inflamatorio. La presencia de áreas de hemorragia subaracnoidea reciente es un hallazgo frecuente en las autopsias de pacientes sin antecedentes (traumatismos, hipertensión arterial) ni lesiones aparentes (traumáticas, aneurismas, malformaciones vasculares) que las expliquen. Como además suelen estar en áreas limítrofes de territorios vasculares, se atribuyen a fenómenos anóxicos terminales.

El edema cerebral difuso puede ser considerado como expresión de la llamada "Encefalopatía tuberculosa", de aparente etiopatogenia alérgica (3.7). Creemos que este edema fué agravado por anoxia debida a la bronconeumonía aguda purulenta que complicó la enfermedad principal durante los últimos días. Ese edema determinó la aparición de "hernias" cerebelo-bulbar y de ambos hipocampos, que comprimieron el tallo cerebral y a nuestro parecer precipitaron la muerte.

La distribución y características de las lesiones observadas y la demostración en ellas de bacilos ácido-alcohol resistentes, permiten establecer el diagnóstico de leptomeningitis tuberculosa crónica, craneo-espinal. La ausencia de células gigantes no es excepcional (2).

Cuando la evolución del cuadro ha sido algo prolongada (más de 4 a 6 semanas) como en este caso y particularmente en adultos, el exudado suele adoptar una forma crónica, con el aspecto antes descrito.

La afectación de las leptomeninges espinales puede ser primitiva, secundaria a una leptomeningitis craneal, como aparentemente ocurrió en el caso presente o ser desencadenada a partir de un foco vertebral. Wadia y Dastur encontraron 18 casos de leptomeningitis espinal secundaria a una leptomeningitis tuberculosa craneal, en 70 pacientes con meningitis espinales de diversas etiologías (9).

Los infartos recientes, en su mayoría pequeños (no mayores de 1 a 2 cms.) y de tipo "anémico" estaban localizados en la corteza y sustancia blanca cerebral y cerebelosa, cuerpos estriados y protuberancia anular. Algunos eran "hemorrágicos", lo cual no constituye un hallazgo frecuente en la leptomeningitis tuberculosa (3).

Los infartos en la leptomeningitis tuberculosa son debidos a la vasculitis, que en este caso fué muy pronunciada y caracterizada por infiltrados perivasculares o de todo el espesor de las paredes vasculares (panarteritis y flebitis), constituidos por linfocitos y plasmocitos y acompañados ocasionalmente por granulomas linfo-plasmohistiocitarios. Había además endoarteritis fibrosa obliterante y necrosis fibrinoide de la pared de algunas arterias meningeas de pequeño calibre.

Todas estas formas de vasculitis han sido descritas como componente frecuente e importante de la meningitis tuberculosa (2,4,5,6).

Vergara y colaboradores en Colombia (8) las observaron en todos sus 75 casos de autopsia. Nosotros la hemos encontrado en 21 de 28 autopsias de leptomeningitis tuberculosa provenientes del Hospital Universitario de Caracas practicadas entre Enero de 1970 y Diciembre de 1979.

Las lesiones isquémicas más recientes observadas en la protuberancia anular y sobre todo las de carácter hemorrágico, podrían ser atribuidas a la compresión del tallo por las hernias transtentoriales antes mencionadas (2). Pero aquellas bien establecidas y de carácter anémico deben ser interpretadas como debidas a la vasculitis. Precisamente, la localización protuberancial de los infartos es frecuente en estos casos (4).

Otro fenómeno importante asociado a la enfermedad que nos ocupa lo constituye la llamada "Reacción parenquimatosa de la zona limitrofe" (3). Esta corresponde a las alteraciones que se observan en el parénquima vecino a las leptomeninges o al epéndimo, cuando este se encuentra afectado por el proceso. Puede estar caracterizada por inflamación, necrosis, granulomas, o por una

astrocitosis, que en el material histológico de este caso fué evidente.

En este paciente no vimos hidrocefalo. Se observó una ependimitis moderada. En los plexos coroides apreciamos infiltrados focales linfoplasmocitarios. La degeneración quística de los mismos es un fenómeno involutivo sin relación con la enfermedad principal.

Las lesiones tuberculosas pulmonares no fueron observadas en el estudio radiológico practicado el día del ingreso de la paciente. Tampoco el patólogo autopsiante las describió durante el exámen macroscópico. Todo cuanto digamos en este sentido es especulativo, pero podría pensarse que el proceso bronconeumónico sobreañadido hizo difícil la identificación de tales lesiones a simple vista.

La hiperemia pasiva visceral generalizada constituye un hallazgo frecuente en las autopsias cualquiera que sea la causa de la muerte y parece corresponder a una falla de los mecanismos circulatorios que precede a la muerte.

Sólo nos resta tratar de dar respuesta a algunos de los interesantes planteamientos hechos por el Dr. Muci en su acertada discusión clínica.

1.- Con respecto al síndrome mental orgánico, se explica por las lesiones vasculares y parenquimatosas encefálicas descritas.

Es frecuente que las alteraciones mentales precedan a los signos meningeos en la leptomeningitis tuberculosa del adulto (9). No hay sustentación morfológica para atribuir el episodio "parecido al actual" que tuvo la paciente 6 meses antes a la misma enfermedad, pero tampoco se puede negar en forma absoluta.

2.- Por consideraciones para con los familiares, no se suelen incindir los tejidos de regiones muy visibles durante la autopsia, a menos que parezca imprescindible. Por ello no se extirpó el ganglio linfático retroauricular izquierdo. Como tampoco se encontraron lesiones otomastoideas, se podría pensar que se trataba de una hiperplasia reactiva residual, relacionada tal vez con algún proceso inflamatorio previo de las regiones drenadas por los ganglios de esa región.

3.- La explicación que da el Dr. Muci a las modificaciones del sedimento urinario están corroboradas por el hallazgo de una cistitis crónica inespecífica seguramente producida por el catéter. Las lesiones renales eran de carácter focal y muy pequeñas para atribuirles un papel en la génesis de tales modificaciones.

4.- Con respecto al papiledema, creemos que aún cuando no es frecuente en las leptomeningitis tuberculosas, por las razones que aduce el Dr. Muci, en el presente caso puede ser atribuido al edema cerebral importante que tenía la paciente y que hemos tratado de relacionar con el cuadro de la "Encefalopatía tuberculosa" antes mencionado y atribuido a fenómenos alérgicos. Estos fenómenos parecen responder a un antígeno bacteriano y a otro representado por componentes de la mielina del paciente (3,7).

5.- La parálisis de nervios craneales, tradicionalmente se atribuye a la compresión por el exudado y afecta principalmente a los pares craneales 3,4 y 6 (7). Lo que no parece estar dilucidado aún es la importancia relativa que tengan cada uno de los factores implicados, es decir: compresión mecánica y acción tóxica.

6.- Compartimos la opinión del Dr. Muci en relación con lo variable que pueden ser las características del líquido cefalorraquídeo en esta enfermedad. En nuestra autopsias hemos visto variaciones considerables en la constitución del exudado inflamatorio, según la evolución (fulminante, aguda, subaguda o crónica) del proceso. Es interesante mencionar que Udani y colaboradores han encontrado marcadas elevaciones de las proteínas (200 a 400 mg/oo) y de las células (hasta 1.000 por mm³) cuando existe compromiso de las leptomeninges espinales (7).

7.- El proceso bronconeumónico agudo sobreañadido, de tipo purulento podría haber sido iniciado por aspiración de material alimentario, sin embargo no encontramos evidencia de tal material en las preparaciones histológicas de los pulmones.

Finalmente y en apoyo a lo señalado por el Dr. Muci, recordemos que el cuadro clínico y anatomopatológico de la neurotuberculosis puede variar dentro de límites muy amplios y para diagnosticarla es necesario tenerla presente. La frecuencia de la tuberculosis ha disminuido considerablemente en los países con alto grado de desarrollo económico y técnico, pero en Asia, Africa y nuestro subcontinente sigue constituyendo un problema sanitario importante (3,6) y aún en aquellos países en los cuales han logrado grandes adelantos para erradicarla, se ha observado un aumento en la proporción de las formas extrapulmonares (1).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Alvarez, S. y McCabe, W.R. Extrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other Hospitals. *Medicine* 63: 25-53, 1984.
- 2.- Blackwood, W., Corsellis, J.A.N., McMenemey, W.H. *Greenfield's Neuropathology*. 3rd. Ed. Edward Arnold. London. 1976. pp. 123, 250.
- 3.- Dastur, D.K. y Lalitha, V.S. The many facets of neurotuberculosis: an epitome of Neuropathology, en H.M. Zimmerman, ed. *Progress in Neuropathology*. Vol. II. Grune & Stratton. New York, London. 1973.
- 4.- Olvera Rabiela, J.E., Rabiela Cervantes, M.T., Altamirano-Dimas, M. y colab. Alteraciones vasculares y parenquimatosas en 60 casos de leptomeningitis tuberculosa. *Patología (México)* 8: 257-276, 1970.
- 5.- Robert, L. y Piersantelli, N. Di alcuni recenti aspetti biologici ed anatomo-clinici della meningite tuberculare. *Pathologica* 68:39-50, 1976.
- 6.- Toro, G., Vergara, I., Sarabia-Gómez, J. y colab. Infecciones del Sistema Nervioso Central. Fondo Educativo Interamericano, S.A. Bogotá, México, Panamá, San Juan, Santiago, Sao Paulo, 1978.
- 7.- Udani, P.M., Parekh, U.C. y Dastur, D.K. Neurological and related syndromes in CNS tuberculosis. Clinical features and pathogenesis. *J. Neurol Sci.* 14: 341-357, 1971.
- 8.- Vergara, I., Saravia, J., Toro, G. y colab. La infección tuberculosa del Sistema Nervioso Central. Estudio de 165 casos y revisión del tema (1960-1974). *Acta Médica Colombiana*. 1: 33-53, 1976.
- 9.- Wadia, N.H. y Dastur, D.K. Spinal meningitides with radiculomyelopathy. Part 1. Clinical and radiological features. *J. Neurol Sci.* 8: 239-260, 1969.
- 10.- Walton, J.N. *Brain's diseases of the nervous system*. 8th ed. Oxford University Press. New York. Toronto. 1977. p. 419.

Experiencia con el Análisis Espectrométrico en Tiempo-Real de la Señal de Velocidad Circulatoria en el Diagnóstico No Invasivo de la Enfermedad Vascular Cerebral Extracraneal

**Dr. Alexis G. Bello A.
Dr. Klaus Meyer Delius
Dr. Víctor Reinaga V.**

...un diagnóstico precoz y preciso de la
enfermedad vascular cerebral extracraneal
podría eventualmente reducir la tercera
causa de mortalidad adulta...

INTRODUCCION

La enfermedad cerebro vascular representa en los momentos actuales la tercera causa de mortalidad adulta, en casi todos los países del globo terrestre, lo cual unido al hecho contundente de que aproximadamente el 40% de las personas víctimas de esta enfermedad, fallecen en el curso del primer mes y que por otra parte dos tercios de aquellas que logran sobrevivir permanecen con cierto grado de incapacidad permanente, hacen de esta entidad nosológica no solamente un verdadero problema de salud pública, sino que al mismo tiempo se ha transformado en un tema de especial interés e investigación en escala mundial (1,2).

Existe un grupo de enfermos de particular importancia, representado por aquellos que sufren de episodios recurrentes, intermitentes y transitorios de isquemia cerebral (IVCT), ya que el 36% de esos pacientes tienen un infarto cerebral en el curso de aproximadamente 7 años después de haber presentado el primer episodio de IVCT (3-17). Por otra parte, la mortalidad en este grupo de enfermos es de aproximadamente el 37%. En este sentido, los pacientes con IVCT pueden, mediante un diagnóstico precoz y preciso, ser tratados en forma adecuada antes de que presenten algunas de las complicaciones antes mencionadas.

Si bien en la práctica diaria un buen examen físico neurológico puede perfectamente bien orientar el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral, no obstante el diagnóstico que pueda conducir a un tratamiento racional de esos enfermos, se ha visto notablemente obstaculizado, por el hecho de que hasta hace relativamente muy pocos años no existían métodos "no invasivos" capaces de hacer un triaje adecuado en el grupo de pacientes sospechosos de ser portadores de enfermedad vascular cerebral; y por otra parte, los métodos invasivos convencionales tal como la angiografía carotídea, tienen los graves inconvenientes de ser relativamente riesgosos y costosos, e imposibles de ser utilizados para despistaje en grupos grandes de población, especialmente en los numerosos pacientes portadores de soplos "asintomáticos" a nivel del cuello (4).

Por esta razón desde hace varios años, numerosos científicos e investigadores han hecho un esfuerzo apoyados en el notable avance de la ingeniería biomédica, mucho de ella derivada de la era espacial, para tratar de desarrollar algunos métodos que permitan en la práctica diaria poder investigar a ese voluminoso grupo de pacientes, los cuales son candidatos a presentar un infarto cerebral fatal ó un grado importante de incapacidad física como consecuencia de la enfermedad vascular-cere-

bral. En este sentido, valdría la pena enumerar algunos de estos métodos desarrollados recientemente: la oftalmosonometría, la fotopletismografía supraorbitaria, la neumopectismografía ocular, la oculopletismografía, la fonangiografía carotídea, la ecosonografía bidimensional, el estudio con doppler, tanto de las carótidas como a nivel de la región periorbital, y más recientemente el análisis espectral de la señal de velocidad circulatoria (5).

Toda vez que la literatura "mundial" es extremadamente escasa, el objetivo del presente trabajo es el de señalar la experiencia inicial con 18 pacientes de un total de 64 a quienes se les practicó análisis espectral de la señal de velocidad circulatoria del sistema vascular cerebral extracraneal, y cuyos hallazgos fueron correlacionados con angiografía convencional y/o angiografía digital por subtracción.

MATERIAL Y METODOS

De un total de 64 enfermos en quienes se analizó la espectrometría de la señal de velocidad circulatoria extracraneal, se seleccionaron 18* pacientes; 9 del sexo femenino y 9 del sexo masculino, con edades comprendidas entre 30 y 78 años de edad, que consultaron por signos y síntomas sugestivos de posible enfermedad vascular cerebral extracraneal y fueron sometidos a estudio vascular no invasivo mediante análisis espectral de la señal de velocidad circulatoria.

Para ello se utilizó la unidad de análisis espectral de tiempo-real Medasonics SP25 (Fig. N°. 1), consistente en una unidad capaz de realizar una Transformación Rápida de Fourier en 256 puntos, sobre una onda continua ó sobre una señal pulsátil de doppler cada 5.5 milisegundos. Esta señal produce un registro en un video monitor de tipo "cascada" de toda la información contenida en el espectro de la señal doppler, e igualmente de el "tiempo" en el eje horizontal y de la "frecuencia" en el eje vertical.

Además, la unidad señala la escala de grises hasta 64 niveles, de acuerdo con el programa de microprocesador (Figs. N°. 2-A y 2-B). El flujo anterógrado y retrógrado es simultáneamente registrado en un rango de frecuencia que puede ser seleccionado entre 2.500 Hz. hasta 24.000 Hz., la unidad utilizada por nosotros (SP25) calcula automáticamente las diferencias entre la colocación del primero y segundo cursor. El examen de análisis espectral de la señal doppler fue realizado mediante la conexión de la unidad SP25 con un doppler bidireccional Medasonics, modelo D10 (Fig. N°. 1), con filtros de baja frecuencia y un control de selección para la frecuencia media. La sonda usada en conjunción con el modelo D10 fue del tipo bidireccional, marca Medasonics, modelo P92A. Para registro permanente se utilizó una cámara Polaroid PR29, incorporada a un monitor de 10 pulgadas

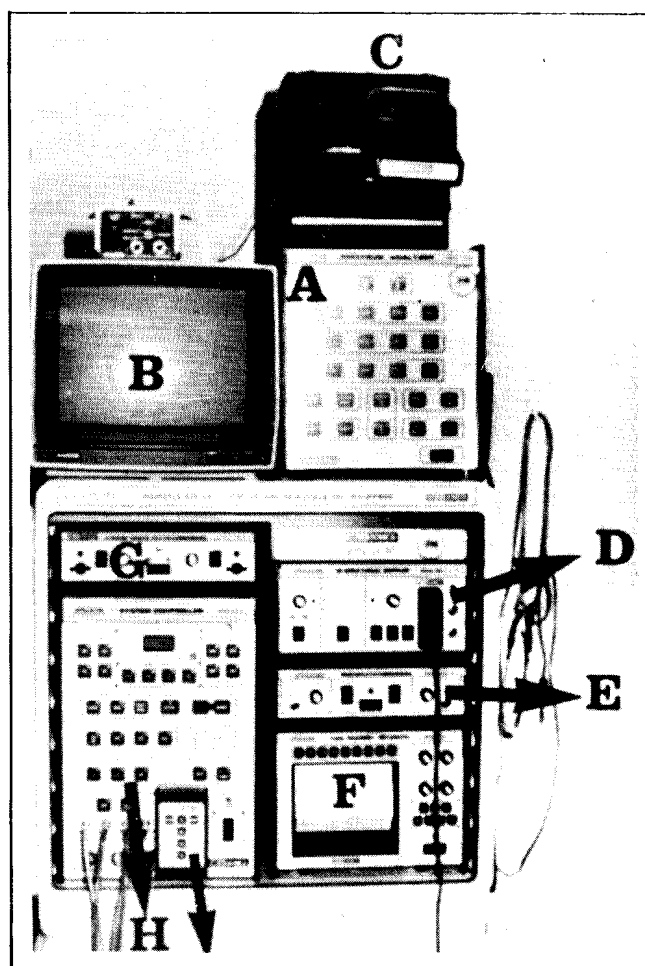


Figura No. 1. vista parcial del laboratorio con el sistema utilizado en nuestro trabajo, y el cual se compone de: A) Analizador espectral de la señal de velocidad circulatoria, Medasonics SP25. B) Monitor de Video (blanco y negro) de 13 pulgadas. C) Modelo de registro permanente PR29, con cámara Polaroid incorporada a monitor de 10 pulgadas. D) Instrumento doppler bidireccional D10 con sonda P92A de 8 mHz. E) Fotopletismógrafo PPG13. F) Registro de 2 canales R12B. G) Reopletismógrafo SGP16. H) Controlador del sistema VSC21. I) Control remoto.

(Fig. N°. 1). Todo el sistema SP25 está interconectado en la forma como puede apreciarse en la Fig. N° 3.

El análisis espectral de la señal doppler se hizo tanto desde el punto de vista cuantitativo (Tabla N°. 3), como cualitativo.

para la interpretación cualitativa y cuantitativa se tomaron en cuenta cuatro aspectos en orden de importancia:

- 1.- La frecuencia en función de la amplitud de la señal espectral y para lo cual, de acuerdo con otros autores (6), se estableció para la sonda usada por nosotros (8 mega Hertz) un valor inferior de 2.000 Hz., y un valor límite superior de 6.000 Hz. (Figura N°. 2-A y Tabla N°. 4).
- 2.- Ensanchamiento del complejo.
- 3.- El porcentaje de "ventana" contenido en la "envolvente" en términos de apreciación
- 1.- El porcentaje de flujo diastólico.

En todos los casos se hizo énfasis en realizar la explora-

* Fueron seleccionados únicamente aquellos en quienes se pudo hacer correlación angiográfica.-

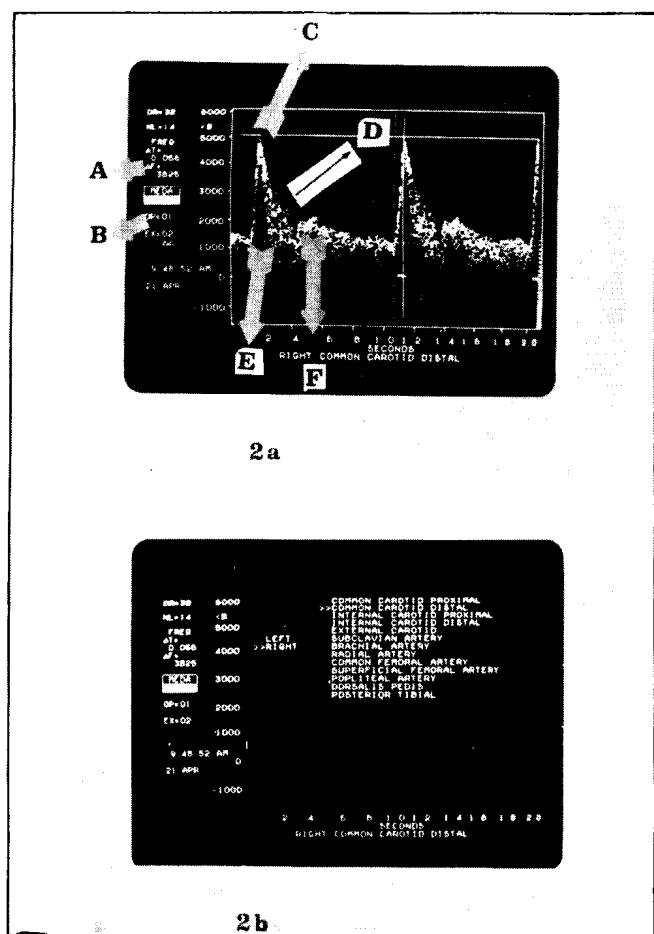


Figura 2—A. Vista del espectro de la señal doppler de una arteria carótida primitiva normal, tal como aparece en el monitor del sistema. A) Indicador de frecuencia máxima en Hz y duración en segundos. B) Identificación de operador, No. de examen, hora y fecha. C) Frecuencia sistólica pico. D) "Envoltorio" de la señal doppler. E) "Ventana" sistólica. F) Flujo diastólico.

Figura No. 2—B. Se aprecia el monitor del sistema en el mode de "menú" para seleccionar la arteria a examinar.

ción en la misma forma: con el paciente en decubito dorsal, la cabeza elevada aproximadamente 30 grados y rotada hacia el lado contrario de la región explorada.

Se utilizó gel acústico convencional sobre la piel del sitio examinado. El ángulo de la sonda fue de 45 grados y se colocó el doppler en modo direccional.

La exploración se comenzó por la carótida común y sucesivamente el bulbo carotídeo, la carótida externa y la carótida interna de ambos lados.

En todos los pacientes se hizo además una evaluación de la circulación supraorbitaria mediante el uso de un fotopletismógrafo, parte de la unidad de exploración vascular, modelo PPG13, para ello se utilizó un fotosensor TH77 (Fig. N°. 1) y cuyos trazados pueden observarse en la Figura N°. 4, correspondientes a dos de los pacientes de nuestra casuística.

14 pacientes fueron sometidos a estudio angiográfico convencional, dos enfermos fueron sometidos a estudio de radiografía digital por substracción y por último, dos pacientes fueron estudiados por ambos métodos. Un pa-

ciente a quien se le practicó endarteriectomía fue estudiado en el postoperatorio con análisis espectral.

Desde el punto de vista angiográfico, las lesiones fueron catalogadas como hemodinámicamente significativas cuando la obstrucción era mayor del 60%, mientras que aquellas con una obstrucción menor, con placas sensibles ó tortuosidad importante, fueron señaladas para este estudio como lesiones poco significativas. Los resultados, tanto desde el punto de vista cuantitativo como el análisis cualitativo del estudio espectral de la señal doppler, fueron posteriormente cotejados con el resultado del estudio angiográfico (Tablas 1,2,4,5 y 6).

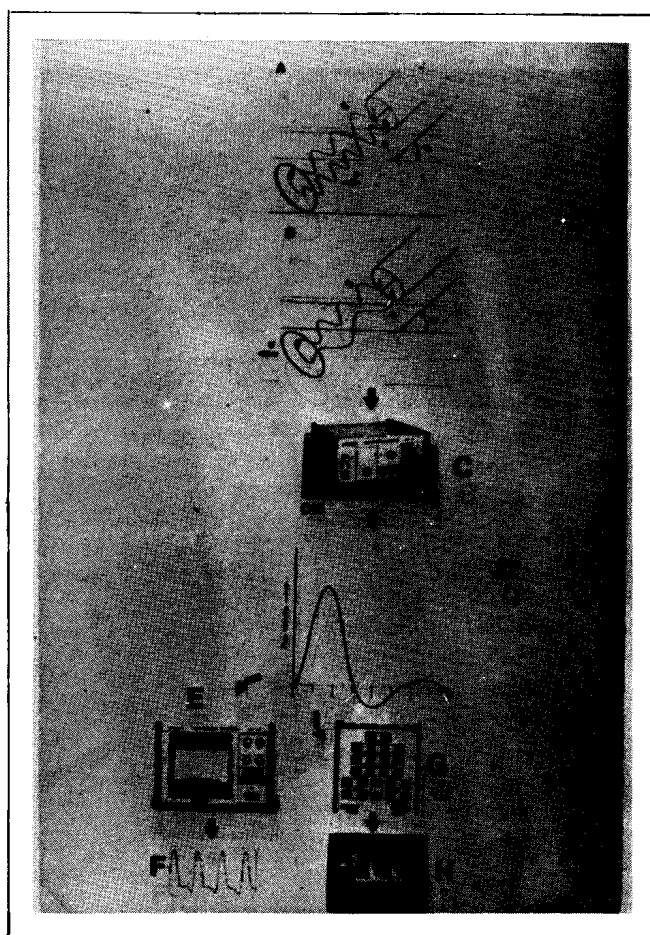


Figura No. 3. Representación esquemática del sistema para el análisis espectral de la señal de velocidad circulatoria. A) Haz ultrasónico del cristal emisor de la sonda P92A, la cual es reflejada por elementos formes de la sangre en movimiento. En el esquema, el desplazamiento es hacia la onda ultrasónica, la cual regresa y es recogida por el cristal receptor. Fe: frecuencia emitida. Fr: frecuencia recibida. U: desplazamiento. e: ángulo de incidencia. B) En el caso de que el desplazamiento sea alejándose de la sonda, la frecuencia recibida (Fr) será menor a la frecuencia emitida (Fe). C) El instrumento doppler D10 indica la oscilación del cristal emisor y analiza la frecuencia recibida, determinando la diferencia entre ambas frecuencias, lo cual es proporcional a la velocidad de flujo. D) El doppler D10 reduce la información mencionada en forma analógica, dando una curva característica de velocidad de flujo. E) Esta curva puede ser graficada sobre papel térmico con el registro R12B de 2 canales F. G) La señal analógica del instrumento doppler analiza mediante la transformación Fourier rápida (TFR) por el analizador espectral SP25, da la información sobre el espectro completa a la señal de velocidad que es representada en el monitor video H.

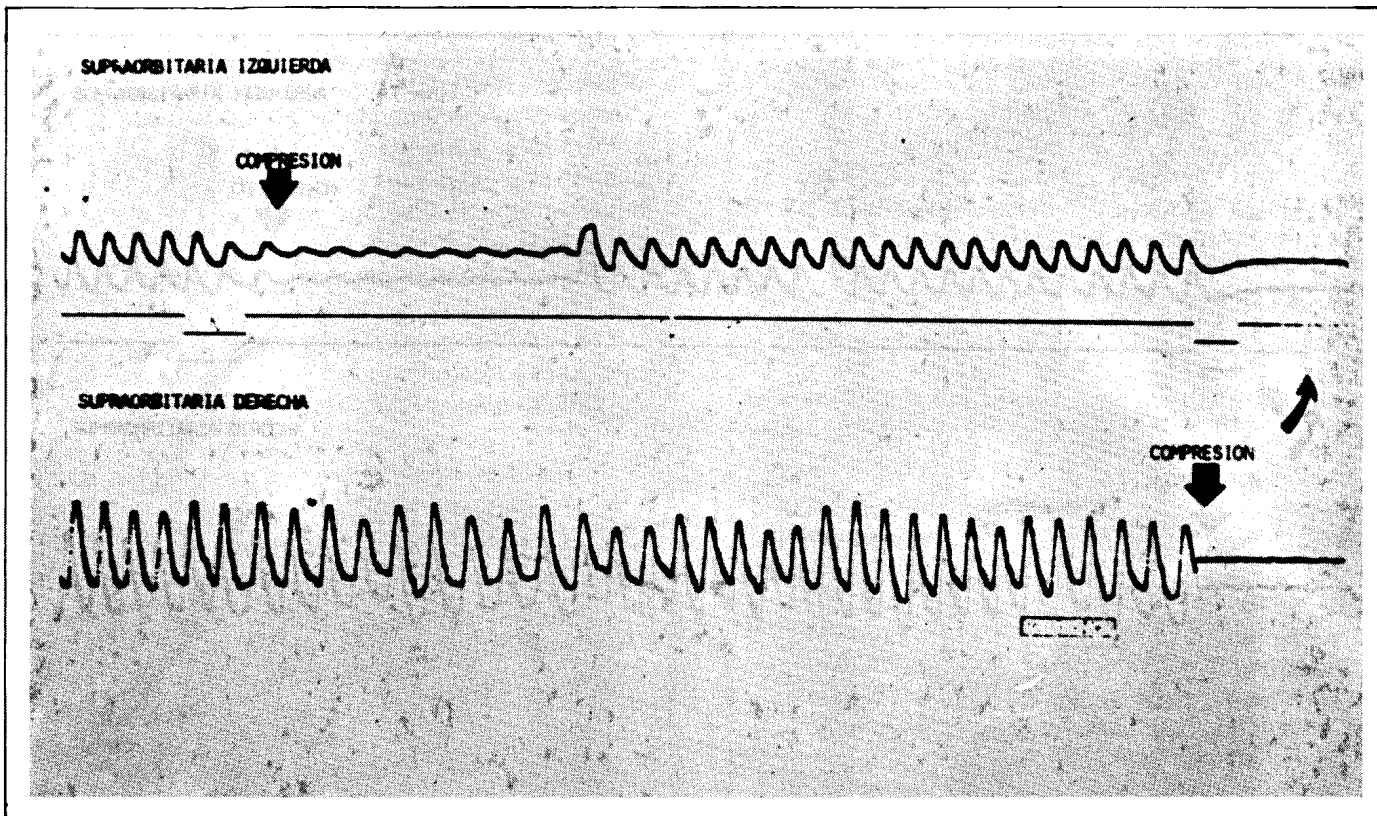
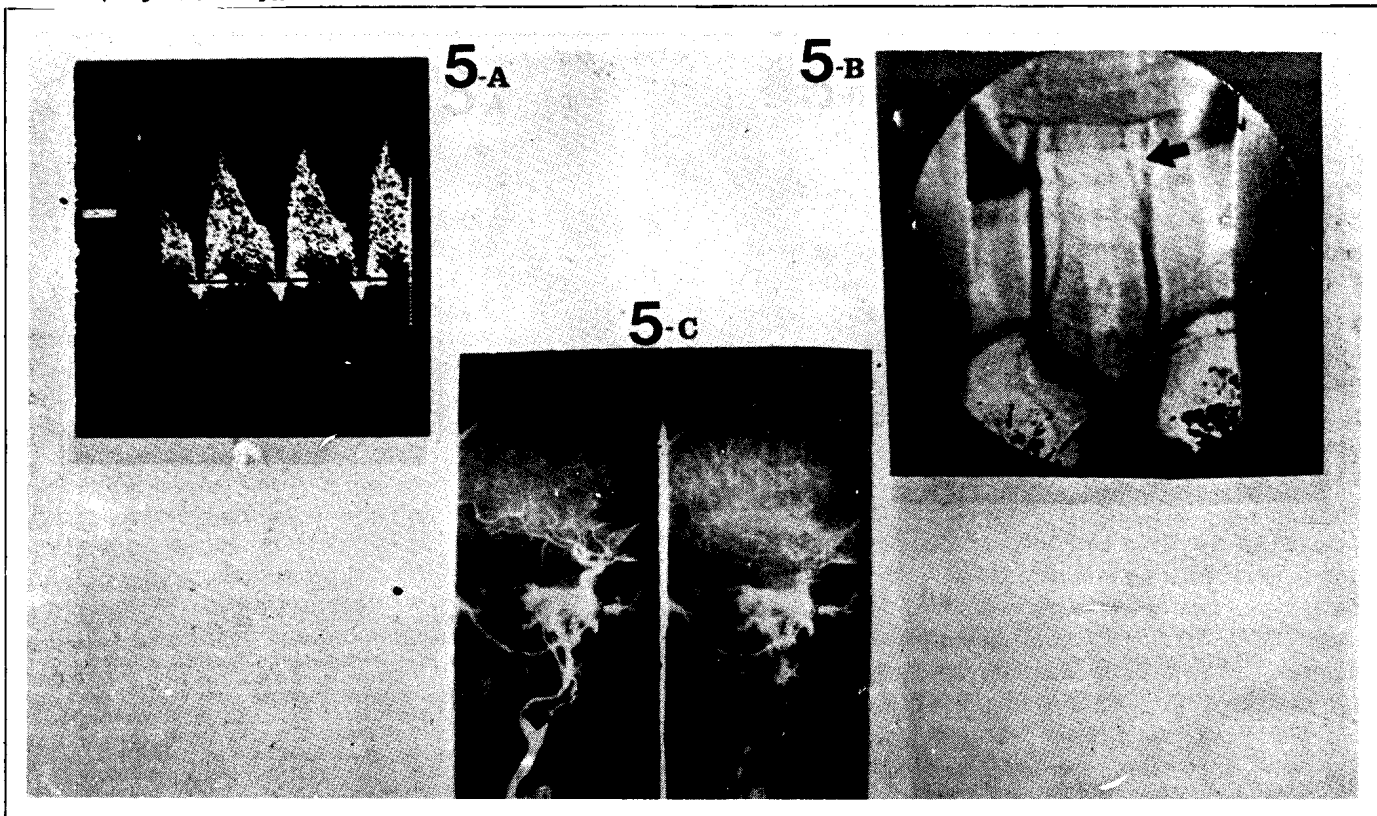


Figura No. 4. Registro de fotopletismografía supraorbitaria bilateral en un paciente con obstrucción subtotal de la carótida izquierda. Nótese la desaparición del pulso supraorbital izquierdo con la compresión de la carótida primitiva derecha, indicando circulación arterial izquierda a través del polígono de Willis.



Figuras No. 5—A—B—C: Análisis Espectral, Radiología Digital por sustracción y Angiografía selectiva en un paciente de 70 años de edad, portador de retinopatía en OI y soplo sistólico carotídeo ipsilateral. En la Figura A se aprecia aumento de la frecuencia a más de 6.000 Hz, ensanchamiento espectral y disminución de la "ventana" sistólica a nivel de la carótida interna izquierda. En la Figura B se aprecia un defecto de llenado a dicho nivel en la angiografía digital por sustracción. En la Figura C la arteriografía selectiva demuestra una estenosis del 70% a nivel de la carótida interna izquierda después de la bifurcación.

RESULTADOS

De los 18 pacientes estudiados mediante el análisis espectral de la señal de velocidad circulatoria, 15 de ellos fueron catalogados como patológicos en base a los criterios señalados anteriormente al describir los métodos empleados.

De ellos, 11 pacientes tenían alteraciones importantes en cuanto a la frecuencia espectral de la señal doppler, en la amplitud de la misma así como también en el ensanchamiento de los complejos y en las alteraciones de la "ventana".

Por otra parte, 4 de los pacientes catalogados como patológicos tenían lesiones desde el punto de vista de análisis espectral como "no significativas" desde el punto de vista hemodinámico (Tabla N°. 1). En el mismo sentido, el estudio de 3 enfermos fue catalogado como normal desde el punto de vista espectral, y estos resultados igualmente fueron corroborados por los procedimientos invasivos antes señalados (Tabla N°. 2).

ANALISIS ESPECTRAL VS ANGIOGRAFIA Y/O RADIOLOGIA DIGITAL POR SUBSTRACCION.		
N = 18		
Análisis Espectral Patológico	N = 15	Angiografía Patológica
Significativo	11	11
No Significativo	4	4

TABLA N°. 2		
ANALISIS ESPECTRAL VS ANGIOGRAFIA Y/O RADIOLOGIA DIGITAL POR SUBSTRACCION		
N = 18		
Análisis Espectral Normal	N = 3	Angiografía Normal
3	3	3

De los pacientes con lesiones obstructivas importantes, 3 presentaban todos los criterios mayores desde el punto de vista de análisis espectral para ser catalogados

como portadores de lesiones graves; es decir, esos 3 enfermos presentaban disminución del porcentaje de "ventana", ensanchamiento importante de la señal espectral y disminución igualmente importante de la frecuencia. Otros 4 pacientes también presentaron disminución del porcentaje de "ventana" y ensanchamiento de la señal espectral, pero con un aumento muy considerable de la frecuencia. Los últimos 4 enfermos dentro de este grupo no presentaron alteraciones significativas de la frecuencia sino, por el contrario, únicamente los otros dos criterios en relación con el porcentaje de "ventana" y el ensanchamiento. Es interesante señalar que de los 4 pacientes con lesiones poco significativas desde el punto de vista hemodinámico, corroborado por angiografía en uno de ellos únicamente existía una disminución importante del porcentaje de ventana y en los otros 3 no había alteraciones de la frecuencia (Tabla N°. 3). Los rangos de frecuencia y su correlación con los resultados angiográficos pueden ser observados en la Tabla N°. 4.

TABLA N°. 3	
ANALISIS ESPECTRAL PATOLOGICO: HALLAZGOS	
N = 15	
Significativo	N = 11
Disminución % de Ventana & Ensanchamiento del "Espectro" de la Señal Doppler	4
Disminución % de Ventana, Ensanchamiento de la Señal y Disminución de la Frecuencia	3
Disminución % de Ventana, Ensanchamiento y Aumento de la Frecuencia	4
No Significativo	N = 4
Disminución % de Ventana	1
Disminución % de Ventana & Ensanchamiento de la Señal Doppler	3

Como puede observarse en la Tabla N°. 5, los pacientes portadores de una obstrucción angiográfica mayor del 90% tuvieron una frecuencia espectral media de 1.880 Hz., mientras que aquellos pacientes, 6 en total, cuya obstrucción angiográfica era mayor del 60%, pero menor del 90%, la frecuencia media fue de 9.250, es decir, por encima de el límite superior de lo normal y lo cual se ha establecido para la sonda que se empleó en este estudio de 6.000 Hz. Igualmente resulta interesante señalar que

TABLA N°. 4

Correlación de la Frecuencia del Análisis Espectral de la Señal Doppler con la Angiografía Patológica

N = 18

Paciente	Frecuencia (Hz)	Angiografía
1	2.000	Patológica
2	7.000	Patológica
3	2.738	Normal
4	3.500	Normal
5	5.500	Patológica
6	6.500	Patológica *
7	3.000	Patológica *
8	1.200	Patológica
9	15.000	Patológica
10	3.000	Patológica *
11	2.800	Patológica
12	2.400	Patológica *
13	15.000	Patológica
14	1.950	Patológica
15	12.000	Patológica
16	4.500	Normal
17	20.000	Patológica
18	7.800	Patológica

* Hemodinámicamente no significativa.

TABLA N°. 5

Correlación del Análisis Espectral de la Señal Doppler con los Hallazgos Patológicos

N = 15

Patología	N°.	Análisis Espectral
Obstrucción 90%	5	Fc m: 1.880 Hz, disminución de la amplitud, ensanchamiento espectral y ausencia de ventana.
Obstrucción 60 y 90%	6	Fc m: 9.250 Hz, aumento de la amplitud, disminución de la ventana y ensanchamiento espectral.
Lesiones No Significativas (De 60% y/o Tortuosidad)	4	Fc m: 3.725, disminución de la ventana y ensanchamiento espectral.

los 4 pacientes catalogados como patológicos pero con lesiones angiográficas no significativas (menor de 60% y/o tortuosidad) la frecuencia espectral estuvo siempre dentro de límites normales, en este caso la frecuencia media para ese grupo de 4 pacientes fue de 3.725 Hz. La correlación entre los síntomas presentados por los pacientes incluidos en este estudio y los hallazgos, tanto del análisis espectral de la señal doppler como de los estudios angiográficos, pueden ser observados en la Tabla N°. 6. En este sentido, el motivo de consulta más frecuente de ese grupo de enfermos fue mareos (6 pacientes). En 5 de los 18 pacientes este síntoma fue la única manifestación clínica por la cual fueron referidos para estudio, y más importante todavía resulta el hecho de que esos 5 pacientes cuyo único síntoma fue el mareo, todos fueron patológicos tanto desde el punto de vista de análisis espectral como del punto de vista angiográfico. Los otros síntomas y signos, y sus respectivas correlaciones pueden ser observadas en la Tabla antes mencionada.

TABLA N°. 6

Correlación entre los Síntomas Presentados por los Pacientes y los Hallazgos tanto del Análisis Espectral de la Señal Doppler como de los Estudios Angiográficos

N = 18 Pacientes: 9 Masculinos - 9 Femeninos.
Edad Media: 61.3 Años (30/78).

CLINICA	N°.	AP	AEP	AN	AEN
Soplo Asintomático	1	1	1	0	0
Soplo Sintomático	3	3	3	0	0
Síncope	1	0	0	1	1
Retinopatía	1	1	1	0	0
IVCI	5	4	4	3	3
Paresia Trigémico	1	1	1	0	0
Mareos	6	5*	5*	1	1
Amaurosis	2	2	2	0	0
Disestesia	?	2	2	0	0
Convulsiones	1	0	0	1	1
Confusión	1	1	0	0	0
Disartria	1	1	1	0	0
ACV	1	1	1	0	0

AP: Angiografía Patológica.

AEP: Análisis Espectral Patológico.

AN: Angiografía Normal.

AEN: Análisis Espectral Normal.

IVCI: Insuficiencia Vascular Cerebral Intermitente.

ACV: Accidente Cerebro Vascular.

*. Síntoma único en 3 pacientes.

DISCUSION

Se estima que de los varios millones de personas que en el mundo sufren de accidentes cerebro-vasculares, por lo menos el 40% de ellos son portadores de lesiones perfectamente accesibles desde el punto de vista quirúrgico (2). Por lo tanto la detección temprana y apropiada de esta enfermedad, en forma tal que conduzca a un tratamiento racional y precoz de esas lesiones, tiene una gran importancia no solamente desde el punto de vista médico sino además económico (7). En este sentido, las técnicas diagnósticas no invasivas cada día asumen una mayor importancia en la evaluación de pacientes en quienes se sospecha enfermedad cerebro-vascular. Por otra parte, este tipo de estudio es sumamente útil para evaluar pacientes con soplos asintomáticos en la región cervical y en pacientes con síntomas atípicos. Además en los momentos actuales, el estudio carotídeo no invasivo resulta invaluable en la evaluación de pacientes de "alto riesgo" que van a ser sometidos a tratamiento de revascularización del miocardio ó de los miembros inferiores, así como también para el control de la evolución natural de la enfermedad cerebro-vascular (8,9,10).

En 1954 el detector de velocidad ultrasónico doppler usado por primera vez para estudiar la circulación carotídea (11), pero su aplicación clínica no fue reportada sino 13 años después (12). Posteriormente, el refinamiento de la instrumentación que utilizaba el principio de doppler, así como también la introducción de otras técnicas tales como la pletismografía, etc., aumentó el armamentarium disponible para hacer el triaje de esa enorme población susceptible de tener accidentes cerebro-vasculares. Sin embargo, existió una gran confusión, sobre todo por la falta de estudios prospectivos cuidadosamente controlados para comprender mejor la historia natural de la enfermedad carotídea extracraneal. De allí que durante varios años, y a pesar de la introducción de algunos de los métodos no invasivos ya mencionados, la arteriografía permaneció como el método más popular para definir la patología cerebro-vascular y para seleccionar los pacientes susceptibles de tratamientos quirúrgicos. Sin embargo, aún con la visualización biplana de ambas carótidas y de las arterias cerebrales, esta técnica provee únicamente información anatómica y a veces es incapaz de demostrar lesiones ulcerativas superficiales que con frecuencia son las fuentes de embolos cerebrales (13). Además esta técnica es con frecuencia dolorosa y relativamente costosa, requiere de hospitalización y además expone al paciente a un riesgo que, aún cuando es pequeño, existe la posibilidad de dejar al paciente con un déficit neurológico; por lo tanto, muchos médicos han sido renuentes a enviar sus pacientes para que les sea practicado angiogramas cerebrales, excepto en algunas situaciones muy bien definidas. Como consecuencia de esta actitud, con frecuencia se retrasa el diagnóstico y la terapéutica, y esto se ha transformado en un estímulo poderoso para el desarrollo de sistemas de estudio no in-

vasivos de la circulación extracraneal. Vale la pena mencionar que el impacto que ha tenido la introducción de la arteriografía computarizada por substracción, todavía permanece incierto en multitud de ocasiones y solamente debe tomarse como un estudio complementario a aquellos realizados en el laboratorio de exploración vascular, y no como un método competitivo (18).

Como ya lo mencionamos anteriormente, quizás el examen más sencillo de realizar es el análisis de las ondas de velocidad circulatoria mediante el uso de doppler con el uso de un equipo bidireccional standard equipado con una sonda de 8 ó 10 mHz. (7,8). En esta forma la carótida interna, externa y sus ramas pueden ser examinadas individualmente mediante un análisis cuantitativo de la señal audible. Un abordaje más complejo puede ser realizado mediante el examen analógico resultante del estudio de las mismas ondas (9).

El análisis espectral de la señal de velocidad circulatoria representa la aplicación más sofisticada de esta técnica (14,15,16). Para ello se usa el método de Transformación Rápida de Fourier y un haz ultrasónico de doppler. Ello no solamente permite el análisis de la frecuencia de la señal obtenida y del contorno del pulso, sino que además puede demostrar los cambios en la intensidad de las varias frecuencias presentes. El desarrollo de esta técnica, por una parte y los estudios recientes de numerosos investigadores (14,15,16), ha conducido a la introducción en el mercado en fecha relativamente muy reciente, de un método "no invasivo" cuya correlación con la exploración invasiva, tal como la angiografía ó la radiología digital por substracción, es casi absoluta cuando se realiza en condiciones perfectamente bien controladas tanto desde el punto de vista de la exploración per se, como de la interpretación cualitativa y cuantitativa. En este sentido, puede apreciarse que en nuestra serie todos los 15 pacientes en quienes el análisis espectral de la señal doppler demostró la presencia de patología a nivel de algunas de las arterias carotídeas, la misma fue corroborada por los métodos invasivos, y en la misma forma los 3 pacientes catalogados como normales desde el punto de vista de análisis espectral, no se demostró patología en los estudios angiográficos, lo cual demuestra la gran sensibilidad y especificidad de este método para la evaluación de lesiones vasculares extracraneales. Al estudiar los resultados obtenidos llama poderosamente la atención que el síntoma más frecuentemente observado en el grupo de 18 pacientes estudiados fue el de mareos, pero más que ello vale la pena resaltar el hecho de que 5 de los 6 pacientes que consultaron por mareos, tuvieron un análisis espectral patológico e igualmente un estudio angiográfico patológico. Esto contrasta con el hecho de que el paciente cuyo motivo de consulta fue síncope, no se encontró patología vascular cerebral extracraneal, ni tampoco en aquel enfermo cuyo motivo de exploración fue la presencia de convulsiones. Esto hace todavía más importante el método ya que de ser relativamente fácil de

interpretar y de realizar, permite hacer un triaje adecuado y rápido de el voluminoso grupo de pacientes que consulta por síntomas inespecíficos, poco sugestivos de enfermedad vascular-cerebral extracraneal. Quizás el mayor inconveniente de esta exploración reside en dos hechos: en primer lugar, se requiere de un buen entrenamiento por parte del explorador y, en segundo lugar, en los momentos actuales la instrumentación para realizarlo es extremadamente costosa, lo cual limita su aplicación en la práctica diaria. Sin embargo, pensamos que como todo método nuevo a corto ó mediano plazo, no solamente se hará aún más sofisticado, sino que probablemente las unidades serán mucho más económicas.

En conclusión, en los momentos actuales la introducción del análisis espectral de la señal doppler y su evaluación desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo, ha permitido hacer una evaluación no invasiva de la circulación cerebral extracraneal en los pacientes con síntomas y signos sugestivos de patología a ese nivel, con resultados que denotan una alta especificidad y sensibilidad.

RESUMEN

El 40% de los pacientes que fallecen como consecuencia de un ACV ó que quedan con secuelas importantes,

son susceptibles de ser tratados quirúrgicamente ó, en todo caso, instaurar medidas terapéuticas adecuadas cuando el diagnóstico preciso se realiza precozmente. De allí que los métodos no invasivos en la exploración de la circulación cerebral extracraneal cobran cada día más importancia, no solamente en los enfermos, sino también en la evaluación de los soplos asintomáticos de la región del cuello y en pacientes con síntomas atípicos.

El objeto del presente trabajo es presentar la experiencia de los autores en la evaluación de la circulación cerebral extracraneal, mediante un análisis espectral de la señal de velocidad circulatoria doppler y la fotopletiografía supraorbitaria. 68 pacientes fueron evaluados con los métodos descritos, en 18 de ellos se obtuvo la correlación con angiografía convencional y/o angiografía digital por substracción. Se encontró una sensibilidad y una especificidad mayor del 90% de ambos métodos para la detección de lesiones oclusivas de repercusión hemodinámica importantes ó poco significativas en todos los casos estudiados angiográficamente. Se concluye que ambos métodos son de utilidad para el estudio de pacientes con ACV previo, ACV en evolución, isquemia cerebral transitoria, soplos asintomáticos ó pacientes de alto riesgo que serán sometidos a cirugía mayor.-

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- AMERICAN Heart Association, Inc: Heart Facts. Dallas, 1982.
- 2.- FIELD W.S., NORTH R.R., HASS W.K., et al: Joint study of intracranial occlusion as a cause of stroke: Organization of study and surgery of patient population. J.A.M.A., 203:153, 1968.
- 3.- HABERMAN S., COPILDES R., CLIFFORD F.: Epidemiological aspects of stroke Progress in Stroke Research 1. Pitman Medical: 3, 1979.
- 4.- THILE B., STRANDNESS J.R.: Ultrasound Imaging in the detection of carotid disease. Practical Noninvasive Vascular Diagnosis. Year Book Medical Publishers: 239, 1982.
- 5.- RUTHERFORD R.B., et al: The use of velocity waveform analysis in the diagnosis of carotid artery occlusive disease. Surgery, 82:695, 1977.
- 6.- RITTIGERS S.E., et al: Real time spectral analysis and display of doppler signals. Proc. Ann. Conf. Eng. Med. Biol. 32:90, 1979.
- 7.- KEMPCZINSKY R.: Clinical application of noninvasive testing in cerebro-vascular arterial occlusive disease. Practical Noninvasive Vascular Diagnosis. Year Book Medical Publishers: 367, 1982.
- 8.- MECHOLDER H.: Evaluation of patients with cerebrovascular disease using the doppler ophthalmic test. Angiology, 6:374, 1975.
- 9.- BARNES R.W., et al: Doppler ultrasound and supraorbital photoplethysmography for noninvasive screening of carotid occlusive disease. The American Journal of Surgery, 134:183, 1977.
- 10.- BARNES R.W., RUSSEL H., et al: Doppler cerebrovascular examination: Improved results with refinements in technique. Stroke, 8:468, 1977.
- 11.- MIYAZAKI M., Katok: Measurement of cerebral blood flow by ultrasonic doppler technique-hemodynamic comparison of right and left carotid artery in patients with hemiplegia. Jpn. Circ. J. 29:383, 1954.
- 12.- GOLDBERG R.D.: Doppler physics and preliminary report of a test for carotid insufficiency, in Goldberg R.D., Saris L.V. (eds.): Ultrasonics in ophthalmology: Diagnostic and therapeutic applications. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 199, 1967.
- 13.- MADDISON F.E.: Interpretative pitfalls in arteriography, in Rutherford R.B. (ed.): Vascular Surgery W.B. Saunders, Co. Philadelphia, 275, 1977.
- 14.- BARNES R.W., et al: Audible interpretation of carotid doppler signals. Arch. Surg. 116:9, 1981.
- 15.- GASLING R.G., LEWIS R.R.: Carotid artery assesment and imaging by spectrally analysed doppler ultrasound, in Greenhalgh R.M., Rose F.C.: Progress in Stroke Research, Pitman Medical Publishing Co. Kent, 247, 1979.
- 16.- CARDULLO P.: An introduction to spectral analysis. Bruit, 6:43-45, 1982.
- 17.- MATSUMOTO N., WHISMANT J.P., KURLAD L.T., OKASAKI H.: Natural history of stroke in rochester, Minnesota, 1955-1959, an extension of a previous study. Stroke 4:20, 1973.
- 18.- TURNIPSEED W.D., SACKETT J.F., STROTHER C.M., et al: Computerized Arteriography of the cerebrovascular system. Arch. Surg. 116:470, 1981.
- 19.- BARNES R.W., BONE G.E., REINERTSON J., et al: Noninvasive ultrasonic carotid angiography: Prospective validation by contrast arteriography. Surgery. 80:328, 1976.

Hipertiroidismo y Cardiopatía Tirotoxa Estudio Clínico y Paraclínico de 58 pacientes

Dr. José Luis Cevallos G. *

y

Dr. Juan Dávila. **

INTRODUCCION

La asociación de hipertiroidismo e insuficiencia cardíaca fué establecida desde hace más de un siglo, cuando Parry en 1825 en Inglaterra la describió, casi cincuenta años antes que Graves señalara la entidad que lleva su nombre (1). No obstante desde el advenimiento de la tioraminas y más recientemente de los beta bloqueadores, a la terapéutica antihipertiroides, así como por las posibilidades de diagnóstico precoz del proceso, gracias a la alta sensibilidad y especificidad de las pruebas de laboratorio disponibles, muy rara vez se observa en los momentos actuales, los estados terminales de la historia natural de la enfermedad; en donde además de la caquexia, la miocardiopatía tirotóxica con todo su cortejo clínico es lo que denomina al cuadro clínico. Es tal vez por eso que en actualidad el clínico tiende por lo general a subdiagnosticar el grado de compromiso cardiovascular existente en el paciente hipertiroides, debido exclusivamente al hipertiroidismo, fuera del estado circulatorio hiperquinético que este determina (ECH), o por el contrario, se tarda en diagnosticar desde el punto de vista etiológico, como de origen tirotóxico una Miocardiopatía dilatada (MD), cuando la clínica clásica de hipertiroidismo está ausente, como en el llamado hipertiroidismo apático mas frecuentemente visto en el anciano (2).

Por otra parte, el concepto de cardiopatía hipertiroides o enfermedad tirocardíaca se debe a Levine y Sturgis (3), en referencia a hipertiroidismo con arritmia auricular, insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomegalia. Frente a conjeturas de si existen lesiones específicas en el miocardio, o si se trata de un mero síndrome, autores como Sandler y Wilson (4) la identifican como una verdadera entidad clínica. La New York Heart Association por su parte, en su Nomenclatura y Criterios en el Diagnóstico

de Enfermedad Cardiovascular establecen como criterio para Cardiopatía tiroidea: Evidencia de Hipertiroidismo asociado a insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular.

Por estas razones, nos abocamos al estudio clínico y paraclínico más detallado de las alteraciones cardiovasculares en pacientes hipertiroides no tratados, describiéndose a continuación los resultados obtenidos, así como una breve revisión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en este proceso.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 58 pacientes con hipertiroidismo no tratado, en los cuales se descartó patología cardiovascular preexistente; provenientes todos de la consulta de Tiroides de la Clínica de Endocrinología y Metabolismo, del Departamento de Medicina del Hospital Universitario de Caracas, 22 de los cuales se analizaron en forma retrospectiva, tomados de los archivos de la Clínica entre los años 1977 y 1982, y 36 prospectivamente, a cuyo efecto se elaboró un protocolo de trabajo a fin de registrar además de los datos de identificación del paciente, su enfermedad tiroidea actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, examen funcional y examen físico dirigido a la sintomatología y signología general propia del hipertiroidismo, y a la particular cardiovascular.

A este último grupo de pacientes, se les practicó sistemática e independientemente de que refirieran o presentaron clínica cardiovascular o no, estudio clínico detallado, radiológico, electro y ecocardiográfico (Modo M), en el Servicio de Cardiología del mismo Hospital. Por otra parte se practicaron determinaciones del Índice de Tiroxina libre Sérica (IT4L) (5) en el grupo retrospectivo, Tiroxina Libre Sérica* en el prospectivo y de Captación tiroidea de yodo 131 de 24 horas y Biopsia tiroidea por punción con aguja gruesa (6) en la mayor parte de los casos.

* Unidad de Endocrinología y Metabolismo.

** Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Caracas
Apartado 3007 - Caracas 1010 - A

* Juego de reactivos Amerlex, Amersham, Inglaterra.

El análisis estadístico se efectuó en parte de acuerdo con el método "t" de Student.

RESULTADOS

Para señalar como etiología única de la cardiopatía en los pacientes hipertiroideos estudiados, fué necesario descartar otras de índole diversa, previas o existentes; incluyendo antecedentes remotos tales como HA, DM, Lúes, Miocardiopatía Chagásica y muchas otras.

Salvo uno con Estenosis Mitral Pura (hallazgo Ecocardiográfico), creemos que todos los pacientes llenaron este requisito.

Se estudiaron 53 pacientes de sexo femenino y 5 de sexo masculino, entre 13 y 68 años de edad, con un promedio de 35, 1 años de edad, estando 38 de ellos comprendidos entre 30 y 49 años.

Los síntomas y signos generales mas frecuentes fueron: pérdida de peso y bocio: 100%, seguidos de ansiedad, temblor, insomnio, piel sudorosa y caliente, hiperreflexia osteotendinosa y exoftalmos en porcentajes decrecientes. (Tabla No. 1).

SINTOMAS	%	SIGNOS	%
Palpitaciones	100	Bocio	100
Pérdida de peso	100	Piel sudorosa cal.	91
Ansiedad	88	Hiperreflexia OT	56
Temblor	79	Exoftalmos	55
Insomnio	55	Alopecia	50
intol. al calor	43	Dismin. FM	46
Polifagia	39		
Molestias oculares	39		
Diarrea	33		
Astenia	29		

TABLA N°. 1: Signos y síntomas generales, encontrados en los pacientes hipertiroideos

Los síntomas cardiovasculares mas frecuentes fueron: Palpitaciones 100% y disnea 43%. Dolor anginoso fue sólo encontrado en un caso: 0,5%. las cifras tensionales arteriales encontradas de 133 ± 20 mm de Hg, fueron significativamente mas elevadas que las del grupo control eutiroides 107 ± 8 (P 0,001). La TA diastólica encontrada fué de 75 ± 12 , lo cual no difirió significativamente del grupo control: 71 ± 9 mm de Hg. La TA diferencial fué de 58 ± 15 en los hipertiroideos y 38 ± 10 en el grupo (P 0,001). La frecuencia cardiaca fué de 111 ± 18 vs. el valor normal de menos de 100 ppm (Tabla No 2).

En cuanto a los exámenes paraclínicos de función tiroidea, en el grupo retrospectivo (n:17), se encontró un Índice de Tiroxina Libre Sérica de $16,5 \pm 3,5$ ug/dl (VN: $5,2 - 11,5$) y en el grupo prospectivo (n:34), se encontró una Tiroxina Libre Sérica de $8,9 \pm 2,3$ ng/dl (VN: $0,9 - 2,0$) p 0,0001. La captación de I - 131 de 24 horas (n:51), fué de $69 \pm 15\%$ (VN: $15 - 40$), p 0,001.

El resultado hispatológico de la Biopsia tiroidea por punción dió un 84% (n:34) de enfermedad de Graves - Basedow y 7% (n:3) de enfermedad de Plummer y de Tiroiditis crónica hiperfuncionante ("Hashitoxicosis") (6).

El estudio radiológico de toráx en 44 pacientes evidenció cardiomegalia en el 25% (n:11). El estudio electrocardiográfico en 45 pacientes reveló Taquicardia sinusal en 64% (n:29), crecimiento ventricular izquierdo en 24% (n:11), trastornos difusos de la repolarización en 22% (n:16), fibrilación auricular en 9% (n:4) y trastornos de conducción en 9% (n:4). Crecimiento del ventrículo derecho y extrasístoles solo se vieron en dos pacientes respectivamente.

El estudio Ecocardiográfico realizado en 19 pacientes, fué normal en 28% (n:16) encontrándose prolapsos de la valvula mitral en 21% (n:4), y dilatación ventricular derecha e izquierda en 21% (n:4) respectivamente, discinesia en 9% (n:2) y derrame pericárdico solo en 5% (n:1).

Por último, agrupando todos los datos antes señalados a fin de determinar la existencia de entidades clínicas cardiovasculares, se encontraron 45 pacientes, (78%), con evidencias de EHC y 10 pacientes, 17% con MD, de los cuales, 29 sujetos (50%) tan sólo eran portadores de un cor sano.

En 16 pacientes se encontró crecimiento ventricular izquierdo, en 9 crecimiento ventricular derecho, en 6, pro-

SINTOMAS	%	SIGNOS		P
		Hipertiroidismo	Control	
-Palpitaciones	100	-TA. Mx.: 133 ± 20	117 ± 8	0,001
		-TA. Mn.: 75 ± 12	71 ± 9	ns
-Disnea	48	-TA Df.: 58 ± 15	38 ± 10	0,001
-Dolor anginoso	0,5	-Fr. Card.: 111 ± 18	100	0,0001

TABLA N°. 2. Signos y síntomas cardiovasculares encontrados en los pacientes hipertiroideos.

lapso de la válvula mitral en 9 insuficiencia cardíaca global, en 1 insuficiencia cardíaca izquierda, en 3 trastornos

de conducción, en 6 fibrilación auricular, en 5 extrasístoles y en 4 otras arritmias (Tabla No 3).

	C.S.	CVI	CVD	PVM	ICG	ICI	T.Cdc	Fib.A	ExS.	O.Ar
E. Circ. Hiperq. n:45 - 78%	28	7	-	2	-	-	3	1	2	-
Miocardiop. Dilat. n:10 - 17%	-	9	9	4	9	1	-	5	2	1
Otros n:3	1	-	-	-	-	-	-	-	1	3
Total n:58	29	16	9	6	9	1	3	6	5	4

TABLA N°. 3. Entidades clínicas cardiovasculares encontradas en el hipertiroidismo.

DISCUSION

El exceso de hormonas tiroideas, actúa sobre la función cardíaca a través de 1) efecto directo sobre el miocardio, incrementando el transporte de aminoácidos y carbohidratos a través de la membrana celular (7), alterando cuantitativa y cualitativamente la síntesis proteica actuando a nivel del núcleo (8) y disminuyendo la eficiencia en la utilización de los sustratos de alta energía (ATP) perdiéndose una gran parte de ella como calor (1).

2) Por acción sobre el sistema simpatoadrenal, sin incrementar el nivel plasmático de catecolaminas, sino a través del incremento de los receptores de membrana beta-adrenérgicos y disminución del número de los receptores alfa-adrenérgicos (9 y 10), aumentando en consecuencia el efecto catecolaminérgico sobre el aparato cardiovascular. 3) Por último actúan incrementando el consumo periférico de oxígeno por el aumento del metabolismo periférico y consecuentemente del flujo sanguíneo, además de la disminución de la resistencia vascular periférica, lo cual determina el aumento de la precarga y por otra parte, aumenta la postcarga por el efecto metabólico sobre el miocardio de la tirotoxicosis.

Todo esto contribuye a que los dos componentes de la contractilidad cardíaca: La fuerza con que el músculo cardíaco se contrae y la velocidad con que se sucede su acortamiento, se incrementen en el hipertiroidismo, debido a las alteraciones inducidas por las hormonas tiroideas, sobre la Ca^{++} AT Pasa del retículo sarcoplasmático, cuya actividad se incrementa, determinando a su vez incremento del Ca^{++} durante la diástole, con una mayor relajación diastólica y también una mayor fuerza de contracción durante el sístole. Igualmente se incrementa la NA-K-ATPasa del sarcolema y la fracción de alta actividad (V1) de la Miosina AT Pasa (8).

La expresión electrofisiopatológica de lo antes mencionado se traduce por un acortamiento del periodo refractario, una reducción del umbral eléctrico, un aumento de la repolarización diastólica, una disminución de la duración del potencial de acción y un acortamiento del tiempo de conducción aurículo-ventricular, todo lo cual conduce inicialmente a una taquicardia sinusal y luego a una fibri-

lación auricular, la cual se reporta hasta en un 15% de los casos, y menos frecuentemente a los bloqueos incompletos AV, Wolf-Parkinson-White y Bloqueo completo de la rama derecha del haz de His.

En este trabajo, se han agrupado las alteraciones cardiovasculares del hipertiroidismo como sigue: a) Estado Circulatorio Hiperquinético que se ha dado en llamar Puro (EHP), es decir sin alteración propiamente del músculo cardíaco o asociación con otras alteraciones, b) Estado Circulatorio Hiperquinético con crecimiento del ventrículo izquierdo (CVI), o aumento de la masa cardíaca, sin insuficiencia, c) Estado de Miocardiopatía Tirotóxica, cuando se producen las manifestaciones de insuficiencia cardíaca, izquierda o global (IC), d) Asociación con otros defectos, tales como Prolapso de la Válvula Mitral (PVM) (12), Miocardiopatía Obstructiva (11) y e) La presencia de arritmias, especialmente Fibrilación Auricular (FA), en cualquiera de las situaciones anteriores.

a) En el EHP, como antes mencionamos se considera que, la taquicardia, el pulso arterial amplio y céler y el tiempo de circulación acortado, es mediado principalmente por influencia beta-adrenérgica, mientras que el estado contráctil aumentado es un efecto directo de la tiroxina sobre el corazón (13). Recientes revisiones (1) dan como característicos, además de los arriba mencionados, los siguientes síntomas y signos: palpitaciones, disnea, fatiga extrema después de ejercicios pesados, ápex hiperquinético normal, primer ruido aumentado, soplo mesosistólico por aumento de flujo, el componente muscular del segundo ruido aumentando y un tercer ruido en la punta. Ocasionalmente el llamado rasguño (scratch) de Means-Lehrmann, descrito como un sonido sistólico por fricción de la pleura normal y la superficie pericardíaca, como resultado de la hiperquinesia cardíaca y la arteria pulmonar dilatada (14). También algunos autores mencionan el dolor anginoso como no infrecuente. El infarto en cambio, es inusual, Kotler cita una enferma de 30 años con infarto infero-lateral y arteriografía normal (15) y sugieren como explicación embolia o trombosis con lisis subsecuente, o en el caso de la angina, espasmo coro-

nario (15 y 16). En tales casos, recomiendan ser cuidadosos con el uso del propranolol, ya que la presión diastólica final puede estar significativamente elevada en el infarto y conducir a IC importante. Salvo el sonido de Means-Lehrmann, y el segundo ruido pulmonar aumentado, todos los otros signos estuvieron presentes en nuestro grupo con ECHP, si bien el tercer ruido sólo pudo detectarse en 10 de los 30 pacientes por probable omisión en el examen. En ninguno se observó dilatación de la arteria pulmonar. Mención aparte merece la disnea en esta etapa del corazón hipertiroideo, en ausencia de insuficiencia cardíaca; 13 de 30 de este grupo y 8 con CVI (por ECG y Rx de tórax) la presentaron. Forfar y col. han demostrado la significativa reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo cuando el paciente hipertiroideo es sometido a ejercicio. Este fenómeno, según los autores, es independiente de la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos, como lo evidencia la prueba con propranolol, y no representa alteración permanente de la fibra, pues desaparece con el retorno al estado eutiroides después del tratamiento. Este hallazgo puede explicar la intolerancia al ejercicio, comúnmente descrita en hipertiroideos (17).

b) En relación al ECH con CVI sin insuficiencia en 7 de nuestros pacientes, es digno de tomarse en cuenta. Nixon y col. demostraron por ECO aumento de la masa ventricular izquierda y su significativa reducción en 12 meses de tratamiento anti-tiroideo. Mencionan además la mayor sensibilidad del ECO frente al ECG y Rx, con una eficacia de sólo 30 y 50% en los casos precoces (18). En la mayoría de los pacientes nuestros no fue posible practicar ECO.

c) Diez pacientes de los 58 (15%), por presentar manifestaciones de IC congestiva (9 globales y 1 izquierda), fueron catalogados como portadores de Miocardiopatía Tirotóxica (MT), 4 de ellos con PVM asociada. Sandler y Wilson en 462 pacientes hipertiroideos, hallaron evidencia de alteración cardíaca en el 33% de ellos (4). De este tercio, en el 43% no había indicios de alguna otra forma de enfermedad cardíaca que explicará la fibrilación auricular, cardiomegalia o insuficiencia cardíaca congestiva. A la Miocardiopatía Tirotóxica actualmente se la ubica dentro de las llamadas dilatadas, en las cuales el grado de hipertrofia puede estar enmascarado por la dilatación (19). La IC es de elevado gasto cardíaco y en este sentido se parece a la miocardiopatía por deficiencia de tiamina (Beri-Beri). En el 75% de los hipertiroideos se ha encontrado deficiencia de esta vitamina, pero se desconoce su papel en la IC (19). La IC puede ser insidiosa en su aparición y casi invariablemente se acompaña de FA rápida (11). Sus manifestaciones pueden ser dominantes y enmascarar la tirotoxicosis (4). En nuestros pacientes el inicio de los síntomas se produjo a los 2,2 años promedio y la edad media estuvo en los 40 años, esto último está de acuerdo con otros observadores, quienes dicen que la IC es rara antes de esa edad (4). En cuanto a su asociación

con FA, la cual puede preceder y precipitar la IC, (4, 11), estuvo presente en este grupo en casi la mitad (5/9) de los casos. Las técnicas no invasivas como la determinación de intervalos sistólicos y la fracción de eyección puede poner en la pista de un diagnóstico temprano (20). El 20% de los pacientes estudiados por Sandler y Wilson fallecieron de IC en 1 a 7 años después de iniciado el tratamiento; el alivio completo se produjo en sólo el 40% y estaba directamente relacionado con la desaparición de la FA después de la terapia. En aquellos en quienes se produjo la reversión con Yodo radiactivo no hubo muertes y todos los pacientes con IC mejoraron. En aquellos donde persistió la FA, 20% falleció y la mejoría evidente de los signos fue menor.

d) En el grupo de 6 pacientes con PVM, la mitad cursó con ECH y la otra asociada a Miocardiopatía Tirotóxica con IC. No obstante, debemos señalar que esta cifra probablemente no refleja la verdadera situación, pues ella corresponde al grupo de pacientes en quienes se practicó estudio cardiovascular prospectivo. El diagnóstico se estableció por clínica en 2 casos y los 4 restantes tuvieron comprobación por ECO. la asociación de PVM con Hipertiroidismo parece ser más bien alta, a juzgar por estudios recientes que informan de una frecuencia de 43% en tirotoxicosis, frente a un 18% del grupo control (12). la explicación de los posibles vinculantes no corresponden a esta revisión, pero si es relevante mencionar las significativas elevaciones de catecolaminas, especialmente nor - epinefrina, en pacientes con PVM, (21) y la posible influencia de factores genéticos e inmunológicos en la génesis de la PVM. La presencia de esta anomalía en el paciente hipertiroideo tiene implicaciones clínicas y su identificación se hace necesaria para el manejo con anti-bióticos profilácticos, en procedimientos quirúrgicos y dentarios y el tratamiento permanente con bloqueadores beta en el paciente una vez eutiroides (12).

e) Del total de pacientes estudiados (58), 15 presentaron arritmias, de los cuales 6 consistían en FA, siendo más frecuente en aquellos con Miocardiopatía e IC (5/9). El porcentaje de FA hallado por nosotros se acerca al de otros autores, del orden de un 15% (22). La FA crónica puede jugar un papel importante en la producción de IC (19). No hubo comprobación de este hecho en nuestro estudio, pero si hay que destacar la alta asociación observada. Con el retorno al estado eutiroides, generalmente ocurre la reversión a ritmo sinusal (1), lo cual significa que el tratamiento de este tipo de FA, al menos en los jóvenes, es el antitiroideo, aunque en los adultos viejos puede ser necesaria la cardioversión eléctrica (11).

En síntesis se encontraron evidencias de ECH en 78% (n:45) de los casos y de MD en 17% (n:10), constatándose la existencia de un cor sano, sólo en 52% (n:29) de los casos.

Se concluye que en todo hipertiroideo debe estudiarse exhaustivamente al aparato cardiovascular pues en nuestra serie, hasta un 48% presentaba evidencias de

compromiso cardiovascular, atribuibles tan solo al hipertiroidismo per se.

RESUMEN

A fin de tratar de establecer y evaluar las alteraciones fisiopatológicas y las correspondientes manifestaciones clínicas, radiológicas hemodinámicas, electro y ecocardiográficas propias de un Estado circulatorio Hiperquinético (ECH) y/o de la Miocardiopatía Dilatada (MD) causados por el Hipertiroidismo, se estudiaron 58 pacientes con esta entidad, 5 hombres y 53 mujeres con edades comprendidas entre 13 y 68 años, Evidenciándose: Bocio, pérdida de peso y palpitaciones en el 100% de la muestra, disminución de la fuerza muscular, disnea y exoftalmos en el 46 al 55%; cifras elevadas de Tiroxina Libre (T4L) ó del Índice de Tiroxina Libre (IT4L), y Captación tiroidea de I - 131 de 24 horas de $69 \pm 15\%$. Diagnos-

ticándose enfermedad de Graves en el 84%, Tiroiditis crónica en 7% y Enfermedad de Plummer en el 7%, mediante biopsias por punción con aguja gruesa. Se encontró cardiomegalia en la Rx de Tórax en un 25% y al ECG 64% tenían taquicardia sinusal, 24% HVI, 9% fibrilación auricular, 6% trastornos de conducción y 22% trastornos difusos de repolarización ventricular. Al Ecocardiograma (MM) se encontraron 21% con prolapso de la válvula mitral, 21% con dilatación ventricular derecha y 21% con dilatación ventricular izquierda, 9% de discinesias, 5% de derrame pericárdico y 28% normales. En síntesis se encontraron evidencias de ECH en 78% (n:45) de los casos y de MD en 17% (n:10), constatándose la existencia de un cor sano, sólo en 52% (n:29) de los casos.

Se concluye que en todo hipertiroidismo debe estudiarse exhaustivamente el aparato cardiovascular pues en nuestra serie, hasta un 48% presentaba evidencias de compromiso cardiovascular, atribuibles tan solo al hipertiroidismo per se.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- DILLMAN, Wolf. Thyroid hormones and heart. Thyroid today Edit. J.H. Oppenheimer, 1983, 2, N°. 2.
- 2.- THOMAS FB., MAZFERRI, SKILMAN TG., Ann Int. Med. 1970, 72:679. Apathetic Thyrotoxicosis: A distinctive clinical and Laboratory Entity.
- 3.- LEVINE SA, STURGIS CC. Hypertiriodism masked as heart disease. Boston Medical and Surgical J. 1974: 190:233.
- 4.- SANDLER G, WILSON GM. The nature and prognosis of heart disease thyrotoxicosis Quarterly J. Med. 1959, 28:347.
- 5.- ASHKAR FS, BERJIAN AA. Use of normalized serum Thyroxine (T4N). New approach to thyroid Hormone Measurement. JAMA 1973, 221:1483.
- 6.- CEVALLOS JL, EICHELBAUM E, AYALA LA, COLMENARES G, PALACIOS LE, HAIECK P, CAMEJO M, PAOLILLO M, UROSA C, RIVERO A y BLANCO MC. Thyroid Needle Biopsy, Clinical-Pathological in 853 cases. Tiroides 82, Editado por Niepomniszcze y H. Pisarev-MA. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, p: 339.
- 7.- STERLING K. Thyroid Hormones action at the cell level. N. Eng. J. Med. 1977, 300:117.
- 8.- KLEIN I, LEVEY G. New Perspectives on thyroid Hormone catecholamines and the Heart. Am. J. of. Med. 1984, 76:167.
- 9.- MOTULSKY H, INSEL P. Adrenergic Receptors in man: N. Eng. J. Med. 1982: 307, 18.
- 10.- FORFAR JC, MUIR AL, SAWERS SA. and TOFT AD. Abnormal left ventricular function in Hypertiriodism. N. Eng. J. Med. 1982, 307:1165.
- 11.- SYMONS C. Thyroid Heart disease. Brit. Heart J. 1979, 41:257.
- 12.- CHARNICK BJ, ADLIN EV, MARKS AD, Desmemberg BS Mac Donough MT, Chakko CS and Spam JF. Hyperthyroidism and Mitral valve Prolapse. N. Eng. J. Med. 1981, 9:497.
- 13.- GROSSMAN W, ROBIN NI, JOHNSON LW, HAROLD LB, SELENKOW HA, DEXTER L. The enhanced myocardial contractility of Thyrotoxicosis. Ann. Int. Med. 174:869.
- 14.- WERNER SC, INGBAR SH. Edit. The thyroid 3a. Edic. p. 551 Harper & Row Pub, New York 1971.
- 15.- KOTLER MN. Myocardial infarction associated with thyrotoxicosis. Arch. Int. Med. 1973, 121:723.
- 16.- OPIE L, DUCHOSAL P. Coronary Spasm and Thyrotoxicosis. Am. J. of Card. 1980, 46:897.
- 17.- NIXON JV, ANDERSON RJ, COHEN M. Alternations in left ventricular mass and performance in patients treated effectively for thyrotoxicosis. Am. J. Med. 1979, 67:268.
- 18.- OLSEN EGJ. The Pathology of Cardiomyopathy, A Critical analysis. Am. Heart. J. 1979, 98:385.
- 19.- WILLIAMS RH. Textbook of Endocrinology. W. Saunder Company, p. 156, Phyladelphia 1969.
- 20.- BURCKHARDT D, START JJ, KISENZELIN K, RAEDER E, ENGEL V, and CLOPPENBURG P. The sistolic time intervals in thyroid dysfunction. Am. Heart. J. 1978, 95:187.
- 21.- PASTERNAK A, TUBAN JF, PUDDU PE, KROL RB y DE CHAMPLAIN J. Increased Plasma Catecholamine Levels in Patients with Symptomatic Mitral valve Prolapse. Am. J. Med. 1982: 73,783.
- 22.- HOFFMAN I, LOWY RD. The electrocardiograph in Thyrotoxicosis. Ann. J. Card. 1980, 6:893.

Correlación Clínico-Inmunológica en Les. Estudio de 40 Casos

Dra. Irama Maldonado

Hospital de Tórax
Unidad de Reumatología
Ciudad Bolívar - Edo. Bolívar

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico, está catalogado como la enfermedad prototipo de Lesión Tisular por complejos inmunológicos. El daño a los tejidos que ocurre en los pacientes con esta enfermedad, es mediado primariamente por complejos inmunológicos que fijan complemento.

Han sido descritos una gran variedad de auto-anticuerpos dirigidos contra diferentes componentes celulares, dentro de los cuales figuran: Antígenos de membrana celular, así mismo contra-componentes citoplasmáticos y en especial contra-constituyentes nucleares. En relación a estos últimos, está claramente demostrado que auto-anticuerpos específicamente dirigidos contra el DNA nuclear, son importantes en la Patogénesis del LES (1,2,3) donde la activación del Complemento por vía clásica parece ser un pre-requisito indispensable en la expresión del daño tisular inducido por los complejos inmunológicos (4,5).

Usualmente se reporta asociación entre actividad clínica, presencia de niveles elevados de anticuerpos anti-DNA, crioglobulinemia y niveles bajos del tercer componente del Complemento. La crioglobulinemia es indicio en estos pacientes de complejos inmunológicos circulantes, pues se ha demostrado, en estudio del crioprecipitado, complejos DNA-Anti-DNA formando parte del mismo. Uno de los principales órganos afectados en estos pacientes es el riñón; donde el depósito de complejos inmunológicos ha sido estrechamente correlacionado con alteraciones histopatológicas y disfunción glomerular y tubular, lo cual traduce las manifestaciones clínicas y de laboratorio inmunohematológico que presentan estos pacientes.

El presente trabajo, se basa en estudio prospectivo de 40 pacientes con diagnóstico de LES (Criterios de la ARA), en el cual se trata de correlacionar los siguientes parámetros: Actividad clínica, hallazgos inmunológicos y alteraciones en: Sedimento urinario, función renal y estudio histopatológico.

MATERIAL Y METODOS

Población Estudiada: 40 pacientes con diagnóstico de LES (de acuerdo a los criterios de la ARA), fueron evaluados según los parámetros indicados en la Tabla I: sexo, edad, investigación de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-DNA, niveles de Complemento hemolítico total (CH50) y C3, así mismo, evaluación renal que incluyó: sedimento urinario, pruebas de función renal (Depuración de creatinina y proteinuria de 24 horas) y estudio histopatológico de biopsia renal.

Pruebas Inmunológicas: Se practicó investigación de ANA y anti-DNA por Técnicas de Inmunofluorescencia indirecta (6). Para determinación de anti-DNA el Substrato de antigénico fue Trypanosoma no patogénico (crittidialucilae), obtenido comercialmente de Kallestad-Laboratories. Los niveles de CH50 fueron determinados por técnica de Kent y Fife (7) y la concentración de C3 mediante Inmunodifusión radial (placas comerciales, Hyland). La presencia de Crioglobulinas fue determinada por la técnica convencional (8).

Evaluación Renal: Se estudió sedimento urinario para evidenciar fundamentalmente: proteinuria, cilindruria, hematuria y leucocituria. Las pruebas de función renal incluyeron: Proteinuria de 24 horas realizada por Método de Acido Sulfosalicilico al 3%, tomándose como valores anormales iguales o mayores de 200 mg/24h. (Criterios ARA, 1982). La depuración de creatinina se efectuó por la técnica de Jaffe (desproteinizando con ácido tricloracético), tomándose como valores anormales por debajo de 80 ml/min.

Se practicó biopsia renal a 39 pacientes (9) y el fragmento obtenido fue procesado por las técnicas habituales para el estudio de microscopía de luz corriente.

RESULTADOS

La Tabla I muestra los parámetros evaluados en 40 pa-

cientes con LES. Podemos observar que 37 pacientes (92.5%) pertenecieron al sexo femenino y 3 (7.5%) al masculino. Edad promedio 23 años con rango de 9-54 años. Todos los pacientes cumplieron al menos 4 criterios diagnósticos de la ARA para LES.

Al 100% de los pacientes les fueron realizados: ANA, Anti-DNA y niveles de CH50 y a 35 pacientes (87.5%) se les docificó niveles de C3.

El estudio del sedimento urinario y pruebas de función renal (Proteinuria 24 horas, depuración de creatinina) fue realizado en el 100% de los pacientes y 39 (97.5%) fueron sometidos a biopsia renal percutánea para estudio histopatológico.

Con la finalidad de facilitar el estudio de la relación entre: Actividad Clínica, Inmunológica y Renal, los pacientes fueron separados en 8 grupos:

	Nº. de Pacientes	Clínica	%
I	19	Poliartritis	
		Síndrome Febril	47.5
		Vasculitis Cutánea	
II	7	Vasculitis Cutánea	
		Síndrome Nefrótico	17.5
		Vasculitis SNC	
III	5	Síndrome Febril	
		Poliartritis	12.5
		Sinovitis	
IV	4	Poliartritis	
		Síndrome Febril	10.0
V	2	AHA1	
		Vasculitis Cutánea	5.0
VI	1	Síndrome Nefrótico	2.5
VII	1	Síndrome Nefrótico	
		AHA1	2.5
VIII	1	AHA1	
		SMO	2.5

En virtud de que los grupos I y II incluían al mayor número de pacientes y con actividad clínica importante, se tomaron como representativos para tratar de correlacionar los parámetros en estudio. En esta misma forma analizamos el grupo IV por ser estos pacientes los que cursaron con menor actividad clínica.

Tabla II, muestra al grupo I, clasificado según edad y sexo, y señala la relación entre actividad clínica e inmunológica. 18 pacientes sexo femenino (94.7%) edad promedio 26 años y 1 del sexo masculino (5.2%) de 22 años. La actividad clínica se manifestó con poliartritis, síndrome febril y vasculitis cutánea. Los 19 pacientes (100%) tenían anti-DNA presente, 15 (78.9%) niveles de CH50 menor de 50uh/ml y crioglobulinas positivas y 8 de 16 pacientes (3 no realizados) que representó el 50%, tenían concentración sérica de C3 menor de 60 mg/dl.

Tabla III. Muestra la relación entre actividad renal e inmunológica de este mismo grupo. Podemos observar en

lo que respecta a sedimento urinario que el mayor porcentaje de alteración fue la proteinuria: 14 pacientes (73.6%), 15 pacientes (78.9%) tenían proteinuria de 24 horas mayor de 200 mg. de los cuales en 11 el rango fue de 200 a 500 mg/24 horas; en tanto que en 4 pacientes la proteinuria fue mayor (1,16 a 9 gr/24 horas).

Con relación a Depuración de creatinina, 9 de los pacientes (41.3%) tenían valor menor de 80 ml/min. En cuanto a hallazgos histopatológicos renales, 10 pacientes (55.5%) presentaron daño renal: GMN proliferativa difusa 9 y 1 paciente tipo GMN membranosa.

La Tabla IV. Resume los hallazgos clínicos e inmunológicos en el grupo II, clasificados según edad y sexo. Este grupo incluye 7 pacientes que cursaron con la actividad clínica más severa (Afectación renal y de SNC); 6 del sexo femenino (87.5%) edad promedio 26 años y 1 paciente masculino de 28 años, el cual falleció en franca actividad de la enfermedad. 6 de estos pacientes (87.5%) presentaron actividad inmunológica importante dada por: Anti-DNA positivos, crioglobulinemia y niveles bajos de CH50 y C3 (50uh/ml, 60mg/dl respectivamente).

La Tabla V. Muestra a este mismo grupo en relación a actividad renal e inmunológica, observándose que el 100% de ellos, tenían proteinuria en rango de 2,28 a 9 gr/24 horas y 5 (71.4%) depuración de creatinina menor de 80 ml/min. Resalta el hecho de que 7 pacientes de este grupo tenían lesión histopatológica renal tipo proliferativa difusa y membranosa (5 y 2 pacientes respectivamente).

Finalmente en la Tabla VI, podemos apreciar al grupo IV, clasificado por edad y sexo, correlacionado los tres parámetros de actividad.

Todos los pacientes fueron del sexo femenino, edad promedio 35 años. La sintomatología clínica predominante fue poliartritis y síndrome febril. El 50% de ellos tenían parámetros de actividad inmunológica, y en relación a actividad renal, 75% tenían proteinuria (0,2 - 1,4 gr/24 horas), es de hacer notar que 1 sólo paciente presentó proteinuria de 1,4 gr/24 horas coincidiendo con el mayor daño histológico renal (GMNF con componente tubulo-intersticial). A todos los pacientes se les había practicado depuración de creatinina y no se observó lesión histológica renal de tipo proliferativo difusa o membranosa.

DISCUSION

Está plenamente demostrado que el Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad donde el daño tisular es producido por complejos inmunológicos que fijan y activan el sistema del complemento, siendo esta la causa principal de la serie de manifestaciones clínicas observadas en esta enfermedad (1,2,3,4,5).

Existen varios reportes que asocian actividad renal con presencia de niveles elevados de Anticuerpos Anti-DNA y niveles bajos del tercer componente del complemento, lo

TABLA N° 1
PARAMETROS EVALUADOS EN 40 PACIENTES CON L.E.S.
UNIDADES REGIONALES DE REUMATOLOGIA E INMUNO-HEMATOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLIVAR

Pacientes	Sexo/Edad		Promedio	Criterios* Diagnósticos (ARA)	Laboratorio Inmunológico				Histol. Renal
	F	M			ANA	Anti-DNA	CH50	C3	
40	37	3	23 años	40	40	40	40	35/40	39/40
% 100	92.5	7.5		100	100	100	100	87.5	97.5

* Al menos 4 Criterios
 °: 1 NR Agenesia renal izquierda.

TABLA N° 2
L.E.S. (GRUPO I) RELACION ENTRE ACTIVIDAD CLINICA E INMUNOLOGICA
UNIDADES REGIONALES DE REUMATOLOGIA E INMUNOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLIVAR

Pacientes	Sexo/Edad		Promedio	Actividad Clínica	Actividad Inmunológica				CRIO
	F	M			Anti-DNA	CH50	C3*		
19/40	18	26a	1/22a	Poliartritis	19	15	8/16		15
				Síndrome Febril					
				Vasculitis Cutánea					
% 47.5	95	5		100	100	79	50		79

°: 150 - 250 uh/ml.
 °N: 150 - 250 uh/ml.
 *N: 60 - 232 mg/dl.

TABLA N° 3
L.E.S. (GRUPO I) RELACION ENTRE ACTIVIDAD RENAL E INMUNOLOGICA
UNIDADES DE REUMATOLOGIA E INMUNOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLIVAR

Pacientes	Sexo/Edad		Actividad Renal							Actividad Inmunologica						
	Promedio		S	E	D	P	F	R	Histop. Renal	Anti-DNA	CH50	C3	CRIO			
F	M										50uh/ml.		60mg/dl			
19/40	18/26	1/22	14	4	7	5	15	9	4	4	9	1	15	15	8/16	15
% 47.5	94.7	5.2	74	21	37	26	79	41	45	56	79		50	79	79	

* : 0.2 g/24 h. II Pacientes (0.2 a 0.6 g/24 h) ° : 80 ml/min ° : Pacientes (1.16 a 9 g/24 h).
 P C L H P/24h* DCr° M-F Pd-M

cual sugiere que el daño a este órgano sea debido a complejos antígeno-anticuerpo (DNA - Anti - DNA) que activan el sistema del complemento y de esa forma inducen las alteraciones histológicas frecuentemente encontradas. Esto último se apoya en el hecho de que estos pacientes usualmente tienen crioglobulinas positivas en suero y en los casos en que se ha hecho estudio del crioprecipitado, se han encontrado complejos DNA-Anti-DNA, formando parte del mismo.

En nuestro estudio de 40 pacientes con LES observamos todo el espectro clínico descrito en esta enfermedad y sin embargo, quisimos agruparlos para hacer más evidente los diferentes grados de severidad clínica y correlacionarlos con actividad inmunológica y renal. El mayor porcentaje de pacientes (65%) estuvieron incluidos en los grupos I y II, donde se observó mayor afectación clínica, que se correlacionó con mayor actividad inmunológica y renal, sin embargo, en los pacientes del

TABLA N° 4

**L.E.S. (GRUPO I) RELACION ENTRE ACTIVIDAD CLINICA E INMUNOLOGICA
UNIDADES REGIONALES DE REUMATOLOGIA E INMUNOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLIVAR**

Pacientes	Sexo/Edad		Actividad Clínica	Actividad Inmunológica			
	F	M		Anti-DNA	CH50*	C3**	CRIO
					50uh/ml	60mg/dl	
7/40	6/26	1/28	Vasculitis Cutánea Síndrome Nefrótico Vasculitis S.N.C.	6	6	6	6
% 17.5	86	14	100	86	86	86	86

*: N: 150 - 250 uh/ml.

°: N: 60 - 232 mg/dl.

TABLA N° 5

**L.E.S. (GRUPO II) RELACION ENTRE ACTIVIDAD RENAL E INMUNOLOGICA
UNIDADES REGIONALES DE REUMATOLOGIA E INMUNOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLIVAR**

Pacientes	Sexo/Edad		Actividad Renal								Actividad Inmunologica			
	Promedio		S	E	D	P	F	R	Histop.	Anti-DNA	CH50°	C3*	CRIO	
	F	M									50uh/ml	60mg/dl		
7/40	6/26	1/28	7	2	5	2	7	5	-	-	5	2	6	6
% 47.5	86	14	100	29	71	29	100	72	0	100	86	86	86	86

P C L H P/24h* DCr M F Pd M

*: Rango 2.28 - 9g/24h. : 60 - 232 mg/dl °: N: 150 - 250 uh/ml. : 60ml/min.

TABLA N° 6

**L.E.S. (GRUPO IV) RELACION ENTRE ACTIVIDAD CLINICA - INMUNOLOGICA Y RENAL
UNIDADES REGIONALES DE REUMATOLOGIA E INMUNOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLIVAR**

Pacientes	Sexo/Edad		Actividad	Actividad Inmunológica				Actividad Renal							
Pacientes	Sexo/Edad														
	F	M		Anti-DNA	CH50*	C3**	CRIO	SED	P	F	R	Histop.	Renal		
	Promedio		Clínica	50uh/ml		60mg/dl		P	C	L	H	P/24h	DCr Mf Pd M		
	F	M													
4/40	4/35a	-	Poliartritis	2	2	2	2	3	2	3	1	4	-	2-2	--
% 10	100	-	Síndrome Febril												
% 10	100	-	100	50	50	50	50	75	50	75	25	100	-	100	-

*: N: 150 - 250 uh/ml. **: N: 60 - 233 mg/dl.

: Rango (0.216 - 1.4 g/24h.)

grupo II, dichas alteraciones fueron más importantes ya que se sumaron manifestaciones del Sistema Nervioso Central. El grupo IV, resume el espectro clínico, inmunológico y renal que consideramos más benigno, y un aspecto importante es que la edad promedio de estos pacientes fue de 35 años, significativamente mayor que la edad promedio del resto de los grupos estudiados.

En relación a los grupos restantes, las manifestaciones clínicas fueron importantes pero se presentaron en forma aislada. Nuestro estudio confirma la mayor incidencia de la enfermedad en el sexo femenino (92.5%), y así mismo, la edad promedio encontrada por nosotros (23 años) coincide con lo reportado en la literatura mundial.

Llama la atención el grado de severidad clínica observada en nuestros pacientes, así mismo, el gran porcentaje de alteración histopatológica renal incluyendo aquellos pacientes que tenían poco o ningún trastorno en el sedimento urinario. Esto último se hizo más evidente en los pacientes del grupo I donde todos tenían daño histológico renal (55.5%) GMN proliferativa difusa y membranosa, (44.5%) mesangial y focal.

En cuanto a actividad inmunológica encontramos siempre una estrecha relación tanto con actividad clínica co-

mo con alteración histológica renal, plenamente demostrado en los pacientes del grupo II.

De nuestro estudio podemos concluir los siguientes hechos:

Se confirma la elevada frecuencia de la enfermedad en el sexo femenino y promedio de edad adulto joven (23 años).

Nuestros pacientes debutan y evolucionan con enfermedad clínicamente agresiva, en estrecha relación con la edad.

La lesión histológica renal fue un hallazgo en la casi totalidad de los pacientes (97.4%), siendo la GMN proliferativa difusa y membranosa las de mayor incidencia (53.8%), aún en pacientes sin evidencia clínica, ni de laboratorio de disfunción renal.

En nuestro estudio siempre encontramos correlación de la actividad inmunológica (Anti-DNA positivos, hipocomplementemia, niveles bajos de C3 y crioglobulemia) con el resto de los parámetros evaluados, lo que viene a confirmar aún más, que el daño tisular en esta enfermedad, está mediado primariamente por complejos inmunológicos patogénicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- KOFFLER, D.; SCHUR, D.H.; KUNKEL, H.G.: Immunological studies concerning the Nephritis of Systemic Lupus Erythematosus. *J. Exp. Med.* 126: 607-623, 1967.
 - 2.- ATKINS, C.J., KONDOW, J.J.; QUISMORIO, F.P.; FRIOW, G.J.: The claret plexus in systemic Lupus erythematosus, *Ann. Int. Med.* 76:65,72, 1975.
 - 3.- CASALS, S.P.; FRIOW, A.J.; MYERS, L.L.: Significance of anti-body DNA in systemic Lupus Erythematosus. *Arth. Rheum.* 7: 379-390, 1964.
 - 4.- SCHUR, P.H.: Complement in Lupus. *Clin. Rheum. Dis.* 1:519-543, 1975
 - 5.- TAN, E.M., SCHUR, P.H.; CARR, R.I.: Deoxyribonucleic Acid (DNA) and antibodies with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Clin. Invest.* 45: 1732-1740, 1971.
 - 6.- FRIOW, G.F.: *Arth. Rheum.* 10:151, 1967.
 - 7.- KENT, J.F.; FIFE, E.H.: *Am. J. Trop. Med.* 12:103, 1961.
 - 8.- WINFIELD, J.B.; and WINCHESTER, R.; WERNST, P. and KUNKEL, H.G.: *Clin. Exp. Immunol.* 19:399, 1975.
 - 9.- RICHARD; MCGONIGLE and SHARPSTONE, P.: *Procedures in Practice Kidney Biopsy. Brith. Med. J.* 23: 2, 1980.
 - 10.- MORIMOTO, CH.; SANO, H.; ABE, T.; HOMMA, M.; and STEINBERG, A.D.: Correlation between clinical activity of systemic Lupus Erythematosus and the amounts of DNA in DNA/anti-DNA antibody immune Complexes *J. Immunol.* 139 (5): 1960 - 1965, 1982.
 - 11.- WEINSTEIN, A.; BORDWELL, B.; STOENE Basil, TIBBETTS, C.; and ROTHFIELD, N.: Antibodies to native DNA and serum Complement (C3) Levels. Application to diagnosis and classification of systemic erythematosus. *Am. J. Med.* 74: 206-216. 1983.
-