

EDITORIAL

En la organización y funcionamiento de los sistemas de salud, la relación entre los organismos que tienen a su cargo la administración de los recursos humanos de tipo médico y aquellos que dirigen la formación de dichos cursos es un elemento indispensable para su cabal e integral éxito. Si se produce un desfase entre esas instituciones no se puede esperar un resultado positivo; más aún, la crisis es inevitable. Los institutos que tienen como objetivo el cabal entrenamiento de un profesional, de acuerdo a las políticas de salud previamente definidas tropiezan en esas condiciones con una dificultad insuperable caracterizada por la imposibilidad de que ese profesional se coloque al servicio del Estado. Por otra parte en esas condiciones, el propio médico se ve forzado a buscar otros derroteros, otras vías que le permitan alcanzar las metas que se ha trazado en lo académico y obviamente en lo económico.

Ejemplos de esta situación los tenemos en diferentes países. Uno de ellos es la actual realidad de Estados Unidos y Canadá. En ellos, el Internista Generalista egresado de los ciclos de formación encuentra fácil ubicación en la estructura del servicio a nivel nacional, porque con la debida antelación el Estado ha definido la necesidad de médicos con esas características para la atención de la población en los diferentes niveles de salud, desde los cuidados primarios hasta las más complejas acciones médicas de los servicios de terapia intensiva. En esas naciones sería analizada con sorpresa y hasta con franca estupefacción que el sistema observara pasivamente que los Internistas calificados en las múltiples Residencias tuviesen que abordar el estudio de otras sub-especialidades porque no logran insertarse en la organización sanitaria nacional, sobre todo si las metas han sido fijadas en el sentido de estimular y organizar el entrenamiento de Internistas.

En Venezuela, cuando se crearon los Cursos de Postgrado de Medicina Interna en 1959, la posición de los Sanitaristas era muy clara. La Medicina Interna se conceptuó como indispensable para la solución de los ingentes problemas de salud de la población; en tal forma que aún antes del inicio de los Cursos de Postgrado un eminente dirigente del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social como lo fué Leopoldo García Maldonado intentó crear la especialidad con base a un competente Internista alemán en el Hospital de Valencia. Al referirse a los Internistas expresó: "de quienes creemos que depende en

gran parte, en estrecha cooperación con el anatómopatólogo, la estructuración de un adecuado liderato científico en un Hospital General".

De igual manera el Dr. José I. Baldó, Jefe para entonces de la División de Enfermedades Crónicas e Higiene del Adulto lo señalaba en ulterior ocasión al anotar: "todos los esfuerzos en el terreno de las especialidades estarán condenados a resultados parciales e incoordinados sin la acción aglutinante, decisiva y ductora del Buen Servicio de Medicina Interna en cada uno de sus Hospitales".

Estas afirmaciones explican en buena parte, por qué el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social impulsa y coordina la fundación de los Postgrados de la Especialidad, obtiene recursos, beca a los cursantes y comienza a ubicar a los egresados en los diferentes Hospitales de Venezuela. Tal como lo anota Israel Montes de Oca "después del primer curso de Postgrado de Medicina Interna, esta especialidad tuvo un desarrollo ascendente en todo el país esencialmente porque la mayoría de los Internistas se desplazaron por acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social a llenar una función muy importante como era la organización de los Departamentos de Medicina en las diferentes instituciones hospitalarias y además para llenar una función coordinadora asistencial en conexión con las demás especialidades, que hasta ese momento se encontraban disgregadas en sus objetivos".

Como consecuencia de esas metas debidamente trazadas, como corolario de una política de salud perfectamente definida, se evidenció la necesidad de crear en el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social una Sección que además de la específica programación, sirviera de enlace entre los organismos asistenciales y los docentes a nivel de Medicina Interna, que permitiese una fluida y dinámica relación de manera que los planes de necesidades, formación de recursos en Medicina Interna, ubicación de los egresados y otras medidas se cumpliesen a cabalidad. Ello fué planteado ante las autoridades del Despacho de Sanidad por los Directores del Curso de Postgrado del Hospital Universitario de Caracas Drs. Henrique Benaim Pinto y Augusto León en un documento titulado "Voz de alarma ante la situación de los Cursos de Postgrado de Medicina Interna". En dicho documento los mencionados profesores señalaban: "Hay una sugerencia que se ha considerado en distintas oportunidades, es la de crear una División de Medicina Interna en el Ministe-

rio de Sanidad y Asistencia Social". Entre las razones por ellos anotadas estaba muy bien definida la parte conceptual que hemos anotado. En efecto, en uno de sus párrafos establecía: "Porque la Medicina Interna es uno de los pilares sobre los cuales el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, a través de la Escuela de Salud Pública ha decidido apoyarse para la reestructuración del ejercicio de la Medicina".

De todas estas gestiones, surge en 1967 la Sección de Medicina Interna de dicho Ministerio con el nombramiento del Dr. Israel Montes de Oca como directivo de la misma el 16 de mayo. Esa Sección estaba adscrita a la Secretaría de Servicios Médico-Asistenciales de la Dirección de Salud Pública y posteriormente a la División de Servicios Médicos y de Apoyo, dependiente de la Oficina de Programación, Organización y Control de Servicio de Atención Médica de la Dirección de Salud Pública. Se le confirieron actividades normativas, de supervisión y evaluación, docentes y de investigación. Entre sus objetivos generales y específicos se deben destacar los siguientes: funcionar como organismo de enlace entre el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y los Cursos de Postgrado de Medicina Interna, contribuir a la integración de la Medicina Interna con las diferentes especialidades médicas, promover la estructuración del Departamento de Medicina en tal forma que se constituya en uno de los pilares fundamentales sobre el cual descansen las actividades asistenciales, docentes y de investigación de las instituciones hospitalarias, promover la proyección extrainstitucional de los departamentos de Medicina a los otros servicios de atención médica local, colaborar en la organización, supervisión y evaluación en los servicios de atención médica ambulatoria dependientes del Departamento de Medicina, planificar, organizar y evaluar los programas de atención médica en relación a las unidades de cuidado intensivo de los Hospitales adscritos al Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

Tal como lo precisa Israel Montes de Oca en 1984, "el desarrollo de esta sección permitió el comienzo y por algunos años cumplir con los objetivos, para lo cual había sido incluida en la programación ministerial pero posteriormente por razones de diferentes categorías entre las cuales podemos mencionar: falta de apoyo de las Universidades, dispersión de esfuerzos, ausencia de reorientación en las funciones en relación al desarrollo de la especialidad y del país y del factor que consideramos más importante, como es la desviación que permitieron que los objetivos de la Sección de Medicina Interna se desvirtuaran por cuanto se tomó a esta como tránsito hacia otros intereses de otras Especialidades, tanto en lo administrativo, en lo presupuestario y en lo normativo

que tenía dicha sección, provocando en forma paulatina su desaparición".

Obviamente, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, tomó gran preocupación por esta irregularidad, que produjo y sigue haciéndolo una brecha, una interrupción en los bien concebidos planes de la utilización de los Internistas egresados de los Postgrados, del fortalecimiento de la Especialidad, de los programas que se venían desarrollando para ampliar la acción del Internista y de las actividades en plena fase de expansión que llevaban a cabo nuestros Especialistas en los diferentes sitios del país donde habían sido enviados para efectuar las labores encomendadas a ellos a raíz de la implantación de la respectiva política por parte del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

En la ponencia aprobada por el III Congreso Venezolano de Medicina Interna realizado en Cumaná en Marzo de 1984, "Medicina Interna, Salud Pública y Comunidad", entre los cuatro factores que se incriminaron como responsables del incremento de la subespecialización se le dió una especial connotación por sus evidentes efectos negativos a la falta de continuidad de todo el proceso que determinó la política de formación del Internista con sus consecuencias evidentes sobre la irregular utilización de este especialista por parte de los organismos de salud del país, siendo uno de los signos más notorios de ese proceso, la desaparición de la Sección de Medicina Interna del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

De las entrevistas con los cursantes de Postgrado percibe que hay una tendencia a permanecer en la Medicina Interna pero que ellos se tropiezan con dificultades para contactar con los organismos de salud, para conocer los planes nacionales, para lograr su pronta ubicación.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna ha tenido entrevistas en los últimos siete años con los diferentes Ministros y Directores, tratando de esclarecer la posición actual de la Medicina Interna desde un punto de vista institucional.

Las perspectivas de la acción de la Medicina Interna en lograr una asistencia médica que llegue a la gran masa de la población y sus efectos en los distintos niveles de salud han sido cabalmente comprobados en otras naciones y en nuestro país. Esas acciones tienen mayores posibilidades de ser llevadas a cabo si ellas son integradas como se obtuvo en Venezuela a través de una Sección o Departamento de Medicina Interna, dependiente del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Desafortunadamente, las acciones llevadas a cabo por la Sociedad en ese sentido han resultado hasta ahora infructuosas.

EVOLUCION DE CONCEPTOS EN INMUNOLOGIA, ACTUALIZACION PARA 1985*

Dr. Moisés R. Attias

Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital "Miguel Pérez Carreño", I.V.S.S. Caracas.
Director de Postgrado de Medicina Interna, HMPC-UCV. Caracas.

Como ocurre tantas veces en medicina, uno de los primeros intentos exitosos de inmunización que habría de trascender, fue el producto de la observación popular en la persona de una campesina ordeñadora de vacas, quien comentara a Edward Jenner, para ese entonces un estudiante de medicina haciendo prácticas en la campiña inglesa, "que ella no podía contraer viruela ya que había sufrido vacuna". La capacidad de oír al paciente, tan característica de los médicos internistas, así como su interés científico, llevaron a Jenner a realizar la inoculación, en James Phipp, de costras infecciosas de vacuna, con lo cual tuvo éxito en prevenir el desarrollo de la viruela en su paciente. En 1798 publicó su clásico: "An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae", que aseguró que sus hallazgos no pasarán desapercibidos (1,2).

No fue sino hasta 1881, cuando Luis Pasteur formuló la teoría de los gérmenes infecciosos, que se pudo empezar a comprender el experimento de Jenner. Pasteur habría de convertirse en el "primer gran inmunólogo experimental", al usar gérmenes atenuados para inoculaciones preventivas. Fue él quien acuñó el término "VACUNACION", como denominación de aquel procedimiento, en honor a Jenner, la ordeñadora y su vaca (1,2).

La empresa de la inmunología en el siglo pasado se fue

enriqueciendo con los aportes de hombres como Koch, Roux, Von Behring, Paul Ehrlich y Elie Metchnikoff, entre otros. Los aportes de estos dos últimos conciernen a las teorías que tratan de explicar los procesos inmunológicos (1,2,3). En la primera mitad de este siglo, los mayores adelantos han sido en inmunología **humoral**; para 1939 Kabat y Tiselius lograron demostrar que los **anticuerpos** son **inmunoglobulinas** y en esa misma línea de trabajo Porter y Edelman, en los años sesenta, descifran la estructura de las mismas, descubrimiento que les valdría el premio Nobel en Medicina (1,2,3).

A finales de los años cuarenta, Medawar y Burnet presentaron los conceptos de **tolerancia**, del "yo versus el no yo" en inmunología y para mediados de los años cincuenta, Jerne y Burnet desarrollan la teoría de "selección clonal de la inmunidad", cuyos principios básicos han sido satisfactoriamente demostrados (1,2).

Es tan sólo para los finales de los años cincuenta y en la década de los sesenta, cuando se establecen firmemente las bases **celulares** de la inmunidad, gracias a las contribuciones de Gowans y McGregor, Szenberg y Wagner, Cooper, Peterson y Good, quienes demostraron que la iniciación de las respuestas inmunológicas es una función de los linfocitos, que existen **dos poblaciones linfocitarias** comprometidas en las reacciones de inmunidad; una bajo la influencia de la Bursa de Fabricius en las aves, que constituye la población de linfocitos B o Bursa-dependientes, productores de inmunoglobulinas y otra diferente línea de linfocitos, comprometida en los mecanismos de la inmunidad celular, los linfocitos T o Timo-dependientes, involucrados en la inmunidad retardada y el

* Trabajo presentado en el III Congreso Venezolano de Medicina Interna. Cumaná, Venezuela, Marzo, 1984.

rechazo de injertos (1,2,3,4,5). Fueron Miller y Mitchell quienes, apenas en 1962, demostraron la importancia del Timo en los mamíferos, al encontrar que la timectomía precoz en estos, daba lugar a una deficiencia inmunitaria celular, similar a la que ocurría en las aves en iguales circunstancias. Ellos también establecieron en forma definitiva que los linfocitos de los cuales provienen las células secretoras de inmunoglobulinas, las células plasmáticas, se desarrollan en la médula ósea de los mamíferos sin influencia tímica. Aún hoy en día no se ha encontrado evidencia de un órgano similar a la Bursa de Fabricius en los mamíferos, a pesar de los intentos de atribuir esta función a los órganos del tracto digestivo. Se cree en la actualidad, que a partir de una célula primordial de la médula, se desarrollan los linfocitos B, bajo la influencia de factores presentes en el micro-ambiente de las misma médula ósea. Son llamados Linfocitos B o Bursa-equivalentes ya que su función es análoga a la de aquellos derivados de la Bursa de Fabricius en las aves (3).

Es en el Timo, ignorado hasta un pasado muy cercano, donde ocurre la transformación del Pro-timocito, derivado también de una célula primordial de la médula ósea, en timocito o linfocito T, célula comprometida en las funciones de la inmunidad.

Estas dos poblaciones linfocitarias deben estar presentes concomitantemente para la producción óptima de anticuerpos, tal como fuera demostrado por Henry Claman y otros en 1966, naciendo así el concepto de **cooperación celular** en las reacciones de inmunidad, concepto de primerísima importancia, tal como lo habremos de ver más adelante (6,7).

Una tercera célula participante en los procesos inmunológicos es el macrófago o monocito, clásicamente conocido por su función fagocitaria así como de presentación del antígeno procesado a las células inmunocompetentes. El macrófago contribuye con su cooperación y capacidad secretora, conjuntamente con los linfocitos T y B a la configuración de un sistema de control e interregulación, de primerísima importancia en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica (3,19,20).

Varios descubrimientos hechos en sucesión vertiginosa, en las últimas dos décadas, han contribuido a dibujar este cuadro muy complejo de subtipos celulares y a desentrañar los misterios del mecanismo íntimo de las relaciones celulares y su regulación, en ausencia de la cual, la respuesta inmunológica a cada antígeno, podría asumir las proporciones de "una gammapatía monoclonal o un síndrome linfoproliferativo". Tales serían las consecuencias desastrosas de una ausencia de regulación de este sistema (3).

En este sentido habremos de hacer hincapié en el descubrimiento de nuevos marcadores de superficie en las células inmunitarias, su relación con los respectivos estadios de maduración, con las diferentes funciones específicas que estas células realizan y con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), donde se programa la re-

gulación genética de las respuestas inmunológicas. De igual manera habremos de señalar la importancia, que para el clínico, tienen las alteraciones de la homeostasis inmunológica.

Marcadores de superficie de los linfocitos: Estos marcadores son componentes esenciales de la membrana linfocitaria y de otras células y juegan un papel crítico en la interacción funcional de estas células. Un gran adelanto en su investigación ha sido la invención del separador de células activado por fluorescencia, aparato con el cual se pueden separar poblaciones celulares en subtipos muy purificados, de acuerdo a su captación o no de antisueros específicos marcados con material fluorescente.

Linfocitos Bursa-equivalentes, (Linfocitos B): Todas las células B tienen inmunoglobulina en su superficie, la cual actúa como receptor para los antígenos. Las inmunoglobulinas, por tanto, no sirven para diferenciar dos grandes grupos de células B: las células "vírgenes" o no comprometidas, de aquellas que han adquirido la memoria inmunológica mediante el contacto con antígenos (3). La mayoría de los linfocitos B en murinos y en el hombre, expresan tanto IgM como IgD en la superficie celular, pero sólo una minoría contiene IgG en su membrana. La proporción de linfocitos B que se marcan positivamente con anticuerpos fluorescentes específicos es la que sigue: con sueros anti-inmunoglobulina total: 9,8% con suero específico anti-IgD: 4,8%, con Anti-IgM: 6,7% y sólo 0,36% al usar anti-IgG (4,8).

En el proceso de desarrollo de los linfocitos B, lo primero que aparece es una cadena pesada del tipo μ , en el citoplasma celular, esta se une a una cadena liviana que aparece prontamente y así integran una molécula de IgM, al inicio en el citoplasma y luego sobre la membrana. Esta célula es considerada un pre-linfocito B. En él ocurre una interacción paralela entre cadenas pesadas tipo delta y cadenas livianas, resultando en la síntesis de IgD citoplasmática y de membrana. Ambos IgD e IgM tienen la misma especificidad genéticamente pre-establecida. En este momento la célula es un linfocito B inmuno-competente, listo para interactuar con el antígeno. Las otras inmunoglobulinas de superficie se muestran después de la maduración celular estimulada por los diversos antígenos (8).

Otras células presentes en la sangre, en especial los monocitos y las células nulas, que son linfocitos sin marcadores de células B o T, tienen receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas. A diferencia de lo que ocurre con los linfocitos B, las inmunoglobulinas que se pueden encontrar en la superficie de monocitos y células nulas, pueden desprenderse de la membrana, después de incubación nocturna (1,3).

Otros marcadores presentes en la superficie de los linfocitos B, incluyen: receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas, característica que se aprovecha en la

prueba de formación de rosetas con eritrocitos cubiertos de inmunoglobulinas, las **rosetas IgGEA**. Esta capacidad, sin embargo es compartida por otras células como los monocitos que tienen igualmente, receptores para el Fc de las inmunoglobulinas (1,3,4,5).

Los linfocitos B igualmente poseen receptores para el componente C'3 del sistema del complemento, condición que les permite formar rosetas con eritrocitos sensibilizados y cubiertos de complemento: las **rosetas EAC** (5).

Ellos expresan en su membrana antígenos codificados por la región I del Complejo mayor de Histocompatibilidad (CMH), en el ratón y por la región posiblemente equivalente, D, en el hombre. Su importancia en la regulación y control de las respuestas de inmunidad, será descrito más adelante. Este antígeno confiere a las células B la capacidad de estimular a otras células en las reacciones de los cultivos mixtos de linfocitos (14).

El número de linfocitos B identificados en la sangre humana mediante el uso de anticuerpos fluorescentes anti-inmunoglobulinas o por el conteo de rosetas EAC, es aproximadamente el mismo, alrededor de 11,0% + / - 1,7 (3,5).

Linfocitos Timo-dependientes, (Linfocitos T): Los linfocitos T humanos son capaces de reconocer antígenos específicos, ejecutar funciones particulares y de regular virtualmente todas las respuestas inmunes, tanto celulares como humorales. Dos tipos mayores funcionalmente, han sido definidos usando anticuerpos diversos, especialmente monoclonales, dirigidos contra antígenos estables de su membrana. Ambos han sido independientemente programados para su acción inductora/ayudadora, OKT4 + , y citotóxica OKT8 + , durante su diferenciación intra-tímica. Los Timocitos ayudadores/inductores reconocidos por OKT4 representan el 55 a 65% de los linfocitos T periféricos, mientras que las supresoras/citotóxicas OKT8, el 20 a 30% (1,3,6,7).

Los marcadores de superficie son adquiridos en los sucesivos pasos de maduración por los que pasan estas células desde que el Protimocito sale de la médula ósea para entrar en el Timo, hasta su salida hacia la circulación y órganos linfáticos periféricos, desde donde pueden enfrentarse a los diversos estímulos antígenos. El estudio de los marcadores de membrana han sido hechos en seres humanos por Reinherz y Schlossman, entre otros, así como también en animales de experimentación. Este ha tomado un gran impulso desde que se encuentran disponibles anticuerpos monoclonales específicos contra dichos marcadores (7).

Anticuerpos Monoclonales: Fueron producidos por primera vez en 1975 por G. Kohler y César Milstein, éste último de nacionalidad argentina, mediante la creación de hibridomas a partir de células productoras de anticuerpos, del bazo de un animal, generalmente el ratón,

bien inmunizado contra el antígeno deseado, la cual es fusionada, empleando polietilenglicol, con otra célula de un Mieloma, habitualmente mutante y no secretora de una inmunoglobulina propia. Es igualmente deficiente en ciertas enzimas de ahorro de purinas, precursoras de ADN, lo cual facilita la selección de los híbridos resultantes, únicos que sobreviven en el medio de cultivo adecuado. Últimamente se ha tenido éxito en la producción de hibridomas a partir de células humanas de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, para estudiar características de los anticuerpos anti-DNA, producidos por el hibridoma así establecido (10,11).

El empleo de los anticuerpos monoclonales, cuya disponibilidad, casi "a la medida", constituye una gigantesca ayuda para el desarrollo de la inmunología. Su empleo en el diagnóstico se amplía cada día y su potencial uso en otros campos como la terapéutica del cáncer, por ejemplo, sólo tiene como límites aquellos de la imaginación humana (10,11).

Los anticuerpos monoclonales específicos contra marcadores de los linfocitos T, son fabricados por varias casas comerciales, como por ejemplo el OKT4 de Ortho, similar al Leu3a y el OKT8, similar al Leu2a.

Las células T **ayudadoras/inductoras** están caracterizadas en los ratones por los antígenos de superficie Ly 1 y en el hombre por ser OKT4 (Leu3a), positivas. Estas células reconocen los antígenos codificados por la región I del CMH en el ratón y D en el hombre, en la superficie de las células B, las cuales estimulan, en condiciones adecuadas, a responder en los Cultivos Mixtos de Linfocitos (CML), induciendo a otras células T, aquellas que tienen los antígenos Ly 2,3, en el ratón o son reconocidos por e OKT8 en el hombre. Estas son los **Linfocitos T Citotóxicos**, que actuarán contra las células alogénicas, mediante el reconocimiento, en la superficie de las mismas, de los antígenos codificados por las subregiones K y D del H2 del ratón (Complejo mayor de histocompatibilidad) y A y B del CMH en el hombre, es decir, reconocen antígenos HLA extraños presentes en la célula "agresora". Son estos linfocitos los que se involucran en el rechazo de trasplantes y son identificadas con las reacciones de Citotoxicidad Mediada por Linfocitos (CML), donde se demuestra su capacidad de producir una linfoquina citotóxica (linfotóxina). La generación de linfocitos citotóxicos es pequeña o nula en la ausencia de linfocitos T ayudadores/inductores. Estas últimas células, OKT4 + , con las que reconocen la porción portadora de los antígenos, y al hacerlo, estimulan a los linfocitos B que han reconocido su porción haptenica, a producir anticuerpos contra dicho antígeno, en una proporción cien a mil veces mayor que la que producirían en su ausencia. Este es un ejemplo más de colaboración intercelular en la respuesta inmune. Las células T ayudadoras/inductoras son productoras de linfoquinas que amplifican las reacciones inflamatorias en la inmunidad retardada, ante la reinoculación de antígenos específicos, tal como es el caso de la prueba

ba del PPD, en pacientes que hubieran sufrido tuberculosis o hayan sido vacunados previamente (7,14).

Las células ayudadoras/inductoras OKT4+, estimulan a las células B a proliferar y diferenciarse, es decir, cooperan con ellas a convertirse en células productoras de anticuerpos, especialmente de la clase IgG, ante el estímulo de antígenos de bajo peso molecular o de la superficie celular. Tal "ayuda" no es indispensable cuando los linfocitos B son estimulados por proteínas de alto peso molecular o por azúcares con determinantes antigénicos repetitivos, tales como los polisacáridos y proteínas de los flagelos bacterianos (7).

Las funciones reguladoras de los linfocitos T ayudadores/inductores, no se limita a las células linfoides. Ellos producen, al ser estimulados por el antígeno, factores ayudadores que modulan la producción de células primitivas de la serie eritroide. Similarmente, producen factores que activan a los osteoclastos y además otros factores solubles que inducen la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágenos (5,7).

Los linfocitos T ayudadores/inductores llamados en la literatura inglesa "T-Helper", realizan sus funciones mediante contacto directo o a través de la producción de **Interleuquinas**, el Factor de Crecimiento Celular o Interleuquina 2 (IL2). La IL2 puede, además de las funciones señaladas para los linfocitos T ayudadores, ejercer una acción estimuladora sobre otras células T, a quienes convierte en efectoras. Se sabe además que IL2 tiene acción pirógena. Existen factores inhibidores de la acción de IL2, las cuales modulan su acción y con ello colaboran en mantener el equilibrio que caracteriza las reacciones inmunológicas sanas (5,7).

Los **Linfocitos T supresores**, hasta ahora no mencionados, fueron descritos inicialmente por Gershon y Kondo en 1970. Es el otro subtipo de células T que cumplen una actividad reguladora de virtualmente todo el sistema inmunológico. Estas células "apagan" o reducen, en ciertas circunstancias, las respuestas que, en caso contrario, podrían dañar seriamente al ser donde ocurran.

La célula T supresora comparte con el linfocito T citotóxico, los antígenos de superficie reconocidos por OKT8 (Leu2a), y Ly 2,3 en el ratón, pero se diferencia, al menos en este último, por presentar una molécula en su membrana, codificada por la subregión I-J de la región I del complejo mayor de histocompatibilidad H2 del ratón, análogo a la región D, en el hombre.

Existen células supresoras específicas para antígenos, mientras otras inhiben la secreción de inmunoglobulinas por todas las células B y aún otras que inhiben las inmunoglobulinas de alotipo dado. Otras inhiben reacciones mediadas por células, en seres humanos se han encontrado algunas que pueden inhibir la proliferación de linfocitos T ayudadores "in vitro". En ratón, Benacerraf ha demostrado la existencia de por lo menos dos células T supresoras: una inicial, provocada por el estímulo antigéni-

co, muy sensible a la ciclofosfamida, por cuanto debe proliferar y dividirse, la cual produce un **factor supresor** que contiene determinantes I-J y mínimas cantidades del antígeno iniciador de la reacción, lo cual lo hace antígeno-específico. Este factor induce una segunda célula T supresora-efectora, resistente a la ciclofosfamida, específica para con el antígeno en cuestión, que habrá de bloquear la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Mediante este mecanismo, los linfocitos T supresores regulan la cantidad y naturaleza de los anticuerpos que se producen, condición genéticamente determinada (13).

Otros estímulos inductores de células T supresoras son: la presencia de exceso de antígeno, aquellos dependientes de la naturaleza del macrófago y la forma como sea presentado el antígeno, con o sin la presencia de los mismos, se puede invertir la señal de ayudadora a una supresora. El exceso de células T ayudadoras es, según Gershon y Cantor, otro posible estímulo para la movilización de linfocitos T supresores (8).

Los linfocitos T supresores actúan tal como un interruptor que "apaga" y regula la reacción inmunológica.

El efecto regulador que ejercen los linfocitos T supresores es otra medida de seguridad para la homeostasis inmunológica.

El descubrimiento de que existen determinantes I-J en el factor supresor, ha hecho posible emplear anticuerpos específicos contra el mismo para bloquear la actividad supresora que este ejerce en los sistemas en los cuales se ha probado. Este tipo de **moléculas reguladoras** tienen un gran futuro en el tratamiento de tumores, en infecciones crónicas y en otras alteraciones patológicas por exceso de supresión (13,14).

Muchos ejemplos han sido publicados en la literatura reciente, de trastornos inmunológicos provocados por la pérdida de la acción ayudadora de los linfocitos, v.g.: casos de hipogammaglobulinemia, o por aumento de las células T supresoras en pacientes con hipogammaglobulinemia común variable y en otros casos con deficiencia selectiva de IgA (7,16).

En el otro extremo; disminuida actividad supresora de los linfocitos: se han descrito evidencias de esta anomalía en pacientes y familiares de los afectos de Lupus Eritematoso Sistémico y otras enfermedades "auto-inmunes" (7,12,16).

En la literatura médica reciente se viene empleando el índice OKT4/OKT8, en estudios experimentales y clínicos, como reflejo del estado del sistema inmunológico. Valores normales son considerados aquellos alrededor de 2. Una depresión de esta relación ha sido descrita en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), pero también en voluntarios normales, días después de recibir vacunación de toxoide tetánico, lo cual subraya la necesidad de **ser cautos** en la interpretación de estas pruebas, tal como lo recalcan especialmente

Robbins y Fudenberg, en un reciente editorial del *New England Journal of Medicine* (17,18).

En este punto se hace necesario revisar los conceptos actuales sobre el control genético de las respuestas inmunológicas.

El **Complejo Mayor de Histocompatibilidad**, localizado en el brazo corto del sexto cromosoma humano, es el que contiene los genes que controlan los antígenos del sistema de histocompatibilidad leucocitario; HLA. Ellos están localizados en los loci: **A, C, B**, definidos mediante métodos serológicos y en locus **D**, definido por reacciones de cultivos mixtos de linfocitos (reacción celular) y su subregión **DR**, definida mediante reacciones serológicas al igual que los tres primeros nombrados.

El complejo mayor de Histocompatibilidad (CMH) o **H2** en los murinos tiene los loci o regiones H, D y L, análogos a los loci A,B,C en el hombre y el Locus I en el ratón, al locus D del humano (14).

El sistema HLA fue descubierto por Jean Dausset en los años cincuenta y su conocimiento ha sido desarrollado por George Snell y Baruj Benacerraf, lo que les valió recibir conjuntamente, el premio Nobel de Medicina en 1980. Recibe también el nombre de Complejo Mayor de Histocompatibilidad, como lo hemos mencionado con anterioridad. Los antígenos codificados por sus genes, son los responsables del mayor y más intenso efecto a las reacciones de rechazo de trasplantes (1,14).

Los productos de estos genes son los antígenos de histocompatibilidad. Químicamente están formados por dos glicoproteínas, una cadena pesada con regiones constantes e hipervariables y una cadena liviana, Beta 2 microglobulina constante, que se unen y forman un heterodímero expresado en la membrana celular. Estos antígenos tienen la misma estructura química en murinos y humanos. La subregión DR codifica en humanos los antígenos de superficie de los linfocitos B y son por ello llamados **antígenos de células B** o antígenos de histocompatibilidad **Clase II**, en oposición a los antígenos codificados por los loci A,B,C, presentes en la superficie de un mayor número de células y denominados antígenos de histocompatibilidad **Clase I**.

Los antígenos de histocompatibilidad Clase II no se limitan a los linfocitos B sino que pueden ser evidenciados en la membrana de macrófagos-monocitos y en algunas células de la médula ósea. En los ratones, los antígenos de los linfocitos B son codificados por los genes **IR**, originalmente llamados genes de inmuno-respuesta, localizados en la subregión I del H2 y los antígenos son llamados **Ia** (inmuno-asociados).

Un problema no resuelto aún es si los genes de inmuno-respuesta IR, están vinculados o controlados por el complejo mayor de histocompatibilidad humano. Algunas analogías parecen indicar que sí, como lo están en el sistema H2 del ratón (1,14,15).

Como hemos señalado hasta ahora, las reacciones inmunológicas están reguladas muy minuciosamente por

las células que interactúan ante el estímulo del antígeno, pero está igualmente controlada por los productos de los genes o antígenos de superficie; HLA. La primera función inmuno-reguladora del HLA-a,b y C, es determinar el número y la especificidad de las células citotóxicas que se producen ante un estímulo dado. Por otro lado, los productos de los genes de la región HLA-D, son los antígenos de membrana involucrados en las reacciones de los cultivos mixtos de linfocitos y de "huésped contra huésped". Parecen influenciar en la eficacia de la interacción linfocitos, células T y B y quizás linfocitos B-macrófagos. Se sabe que en ratones ellos ejercen un control estereoespecífico sobre el control de células T ayudadoras o supresoras, según el caso, ante la agresión por un antígeno foráneo (14).

Hay evidencias de que los productos de estos genes actúan mediante la determinación de la manera como los macrófagos presentan los antígenos a las células T, determinando así a las células T efectoras a responder o no y cuales subgrupos de linfocitos T, ayudadores o supresores, habrán de desarrollarse (14,19).

Hemos visto ahora el dibujo de un sistema altamente eficiente y autoregulado, con mecanismos de retro-alimentación precisos y una clara determinación genética.

Sólo queda ahora por mencionar el último grupo de células que participan en los mecanismos de inmunidad, se trata de los **macrófagos**, las células **Citotóxicas Naturales** (NK) y las células **Citotóxicas** (K), de las reacciones de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos.

Los **Monocitos o Macrófagos**, son células fagocitarias originadas en una célula primitiva de la médula ósea, como las otras células hemáticas, se las encuentran en la sangre y en gran diversidad de órganos. A medida que maduran su capacidad fagocitaria aumenta, adquieren mayor número de receptores de superficie y mayor número de lisosomas.

Los macrófagos se adhieren a los antígenos mediante receptores, sufren cambios en su membrana, los interiorizan y luego digieren en los fagolisosomas.

La cooperación del macrófago con los linfocitos T es esencial para que estos últimos proliferen y se induzca su transformación en células ayudadoras/efectoras. El control genético de la respuesta inmune también ocurre a nivel de la presentación del antígeno procesado por el macrófago. En los ratones el macrófago que tiene antígeno Ta en su membrana, a diferencia de aquellos que no lo tienen, son los únicos capaces de presentar a otras células inmuno-competentes y hay evidencia de que la forma de presentar los antígenos por parte de los macrófagos a las células T, está genéticamente determinada. De acuerdo a ella se producirá un tipo u otro de respuesta, secretora o supresora.

Los macrófagos secretan una monoquina o Interleuquina 1, IL1, la cual induce a algunos linfocitos T a producir a su vez IL2 o Factor de crecimiento de células T, e induce a

otro subtipo de linfocitos T a expresar receptores específicos para IL2. Los macrófagos y los linfocitos deben compartir identidad genética, I en ratones, D en el hombre, para la exitosa detección de la señal antigénica transportada por el macrófago, por parte del linfocito. Otro aspecto importante del papel que juega el macrófago en la inmuno-regulación es la selección de partes específicas de la molécula antigénica para ser reconocida por las células T, lo que constituye un mecanismo genético del control de la respuesta inmune (19,20).

Una pequeña proporción de los linfocitos periféricos, entre un 10 a 12%, no tienen marcadores ni de células T ni tampoco de células B. Son llamados por esta razón células Nulas (Null). Una mayoría de estas células tiene el receptor para Fc y son capaces de lisar células que estén cubiertas por anticuerpos específicos. Estas son las células K y el sistema con que se demuestra este fenómeno: **Citotoxicidad Celular Mediada por Anticuerpos**: En este sistema no se requiere la participación del complemento (1,3,5,7).

El último grupo de células a describir son las células **Citotóxicas Naturales**, (NK). Estas fueron descubiertas en 1972 y parecen ser de la clase de linfocitos T - maduran en el Timo-. Ejercen su acción citotóxica natural sin necesidad de sensibilización previa, lo cual las diferencia de los linfocitos T citotóxicos. Son distintos a los linfocitos K, ya que no necesitan reconocer antígenos en la superficie de la célula diana, como los primeros.

Los linfocitos citotóxicos naturales tienen receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas y pueden actuar en forma similar a las células K en las reacciones

de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (1,3,5,6).

El principal objeto de su acción parece ser las células tumorales, así, junto con los macrófagos, parecen constituir una **primera línea de defensa** natural contra el cáncer. Igualmente atacan células infectadas por virus y bacterias. Ellos matan rápidamente su objetivo y pueden desprenderse de la unión con él para lisar otras células. Esto las hace particularmente eficientes en la defensa anti-tumoral. Morfológicamente son linfocitos grandes con citoplasma granular con gránulos azurófilos y núcleo arriñonado.

Existe la posibilidad de manipular estas células al nivel clínico en pacientes con tumores malignos, en quienes sería posible inyectarles cultivos de linfocitos citotóxicos naturales establecidos a partir de los que se hayan obtenido del propio paciente, para lograr así una eliminación o reducción del tumor (3,19,20).

El esquema descrito del sistema inmunoógico, se visualiza como una compleja trama de interacciones celulares y humorales, con controles genéticamente determinados que mantienen la homeostasis inmune por un delicado balance entre acciones positivas efectoras y reacciones negativas que los contrarrestan adecuadamente.

El desbalance entre estos mecanismos opuestos da lugar a enfermedades que podríamos llamar muy adecuadamente: ENFERMEDADES POR TRASTORNOS DE LA INMUNO-REGULACION, las cuales incluyen un vasto repertorio de enfermedades reumáticas, endocrinológicas, neurológicas, el asma y las alergias, las inmunodeficiencias y muchas otras más.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Benacerraf, B., Unanue, E.R.: *Textbook of Immunology. The Williams and Wilkins Co.* 1984. 2a. Edition.
- 2.- Bellanti, J.A.: *Immunology H. W.B. Saunders Co.* 1978.
- 3.- Strober, S. en: Kelley, W.N., Harris, E.D., Ruddy, S.H. y Sledge, C.B. *edit. Textbook of Rheumatology. W.B. Saunders Co.* 1981.
- 4.- Katz, D.H.: *Lymphocyte differentiation, recognition and regulation. New York Academic Press.* 1977.
- 5.- Russell, A.S., Edelman, J.: *Lymphocytes. Clin. Rheum. Diseases.* 9: 117-134, 1983.
- 6.- Raff, M.C.: *T and B lymphocytes in mice studied by using antisera against surface antigenic markers. Amer. J. Pathol.* 64:467-479, 1971.
- 7.- Reinherz, E.L., Schlossman, S.T.: *Regulation of the immune response. Inducer and suppressor T-lymphocytes subsets in human beings. N. Engl. J. Med.* 303: 370-373, 1980.
- 8.- Boyse, E.A., Cantor, H.: *Surface characteristics of T lymphocyte subpopulation. Hosp. Practice.* April 1977, 81-88.
- 9.- Scharf, M.D., Roberts, S., Thammana, P.: *Hybridomas as a source of antibodies. Hosp. Practice.* Jan. 1981, 61-66.
- 10.- Levy, R., Miller, R.A.: *Biological and Clinical implications of lymphocyte hybridomas. Tumor therapy with monoclonal antibodies: Ann. Rev. Med.* 34: 107-116, 1983.
- 11.- Ortiz Masllorens, F.: *Concepto de anticuerpos monoclonales. Bol. Fund. Jiménez-Díaz.* 10: 239-241, 1983.
- 12.- Shoefeld, Y., Rauch, J., Massicotte, H., et al: *Polyspecificity of monoclonal lupus antibodies produced by human-human hybridomas. N. Engl. J. Med.* 308: 414-420, 1983.
- 13.- Benacerraf, B.: *Suppressor T cells and suppressor factor. Hosp. Practice.* April 1978, 65-75.
- 14.- MacDevitt, H.O.: *Regulation of the immune response by the major histocompatibility system. N. Engl. J. Med.* 303: 1514-1517, 1980.
- 15.- Schaller, J.G., Hansen, J.A.: *HLA relationship to disease. Hosp. Practice.* May 1981, 41-49.
- 16.- Waldman, T.A., Blease, R.M., Brody, et al: *Disorders of suppressor immunoregulatory cells in the pathogenesis of immunodeficiency and autoimmunity. Annals Int. Med.* 88: 226-238, 1978.
- 17.- Fiibl, M.M., Manhalter, J.W., Zlabinger, G.: *Abnormal T-lymphocyte subpopulations in healthy subjects after tetanus booster immunizations. N. Engl. J. Med.* 310: 198-199, 1984.
- 18.- Robbins, D.S., Fudenberg, H.H.: *Human lymphocyte subpopulations in metastatic neoplasia. Six year later. N. Engl. J. Med.* 308: 1595-1597, 1983.
- 19.- Unanue, E.R.: *The macrophage as a regulator of lymphocyte function. Hosp. Practice.* Nov. 1979, 61-74.
- 20.- Rosenthal, A.S.: *Regulation of the immune response-Role of the macrophage. N. Engl. J. Med.* 303: 1153-1156, 1980.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DE CELULAS B Y T QUE APARECEN EN EL ADULTO

**CENTRO DE MEDICINA EXPERIMENTAL
INSTITUTO VENEZOLANO DE
INVESTIGACIONES CIENTIFICAS
Apartado 1827 Caracas 1010A - Venezuela**

Inés Malave

**Investigador Asociado Titular Centro de
Medicina Experimental
Instituto Venezolano de Investigaciones
Científicas (I.V.I.C.)**

La respuesta inmune es el resultado de una red de interacciones complejas entre diferentes poblaciones de células las cuales según su función pueden ser calificadas como presentadoras de antígeno, efectoras o reguladoras.

Las dos familias principales de linfocitos son las células T y las células B. Los linfocitos T reconocen antígenos extraños que les son presentados en la superficie de los macrófagos, células dendríticas o células de Langerhans de la piel y al activarse en respuesta al estímulo antigénico, comprometen a otras células tanto T como B a participar en la respuesta inmune. De esta forma, gracias a la ayuda de ciertas células T activadas (linfocitos T cooperadores), las células B responden al antígeno dividiéndose y madurando a células plasmáticas productoras de anticuerpos. Sin embargo, algunos antígenos son capaces de estimular a los linfocitos B a diferenciarse a plasmocitos productores de anticuerpos sin la ayuda de las células T cooperadoras. Los anticuerpos tienen un papel predominante en el control de infecciones bacterianas, neutralizando toxinas, opsonizando microorganismos u otras células extrañas para facilitar su fagocitosis, lisándolos en presencia de complemento o recubriéndolos para tornarlos susceptibles a la lisis mediada por células T para facilitar su fagocitosis, lisándolos en presencia de complemento o recubriéndolos para tornarlos susceptibles a la lisis mediada por células y dependiente de anticuerpos (1,2).

Otros linfocitos T cuando se activan se diferencian a células citotóxicas o cooperan en la generación de las mis-

mas. Los linfocitos T citotóxicos son capaces de destruir por contacto células alogénicas, células tumorales y también células infectadas por virus o modificadas por el acoplamiento de haptenos. Además, mediante la producción de linfoquinas, las células T activadas pueden activar macrófagos y reclutarlos junto con neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células cebadas, determinando reacciones de hipersensibilidad tardía. Ciertas linfoquinas como la interleuquina 2 (IL-2) y el interferón potencian la actividad de las células citotóxicas naturales, ("natural killer"), (NK), las cuales destruyen espontáneamente o sea sin sensibilización previa, células infectadas por virus y ciertas células tumorales (1,2).

La red de interacciones celulares puestas en acción por células T capaces de inducir o cooperar con la función de otras células T, de células B o de macrófagos, es a su vez inhibida por la acción de células T supresoras. Debe concluirse por lo tanto, que las células T regulan ya sea en forma positiva (células inductoras o cooperadoras) o en forma negativa (células supresoras) la respuesta inmune.

Las alteraciones en el proceso de diferenciación de una o más de las poblaciones celulares que participan en la respuesta inmune o del balance entre las mismas, pueden determinar inmunodeficiencias que aparecen en forma muy heterogénea. Las inmunodeficiencias primarias pueden agruparse en deficiencias que afectan predominantemente la producción de anticuerpos, las reacciones de inmunidad celular e inmunodeficiencias combinadas, debiendo tenerse presente las alteraciones de la fagocitosis y de los factores del complemento (Tabla 1). En

las deficiencias de anticuerpos y de los factores del complemento, predominan las infecciones piógenas recurrentes del sistema broncopulmonar, del oído medio y de los senos paranasales, así como las infecciones gastrointestinales, meningitis y sepsis, mientras que en los defectos de inmunidad celular predominan las infecciones por virus, hongos y protozoarios (3.4)

Cuando se sospecha la existencia de una inmunodeficiencia de deben explorar ampliamente los diversos compartimientos y funciones del sistema inmune.

Métodos para explorar el sistema inmune (3,4)

A) Respuesta de anticuerpos:

- 1.- Cuantificación de inmunoglobulinas (Ig) séricas.
- 2.- Evaluación de la respuesta de anticuerpos específicos después de la inmunización. A este fin se han venido utilizando diversos antígenos, entre ellos el polisacárido de neumococo, el polisacárido de **Haemophilus influenzae**, antígeno de **Brucella abortus**, bacteriófago X 174, etc.
- 3.- Titulación de isohemaglutininas naturales anti-A y Anti-B.
- 4.- Cuantificación de linfocitos B por detección de Ig de superficie o de los receptores para C3, fragmentos Fc o para virus de Epstein Barr.
- 5.- Evaluación de la respuesta proliferativa y/o de la síntesis de Ig por células B estimuladas en cultivo con fitolaca americana (activador policlonal de los linfocitos B dependiente de células T) o con virus de Epstein Barr (activador policlonal de los linfocitos B independiente de células T y monocitos).

B) Respuestas de inmunidad celular:

- 1.- Respuesta de hipersensibilidad tardía en piel: a) pruebas de inmunidad preexistente, utilizando antígenos comunes como PPD, candidina, antígenos de estreptococo o de virus parotideo; b) Prueba de sensibilización activa con dinitroclorobenceno.
- 2.- Enumeración de células T por formación de rosetas con eritrocitos de carnero y de las subpoblaciones de células T identificando sus antígenos de superficie con anticuerpos monoclonales. Generalmente se procede a la detección de: el antígeno T3, identificado por el anticuerpo monoclonal OKT3 que se encuentra presente en todos los linfocitos T periféricos; el antígeno T4, identificado por el anticuerpo monoclonal OKT4 que se encuentra en la membrana de los linfocitos T cooperadores (Células T4 +); el antígeno T8 +, identificado por el anticuerpo monoclonal OKT8 que se encuentra presente en la membrana de los linfocitos T supresores y citotóxicos (células T8 +).
- 3.- Respuesta proliferativa de linfocitos T a la estimulación **in vitro** con mitógenos policlonales (fitohemaglutinina (FHA) concanavalina A (Con A)), o con antígenos.
- 4.- Respuesta proliferativa de los linfocitos T a la estimulación **in vitro** con células alogénicas (cultivo mixto de linfocitos).
- 5.- Evaluación de la actividad cooperadora y supresora

TABLA 1
Clasificación de las Inmunodeficiencias Primarias

I.- Inmunodeficiencias con depresión predominante de la síntesis de anticuerpos (Células B)

- a) Agammaglobulinemia congénita ligada al sexo (cromosoma X)
- b) Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
- c) Hipogammaglobulinemia común variable:
 - 1) Por defecto intrínseco de las células B
 - 2) Por alteración de células T reguladoras
 - 3) Por anticuerpos para células T ó B.
- d) Hipogammaglobulinemia con aumento de IgM
- e) Deficiencia selectiva de IgA
- f) Deficiencia selectiva de subclases de IgG
- g) Inmunodeficiencia de células B asociada a la deficiencia de 5'-Nucleotidasa.

II.- Inmunodeficiencia con depresión predominante de las funciones de inmunidad celular (células T)

- a) Aplasia congénita del Timo (Síndrome de Di George)
- b) Candidiasis mucocutánea crónica (con o sin endocrinopatía)
- c) Deficiencia de células T asociada con deficiencia de fosforilasa del nucleósido de Purina.

III.- Inmunodeficiencias combinadas con depresión de las

funciones de células B y T.

- a) Inmunodeficiencia combinada severa (de herencia autosómica recesiva, esporádica o ligada al sexo (cromosoma X).
- b) Inmunodeficiencia con enanismo
- c) Inmunodeficiencia celular con síntesis anormal de Ig (Síndrome de Nezelof).
- d) Inmunodeficiencia con Ataxia y Telangiectasia
- e) Inmunodeficiencia con eczema y trombocitopenia (Síndrome de Wiskott-Aldrich).
- f) Inmunodeficiencia con Timona
- g) Inmunodeficiencia con déficit de Deaminasa de Adenosina
- h) Inmunodeficiencia con respuesta anormal al virus de Epstein Barr

IV.- Disfunción fagocitaria

- a) Enfermedad granulomatosa crónica
- b) Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa
- c) Deficiencia de mieloperoxidasa
- d) Síndrome de Chediak-Higashi

V.- Alteraciones del complemento

- a) Deficiencia de C1q, C1r y C1s
- b) Deficiencia de C2
- c) Deficiencia de C3: Tipo I - Tipo II
- d) Deficiencia de C4
- e) Deficiencia o disfunción de C5
- f) Deficiencia de C6
- g) Deficiencia de C7
- h) Deficiencia de C8
- i) Deficiencia de C9

de las células T en experimentos de cocultivo: 1) Para evaluar la actividad cooperadora, los linfocitos T del paciente se cultivan con linfocitos B purificados de un donante normal, estimulándose la mezcla con fitolaca americana (mitógeno de pokeweed), el cual es un activador de células B dependiente de células T. La síntesis de Ig se mide por ensayo de placas hemolíticas reversas o cuantificando las Ig presentes en los sobrenadantes de cultivo por ensayo inmunoenzimático o radioinmunoensayo. 2) Para evaluar la función supresora, las células T del paciente se añaden a cultivos de linfocitos periféricos (T y B) de un donante normal estimulado por fitolaca americana, explorándose si se produce inhibición de la síntesis de Ig así como de la respuesta proliferativa.

6.- Evaluación de la producción de mediadores solubles (factor inhibidor de la migración de macrófagos, interferón).

7.- Citotoxicidad mediada por linfocitos T.

8.- Citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos.

9.- Citotoxicidad natural.

C) Estudios Enzimáticos

1.- Determinación de los niveles de adenosinadeaminasa y de nucleósido fosforilasa.

D) Exploración del complemento

1.- Cuantificación del complemento hemolítico total (CH50)

2.- Inmunoprecipitación o nefelometría para cuantificar C3, C4 e inhibidor de esterasa de Cl.

3.- Ensayos específicos para C2, C4, C5, C6, C7, C8 y C9, Clq, Clr y Cls.

A continuación se revisarán algunos cuadros de inmunodeficiencia primaria seleccionados para esta revisión por su aparición en el adulto:

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA COMUN VARIABLE

Cuadro clínico:

Es un defecto heterogéneo con respecto a su patogenia, la edad de comienzo de las manifestaciones clínicas y la severidad del compromiso inmunológico. Afecta a ambos sexos y puede aparecer en forma familiar pero no se ha establecido aún el tipo de herencia (3,6).

Usualmente los síntomas se inician en la segunda o tercera década de la vida con bronquitis, neumonía y sinusitis recurrentes causadas por neumococos, **haemophilus influenzae** u otros gérmenes piógenos, siendo frecuente la presencia de bronquiectasias progresivas. Muchos de estos pacientes padecen giardiasis y desarrollan un síndrome de malabsorción. Es frecuente la asociación de esta inmunodeficiencia con enfermedades autoinmunes entre ellas artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica con prueba de Coomb positiva y púrpura trombocitopénica idiopática. Se ha observado también aumento de la incidencia de linfoma, leucemia y tumores gastrointestinales (3,4,6).

Compromiso inmunológico

La inmunodeficiencia común variable puede estar determinada por mecanismos diferentes (tabla 1). En la mayoría de los pacientes existe un defecto intrínseco de los linfocitos B (6-8). Al contrario de lo que se observa en la agammaglobulinemia tipo Bruton, los linfocitos B se encuentran en número normal, o están sólo ligeramente disminuidos, pero son inmaduros y no se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos. Así, es de notar que los linfocitos B de estos pacientes no proliferan ni secretan inmunoglobulinas en respuesta a la estimulación *in vitro* con virus de Epstein Barr (6-10). En algunos casos de hipogammaglobulinemia común variable, la estimulación de los linfocitos B con virus de Epstein Barr induce síntesis de IgM pero no de IgG, siendo este un patrón de respuesta inmaduro similar al que se observa en cultivos de células B obtenidas de sangre del cordón umbilical (11).

Los linfocitos B de 50% de los pacientes examinados carecen de receptores para virus de Epstein Barr, por lo que no absorben el virus, no responden con proliferación ni con síntesis de Ig a la estimulación con este virus y no pueden expresar antígenos virales (8).

En un 20 a 30% de los pacientes con hipogammaglobulinemia común variable los linfocitos B son normales pero no pueden funcionar *in vitro* debido a un defecto primario de las células T reguladoras, ya sea déficit de la función cooperadora de los linfocitos T4+ o exceso de la actividad supresora de los linfocitos T8+, la cual interfiere con la diferenciación terminal de las células B (6,7,9,12). En este último caso las células T del paciente inhiben la proliferación y producción de Ig por linfocitos B de individuos normales estimulados con fitolaca americana (7,8,10-12).

En un subgrupo muy pequeño de pacientes, la inmunodeficiencia aparece a consecuencia de la acción de autoanticuerpos dirigidos contra las células B o las células T (6).

Generalmente el número de linfocitos T está conservado pero en pacientes pertenecientes a cualquiera de los grupos puede observarse inversión de la proporción de células T4+ /células T8+ por aumento de células supresoras T8+. Si bien en un momento se creyó que el aumento de la actividad supresora tenía un papel patogénico fundamental (12), observaciones posteriores permitieron concluir que en la mayoría de los casos de hipogammaglobulinemia común variable el compromiso inmunológico primario consistía en un defecto intrínseco de los linfocitos B y el incremento de las células y actividad supresora aparecía en forma secundaria a consecuencia de las infecciones repetidas (7,9).

En la inmunodeficiencia común variable el nivel de Ig totales séricas es generalmente menor de 300 mg% y la cantidad de IgG no supera los 250 mg%. Las isohemaglutininas anti-A y anti-B están ausentes o sus títulos son muy bajos y la respuesta de anticuerpos específicos des-

cués de la inmunización con un determinado antígeno es muy defectuosa (3). La biopsia de tejidos linfáticos muestra ausencia de células plasmáticas (3,4,6). Aunque las pruebas de inmunidad celular son normales en la mayoría de los pacientes, en ocasiones se observa un deterioro progresivo de las funciones de las células T (3,4,6).

Tratamiento

Se utiliza la terapéutica de reemplazo administrando Υ globulina a dosis no menor de 0,1 g/kg por mes o plasma fresco congelado. Recientemente se han efectuado progresos al desarrollar preparados de Υ -globulina adecuados y efectivos para la administración i.v., lo que evita las inyecciones i.m. dolorosas, el riesgo de infecciones locales y la degradación de Ig por enzimas musculares.

DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgA

Es la más frecuente de las inmunodeficiencias y su incidencia en la población general adulta varía entre 1:800 a 1:600. Generalmente hay disminución o ausencia de IgA tanto en el suero como en las secreciones y el diagnóstico se establece cuando el nivel de IgA sérica es igual o inferior a 5 mg%. La deficiencia selectiva de IgA a veces no es primaria sino adquirida a consecuencia de tratamiento con fenitoína o penicilamina (3).

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes consisten en la presencia de infecciones recurrentes de los senos paranasales y pulmonares de carácter bacteriano o viral (3-5).

Se ha descrito frecuente asociación con afecciones alérgicas, probablemente debido a la disminución de la cantidad de anticuerpos que compiten con la IgE por la unión con antígenos capaces de cambiarse con esta inmunoglobulina (3,5).

La deficiencia selectiva de IgA se asocia también a una gran variedad de afecciones que podrían aparecer como consecuencia de la estimulación antigénica repetida y/o prolongada. Es frecuente la asociación con enfermedades celiaca y en la mayoría de estos casos la biopsia de intestino muestra la presencia de autoanticuerpos contra la membrana basal. También se ha descrito aumento de la incidencia de colitis ulcerosa y enteritis regional (3,5). La deficiencia selectiva de IgA se ha encontrado también asociada a diversas enfermedades autoinmunes y es de notar que entre los pacientes con lupus eritematoso sistémico o con artritis reumatoide, la frecuencia de esta inmunodeficiencia (1:200 a 1:100) es significativamente mayor que en la población general (3). También se ha observado la asociación de esta inmunodeficiencia con sarcoma de células reticulares, carcinoma de células escamosas del pulmón o del esófago y con timoma (3,4).

Algunos pacientes con deficiencia selectiva de IgA permanecen asintomáticos lo que puede explicarse porque la síntesis de las otras clases de Ig es normal o porque en ciertos pacientes si bien se observa ausencia de IgA sérica, los niveles de esta Ig en las secreciones son normales (3,5).

Compromiso inmunológico

Los niveles de IgA sérica son menores de 5 mg% mientras que las otras clases de Ig están normales o aumentadas y la respuesta específica de anticuerpos después de la inmunización está preservada. En la mayoría de los casos la depresión o ausencia de IgA en el suero se acompaña de ausencia de IgA en las secreciones (3,4). Hay depresión tanto de los niveles de IgA1 como de IgA2. El número de linfocitos B circulantes es normal e incluso se mantiene normal la proporción de linfocitos B que expresan moléculas de IgA en la membrana celular (7). Sin embargo estas células B con IgA de superficie son inmaduras, como lo indica la coexpresión de IgM en la membrana y el bloqueo de su diferenciación a células plasmáticas capaces de sintetizar activamente y secretar IgA (5). Recientemente se ha observado que en algunos casos la deficiencia de IgA se asocia con deficiencia de dos subclases de IgG: IgG2 e IgG4. Estas deficiencias que afectan sólo algunas subclases de IgG pueden pasar desapercibidas en las pruebas usuales de cuantificación de Ig. También se observa frecuentemente deficiencia de IgE (5,8).

Las pruebas de inmunidad celular incluyendo las reacciones de hipersensibilidad tardía, la respuesta proliferativa a los mitógenos FHA y con A y a células alogénicas, así como el número de células T en sangre periférica son generalmente normales (3,4).

Tratamiento

El uso de Υ -globulina está contraindicado pues estos pacientes tienen frecuentemente anticuerpos contra IgA (9). La inyección de Υ -globulina estimula la producción de dichos anticuerpos debido a que la IgA es reconocida como extraña y a que la producción de otras clases de anticuerpos es normal, incrementando el riesgo de que se presenten reacciones anafilácticas al administrar sangre o sus derivados (3,4).

INMUNODEFICIENCIAS CON TIMOMA

Generalmente el desarrollo de timoma es precedido por la existencia de hipogammaglobulinemia acentuada. Estas personas presentan infecciones recurrentes respiratorias, gastrointestinales o urinarias y una deficiencia marcada de células B y pre-B lo que sugiere una inhibición de la diferenciación de las células pluripotenciales hacia linfocitos B (3,6). Algunos pacientes presentan también deficiencias de inmunidad celular y en ciertos casos hay aumento de actividad de las células supresoras, aunque este fenómeno puede ser secundario a la presencia de infecciones repetidas (6). Desde hace tiempo se conoce la asociación de timoma con defectos de la hematopoyesis tales como trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica. Estos defectos hematopoyéticos mejoran cuando se extirpan el timoma, mientras que la inmunodeficiencia no es afectada por la extirpación del tumor (7).

INMUNODEFICIENCIA CON RESPUESTA ANORMAL AL VIRUS DE EPSTEIN BARR

Se ha descrito un grupo de pacientes, en su mayoría varones jóvenes, en los cuales la infección por virus de Epstein Barr muestra una severidad poco usual determinando una mononucleosis infecciosa fatal o crónica. En algunos casos, después de la infección viral, se observa la aparición de aplasia medular o de linfoma maligno de células B (6). Este último afecta a un 35% de los pacientes por lo que el cuadro ha recibido también la denominación de "Enfermedad linfoproliferativa ligada al sexo" (13).

En todos los varones afectados se han encontrado gran número de genomas de virus de Epstein Barr en muestras tisulares (13).

Si bien durante la infección aguda por virus de Epstein Barr, se pueden detectar anticuerpos de la clase IgM contra la cápside viral, estos pacientes carecen de la función de células T cooperadoras necesaria para la síntesis de anticuerpos de la clase IgG contra la cápside viral y de anticuerpos contra antígeno nuclear asociado a dicho virus, por lo que no pueden controlar la infección (13).

La inmunodeficiencia que acompaña el cuadro es de

carácter variable. El número de linfocitos T, B y de células citotóxicas naturales es normal y la respuesta proliferativa a mitógenos está preservada. Sin embargo, existe un defecto de las células T cooperadoras que interfiere con la síntesis policlonal de anticuerpos en respuesta a la estimulación de los linfocitos con fitolaca americana. El déficit de actividad cooperadora también impide la producción de anticuerpos contra el antígeno nuclear del virus de Epstein Barr. Se observa también depresión de la citotoxicidad mediada por linfocitos T contra líneas celulares autólogas infectadas por virus de Epstein Barr, así como disminución de la actividad citotóxica natural ("NK") y en ocasiones inversión de la proporción de células cooperadoras T4+ a células supresoras/citotóxicas T8+ (13).

Se ha postulado que ciertas anomalías en la inmunoregulación desempeñarían un papel patogénico y que éstas variarían desde un exceso de supresión determinante de la hipo o agammaglobulinemia y aún la aplasia medular observada en algunos pacientes, hasta un defecto en la inmunoregulación que permitiría la proliferación incontrolada de los linfocitos B infectados por el virus de Epstein Barr con desarrollo de linfoma maligno (13).

REFERENCIAS

1. Benacerraf, B., Unanue, E.R. *Textbook of Immunology. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1979.*
2. *The Immune System. En: Molecular Biology of the cell* Eds: B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts y J.D. Watson pp 951-1012. Garland Publishing Inc. New York, 1983.
3. Ammann, A.J. y Fudenberg, H.H. *Immunodeficiency Diseases. En: Basic and Clinical Immunology* Eds: D.P. Stites, J.D. Stobo, H.H. Fudenberg y J.V. Wells². pp 395-429. Lange Medical Publication, California, 1982.
4. *Immunodeficiency. Report of a WHO Scientific Group. Clin. Immunol. Immunopathol.* 13, 296-359, 1979.
5. Rosen, F.S., Cooper, M.D., Wedgwood, R.J.P. *The primary immunodeficiencies - I*. *N. Engl. J. Med.* 311, 235-242, 1984.
6. Rosen, F.S., Cooper, M.D., Wedgwood, R.J.P. *The primary immunodeficiencies - II*. *N. Engl. J. Med.* 311, 300-310, 1984.
7. Gupta, S. y Good, R.A. *Markers of human lymphocyte subpopulations in primary immunodeficiency and lymphoproliferative disorders. Seminars in Hematology.* 17, 1-29, 1980.
8. Filipovich, A.H. y Kersev, J.H. *B-lymphocytes function in immunodeficiency disease. Immunol. Today* 4, 50-55, 1983.
9. Gcha, R.S. y Rosen, F.S. *Immunoregulatory T-cell defects. Immunol. Today.* 4, 233-236, 1983.
10. Siegal, F.P., Siegal, M. y Good R.A. *Role of helper, suppressor and B-cell defects in the pathogenesis of the hypogammaglobulinemias. N. Engl. J. Med.* 299, 172-178, 1978.
11. Rodríguez, M.A., Bankhart, A.D., y Williams, R.C. *Characterization of the suppressor activity in lymphocytes from patients with common variable hypogammaglobulinemia. Clin. Immunol. Immunopathol.* 29, 35-50, 1983.
12. Waldman, T.A., Durm, M., Broder, S., et al. *Role of suppressor T cells in pathogenesis of common variable hypogammaglobulinemia. Lancet* 2, 609-613, 1974.
13. Purtilo, D.T. *Immunopathology of X-linked lymphoproliferative syndrome. Immunol. Today.* 4, 291-297, 1983.

VASCULITIS: CONCEPTO Y CLASIFICACION

DR. ROBERTO OCHOA ITURBE *

En 1866 Kussmaul y Maier describieron la primera enfermedad por Vasculitis, la Poliarteritis Nudosa. Desde entonces a nuestros días se han ido añadiendo un numeroso y complejo número de procesos patológicos al grupo de las Vasculitis, entre los cuales están incluidas una extensa gama de enfermedades que van desde aquellas en las cuales la inflamación vascular está presente sólo en la piel o las mucosas hasta aquellas en las cuales están afectados múltiples órganos y sistemas poniendo en peligro la vida del paciente y cursando con una alta mortalidad; también existen entidades en la cual la vasculitis es un proceso patológico per se y otras en las cuales constituye una manifestación secundaria más o menos importante de otra enfermedad. En las últimas dos décadas ha habido un renovado interés en el tema en parte debido a la aparición de nuevas entidades, en parte debido a un mejor conocimiento de la patogenia de las mismas y en parte debido a avances terapéuticos recientes que han cambiado el curso de estas enfermedades.

Por todas estas razones se ha hecho necesario una redefinición de los conceptos y nuevas clasificaciones han aparecido en la literatura.

Si vamos a la definición de términos, el término vasculitis implica inflamación de los vasos; es un término relativamente sencillo y fácil de comprender. Sin embargo bajo este lineamiento conceptual podríamos incluir a un proceso como la Linfangitis, el cual no sería aceptado dentro del grupo de las vasculitis por la mayor parte de los expertos en este campo. Tenemos entonces que se más específicos en cuanto al concepto de lo que es la enfermedad.

Fauci en el capítulo sobre vasculitis del libro de Medicina Interna de Stein (1), las define como un proceso clínico-patológico caracterizado por inflamación de vasos sanguíneos con compromiso de la luz y cambios isquémicos en los tejidos irrigados.

Podríamos entonces decir que una Tromboflebitis Profunda se ajusta en un todo al concepto de Fauci y estaría-

mos de nuevo cometiendo un error. En la obra citada el propio autor menciona que se piensa actualmente que la mayor parte de las vasculitis son producidas por mecanismos autoinmunes, en especial los relacionados con complejos inmunológicos. Si unimos entonces estas ideas tendríamos que conceptualizar a las vasculitis como procesos clínico-patológicos en los cuales hay inflamación de vasos sanguíneos con consecuencias o no en los tejidos irrigados y que tienen una patogenia autoinmune.

Se han propuesto una serie de teorías para explicar como el sistema inmune actúa para producir vasculitis a través de un mecanismo mediado por complejos inmunológicos (2,3). Hay dos mecanismos propuestos y en ambos intervienen los complejos inmunológicos, en un caso lesionando directamente los vasos sin formación de granulomas y en otros, aunque indirectamente, mediante la formación de granulomas. Los mejores estudiados han sido aquellos procesos tanto experimentales como clínicos en los cuales existen complejos inmunes circulantes de mediano tamaño que están circulando en exceso de antígenos. En circunstancias en las cuales las plaquetas y los eosinófilos son capaces de liberar diversas sustancias que permiten un aumento de la permeabilidad vascular se produce un depósito de los complejos a nivel de la pared de los vasos. Allí estos son atrapados y ocurre una activación a ese nivel de las diversas proteínas del complemento; de estas, fundamentalmente la C3A, la C5A, así como el complejo C567 son capaces de acumular factores quimiotácticos que son responsables del acúmulo local de polimorfonucleares ricos en enzimas lisosomales, fundamentalmente elastasas y colagenasas, que son responsables de iniciar el daño de la pared celular, pudiendo ser este poco o muy severo, y pudiendo dar origen a trombosis local, a trombosis intravascular, a oclusión total del vaso, a hemorragias y eventualmente a necrosis del vaso y de los tejidos circunvecinos irrigados por el mismo. Otra forma de presentarse la enfermedad por vasculitis tiene que ver con la formación de granulomas. La teoría que ha gozado de mayor aceptación postula que un linfocito sensibilizado cuando se pone en presencia de un antígeno libera sus linfoquinas entre las cuales está el factor inhibitorio de la migración de los macró-

* Médico Internista. Instructor Cátedra y Servicio de Medicina III. Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina U.C.V.

fagos (MIF) por lo cual se origina un acumulo a nivel vascular de monocitos y de macrófagos. Estos macrófagos una vez activados son capaces o bien ellos mismos de liberar enzimas lisosomales que causan daño directo a la pared vascular o eventualmente de fagocitar complejos inmunológicos y luego de haber realizado la fagocitosis liberar enzimas lisosomales capaces de dañar la pared del vaso o bien de transformarse en células epiteloides y en células gigantes multinucleadas que serían las que conforman el granuloma típico.

Cuando debe un médico sospechar que está ante la presencia de una vasculitis?

Para el médico patólogo es sencillo hacer este diagnóstico ante la evidencia histológica de inflamación, sea por presencia de células inflamatorias en la pared del vaso o en el tejido perivascular y también por la presencia de trombosis en la luz, de necrosis de los tejidos que la circundan. Al clínico le es menos fácil pero no por ello menos objetivo sospechar el diagnóstico de vasculitis. Para ello debe basarse en las evidencias que estas enfermedades producen sea a nivel de piel y mucosas de manera directa o indirecta, o a nivel de los diversos órganos y sistemas como manifestación de vasculitis sistémica. Como manifestaciones directas a nivel local podríamos dar como ejemplo la púrpura palpable o las úlceras en la piel o en las mucosas. En el segundo de los casos podríamos dar como ejemplos la presencia de cianosis o de gangrena que ocurre en el síndrome de Raynaud. O podríamos estar ante un paciente con manifestaciones multisistémicas en riñón, pulmón, arterias coronarias, en el sistema nervioso central o en el periférico (mononeuritis múltiple) como ocurre en las vasculitis necrotizantes. En cualquiera de estos casos el clínico puede intentar obtener una muestra del tejido afectado y de esta forma evidenciar la presencia de vasculitis con o sin granuloma y el patólogo confirmará el diagnóstico.

Como se mencionó al principio, el curso de estas enfermedades ha cambiado con nuevas modalidades terapéuticas, el número de enfermedades ha aumentado y en las clasificaciones iniciales que eran relativamente sencillas no tienen cabida las nuevas entidades descritas; así como algunas que pertenecían a una categoría se han cambiado a otras. De allí la importancia de la revisión periódica de la clasificación de las enfermedades por vasculitis, no en un ánimo de clasificar de nuevo, sino porque real y efectivamente esto tiene importancia diagnóstica, pronóstica y terapéutica. La primera clasificación que aparece en la literatura (cuadro 1) es la de Zeek (4) en el año 53 que la divide en cinco grupos. Esta clasificación imperó durante muchos años pero a medida que fueron apareciendo nuevas entidades clínicas no se hizo suficiente.

Alarcón Segovia (cuadro 2) en el año 77 (5) realiza una clasificación en la cual intenta incluir todas las enfermedades que pudieran eventualmente tener un componente vasculítico y basa su clasificación en parte en clínica y en parte en los nuevos conceptos de patogenia de las

mismas. En esta clasificación Alarcón las divide en tres grupos, cita diez mecanismos patogénicos, luego adscribe veintidos enfermedades en cada uno de estos mecanismos y un total de treinta y siete síndromes. Como podemos ver una clasificación muy amplia pero muy poco práctica. Entre nosotros, Francisco Tapanes en Cumaná en el III Congreso de Medicina Interna 1984 propone una clasificación dividiendo las vasculitis en tres grupos:

- Grupo de Poliarteritis Nudosa.
- Grupo de Vasculitis de Pequeños Vasos.
- Grupo de Arteritis de Células Gigantes.

El grupo de Poliarteritis Nudosa incluye: la poliarteritis nudosa clásica y el síndrome de Churg Strauss, los síndromes de imbricamiento y otras como la enfermedad de Kawasaki.

El grupo de Vasculitis de Pequeños Vasos incluye: el extenso grupo de vasculitis inmunológicas que menciona Alarcón.

El grupo de Arteritis de Células Gigantes incluye: las mismas que pone Alarcón Segovia en su clasificación.

La clasificación que me ha parecido más útil para el clínico es la propuesta por Fauci originalmente en Anales de Medicina Interna en el año 78 (cuadro 3) (3) luego modificada por este autor en la obra citada de Medicina de Stein en el año 82 (1). Esta clasificación tiene la utilidad de que por una parte es relativamente fácil de recordar y por otra si incluye la mayor parte de las enfermedades sobre las cuales existen acuerdos para que sean consideradas como Vasculitis.

En los últimos 10 años han ocurrido importantes avances terapéuticos en el campo de las vasculitis. Fauci y su grupo (6,7) han demostrado remisiones dramáticas con el uso de inmunosupresores y una prolongación de la sobrevida así como prevención de algunas complicaciones.

Más recientemente, con el uso de dosis masivas intravenosas de Gammaglobulina en pacientes con síndrome de Kawasaki, un grupo en el Japón (8) logró disminuir la duración de la fiebre y prevenir la formación de aneurismas.

Sin duda alguna los años venideros traerán aún más innovaciones tanto clínicas como terapéuticas en este extenso grupo de enfermedades.

Cuadro 1 Clasificación Zeek 1953

Pan
Granulomatosis Alérgica
Granulomatosis de Wegener
Vasculitis por Hipersensibilidad
Arteritis de Células Gigantes

Cuadro 2
Alarcón - Segovia 1977

Grupo	Mecanismo	Enfermedad	Síndromes (ejemplo)
P.A.N.	Inmunológico Hemodinámico	P.A.N. Clásica Limitada	5 (Metamfetamina) 4 (Kawasaki)
Vasculitides Inmunológicas	Depósito Complejos Inmunes Auto-Antígenos	Emf. Complejos Inmunes LES AR EMTC	3 (LES)
	Hetero-Antígenos Químicos Virales Bacteriana Parasitaria Idiopática	Emf. del Suero Hepatitis B End. B. Sub Aguda Paludismo	
	Crioglobulinemia Crioglobulinemia I, II, III Complejos Intermedios		(Púrpura) Crioglobul. 2 (Púrpura Hiperglobulinémica)
	Anafilaxis	Angeitis Alérgica	4 (Urticaria Crónica)
	Hipers. Celular	Granulomatosis Eosinofílica Vasculitis Linfocítica	3 (Churg-Strauss) 2 (Eritema Nudoso)
	Indeterminada	Dermato- Polimiositis SSP Wegener Cogan Ocular	3(Henoch-Schonlein) 4 (Wegener Genera- lizada) 2 (Vasculitis Disco Optico)
Arteritis	Desconocido	Arteritis Craneal	1 (Polimialgia Reumática)
Células Gigantes		Takayasu	2 (Takayasu)

Cuadro 3
Clasificación Fauci

- | | |
|---|--|
| 1.- VASCULITIS NECROTIZANTES SISTEMICAS
P.A.N. Clásica.
Angeitis Alérgica y Granulomatosis (Churg-Strauss)
Síndrome Imbricamiento. | 3.- GRANULOMATOSIS WEGENER |
| 2.- VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD
Púrpura Henoch-Schonlein
Emf. Suero y Reacciones Similares
Vasculitides por Drogas
Vasculitis de Pequeños Vasos Secundarias (Leucocitoclastica). | 4.- GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE |
| | 5.- ARTERITIS DE CELULAS GIGANTES
Temporal o Craneal
Takayasu. |
| | 6.- SINDROME LINFOMUCOCUTANEO (KAWASAKI) |
| | 7.- MISCELANEOS. |

REFERENCIAS:

- 1.- Fauci, A.S., VASCULITIS en: *Internal Medicine*, Stein, J.H. editor, ¹Boston², Little Brown 1983 pp 1047-1054.
 - 2.- Fauci, A.S., Haynes, B.F., y Katz, P.: THE SPECTRUM OF VASCULITIS. *Ann Intern Med* 89: 660-676, 1978.
 - 3.- Hunninghake, G.W. y Fauci, A.S.: PULMONARY INVOLVEMENT IN THE COLLAGEN-VASCULAR DISEASES en *Harrison's Principles of Internal Medicine. Update IV* Isselbacher, K.J. et al editores ¹New York² Mc Graw Hill, 1983 pp 147-164.
 - 4.- Zeek, P.M.: PERIARTERITIS NUDOSA: CRITICAL REVIEW *Am. J. Clin. Pathol* 22: 777-790, 1952.
 - 5.- Alarcón - Segovia, D.: THE NECROTIZING VASCULITIDES A NEW PATHOGENIC CLASSIFICATION. *Med Clin. North Am* 61: 241-260, 1977.
 - 6.- Fauci, A.S., Katz, P., Haynes, B.F., y Wollj, S.M.: CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY OF SEVERE SYSTEMIC NECROTIZING VASCULITIS. *N. Eng J. Med* 301: 235-238, 1979.
 - 7.- — Costa, J.: LYMPHOMATOID GRANULOMATOSIS: PROSPECTIVE CLINICAL AND THERAPEUTIC EXPERIENCE OVER 10 YEARS. *N. Eng J. Med* 306: 68-73, 1982.
 - 8.- Furusho, K., Et al HIGH DOSE INTRAVENOUS GAMMAGLOBULIN FOR KAWASAKI DISEASE, *Lancet* 2: 1359, 1983.
-

MANEJO DE LAS DROGAS EN EL PACIENTE ANCIANO

Dr. RITO PRADO PEREZ

* Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital "Indemaro Salas, IVSS.

* 1er. Adjunto y Coordinador del Post-Grado de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

Es sabido que en nuestro país existe un incremento en el promedio de vida en los últimos años, llegando a ser actualmente de 65 años, lo cual a pesar de ser un país esencialmente joven, ha producido un mayor número de pacientes ancianos que necesitan de una atención médica más estrecha y cuidadosa que la de otros grupos de población. Es éste grupo etáreo el que va a exigir más demanda de cuidados médicos y donde el uso de fármacos va a aumentar a medida que el paciente envejece, debido al mayor número de dolencias que lo aquejan y que le obligan al uso de múltiples medicamentos (polifarmacia) tanto de aquellas provenientes de prescripciones médicas como los automedicados. (1) Esto va a traer como consecuencia el aumento del número de reacciones adversas a las drogas que va a ser consecuencia de las interacciones que entre ellas se producen y a factores propios de la edad ya que se realizan cambios en la farmacocinética de las drogas en estos pacientes, lo cual va a traer también como consecuencia, que aumente el número de reacciones tóxicas fatales a los medicamentos, especialmente aquellos de la esfera cardiovascular, anti-bióticos, psicofármacos y otros.

FACTORES QUE INFLUENCIAN UNA TERAPIA ADECUADA EN EL PACIENTE

1.- Presentación alterada de la enfermedad: A menudo las personas mayores tienen síntomas vagos y múltiples con una frecuencia mayor de depresión y demencia, lo cual puede significar que estas quejas más que enfermedades físicas representen alteraciones psicológicas. Condiciones como hipertiroidismo e infarto del miocardio pueden tener en el anciano un inicio con síntomas vagos y no específicos.

2.- Múltiples afecciones crónicas y uso de polifarmacia: No es sorprendente encontrar en este grupo el uso

múltiple de medicamentos, que varía entre 3 a 12 drogas al mismo tiempo, lo cual está en relación al número de quejas, dolencias o afecciones que estos pacientes presentan, tomando además en consideración que la automedicación es más frecuente en este grupo de población que en cualquier otro, lo cual incrementa las alteraciones medicamentosas.

En un estudio de 700 pacientes hospitalizados, reacciones a drogas fueron encontradas en el 25% de los pacientes mayores de 80 años comparado con 12% entre los pacientes de 41 - 50 años, drogas cardiovasculares y psicofármacos son las responsables por las más graves reacciones tóxicas en los ancianos, en los cuales deberán pesarse los beneficios entre su administración, los resultados obtenidos y los efectos tóxicos generados de su uso. (2)

A causa de la alteración de las funciones fisiológicas con la edad, los ancianos manejan ciertos grupos de medicamentos en forma diferente que las poblaciones más jóvenes por lo tanto es de capital importancia el estudio del efecto de la edad sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de las drogas.

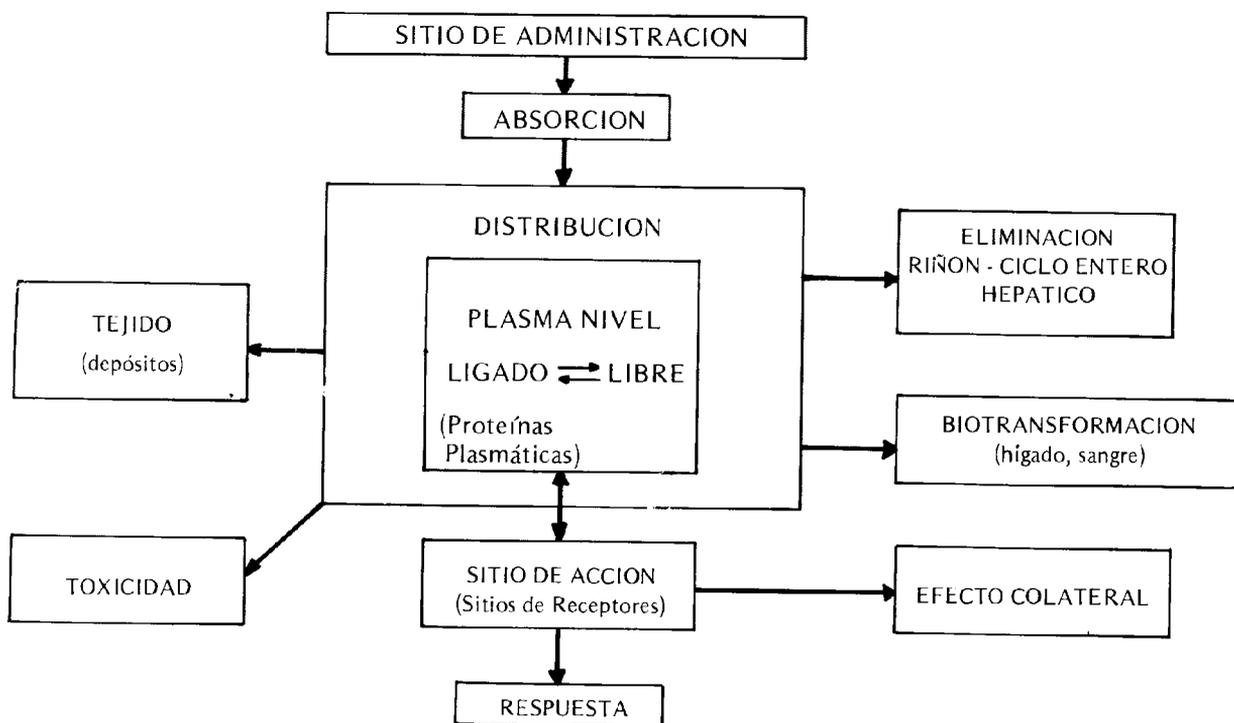
MODIFICACIONES EN LOS FACTORES FARMACOCINETICOS

Absorción:

El tracto gastro-intestinal del anciano sufre cambios fisiológicos que pueden afectar la absorción de las drogas, sin embargo los trabajos publicados demuestran que las alteraciones de la absorción producida por dichos cambios no es relevante. La acidez gástrica disminuye con la edad pero no así la motilidad. En el intestino delgado existe una disminución de la superficie absorptiva del 30% y una reducción de la motilidad intestinal; así mismo como consecuencia de la reducción del flujo esplácnico, el flujo

sanguíneo intestinal se encuentra reducido en 30-40% lo cual pudiera afectar la absorción de las drogas pobremente difusibles tales como la difenil-hidantoina, la digoxina y el clordiazepóxido, pero esto debe esperar una mayor investigación para poder dar una respuesta definitiva al respecto. (1,2,3) (Lámina N°. 1)

más susceptibles a efectos medicamentosos adversos cuando se someten a varios fármacos en forma simultánea. La composición corporal modifica la distribución de los fármacos fuera del aparato circulatorio, los medicamentos muy liposolubles como el diazepam y el fenobarbital pueden almacenarse en el tejido adiposo en mayor



Goldberg P.L., Roberts J. Clinical Geriatric Medicine Medical Clinics of Norteamérica - Vol. 67 N°. 2. March 1983.

Distribución:

La composición del cuerpo cambia con la edad lo cual puede influenciar la distribución de las drogas en el anciano. El agua del cuerpo se reduce hasta un 15% partiendo de las edades de 20 hasta los 80 años, la masa magra corporal disminuye, aumentando la grasa la cual es relativamente mayor en el hombre que en la mujer, también disminuye el gasto cardíaco, se elevan las resistencias periféricas, y el flujo sanguíneo al hígado y al riñón decrecen, recibiendo mayor atención la circulación cerebral, coronaria y del músculo esquelético. Estos cambios afectan la terapia farmacológica, nutricional y de fluidos en el anciano. Así mismo la concentración de albúmina sanguínea disminuye con la edad, lo cual da como resultado reducción en la capacidad de unión a proteínas de varias drogas tales como fenil-hidantoina, fenilbutazona, warfarina, tolbutamida, etc., esto hace a los ancianos

medida en los ancianos lo cual alarga su vida media y aumenta y prolonga sus efectos. Así mismo las sustancias hidrosolubles como el complejo B presentarán una distribución disminuida a causa de la pérdida de agua corporal. Estos cambios van a influir definitivamente en el volumen de distribución (compartimiento corporal total) pues el volumen de distribución alto (Vd) indica amplia distribución de un medicamento y un Vd bajo indica que el fármaco se limita principalmente a la sangre. (3)

METABOLISMO HEPATICO:

El hígado es el primer sitio por donde pasa un fármaco después de ser absorbido por vía oral. Este es el órgano principal de bio-transformación y allí muchas drogas pierden gran parte de su efecto al ser metabolizadas por las enzimas hepáticas lo cual disminuye la cantidad total de fármacos en la circulación y así la cantidad total utilizable

para las reacciones de interacción de drogas.

En el paciente anciano el hígado disminuye de tamaño y así mismo se reduce el flujo sanguíneo hepático a veces en forma apreciable y por consecuencia declina la actividad de las enzimas hepáticas microsomales. La acción de las drogas que actúan induciendo la actividad enzimática a nivel hepático, como el caso del fenobarbital, declina por lo tanto con la edad. Para drogas que son extremadamente metabolizadas por el hígado (propranolol y lidocaina) el flujo hepático es el principal determinante de su clearance y su metabolismo es limitado a la perfusión. Para drogas para las cuales el hígado tiene una limitada capacidad metabolizante, es la actividad enzimática intrínseca la que determina su clearance hepático (warfarina, barbitúricos) estas drogas tienen un clearance hepático bajo y es independiente de la perfusión del órgano. Otras drogas se encuentran entre estos 2 extremos donde el flujo hepático sanguíneo y la actividad enzimática contribuyen a su clearance hepático. De esto se deduce que las drogas de alto clearance deben ser reducidas en el anciano donde el flujo hepático está disminuido hasta 40%, especialmente en aquellas que se usan por vía IV, pues los resultados obtenidos de las drogas de alto clearance usado por vía oral no son concluyentes. Existe también evidencia de que los sistemas enzimáticos microsomales disminuyen gradualmente su actividad específica sobre las drogas en el hígado como el caso de la antipirina y el diazepam los cuales se metabolizan más lentamente en los ancianos. (2,3 y 4) (Lámina N° 2).

Excreción:

Hay numerosas drogas cuyo modo de eliminación es a través del riñón, éstas sólo pueden ser eliminadas si se encuentran bajo la forma polar hidrosoluble, entre las principales, la digoxina, la procainamida, aminoglicósidos, penicilina, etc. Existen muchos trabajos que demuestran que la función renal disminuye con la edad, así la tasa de filtración glomerular desciende 35% entre las edades de 20 a 90 a., a causa de la disminución de la masa magra corporal. la producción de creatinina endógena diaria disminuye, así la depuración de creatinina en el anciano disminuye grandemente antes de que la creatinina sérica aumente, por lo tanto la creatinina sérica puede ser normal en un anciano mientras que la función renal está bastante reducida. Existen varias fórmulas para calcular el clearance de creatinina según la edad, una de las cuales, la más útil, es la siguiente:

$$(140 - \text{edad}) \times p. \text{ corporal (kg.)}$$

$$72 \times \text{nivel creatinina sérica}$$

Este resultado debe ser multiplicado por 0.85 en mujeres.

Disminuye también el flujo plasmático renal (1.9 por año) después de los 30 años de edad; la capacidad de concentración de la orina y la conservación renal del sodio, esto puede llevar a una depuración menos eficaz de los fármacos y en consecuencia mayor concentración de los mismos en la sangre por lo cuál los sistemas posológicos deben ajustarse. (1,2,3,4)

Sensibilidad de los Receptores:

Se ha dicho a menudo que las personas ancianas son

MAYOR MODO DE EXCRECION DE DROGAS USADAS COMUNMENTE

EXCRECION HEPATICA

ALTO CLEARANCE
(+ 500 ml/min)
70 Kg.

HIDRALAZINA
LIDOCAINA
MEPERIDINA
METOPROLOL
PROPANOLOL
ACETIL PROCAINAMIDA
MEXILETINE

INTERMEDIO
(100-500 ml/min)
70 Kg.

PAZOCIN
QUINIDINA
NITROPRUSIATO
NITRATOS

BAJO CLEARANCE
(-100 ml/min)
70 Kg.

DIGITOXINA
TEOFILINA
WARFARINA

más sensibles a los efectos de las drogas, esto puede resultar de alteraciones en el número de receptores o en su afinidad, cambios en las enzimas que eventualmente trasladan el efecto de la droga o cambios estructurales en el órgano final, así que éste no responde completamente.

La mayoría de la literatura falla en separar excesivas respuestas secundarias a elevadas concentraciones de drogas, de aquellos dependientes de la respuesta del órgano efector, otros reportes sólo tiene interés anecdótico.

Interacciones de Drogas:

Las interacciones de drogas ocurren con mucha frecuencia en el paciente anciano, que hemos dicho sufre de enfermedades y recibe prescripciones de múltiples medicamentos que asociados a los cambios fisiológicos que ocurren en el organismo humano como respuesta al envejecimiento van a traer como consecuencia, alteraciones de la farmacocinética y de la farmacodinámica de las drogas en estos pacientes. Estas interacciones ocurren con una variedad de mecanismos, los cuales pueden ser derivados: 1) en mecanismos farmacocinéticos: aquellos que resultan en mayor o menor cantidad de droga disponible para el sitio de acción; 2) mecanismos farmacodinámicos que son aquellos que compiten exclusivamente al receptor y su respuesta farmacodinámica. Los más importantes son los mecanismos farmacocinéticos los cuales pueden ser divididos de acuerdo a la siguiente tabla: (5)

**TABLA 1
INTERACCIONES FARMACOCINETICAS**

I.- Disminución de la droga en el sitio de acción:

- A) Absorción disminuida.
- B) Transporte inhibido.
- C) Metabolismo incrementado.
- D) Excreción renal facilitada.

II.- Aumento de la droga en el sitio de acción:

- A) Alteración de la unión a proteínas.
- B) Metabolismo inhibido.
- C) Disminución de la excreción renal.

**TABLA 2
EJEMPLOS DE INTERACCIONES
FARMACOLOGICAS**

Absorción.- Kaolin inhibe la absorción de la lincomicina.

Transporte.- Antidepresivos tricíclicos bloquean la acción de la guanetidina a nivel de la bomba de epinefrina.

Metabolismo.- Fenobarbital estimula el metabolismo de la warfarina.

Excreción.- Quinidina disminuye la excreción de la digoxina al disminuir su clearance renal.

EFFECTOS DE LA EDAD EN EL USO DE UN GRUPO ESPECIFICO DE DROGAS.

Antibióticos:

Hace 2 décadas se estableció el hecho de que el paciente anciano eliminaba la penicilina en forma distinta a la de los pacientes más jóvenes. (6) Con seguridad para la penicilina y los aminoglicósidos donde el riñón es la principal ruta de excreción de la droga, la vida media prolongada ($t_{1/2}$) es probablemente la consecuencia de la función renal disminuida asociada con la edad. Como un principio general la dosis de antibióticos que se excretan por los riñones en el anciano, debe ser menor que en la población general, además éste debe tener una excelente actividad (In vitro) contra el agente patógeno y proporcionar adecuados niveles de acuerdo al sitio de la infección. En los aminoglicósidos, en particular debe tenerse en cuenta su ototoxicidad especialmente cuando se usa en combinación con diuréticos, o su nefrotoxicidad cuando se asocian a las cefalosporinas. Así también puede verse sobre-carga de volumen e irritabilidad neurológica en aquellos antibióticos ricos en sodio. (1,2,3,4)

Drogas Antirritmicas:

Aquellas pertenecientes al grupo I (AoB) o sea los que tienen mayor efecto sobre el canal rápido de sodio, tales como quinidina y lidocaína de predominante metabolismo hepático, o procainamida y disopiramida de excreción renal preferencial, son los de uso más común en el paciente anciano. El efecto de la edad sobre el metabolismo de la quinidina se ha reportado recientemente. Ochs y colaboradores encontraron una reducción de aproximadamente treinta y cinco por ciento en el clearance de la droga en el anciano, lo cual sugiere que las dosis, tanto de ataque como de mantenimiento, deben ser reducidas; (7) lo mismo ocurre con la lidocaína quien dependiendo fundamentalmente del flujo sanguíneo hepático, el cual está reducido en el paciente geriátrico, debe ser ajustada en su velocidad de infusión para evitar concentraciones sanguíneas peligrosas. La procainamida y la disopiramida deben también sufrir reducciones en sus dosis debido a la reducción de su clearance renal. (8,9)

Digoxina:

Es la causa de toxicidad medicamentosa más común en el paciente anciano, junto con la de los psicotrópicos, entre el 65-70% de la dosis es excretada por los riñones y su toxicidad se correlata bastante bien con su concentración sanguínea. Según los trabajos de Ewy y colaboradores, quienes encontraron que la vida media ($t_{1/2}$) de la digoxina era de 72 horas en los ancianos y de 52 horas en los jóvenes y la relación entre el clearance de digoxina y el de creatinina era directa en el paciente geriátrico, indica que la dosis de mantenimiento de la digoxina debe ser ajustada a su concentración sanguínea y a la tasa de filtración glomerular. (10)

TRANQUILIZANTES, ANTIPSICOTICOS Y ANTIDEPRESORES.

Con el proceso de envejecimiento disminuye la agilidad

mental, así como la percepción intelectual, capacidad de aprendizaje y memoria, se altera la armonía del pensamiento y se presentan con mucha frecuencia trastornos confusionales, no debe extrañar por lo tanto que las drogas sedantes puedan producir efectos adversos en el sistema nervioso central en forma más frecuente en los pacientes geriátricos. Fueron los barbitúricos las primeras drogas en las cuales se demostraron efectos de agitación paradójica en los ancianos, esto ha desestimado su uso como medicación de rutina.

Klotz y colaboradores encontraron que la vida media del diazepam ($t_{1/2}$) era 4 veces mayor en el anciano que en la población adulta joven. Esto fue consecuencia del aumento en el volumen de distribución (Vd) en estos pacientes, lo cual nos llevó a pensar que aparte de reducir la dosis, deben prolongarse los intervalos a causa de la prolongada vida media de la droga. Debe agregarse que Reidenberg y colaboradores encontraron al anciano más sensible a los efectos depresores del diazepam sobre el SNC. (11) Greenblatt y colaboradores demuestran así mismo que los ancianos desarrollaron mayores reacciones tóxicas al flurazepam que los jóvenes cuando recibieron una dosis de 30 mgs. al día. (12) En otro estudio Castleden y colaboradores demuestran un importante compromiso en el aspecto psicomotor de los pacientes ancianos en comparación con jóvenes, al realizar un test psicométrico después de recibir una dosis de 10 mgs. de nitrazepam. Esto nos llevó a usar las benzodiazepinas en forma cuidadosa debido a los efectos depresores frecuentes sobre el SNC. (13) (Lámina N°. 3)

Las fenotiazinas y las otras drogas antipsicóticas son usadas fundamentalmente en el anciano en las crisis de agitación psicóticas, pueden causar efectos secundarios severos especialmente de tipo extrapiramidal (síndrome de Parkinson, hipokinesia, bradikinesia y diskinesias), Akatisia y reacciones distónicas agudas y como afectaciones generales producen hipotensión, depresión cardíaca, arritmias, agranulocitosis, ictericia e inclusive paro cardíaco, por lo cual debe administrarse en forma específica y por personal bien entrenado en su manejo. Así mismo los antidepresivos tricíclicos deben ser manejados con bastante cautela pues pueden provocar reacciones adversas en el anciano que van desde una retención aguda de orina hasta una arritmia cardíaca fatal. (14)

DROGAS ANALGESICAS Y ANTI-INFLAMATORIAS:

Estos son medicamentos de uso muy común en los pacientes ancianos, no se han realizado estudios completos de su farmacocinética. Sin embargo Belville y colaboradores revisaron los efectos de la pentazocina y el sulfato de morfina administrados a pacientes bajo post-operatorio inmediato, encontrándose que los pacientes ancianos lograban mayores y más rápidos alcaemias de su dolor post-operatorio que los pacientes más jóvenes, lo cual supone que en los pacientes ancianos pueden usarse dosis menores de analgésicos opioides para lograr su efecto. (15,16) Estudios completos de la farmacocinética de las drogas anti-inflamatorias no esteroideas (DAINE) no están disponibles en la actualidad. Sin embargo O'Ma-

BENZODIAZEPINAS EN EL ANCIANO

(TOXICIDAD SEGUN SVENSON - 18.000 PACIENTES)

	40 AÑOS %	70 AÑOS %
1. SOMNOLENCIA	3,9	10-39
2. ATAXIA	1.7	5
3. REACCION PARADOJICA	0.7	1-3
4. MAREO	0.6	5-10
5. LETARGO	0.5	10 ó más

lley y sus colaboradores en un trabajo realizado en pacientes ancianos y un grupo control que recibieron una dosis de antipirina y de fenilbutazona pudieron demostrar que la vida media del grupo geriátrico era mayor en ambos medicamentos, en especial con la antipirina, encontrándose un metabolismo disminuido para ambas

drogas en estos pacientes. (17) Así mismo la indometacina ha sido reportada con vida media más prolongada en el paciente anciano, pero esta afirmación sola no permite hacer conclusiones en cuanto a su dosificación. (Láminas 4 y 5)

SUMARIO DE LAS DROGAS EN DONDE LA ALTERACION DE LAS DOSIS EN EL ANCIANO SON RECOMENDADAS

DROGAS	RECOMENDACIONES	RAZONES
DIGOXINA	DISM. DOSIS POR TFG	DISM. TFG
ANTIARRITMICOS		
QUINIDINA	DISM. DOSIS	DISM. CLPLASM.
PROCAINAMIDA	DISM. DOSIS POR TFG	DISM. TFG
DISOPIRAMIDA	DISM. DOSIS POR TFG	DISM. TFG
LIDOCAINA	DISM. DOSIS	DISM. FSHEPAT.
DIURETICOS		
TIAZIDAS	DISM. DOSIS	RESPUESTA FACILITADA
FUROSEMIDA	DISM. DOSIS	RESPUESTA FACILITADA

SUMARIO DE LAS DROGAS EN DONDE LA ALTERACION DE LAS DOSIS EN EL ANCIANO SON RECOMENDADAS

DROGAS	RECOMENDACIONES EN LA DOSIS	RAZONES
AMINOFILINA	BAJAR DOSIS	T 1/2 PROLONGADA
CLONIDINA	BAJAR DOSIS	T 1/2 PROLONGADA
NADOLOL	BAJAR DOSIS	DISMIN. TFG
METILDOPA	BAJAR DOSIS	T 1/2 PROLONGADA
PROPANOLOL	BAJAR DOSIS	T 1/2 PROLONGADA
WARFARINA	BAJAR DOSIS	DISMINUC. UNION PROT.

COMENTARIOS Y RECOMENDACIONES FINALES:

Hemos examinado algunos aspectos generales de la farmacocinética y farmacodinámica en el paciente anciano y realizado un encuentro sobre algunas drogas de mayor uso y sus consecuencias a esta edad. Usando principios farmacocinéticos bien establecidos podemos hacer algunas sugerencias si sabemos que todas las drogas son eliminadas por metabolismo hepático o renal, estos nos exigiría elaborar una guía muy bien definida para la terapéutica del anciano como la elaborada para pacientes con insuficiencia renal crónica. Fórmulas como determinación del clearance de creatinina pueden ser útiles para los ajustes iniciales de las drogas que son eliminadas principalmente por el riñón. Otras condiciones como aquellas de mal nutrición, deshidratación, insuficiencia cardíaca, enfermedad mental o el uso de otras drogas, pueden influenciar la escogencia de medicamentos y las dosis requeridas. Medidas de las concentraciones sanguíneas de las drogas tales como digoxina, aminoglicósidos, teofilina, etc., pueden ser de mucha utilidad en estos casos.

RECOMENDACIONES FINALES:

1.- Evaluar integralmente al anciano para detectar afecciones potencialmente tratables.

2.- Manejar los problemas hasta donde sea posible sin medicamentos.

3.- Evitar interacciones entre drogas de prescripción reciente, de prescripción anterior y afecciones subyacentes.

4.- Comenzar con las dosis de medicamentos más pequeñas posibles y aumentar gradualmente.

5.- Utilizar fórmulas para las drogas que se eliminan por el riñón, tomando en cuenta la depuración de creatinina.

6.- Corregir los dosificaciones de las drogas que se eliminan por el hígado en presencia de alteración funcional del órgano.

7.- Medir concentraciones sanguíneas para evitar potenciales reacciones tóxicas a drogas.

8.- Individualizar y simplificar el régimen terapéutico tanto como sea posible.

9.- Poner especial atención a los compromisos del intelecto, visión, audición, para la prescripción del paciente.

10.- Asegurarse si el paciente tiene acceso a una farmacia, si puede pagar el medicamento o abrir los envases.

11.- Instruir a los familiares, amigos o enfermeras para ayudar al paciente en cumplir el tratamiento.

12.- Controlar el paciente frecuentemente para compliance (adaptabilidad), efectos de las drogas y toxicidad.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Reinderberg, M.M., *Drugs in the Elderly, Medical Clinics of North America*, Vol. 66, N° 5, Sept. 1982.
- 2.- Ouslander, J.G., *Drug therapy in the Elderly, UCLA Conference, Annals of Internal Medicine* 1981; 95: 711-722.
- 3.- Gerber, J.G., *Drug usage in the Elderly in Clinical Internal Medicine in the Aged*, 1982.
- 4.- Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*.
- 5.- Nies Alan, *Drug Interactions, in Medical Clinics of North America*, Sept. 1974.
- 6.- Leikola E., Varti, K.O., *On penicillin levels in young and geriatrics subjects, J. Gerontol*, 12: 48-52, 1957.
- 7.- Ochs, H.R., Greenblatt, D.J., Woo, E., Smith, T.W.: *Reduced Quinidine Clearance in Elderly Persons, Am Journ Card*, Vol. 42: 481-486, Sept. 1978.
- 8.- Reinderberg, M.M., Camacho, M., Kluger, J., Drayer, D.E.: *Aging and Renal Clearance of Procainamide and Acetyl Procainamide, Clin Pharmacol Ther*, 28: 732-735, 1980.
- 9.- Vestal, R.E., Wood, A.J., Branch, R.A., Shand, D.G., Wilkinson, G.R.: *Effects of age and cigarette smoking on propranolol disposition, Clin Pharmacol Ther*, 26: 8-15, 1979.
- 10.- Ewy, G.A., Kapaaita, G.G., Yao, L., Lüllin, M., Marcus, F., F. *Digoxin Metabolism in the Elderly, Circulation*, 39: 449-453, 1969.
- 11.- Klotz, V., Avant, G.R., Hoyumpa, A., Schenkens, Wilkinson, G.R.: *The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of Diazepam in adult man, Journ Clin Invest*, 55: 347-359, 1975.
- 12.- Greenblatt, D.J., Allen, M.D., Shader, R.I.: *Toxicity of high dose Flurazepam in the Elderly, Clin Pharmacol Ther*, 21: 355-361.
- 13.- Castleden, C.M., George, C.F., Mercer, C.D., Hallett, C.: *Increased sensitivity of Nitrazepam in old age, Brit. J. Med.*, 1: 10-12, 1977.
- 14.- Shader, R.: *Manual of Psychiatric Therapeutics*, 1977.
- 15.- Belville, J.W., Forrest, W.H., Miller, E., Bröten, B.W.: *Influence of age on pain relief from analgesics, JAMA*, 217: 1855-1841, 1971.
- 16.- Kaiko, R.F., Wallestein, S., Stanley, L., Roger, A.C., Grabinski, P.Y., Houde, R.W.: *Narcotics in the Elderly, Medical Clinics of North America*, Vol. 66, N° 5, 1982.
- 17.- O'Malley, K., Crooks, J., Duke, E., Stevenson, J.H.: *Effects of age and sex in human drug metabolism, Brit Med Journ* 3: 607-609, 11 Sept. 1971.

MEDICINA INTERNA, EDUCACION MEDICA Y COMUNIDAD

A propósito de los 25 años de los Cursos de Postgrado de Medicina Interna.

Dr. Herman Wuani*

En Octubre de 1959 se inicia la etapa académica de los Postgrados Universitarios de Medicina Interna, cuando 21 alumnos comenzaron dichos estudios bajo los auspicios de la Escuela de Salud Pública y organizados por la Facultad de Medicina de la U.C.V. Desde esa fecha, hasta ahora, los Cursos han pasado por dos periodos:

1.- Periodo de los Cursos de Postgrado propiamente dichos.-

En este lapso, los Cursos tenían una programación propia y se diferenciaban totalmente de las Residencias Hospitalarias de Medicina Interna, en cuya organización no intervenía la Universidad directamente. Este periodo se extiende desde 1959 hasta 1968.

2.- Periodo de las Residencias Docentes Universitarias.-

Durante esta fase, desaparecen los Cursos de Postgrado, para dar paso a una Resolución de la XXIII Asamblea Ordinaria de la Federación Médica Venezolana (Septiembre de 1968), en la cual define las nuevas características de las Residencias, dándoles una categoría docente a partir del 1°. de Enero de 1969, en cuatro Centros Asistenciales considerados como pilotos: los Hospitales Universitarios y Vargas de Caracas, Universitario de Maracaibo y Central de Valencia. Esta tendencia a la Residencia Programada Docente Universitaria, es la que ha sido aceptada por los organismos empleadores, la Federación Médica y la Universidad para seguir formando los Médicos Internistas.

Desde 1972 hasta 1983, el título obtenido por los egresados de la U.C.V., fue el de Magister Scientiarum. A partir

de 1984, el título que se confiere es el de Especialista en Medicina Interna.

¿Cuáles son las características de estos Cursos para los momentos actuales?

a) Sedes: Se dictan en once sedes, a nivel de hospitales que tienen convenios con las diferentes Universidades Nacionales.

b) El objetivo fundamental de estos Cursos, es formar un Especialista dedicado al cuidado integral de la salud, de adolescentes y adultos, de manera continuada, con amplias bases científicas y humanísticas, teniendo una visión de la enfermedad, como un estado de desequilibrio, cuya etiopatogenia y modos de expresión clínica, tienen un asiento somático, psíquico y social y, que por lo tanto, es comprensible y tratable desde estos puntos de vista.

c) La programación: se imparte en tres años (nueve periodos académicos), durante los cuales se cumplen unos 170 Créditos (no más de 20 créditos por periodo). De ellos, un 75% corresponde a la parte práctica y un 25% a la enseñanza informativa, teórica.

d) La selección de los alumnos no es homogénea para todos los Cursos. En la Facultad de Medicina de la U.C.V., se hace tomando en cuenta los siguientes parámetros:

1) Tener dos años de graduado. 2) La nota previa obtenida durante la carrera. 3) Una prueba de conocimientos. 4) Una Prueba psicotécnica.

e) El número de egresandos: Es aproximadamente de 70 por año en las once sedes donde se realizan las Residencias Universitarias.

f) En cuanto a los **trabajos especiales** de investigación, sin duda alguna deben ser obligatorios al finalizar la Residencia.

Son una motivación para el futuro de los alumnos que egresan ya que consolidan el concepto de la investigación aplicada, como una disciplina básica del Internista.

g) La mayoría del profesorado de estos Cursos está

* Especialista en Medicina Interna. M.S.V.M.I.
Jefe de la Cátedra de Clínica "Medicina B" - Escuela de Medicina L.M. Vargas - Director del Curso de Postgrado de Medicina Interna. Escuela de Medicina J.M. Vargas - U.C.V.

constituido por el personal de los Departamentos Médicos de las diferentes sedes y por los miembros del personal docente de las diferentes Cátedras de Clínica Médica. En aquellos Centros donde no existen dichas Cátedras, lo integran los componentes del cuerpo médico activo del Departamento.

De acuerdo al análisis de estos Cursos y de los Resultados obtenidos, podemos establecer las siguientes conclusiones y recomendaciones:

1.- Es una urgente necesidad conocer exáctamente el número de Médicos Internistas existentes y así mismo las necesidades de este tipo de Especialista en los próximos 20 años. Este estudio debe ser realizado por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, junto con sus diferentes Capítulos, con los datos aportados por los Colegios de Médicos del País, la Federación Médica Venezolana, la División de Recursos Humanos del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y demás organismos empleadores. De acuerdo a estos resultados y a la política de salud del País, se debe calcular el número de Internistas que debemos formar por año para así evaluar lo correspondiente al cupo actual de los Cursos y establecer las necesidades o no de nuevas sedes, en cuyo caso es prioritario un cuidadoso examen sobre las alternativas de ubicación de las mismas.

2.- Es esencial que se pueda lograr una homogeneización de los diferentes programas de los Cursos de Postgrado de Medicina Interna en la Nación y en este sentido la Sociedad Venezolana de Medicina Interna debe tomar la iniciativa de reunir a los Directores de los mismos para llevar a cabo algo parecido a lo que se realizó en la Facultad de Medicina de la U.C.V., donde existe un programa mínimo común y la selección de los aspirantes se hace por un Baremo único. Al obtener esta unificación en el País, nos llevará a la formación de un Médico Internista Generalista, que actuará a todos los niveles de atención, en la Docencia y en la Investigación, con las características que se han propuesto en todos los Foros, Jornadas y Congresos que se han realizado. De esta manera el Internista pasará a ser aún más, el líder en el equipo de salud. Es importante recordar que en la formación de nuestros alumnos, importa más adquirir un sistema de raciocinio y un hábito de trabajo, que un caudal de conocimientos.

3.- Es una realidad que el Médico Internista que estamos formando, es un especialista sub-utilizado a todos los niveles. El Internista es uno de los médicos mejor preparado para resolver los problemas asistenciales (funciones de fomento, prevención, conservación y restitución de la salud). Así mismo, está entrenado para realizar labores administrativas y programáticas. Sin duda alguna, por su formación, es el docente ideal del pre y postgrado y en la parte de investigación posee capacidad y metodología para efectuar investigación epidemiológica y sanitaria, así como investigación clínica propiamente dicha.

4.- La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, deberá dedicar gran atención al fenómeno de la sub-especialización, mediante estudios serios, con el debido apoyo de las diferentes Comisiones de Postgrado y con los Organismos Gremiales y empleadores para que nuestros egresados tengan en un futuro el aliciente y las posibilidades de trabajo como Médicos Internistas Generalistas y poder así cumplir su función integralista, la cual está implícita en la propia definición de nuestra especialidad.

5.- La Sociedad Venezolana de Medicina Interna debe dedicar el mayor tiempo en hacer conocer a todos los niveles, tanto médicos como en aquellos inherentes a la comunidad, el verdadero papel del Internista, ya que para muchos es desconocido o mal interpretado. De igual forma la importancia de la labor del Internista, la cual debe ser muy tomada en cuenta en los diferentes Programas de Salud del País, lo cual no ocurre en los momentos actuales.

6.- La Sociedad Venezolana de Medicina Interna debe buscar una mayor armonía en el trabajo de los Internistas y Sub-especialistas con el fin de limitar los campos de acción, sin interferirse o cabalgar, pudiendo uno y otro realizar una acción integrada en función de la atención del paciente o bien en los campos Docentes y de Investigación.

7.- Es totalmente imprescindible que la Sociedad Venezolana de Medicina Interna obtenga del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, la reapertura de la Sección de Medicina Interna, que tanto contribuyó después de los primeros Cursos, para la debida ubicación de los egresados y para el fortalecimiento de la Especialidad.

REUNION ANATOMOCLINICA

Hospital Vargas. Caracas. Auditorium "B".
20 - 10 - 84

PRESENTACION DE CASO CLINICO

R.T. Paciente de 16 años de edad, natural de Valencia y procedente de San Carlos (Edo. Cojedes), de ocupación estudiante y deportista (Base-Ball), referido del Hospital González Plaza de Valencia. Inicia su E.A. Los primeros días del mes de octubre de 1984, cuando comienza a presentar aumento de volumen abdominal difuso, con sensación de distensión, sin dolor, fiebre o ictericia. Consulta a facultativo quien diagnostica "Hepatitis", prescribiendo reposo en cama por 2 meses. Una vez cumplido el reposo persiste el aumento de volumen abdominal, más no así la sensación de distensión. A los 3 días de reiniciar sus actividades usuales, comienza a presentar disnea a grandes esfuerzos, que rápidamente progresa a disnea a pequeños esfuerzos. Para este momento se instala sensación de opresión torácico facial, desencadenada al colocarse en decúbito dorsal, aliviada a la posición de decúbito lateral derecho y exacerbada con el decúbito lateral izquierdo, concomitantemente prominencia de las venas frontales. (Principales).

Así consulta a facultativo a comienzos de Enero 84, detectándole IC y derrame pleural, siendo referido al Hospital González Plaza, donde permanece hospitalizado por espacio de 3 meses, en los cuales, además de la clínica descrita, se asoció el cuadro de ingurgitación yugular y edema en miembros inferiores firme, normotérmico, no doloroso, con fovea (+), desencadenado con la bipedestación y atenuado con el decúbito, posteriormente tos no productiva y dolor a la presión esternal. Durante esa hospitalización se le practicó toracotomía mínima con drenaje a sello de agua, rindiendo aproximadamente 11 Lts. de líquido pleural compatible con trasudado, estéril, BK (-), citología grado II. Recibió tto. anti-TBC (2 meses) y con prednisona (1 mes), con persistencia del cuadro, cuya etiología a pesar de múltiples exploraciones (Eco. abdominal y cardíaco, Bx pleural y hepática, estudios de líquido pleural), no fue establecida, por lo cual nos es referido a finales de Abril' 84.

Como antecedentes personales de importancia refirió: Bronquitis a repetición hasta los 2 años de edad, 2 convulsiones febriles a los 18 meses de edad, los anteceden-

tes familiares, a excepción de prima que presentó "derrame en un pulmón" que ameritó cirugía, no eran contributivos. Había una vecina de la casa con antecedentes TBC (+), negando contactos cercanos con ella. El paciente no era fumador, no ingería licor; era buen estudiante (3er. año de bachillerato), con práctica deportiva intensa y era un miembro apreciado en la comunidad.

El examen físico de ingreso se encontró un paciente adolescente, en regulares condiciones generales, afebril, hidratado, tolerando el decúbito dorsal, estaba consciente y alerta y fue colaborador al examen. Sus signos vitales fueron: TA: 110/85 para ambos MsSs en todas las posiciones; T.O.: 37,2°C; peso de 52,300 Kgs., para una talla de 1,65 mts. Se apreció exantema papuloso en región frontal, impresionó la dilatación de las venas frontales en decúbito, signo que desaparecía al incorporarse. No se apreció tinte icterico en escleras, las conjuntivas palpebrales estaban rosadas: Las pupilas isocóricas, normoreactivas; al fondo de ojo se apreció ingurgitación de trayectos venosos, sin exudados ni hemorragias, DO sin alteraciones. El cuello presentó marcada ingurgitación yugular permanente, sin adenopatias presentes. El tórax presentaba exantema papuloso esternal, expansibilidad disminuida, a predominio derecho, diámetros AP aumentados. Había matitez a la persecución de los 2/3 inferiores derechos, con abolición de la VV hacia la base, el MV estaba disminuido hacia 1/3 medio derecho y abolido hacia la base, no se auscultaron adventicios. El apex no era visible ni palpable, los ruidos cardíacos eran de buena intensidad, taquicárdicos, sin soplos o galopes, los pulsos periféricos eran parvus. El abdomen lucía distendido y fue doloroso a la palpación y percusión del hipocondrio derecho. Hígado LS 6°. EID, BAI a 7 cms. RCD. romo. liso y doloroso, con hipatometría LPD: 14 cms., LMC: 15 cms., LAA: 17 cms. El bazo era percutible, más no palpable. Presentó microadenopatias axilares e inguinales. Los MsSs presentaron ingurgitación de los trayectos venosos. Los MsSs no evidenciaron edema. La esfera neurológica no presentó alteraciones.

Ex. Lab.: Prt tot. 7.5. Alb.: 2.9, Glob.: 4.6

Electrofores. prot.: Alb. 47%. Alfa-1: 5%; Alfa-2: 12%, Be-

ta: 14%, Gamma: 22%.m
TSGO: 19, TSGP: 16, Fosf. Alc. 18. Bil. Total: 2.1
Actividad de protrombina: 40-60% del control, no modificable por Vit. K1.
Hematología, incluyendo VSG: sin alteraciones.
Colesterol: 158, triglicéridos: 114.
CH50: 68.18. Cel. LE, Crioglobulinas (-)
Ex. Orina: Prot.: (+)
Heces: Huevos de Ascaris, tricocéfalos.
NPN: 7. Creat.: 0.7. PPD: 9 mm.
EKG: Microcomplejos, sin alternancia eléctrica.
RX Tórax: Derrame pleural derecho. Masa mediastinal derecha.
Tomografía lineal de tórax: Derrame pleural derecho. Mediastino no evaluado adecuadamente.
Tomografía axial de abdomen: Importante cantidad de líquido ascítico a nivel del fondo de saco de Douglas. No hay evidencia de adenopatías a nivel de los grupos ilíacos. El estudio abdominal reveló una cantidad importante de líquido ascítico. La región retro peritoneal no demostró alteraciones, no hay evidencia de adenopatías o depósitos metastásicos a ese nivel. El hígado se encuentra significativamente agrandado, sin evidencias de lesiones focales. Bazo, riñones y páncreas sin alteraciones. El estudio torácico demostró una importante cantidad de líquido pleural bilateralmente. Se demuestra adicionalmente derrame pericárdico. Hay una masa de consistencia sólida en la región del hilio derecho y extendiéndose hacia mediastino. Mediastino superior ensanchado, con diámetro máximo de unos 6 cms. Parénquima pulmonar e hilio izquierdo normales.

ECO Abdominal: Hepatomegalia sin alteraciones del parénquima.
ECO Cardíaco: Pericardio engrosado. Corazón quieto. Cateterismo cardíaco derecho:
Manometría: Cuña P. Media --- Tronco pulmonar m: 30 --- 38 mmHg.
Tronco pulmonar --- Vent. derecho: 50/30 --- 50/30 mmHg.
Vent. derecho --- Aurícula derecha: sin gradiente diast.

Aurícula derecha --- CSm: 30 --- 30 mmHg.
Se observan presiones diastólicas aumentadas e iguales en todas las cavidades cardíacas.
Cineangiografía: 1) Vena cava superior e inferior: se visualizan muy dilatadas, con drenaje muy lento del contraste hacia la aurícula derecha. No se observaron signos de obstrucción.

2) Tronco de la arteria pulmonar y flebograma: El tronco y sus ramas se observan dilatadas. La válvula pulmonar es competente. Existe un retardo acentuado en la aparición del contraste en la aurícula izquierda, la cual se encuentra de tamaño normal, drenando hacia Ventriculo Izquierdo a través de una válvula mitral con dinámica conservada. El ventriculo izquierdo con volumen conservado e hipokinesia difusa de grado discreto.

Se visualiza la coronaria derecha separada de la cavidad ventricular izquierda.

Líquido pleural: Rivalta (-). Proteínas: 0.24 mgs %. Glucosa (-).
Citos: (-). Citología: Grado II. Linfocitos escasos. Cultivo: (-). BK: (-).
Bx hepática: Hepatomegalia congestiva.
Bx pleural: Pleuritis crónica inespecífica.
Bx pulmonar: Fibrosis efisema, crónico, partes atelectásicas.

Bx endomiocárdica: Endocardio y miocardio sin lesiones histológicas (para ventrículos derechos e izquierdos...)

EVOLUCION: El paciente permaneció hospitalizado en la Sala 3 del Servicio de MED II desde el 27-4-84 hasta el 29-6-84, lapso en el que le fueron practicados los exámenes descritos. Clínicamente, además de persistir los hallazgos del examen físico de ingreso, comenzó a presentar edema en Msls que progresó hasta la región sacra, disnea a pequeños esfuerzos y aumento de peso aproximadamente 10 Kgs. Como medida terapéutica se administró furosemida IV, Vit. K1 IV, hidrofiliina VO: se practicaron 3 toracentesis que rindieron de 750 - 1000 cc. de líquido pleural amarillento, fluido, con escasa tendencia a coagular. El 29-6-84, es trasladado a Cirugía Cardiovascular y el 4-7-84, es llevado a pabellón para practicar intervención.

DISCUSION CLINICA

Dr. Félix Eduardo Castillo*

"Esta historia resume la fase final de la vida de un muchacho de 16 años, quien sufre una insuficiencia cardíaca progresiva y severa a partir de octubre de 1983, y muere antes de cumplir sus 17 años de edad, pese a los esfuerzos de sus médicos tratantes. El diagnóstico de "hepatitis" hecho al comienzo de su enfermedad fue incorrecto. Nada hay en esta historia para sustentar tal diagnóstico.

En su primera hospitalización, cuando se constata el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, llama la atención el grado de hipertensión venosa sistémica, especialmente aparente en el territorio yugular. Se encuentra un trasudado pleural, bacteriológicamente estéril. Algo hace pensar a los médicos sin embargo en una tuberculosis, puesto que le indican uno de los esquemas usuales de tratamiento de esta enfermedad, además de prednisona. El lapso de dos meses de tratamiento luce demasiado corto. Tal vez no se creyó seriamente en este diagnóstico y no hubo modo de sustentarlo.

Durante su segundo ingreso, en abril de 1984, sigue siendo muy marcada la insuficiencia cardíaca y la hiper-

* Ex-jefe del Departamento de Medicina Interna, Hospital Perez Carreño. Caracas. Ex-profesor titular de Clínica Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

tensión venosa en los territorios de la cava superior e inferior: las yugulares son prominentes, el examen demuestra ascitis libre, hepatomegalia congestiva, trasudado pleural bilateral y edema en miembros inferiores. Otros dos datos clínicos resaltan al examen: en primer lugar no hay ni hubo antes, ortopnea. Quiere decir que la presión venocapilar pulmonar de este paciente era normal, o que el gasto de ventrículo derecho nunca fue superior al del izquierdo. En segundo lugar el apex cardíaco no era visible ni palpable y no habían otros latidos en la región precordial. Por lo tanto, y a falta de alguna alteración extrínseca al corazón, no habían crecimientos importantes de ninguna de las cámaras cardíacas. Tales datos colocan a esta insuficiencia cardíaca fuera de lo usual y circunscriben notablemente sus posibles etiologías, dentro de muy pocos diagnósticos diferenciales.

Las exploraciones complementarias revelan hipoalbuminemia y disminución de la actividad protombinica, engrosamiento del pericardio e hipocinesia cardíaca. El electrocardiograma sólo muestra "micro-complejos", y la telerradiografía del tórax muestra una silueta cardíaca de tamaño normal, sin crecimiento aparente de ninguna cavidad cardíaca, el borde derecho de la silueta era recto, sin la suave convexidad usual que proyecta la aurícula derecha normalmente, y había ensanchamiento de la parte superior del mediastino, lo cual corresponde a una dilatación de la vena cava superior, todo lo cual corrobora los datos del examen semiológico. No se aprecian signos radiológicos de hipertensión venocapilar pulmonar. En una de las placas el arco de la pulmonar aparece moderadamente prominente, lo cual puede interpretarse como signo de hipertensión sistólica a este nivel. En la historia se describe una "masa hilar que se extiende hacia el mediastino". Lo entendería mejor si dijese a la inversa, aunque en todo caso no la observo.

Las biopsias realizadas demuestran que el endocardio de ambos ventrículos es normal, que había fibrosis pulmonar, enfisema crónico y focos de atelectasia, además de una "pleuritis" crónica inespecífica. Las presiones diastólicas en las cavidades cardíacas son altas e iguales entre sí y "no hay gradientes de presión" entre la vena cava superior, aurícula derecha y ventrículo derecho (se trata de un modo de decir, porque en algún momento ha de haber gradiente, o el enfermo no viviría). Las presiones sistólicas del ventrículo derecho y del tronco de la arteria pulmonar están aumentadas, y se aprecia dilatación del tronco principal y de las ramas principales de la arteria pulmonar, es decir de la parte estructuralmente elástica de este sistema arterial. Esto corrobora el dato radiológico que antes cité y guarda correlación con la hipertensión arterial pulmonar. Todas las válvulas aparecen normales, el ventrículo izquierdo es hipocinético como también lo dice el estudio ecocardiográfico, y las cavidades cardíacas son de tamaño normal, tal como lo sugería el examen semiológico.

No logro entender el dato que la historia cita de la "coro-

naria derecha separada de la cavidad ventricular izquierda". Las coronarias marcan el límite del epicardio y necesariamente están separadas de la cavidad y del endocardio, cuyos límites marcan el contraste usado para el estudio cineangiográfico. Debe tratarse de un error de transcripción.

Desde fines de abril hasta fines de junio de 1984, y a pesar del tratamiento, persisten los signos y síntomas ya consignados al ingreso. El 4 de julio se practica una pericardiectomía.

Pienso que se trata de un problema diagnóstico con muy poco grado de suspenso, sin sorpresas. Y que la historia lo sugiere desde sus comienzos. Este enfermo padeció una pericarditis constrictiva, o quizás mejor dicho, una constricción pericárdica crónica, ya que no hay en los datos de su historia nada que pueda permitirnos hablar de procesos inflamatorios. Esta es una causa rara de insuficiencia cardíaca. Pero es importante porque puede pasar desapercibida y porque tiene solución quirúrgica en un 80 a 90% de las veces (1) con una mortalidad operatoria de 6 al 25%, o del 9% (2), siempre que el diagnóstico y la terapéutica se hagan a tiempo. La primera lección de esta historia consiste en que se tardó demasiado tiempo para la pericardiectomía ante un diagnóstico que era suficientemente obvio en abril de 1984 y aún antes.

El comienzo insidioso con disnea de esfuerzo y hepatomegalia congestiva (la cual fue aparentemente confundida con una hepatitis) es usual en esta enfermedad, aunque no característico. Era muy sugestiva la falta de ortopnea (en la constricción pericárdica crónica el pericardio rígido inhibe el aumento del retorno venoso en decúbito), síntoma que sólo se ve en uno de cada cinco casos. La opresión facial, causada por la hipertensión yugular, y que llamaba la atención de los médicos desde el comienzo de la enfermedad, ha sido descrita en el 85% de estos casos (3). Y era asimismo importante para el diagnóstico la severa hipertensión venosa sistémica en una insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico, y sin crecimientos de cavidades cardíacas.

La existencia de derrame pleural estéril debe adscribirse a la insuficiencia cardíaca. Para algunos es típico de la constricción pericárdica el que el derrame sea del lado izquierdo (4). Para otros el que sea del lado derecho o bilateral (5). A falta de una sustentación fisiopatológica o de una mayor consistencia estadística que solucione esta controversia, no debe dársele mucha importancia al sitio del derrame. Tal como sucedió en este paciente, la ascitis y la hepatomegalia congestiva pueden superar al edema periférico.

Menciono dos datos clínicos que este enfermo no tuvo. Creo que tiene interés hacerlo ante esta audiencia en la cual hay estudiantes, para resaltar el valor de un buen examen clínico y para que se prevenga del mismo riesgo que corremos nosotros los médicos de mayor edad, de dejarnos encantar por la alta tecnología médica, en detrimento de un buen examen físico y de una técnica correc-

ta de razonamiento. Uno es la retracción sistólica a nivel de las costillas flotantes del lado izquierdo o en los espacios entre la décima, undécima y duodécima costillas, hacia la línea axilar o entre ésta y la línea escapular. Este signo había sido descrito por Broadbent a fines del siglo XIX, durante el auge de la patología de las correlaciones anatomoclínicas que nutrió a los sagaces clínicos de la época, y también a los actuales, con importantes claves semiológicas. Las observaciones de Broadbent fueron publicadas después por su hijo (6) y se referían a cinco casos de constricción pericárdica aparentemente subsiguientes a fiebre reumática. Lo cual resulta curioso porque hoy no se acepta que esta enfermedad pueda causar engrosamiento y constricción del pericardio.

El otro signo que este enfermo no tuvo fue el de un tercer ruido cardíaco, precoz y resonante, a veces más intenso que el primero y el segundo ruido del corazón. La retracción sistólica citada y este tercer ruido peculiar deben recordarse porque la correlación entre ellos y el hallazgo de constricción pericárdica es del orden del 100% y del 77%, respectivamente (7).

El ecocardiograma, la cineangiografía y el estudio de presiones intracavitarias son suficientemente característicos de la enfermedad de este paciente. Las presiones y los trazados de sus curvas permiten aún en aquellos casos llamados de "constricción oculta", que son relativamente fáciles de identificar por medio de pruebas de sobrecarga salina rápida. Sólo algunos casos de cardiomiopatía restrictiva pueden dar lugar a confusiones.

¿Tenía este enfermo alguna constricción localizada adicional? Esta posibilidad puede descartarse a la luz de los datos de la historia clínica. En algunos casos de constricción pericárdica, las bandas de fibrosis pueden comprimir el infundíbulo, la raíz de la aorta, el surco aurículo ventricular o las venas pulmonares, simulando clínicamente estenosis infundibulares pulmonares, estenosis aórticas o estenosis mitral. No fue así en este paciente porque ni el examen físico ni las exploraciones instrumentales revelaron que hubiera soplos o crecimientos de cavidades cardíacas.

La hipoalbuminemia y la alteración de la actividad protombinica pueden explicarse como derivados de una insuficiencia hepática moderada debida a la congestión pasiva crónica. Y la primera por una posible enteropatía con pérdida de proteínas (una de cuyas causas es precisamente la constricción crónica del pericardio) a través del mecanismo de la hipertensión venosa, impedimento del drenaje linfático del intestino y pérdida de linfa y proteínas, a veces asociada a diarrea. Aquí encuentran los patólogos linfangiectasis en la submucosa del intestino delgado, y los radiólogos encuentran engrosamiento de los pliegues del duodeno y del yeyuno, con floculación y segmentación del bario. Pero estoy haciendo especulaciones solamente, para ofrecer una explicación de estos dos datos clínicos.

Creo que es posible explicar lo que fuera descrito como

"pleuritis" crónica inespecífica (o tal vez simplemente fibrosis pleural) como una consecuencia del derrame pleural crónico. Y me pregunto y pregunto a los patólogos si ellos ven este tipo de hallazgos histológicos en trasudados pleurales de larga data, sin que necesariamente exista una causa infecciosa. En cuanto al enfisema y la fibrosis que reveló la biopsia del pulmón, deben ser secuelas de alguna enfermedad. No debe tratarse de un problema difuso, porque no hay datos en la historia para sostener tal hipótesis.

¿Cuál alternativa diagnóstica existe en este paciente? ... Prácticamente sólo puede pensarse en una cardiomiopatía restrictiva, la cual se asemeja a la constricción pericárdica crónica en la dificultad del llenado diastólico, es decir, en el mismo problema hemodinámico básico. Este tipo de cardiomiopatía se debe a fibrosis difusa del miocardio, como sucede después de algunas miocarditis, o a infiltración, como en el caso de la escleroderma, amiloidosis, sarcoidosis o la hemocromatosis. Difícilmente podría plantearse la posibilidad de una fibrosis endomiocárdica como en las casuísticas del Africa Oriental.

Los diagnósticos diferenciales citados, a veces sólo se pueden solucionar en la mesa operatoria o en la mesa de autopsias. En el presente caso sin embargo, nada o muy poco permite plantearlos seriamente. La CMP restrictiva afecta especialmente al ventrículo izquierdo y cursa por ello con ortopnea y edemas agudos de pulmón. Las CMP restrictivas aisladas del ventrículo derecho son lo suficientemente raras como para que no importen mucho desde el punto de vista del diagnóstico diferencial (8). Finalmente, las presiones diastólicas, como norma, no son iguales en estas cardiomiopatías, y la biopsia endomiocárdica en este paciente fue normal.

El problema más difícil en este enfermo es el de la etiología. Muchas veces es así, porque la fibrosis pericárdica, el engrosamiento y la constricción, son respuestas tisulares monótonas y uniformes ante múltiples causas, con la sola excepción según se dice, de la fiebre reumática y del infarto del miocardio.

La fibrosis afecta a las dos capas del pericardio. Pero en raras ocasiones afecta de modo particular al epicardio visceral. Tales casos, el primero de los cuales fue identificado en 1978, son de muy difícil diagnóstico (9).

La pericarditis constrictiva puede asociarse, como sucede en Noruega, a enanismo y lesiones musculares, hepáticas, cerebrales y oculares. De aquí el nombre de síndrome de Mulibrey, que es una especie de acróstico con las letras iniciales inglesas de los sitios de lesión.

Puede causarla cualquier infección bacteriana, a través de mecanismos de contigüidad a partir de lesiones mediastinales, pulmonares, pleurales o de abscesos del miocardio; o entrar al pericardio por vía hematógena o por trauma penetrante directo, incluyendo al del catéter exploratorio y los instrumentos de cirugía.

Las micosis sistémicas, y entre ellas la histoplasmosis, constituyen en algunas zonas geográficas una causa

más frecuente que la tradicional tuberculosis. La constricción sucede aquí como parte de una fibrosis mediastinal de un ganglio infectado o a raíz de una pericarditis histoplasmática aguda.

Algunos virus como el Coxsackie han causado epidemias de pericarditis, y de casos subsiguientes de constricción, como sucedió en la epidemia de Vancouver en la Columbia británica. También se han documentado casos producidos por parásitos como la amiba histolítica y la filaria, asociados a enfermedades del tejido conectivo (especialmente la artritis reumatoide y raramente en el lupus sistémico) o a raíz de irradiaciones terapéuticas del mediastino con más de 3500 rads. Cabe agregar, además las constricciones producidas por neoplasias del pericardio u otros tumores, que causan derrame pericárdico y constricción subsiguiente.

La historia clínica sugiere dos posibilidades: trauma o tuberculosis. Un traumatismo cerrado en este muchacho jugador de baseball, pudo causar lesiones del miocardio superficial y el pericardio, con solapado hemopericardio e insidiosa constricción ulterior.

La historia consigna algunos contactos con tuberculosos que pueden explicar la enfermedad y la muerte de este enfermo. La tuberculosis del pericardio no tratada o insuficientemente tratada puede resolverse espontáneamente y aparecer años o meses después la constricción o conducir sin interrupción clínica a la formación de exudados y constricción, o curarse sin secuelas. Aún la pericarditis tuberculosa tratada y aparentemente curada, puede derivar años después, y a veces durante el curso del tratamiento, hacia una pericarditis crónica constrictiva. Para evitarlo se emplean corticoesteroides asociados al tratamiento antituberculoso.

La etiología tuberculosa es hoy relativamente rara en países más desarrollados. Pero debe ser tomada en cuenta en nuestro país. Basta recordar que un sólo caso de tuberculosis bacilífera contagia en promedio a doce

personas por año, en condiciones de vida normal. En casos de hacinamiento el asunto es peor. Lo ilustra el célebre caso del submarino americano U.S. Boyd en el cual, un sólo tuberculoso que pasó desapercibido a las autoridades sanitarias, ocasionó el viraje tuberculínico en 139 del total de 308 tripulantes, y causó siete casos de enfermedad activa. Un bacilo se reproduce cada 20 horas aproximadamente. En diez días engendra una colonia de cinco mil, cantidad suficiente para producir un nódulo en el pulmón. Y treinta divisiones del bacilo, que pueden producirse en menos de un mes, significan más de mil millones de bacilos, la cantidad que puede encontrarse en una caverna (10).

El interés que tiene recordar estos datos epidemiológicos crece cuando se tiene en cuenta que algunos esquemas terapéuticos de seis meses con isoniacida y rifampicina, suplementados por dos meses de estreptomycin y pirazinamida, resultan en curaciones del 100%. Y que cualquiera de los otros seis esquemas usuales que duran ocho, nueve o doce meses, curan al 95-100% de los casos.

Pero ¿tenía este muchacho una pericarditis tuberculosa? ... Esto no resulta posible decidirlo en su caso. Para consuelo de nosotros los clínicos hay quien dice que en el 80% de los casos de constricción pericárdica crónica los patólogos no logran identificar la etiología exacta. Tal vez nuestro experto patólogo el Dr. Nelson Hamana tenga otra experiencia y mejor suerte.

En síntesis mi diagnóstico es el siguiente:

- 1.- Constricción Pericárdica Crónica, de etiología indeterminada: tuberculosis?, post-traumática?.
- 2.- Insuficiencia Cardíaca Congestiva, crónica y refractaria, debida a 1.
- 3.- Fibrosis Pleural ¿Causada por el trasudado pleural crónico?.
- 4.- Hepatomegalia Congestiva, Enfisema Pulmonar y Fibrosis Focales. Posible linfangiectasia de la submucosa del intestino delgado.

DISCUSION ANATOMIA PATOLOGICA

Dr. Nelson Hamana

Se autopsió el cadáver de un adolescente de 16 años en buen estado nutricional y con apariencia normal de desarrollo, en el cual se encontró una herida de toracotomía que fue utilizada para practicar una pericardiotomía.

Se recibió autorización solamente para realizar una autopsia parcial.

En el examen del corazón se encontró un engrosamiento pronunciado del pericardio visceral que llega hasta 1,5 cms. de espesor con un depósito fibrinoide en la superficie y un pericardio parietal igualmente engrosado, con una ventana en la cara anterior. Las dos hojas pericárdicas estaban separadas.

En el corazón habían dos heridas recientes suturadas, una en la orejuela derecha y otra por encima del ostium de la coronaria derecha, en buen estado y rodeadas por hemorragia reciente.

En el pulmón se encontró solamente edema y en el hígado congestión.

No se exploraron los intestinos, porque no se tenía autorización para abrir la cavidad abdominal.

La histología pone en evidencia una lesión severa del pericardio con ensanchamiento fibrosis, edema, infiltrado linfoplasmocitario, sobre todo perivascular y depósito fibrinoide en la superficie. No hay granulomas ni calcificación.

En las zonas próximas a las heridas hay una hemorragia reciente parcialmente organizada.

Los vasos coronarios están permeables y con la pared conservada. Las fibras miocárdicas aparecen organizadas, homogéneas y el intersticio está libre. El endocardio es de apariencia normal.

La histología del pulmón revela edema importante, con las paredes alveolares conservadas y con los vasos sanguíneos de apariencia normal. No hay fibrosis ni inflamación.

En el hígado, el bazo y el riñón se confirmó la congestión. (Biopsias transdiafragmáticas).

En el grupo de diagnósticos planteados durante el periodo de manejo y exploración del paciente, se descarta primero y con facilidad la posibilidad de una enferme-

dad primaria hepática, ya que los cambios se restringen a una severa dilatación de la vena central, acompañada de una gran congestión y hemorragia pericentral.

La posibilidad de una miocardiopatía infiltrativa se excluye por cuanto no se encuentran depósitos intersticiales ni intracelulares, (11) y la indemnidad del endocardio no permite atribuir a una lesión endomiocárdica la clínica del enfermo.

La ausencia de otros elementos clínicos, acompañantes de la enfermedad cardíaca nos permite excluir una gran cantidad de procesos que pueden ser responsables primarios de las manifestaciones de este paciente que evidentemente presenta como enfermedad principal una pericarditis. La edad nos obliga a pensar en la posibilidad de una lesión reumática que esté afectando de manera crónica al pericardio, pero la ausencia de lesiones valvulares lo hace muy poco probable y en la actualidad se duda de la posibilidad de que la Fiebre Reumática produzca este tipo de afecciones. (12).

En la historia del paciente se refiere la administración de medicamentos anti-tuberculosos capaces de producir pericarditis (13), pero la administración de los medicamentos comenzó después del comienzo de la clínica y estos producen la lesión como parte de un cuadro clínico semejante al Lupus Eritematoso.

La etiología tuberculosa es poco probable, no sólo por la ausencia de granulomas que no suelen observarse en la fase crónica o adhesiva, ni por la ausencia del bacilo de difícil demostración (14), sino por no haber encontrado otros focos, en particular en pulmón y ganglios mediastinales. Los mismos argumentos pueden aplicarse a las micosis sistémicas.

En un adolescente no pueden excluirse la etiología traumática (15,16), aunque los datos de historia clínica y la ausencia de expresiones de hemorragia reciente o antigua en la lesión no nos permite aseverarla.

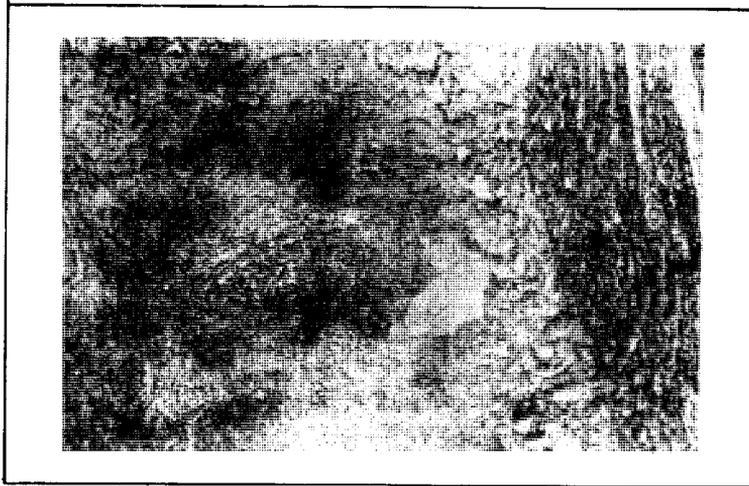
No se puede excluir la etiología viral, aún cuando no se haya registrado el episodio agudo ya que no es extraño que esto pueda ocurrir (14) y la producción de pericarditis por virus (17) está documentada experimentalmente.

Se trata en conclusión de una **PERICARDITIS CRÓNICA QUE PRODUJO CONSTRICCIÓN**, denominación que preferimos para puntualizar la persistencia de la in-

flamación, la presencia de fibrina y la ausencia de calcificación (14).

La etiología permanecerá sin descifrarse, aunque puede haber una aproximación por descarte a la etiología viral, en particular por la organización perivascular de los infiltrados persistentes.

La resección de pericardio practicada en este caso no parece haber sido suficiente, ya que se encontraron pruebas de una insuficiencia cardíaca muy importante que incidió en el post-operatorio para causar la muerte del enfermo.



PERICARDIO.
Pericarditis crónica.
(Lupa. H-E)

REFERENCIAS:

- 1.- Hirschmann, J.V. Pericardial Constriction. *Amer. Heart J.*: 96 112: 110-22, Julio 1978.
- 2.- Constrictive Pericarditis. *Lancet* 1 edit 2: 1 183372: 1313-4, Junio 11, 1983.
- 3.- *Ibid.*
- 4.- Weiss, J. y Spodick, D.: Association of left pleural effusion with Pericardial Disease. *N. Engl. J. med.*: 508: 696-7, 1983.
- 5.- Hirschmann, J.V., *Ob. cit.*
- 6.- *Lancet*, II: 200, 1895. Cit. por: Major, R.H., en *Classic Descriptions of Disease*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1959.
- 7.- Blake, S.: The Clinical Diagnosis of Constrictive Pericarditis. *Amer. Heart J.*: 106 122: 452-3, Agosto 1983.
- 8.- *Ibid.*
- 9.- Fowler, N., Bove, K.E., Dunbar, S., y Meyer, R.: Clinical Pathological Conference: Fatigue, Dyspnea and Abdominal Swelling in a 13 Year Old Boy. *Amer. Heart J.*: 96 142: 533-42, Oct. 1978.

- 10.- Styblo, K.: El Número de Tuberculosos en el Mundo ha Aumentado en los Últimos Treinta Años. *Unión Internacional contra la Tuberculosis. Organización Mundial de la Salud*, 1982, pp.3. *Documentos del Centenario del Descubrimiento del Bacilo de la Tuberculosis por Roberto Koch.*
- 11.- Roberts, W.C. y Ferrans, V.J. Pathologic anatomy of the Cardiomyopathies. *Human Pathol.* 6:287, 1975.
- 12.- Rose, G. Errors in the classification of fatal pericarditis. *Lancet*. 2:851, 1966.
- 13.- Alarcón-Segovia, D. Drug induced Lupus Syndromes. *Mayo Clinic Proc.* 44:664, 1969.
- 14.- El-Maraghi, N.R.H. Diseases of the pericardium. En Silber, M.D. *Cardiovascular Pathology*. Churchill Livingstone, N.Y. 1983.
- 15.- Parnley, L.F., Manion, W.C., Mattingly, T.W. Nonpenetrating traumatic injury of the Heart. *Circulation*. 18:731, 1958.
- 16.- Mambo, N.C. Disease of the pericardium: Morphologic study of surgical specimens from 35 patients. *Human Patol.* 12:978, 1981.
- 17.- Matsumori, A., Kawar C. Coxsackie virus B3 perimyocarditis in B4LB/C mice. *J. Path.* 131:97, 1980.

TBC EXTRAPULMONAR: ANÁLISIS CLÍNICO

Dr. Eduardo Ogly *

Dr. José A. Parejo *

Dr. Marcos Troccoli **

INTRODUCCION

La tuberculosis (TBC), es un importante problema de salud pública en el mundo entero. A pesar de que la enfermedad ha llegado a ser prevenible y curable, sigue siendo una causa frecuente de morbilidad y mortalidad (1,2,3,4).

Sin embargo, el índice de sospecha es bajo y hay la tendencia general a creer que la TBC es cada vez menos frecuente. Además, existe presión para la realización de otros programas de salud, lo cual disminuye el énfasis en el control de la TBC. Hoy en día el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis es responsabilidad de internistas y médicos generales, motivado al cambio de la política sanitaria de conversión de sanatorios en hospitales generales. Nosotros creemos que puede producirse un aumento en el número de casos de la enfermedad, debido al incremento tanto de la población en áreas marginales como de la inmigración no selectiva, los cuales constituyen grupos humanos que escapan al control sanitario.

En el presente trabajo se revisa la experiencia sobre TBC extrapulmonar, existente en dos hospitales generales, con el objeto de aumentar la información sobre su frecuencia, características clínicas y criterios de diagnóstico.

PACIENTES Y METODOS

Se revisaron las historias clínicas archivadas en el Hospital Militar "Carlos Arvelo" desde 1961 hasta 1981 y en el Hospital "Ildemaro Salas" del I.V.S.S., desde 1962 hasta 1983, con el diagnóstico de egreso de TBC extrapul-

monar, según la nómina de la clasificación internacional de enfermedades. Se seleccionaron aquellos pacientes, quienes cumplían alguno de los siguientes criterios: 1) Evidencia del bacilo de Koch por el examen directo o cultivo. 2) Demostración de lesión inflamatoria crónica granulomatosa tipo tuberculoide (3), en material de biopsias o autopsias. 3) Mejoría clínica evidente de los pacientes en quienes se había sospechado TBC y se administró tratamiento específico anti-TBC.

RESULTADOS

En el tiempo descrito se encontraron un total de 91 pacientes. En el cuadro 1 se compara la frecuencia de TBC extrapulmonar con la de TBC pulmonar encontradas durante el mismo periodo en los hospitales estudiados. En el cuadro 2 podemos observar la distribución según su frecuencia de los diversos tipos de TBC extrapulmonar. En el cuadro 3 se aprecia la distribución por edad y sexo de la enfermedad. En el cuadro 4 y gráfico 1 observamos el porcentaje de positividad general de los diferentes métodos diagnósticos de la TBC, en los casos en que fue practicado, en el Hospital Militar "Carlos Arvelo". En el cuadro 5 se describe este mismo aspecto en el Hospital "Ildemaro Salas".

A continuación describimos las características clínicas de los pacientes:

TBC GANGLIONAR (26,27,28,29,30):

Encontramos 36 pacientes (39.5%); 25 masculinos y 11 femeninos. La mayoría menores de 30 años: 25 pacientes (69.4%). La forma de presentación más común, fué la de una adenomegalia unilateral: 22 casos (61.1%), predominando en región cervical y siguiendo en orden de frecuencia la axilar. Es de señalar que sólo una minoría de los pacientes presentaron síntomas constitucionales (5 casos). En la historia de 7 (19.4%), encontramos antecedentes epidemiológicos de TBC. El PPD fué practicado

* Médicos residentes del Post-grado de Medicina Interna, Hospital "Ildemaro Salas".

** Médico Adjunto de los Servicios de Medicina Interna de los Hospitales, Militar "Carlos Arvelo" e "Ildemaro Salas", de Caracas.

Cuadro N°. 1
Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar:
Distribución por Frecuencia. Hospitales
"Carlos Arvelo" (Militar) e "Ildemaro Salas" (I.V.S.S.)
Caracas. 1961 - 1983.

	N°. de Casos	%
T.B.C. Pulmonar	886	90,68
T.B.C. Extrapulmonar	91	9,32
Total	977	100

Fuente: Archivos de Historias Médicas.

Cuadro N°. 4
T.B.C. Extrapulmonar: Porcentaje de Positividad
General de los Métodos Diagnósticos. Hospital
"Carlos Arvelo" (Militar). Caracas. 1961-1981.

Epidemiología	19 %
PPD	75 %
Rx de Tórax	41 %
Bacteriología	50 %
Histopatología	94 %

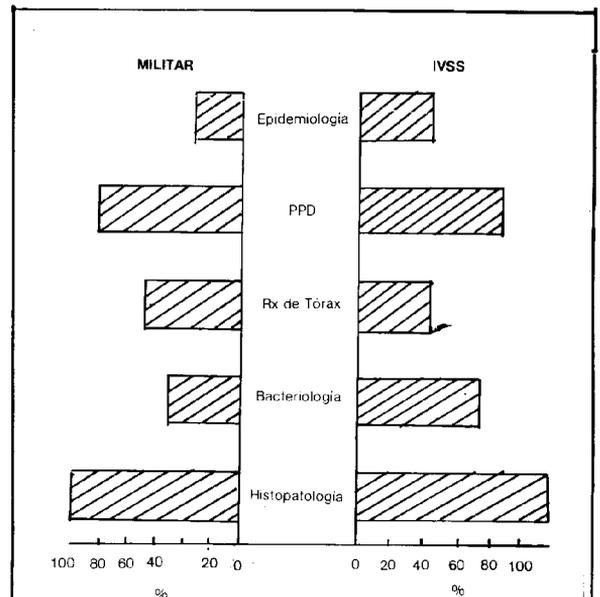
Fuente: Archivos de Historias Médicas.

Tabla N°. 2
T.B.C. Extrapulmonar. Distribución por Frecuencia.
Hospital "Carlos Arvelo" (Militar) e "Ildemaro Salas"
(I.V.S.S.). Caracas. 1961 - 1983.

Localización	N°. de Casos	%
Ganglionar	36	39,58
Renal	17	18,68
Intestinal	11	12,08
Genital	8	8,79
Osea	6	6,59
Meningea	6	6,59
Miliar	3	3,29
Cutánea	3	3,29
Pericárdica	1	1,09
Total	91	100

Fuente: Archivos de Historias Médicas.

Gráfico N°. 1
T.B.C. Extrapulmonar. Porcentaje de Positividad de
Métodos Diagnóstico. Hosp. "Carlos Arvelo" e
"Ildemaro Salas". Caracas 1961-1983.



Fuente: Archivo de Historias Médicas.

Cuadro N°. 3
Tuberculosis Extrapulmonar: Distribución por Edad y
Sexo. Hospitales "Carlos Arvelo" (Militar) e
"Ildemaro Salas" (I.V.S.S.). Caracas. 1961-1983.

Edad	Masculino	Femenino	Total
0-30 a	33	10	43
31-50 a	17	15	32
51 o más	7	9	16
Total	57	34	91

Fuente: Archivos de Historias Médicas.

Cuadro N°. 5

T.B.C. Extrapulmonar: Porcentaje de Positividad General de los Métodos Diagnósticos. Hospital "Ildemaro Salas" (I.V.S.S.). Caracas. 1962-1983.

Epidemiología	33 %
PPD	59 %
Rx de Tórax	32 %
Bacteriología	47 %
Histopatología	90 %

Fuente: Archivo de Historias Médicas.

en 24 pacientes, siendo positivo en 17 de ellos (70,8%). La radiografía de tórax fué normal en la mayoría, sólo en 4 casos se observaron alteraciones radiológicas, pero no sugestivas de TBC. El diagnóstico se hizo en base a los hallazgos histopatológicos de la biopsia ganglionar, la cual presentaba cambios típicos de TBC en todos los pacientes. En 4 casos sólo se practicó el tratamiento quirúrgico, el cual consistió en la extirpación de la adenopatía. Un paciente fué referido para tratamiento en la Unidad Sanitaria. En los 31 restantes se indicó tratamiento quimioterápico antituberculoso con 2 o 3 drogas, una de las cuales fué la isoniacida y en todos ellos se reportaba mejoría para el momento del alta del hospital. En 13 de los 36 pacientes existe referencia en las historias, de controles posteriores a su egreso. Doce evolucionaron satisfactoriamente, a pesar de que 2 de ellos reingresaron por recaídas, las cuales mejoraron con el tratamiento anti-TBC. En un paciente no hubo una evolución satisfactoria.

TBC RENAL (22,35,40,42)

En nuestra revisión encontramos 17 casos (18,6%) con predominio del sexo masculino, sin preferencia de edad. La forma clínica más comunmente observada fué la infección urinaria y hematuria de larga evolución (más de 3 meses). El PPD se practicó en 13 pacientes, siendo positivo en 8 (61,5%). En 5 casos la radiografía del tórax fué anormal: 4 de ellos tenían lesiones de TBC residual y en un caso lesiones sugestivas de TBC miliar.

La urografía de eliminación fué anormal en 14 pacientes, siendo los hallazgos más frecuentes: exclusión renal unilateral, hidronefrosis, calcificaciones renales y distorsión de cálices. El BK fué positivo en orina en 14 pacientes (82,3%). La histopatología fué sugestiva de TBC en todos los pacientes en que fué practicada. La evolución fué satisfactoria en todos los casos con tratamiento médico, excepto un paciente quien falleció por insuficiencia renal crónica 8 meses después de instalado el tratamiento anti-TBC. En 4 casos con tratamiento quirúrgico, hay constancia que egresaron sin evidencia de enfermedad. No se describen controles posteriores.

TBC INTESTINAL (23,24,25):

Encontramos en nuestra revisión 11 pacientes (12%) sin predominancia de sexos. Con edades comprendidas entre 22 y 56 años. La forma clínica de presentación más común fué: dolor abdominal de larga evolución, observada en 10 de los casos (90,9%). Otros síntomas encontrados fueron: fiebre, diarrea, vómitos, astenia, hiporexia y pérdida de peso. Un paciente presentaba un tumor abdominal. El PPD fué realizado en 7 casos, siendo positivo en 5 (71,4%). La radiografía del tórax evidenció alteraciones en 5 pacientes, de los cuales 3 presentaban evidencias de TBC residual, un paciente presentaba lesiones compatibles con TBC activas y otro tenía un derrame pleural derecho. Se encontraron hallazgos sugestivos de TBC gastrointestinal en los estudios radiológicos de vías digestivas en 2 pacientes.

El diagnóstico se hizo en 10 casos (90,9%), mediante el estudio histopatológico del material obtenido por laparoscopia o laparotomía. Los hallazgos macroscópicos más frecuentes fueron: estrecheces múltiples en ileum, lesiones ulcerativas y granulomatosas en intestino y ganglios mesentéricos, adherencias de esas delgadas y gruesas y múltiples nódulos en vísceras y peritoneo. Se cumplió tratamiento médico en todos los casos la evolución fué satisfactoria en 10 de ellos, desconociéndose la misma en el caso restante.

TBC GENITAL (22,35):

Encontramos 8 casos (8,79%), sin predominio de sexos, con edades comprendidas entre 17 y 73 años. Dolor e inflamación en región inguinoescrotal o en región pélvica demás de dos meses de duración, fué la clínica habitualmente encontrada. El PPD se practicó en 2 pacientes, siendo positivo en uno. Lesiones sugestivas de TBC fueron reportadas en las radiografías del tórax de 4 pacientes. Se aisló el BK de la lesión en 4 pacientes. En las historias de los enfermos con TBC genital no encontramos reportes de tratamiento médico ni evolución posterior a su egreso.

TBC OSEA (39,43,44):

Encontramos 6 pacientes (6,59%), 2 mujeres y 4 hombres, con edades comprendidas entre 17 y 60 años. En 5 de ellos la sintomatología predominante fué dolor lumbar y parestesias en miembros inferiores, 3 de los pacientes presentaban además dificultad para caminar. En uno de los casos la presentación clínica fué un orificio fistuloso con secreción purulenta en región inguinal izquierda. Con fistulografía se evidenció comunicación subcutánea hasta región paravertebral, en áreas adyacentes a proceso de osteomielitis lumbar bajo. Al examen neurológico habian alteraciones en 4 pacientes: en 3 de ellos, paraparesia en miembros inferiores y nivel sensitivo entre D6 y D12 y en uno arreflexia patelar y aquiliana derecha. Se encontraron antecedentes de espondilitis en 4 casos. En ninguno de los 6 pacientes se reportó epidemiología

de TBC. El PPD se practicó en 4 pacientes, siendo positivo en 2 de ellos. La radiografía de tórax fue normal en todos los casos. La radiografía de columna vertebral reveló cambios de osteomielitis y disminución del espacio intervertebral en 4 pacientes y aplastamiento vertebral en los otros 2 pacientes. La localización de la lesión fue a nivel dorsal bajo en 3 casos, lumbar alto en 2 casos y lumbar bajo en el caso restante.

Cinco pacientes se intervinieron quirúrgicamente con la impresión diagnóstica de compresión medular, encontrándose: un tumor que envolvía la médula espinal en 3 casos, un absceso perimedular en un caso y un caso se reportó de un plastrón ganglionar paravertebral. El hallazgo histopatológico fue una lesión inflamatoria crónica granulomatosa de tipo tuberculoide. El paciente con lesión lumbar baja, sin clínica neurológica no fue sometido a cirugía.

El tratamiento quirúrgico consistió en artrodesis en 2 pacientes con lesiones lumbares altas y laminectomía en 3 pacientes con lesiones dorsales bajas. En todos se drenó el material que comprimía la médula. Posterior a la intervención se administró tratamiento anti-TBC a todos los pacientes; 3 quedaron con paraparesia, 2 evolucionaron satisfactoriamente y en uno no se reportó la evolución clínica.

TBC MENINGEA (7,8):

Encontramos 6 pacientes (6,59%), 3 masculinos y 3 femeninos, con edades comprendidas entre 2 y 55 años. El cuadro clínico estuvo caracterizado por fiebre, vómitos, cefalea, somnolencia. Una paciente presentó además convulsiones y alucinaciones. El tiempo de evolución osciló entre una semana y un mes. Al examen físico todos presentaban signos de irritación meníngea. Los antecedentes epidemiológicos fueron negativos en todos. El PPD se practicó en 2 pacientes y fue positivo en ambos. La radiografía de tórax reveló anomalías sugestivas de TBCP en 3 pacientes, siendo estos: infiltrados unilaterales en 2 casos y miliar pulmonar en uno. El número de células varió entre 26 y 900 mm³. con predominio de los polimorfonucleares.

La glucosa fue menor de 40 mg% y las proteínas elevadas en todos los casos. El diagnóstico de TBC meníngea se hizo por autopsia en 2 casos, por mejoría clínica luego de tratamiento anti-TBC en 2 casos y en los otros 2 pacientes se logró aislar el BK en el líquido cefalorraquídeo. De los 4 pacientes que sobrevivieron, 2 quedaron con secuelas: uno con movimientos coreoatéticos y el otro con paraparesia en miembros inferiores.

TBC MILIAR (20,21,36,38):

Encontramos 3 pacientes (3,29%), 2 del sexo masculino y 1 femenino, con edades de 17, 24 y 43 años respectivamente. Clínicamente se presentaron con anorexia, astenia, pérdida de peso y fiebre de 1 a 6 meses de evolución. Al examen físico se describía una disminución generalizada del murmullo vesicular en todos ellos y dos presen-

taban crepitantes basales pulmonares. Se obtuvo antecedentes epidemiológicos en 1 paciente. La radiografía de tórax reveló una imagen miliar pulmonar en los 3 casos. No se practicó PPD. Se practicó biopsia hepática en 1 paciente no revelando reacción granulomatosa. Todos mejoraron con tratamiento anti-TBC.

TBC CUTANEA:

Encontramos 3 pacientes (3,29%), todas del sexo femenino, con edades de 43, 67 y 69 años. Dos de ellas se presentaron con úlceras crónicas en miembros inferiores. Los cultivos bacteriológicos habituales fueron negativos. La biopsia realizada en un caso fue informada como reacción inflamatoria crónica. Los antecedentes epidemiológicos fueron negativos. La radiografía de tórax revelaba lesiones de TBCP residuales en una de ellas.

La tercera paciente se presentó con sintomatología de fiebre, calosfríos, hiporexia, astenia de 2 meses de evolución. Al examen físico presentaba nódulos eritematosos, dolorosos en regiones pretibiales y lesiones eritematosas en placas en regiones tibiales posteriores.

Además sinovitis en ambos tobillos. Tenía antecedentes epidemiológicos familiares de TBC. La radiografía de tórax y la bacteriología fueron negativas. La biopsia de las lesiones fue informada como eritema indurado (Bazin).

El PPD fue positivo en las tres pacientes. Todas evolucionaron satisfactoriamente con el tratamiento médico a base de isoniácida y rifampicina.

TBC PERICARDICA (37,41):

Se encontró un caso (1,09%), de sexo masculino, de 37 años de edad. Clínicamente se presentó con fiebre, pérdida de peso, tos productiva, dolor torácico. Al examen físico se constató una disminución del murmullo vesicular y soplo tubario en hemitórax izquierdo. Se ingresó con diagnóstico de neumonía. A la radiografía del tórax se evidenció un infiltrado reticulonodular parahiliar bilateral. Durante su hospitalización persistió la fiebre, taquicardia y apareció un frote pericárdico. La ecocardiografía evidenció un derrame pericárdico pequeño. La epidemiología de TBC era positiva, el PPD inicialmente fue negativo. Se repitió una semana después ante la sospecha de TBC y fue de 14 mm. En este paciente se aisló el BK de esputo. Se inició tratamiento con isoniácida, rifampicina, estreptomina y meticorten, obteniéndose resolución de las anomalías pulmonares y pericárdicas. El paciente está asintomático un año después de su egreso.

DISCUSION

Los resultados de nuestro trabajo, en lo referente a la relación entre la frecuencia de TBC pulmonar y extrapulmonar, coinciden con la de otros autores la cual oscila entre 8 y 14 (1,5,34). El número de casos encontrados en las diversas localizaciones también guardan similitud con otros trabajos, excepto que en nuestro estudio la localización extrapulmonar más frecuente fue la ganglionar, seguida por la localización renal, siendo esta última la

más frecuentemente reportada en la literatura. (5)

En nuestros pacientes, hubo un predominio de sexo masculino. Es de señalar también que el grupo de edad donde se presentó con mayor frecuencia la TBC extrapulmonar fué el de menos de 30 años. Otros autores han reportado una tendencia de la enfermedad a presentarse en grupos de edad más avanzada (5,6,19,20).

Las características clínicas encontradas en nuestros pacientes con TBC extrapulmonar no son específicas en ninguna de las localizaciones. Esta observación es reportada por otros autores (1,2,6,7,34). Nos parece relevante señalar lo siguiente: la tendencia general fué a la presentación de un curso crónico de la enfermedad. Fué muy útil en el diagnóstico la evidencia de cultivos negativos para gérmenes habituales, en pacientes jóvenes en quienes se sospechó una enfermedad infecciosa, sobre todo si existía una imagen sugestiva de TBC en pulmones.

En nuestro estudio, el método diagnóstico más útil fué la anatomía patológica, seguida en orden de importancia por el PPD y la bacteriología. Hallazgos similares han sido reportados en la literatura (6-35). Llama la atención que en la mayoría de los pacientes no se cumplió la metodología diagnóstica para descartar TBC. Un examen tan útil y sencillo como el PPD se practicó en un 60% de los casos. Probablemente esto sea debido a un bajo índice de sospecha de la enfermedad. Por otra parte, existe la necesidad de mejorar la disponibilidad y calidad de los métodos diagnósticos, especialmente el bacteriológico, en nuestro medio. El médico cuando sospeche TBC debe emplear la metodología diagnóstica apropiada e insistir en la búsqueda del BK en los líquidos corporales. Así mismo, tratar de obtener una muestra de la lesión para ser examinada histológicamente, ya que como hemos visto, este procedimiento es el de mayor utilidad diagnóstica en las localizaciones extrapulmonares de la TBC.

Es de señalar que en 5 de nuestros pacientes con TBC meníngea, el líquido cefaloraquídeo fué turbio y con predominio en células polimorfonucleares, a diferencia del líquido claro con predominio de mononucleares descritos clásicamente (1,3,7). Probablemente esto sea debido al

momento en que se realizó la punción lumbar pues en las primeras etapas de la enfermedad los hallazgos del líquido cefaloraquídeo coinciden con los observados por nosotros.

En nuestro trabajo, el grupo de pacientes con mayor índice de mortalidad y secuelas fué el de TBC meníngea, seguido por los que presentaban TBC ósea. En la TBC de otras localizaciones el pronóstico con el tratamiento médico específico y eventualmente quirúrgico fué satisfactorio.

Posteriormente a la culminación de este trabajo, estamos tratando a los pacientes con TBC extrapulmonar durante 9 meses. Los seguimos por la consulta externa para control médico y supervisar el tratamiento (mensualmente). Empleamos 3 drogas, dos de las cuales son siempre isoniacida (300 mg) y rifampicina (600 mg). Administramos estos medicamentos diariamente durante todo el tiempo que dura el tratamiento. La tercera droga generalmente es la estreptomycin (1 gr) la cual se usa diariamente intramuscular los dos primeros meses. No hemos tenido recaídas ni complicaciones (31,32,33). Simultáneamente, al hacer el diagnóstico, notificamos al M.S.A.S., para control de contactos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1.- En nuestro estudio no encontramos características clínicas definidas para el diagnóstico de TBC extrapulmonar. Por lo tanto el índice de sospecha debe elevarse ante un paciente con enfermedad de curso crónico, sobre todo si pensamos en etiología infecciosa y los cultivos habituales son negativos.

2.- La histopatología fué el método más útil en el diagnóstico, seguido en orden de importancia por el PPD y la bacteriología.

3.- Cuando se piensa en el diagnóstico de TBC, debe seguirse la metodología descrita para confirmarlo.

4.- Al confirmarse el diagnóstico de TBC, el paciente debe recibir tratamiento por lo menos durante 9 meses, y ser controlado durante el tiempo que dure el mismo.

RESUMEN:

Se revisa la experiencia sobre tuberculosis (TBC) extrapulmonar en dos hospitales generales, desde 1961 a 1983. Los 91 casos encontrados, que llenaron los criterios de selección, representan el 9,3% del total de pacientes con TBC. La localización extrapulmonar más frecuente fue la ganglionar (39,5%), seguido por la renal (18,6%), intestinal (22,08%), genital (8,7%), ósea (6,5%), meníngea (6,5%), miliar (3,29%), cutánea (3,29%) y pericárdica (1,08%). Se hace un análisis clínico de los pacientes en las diferentes localizaciones. Se evidenció que el método complementario más útil para confirmar el diagnóstico fue la histopatología (94%), seguido por el PPD (75%) y la bacteriología (50%).

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Hopewell, P.H.: Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial diseases, in *Internal Medicine*. Stein J.H. 1^a Ed^a. Little, Brown and company. Boston. 1983, 10. Ed, Pag. 1404.
- 2.- Glassroth, J., et al: Tuberculosis in the 1980 S.N. *Engl J. Med.* 1980, 302: 1441-1450.
- 3.- Robbins. S.L.: Tuerculosis. En. *Tratado de Patología*. Ed. Interamericana, S.A. 1968. 3a. Pag. 302.
- 4.- Des Prez, R.: Extrapulmonary Tuberculosis. In. *cecil text book of Medicine*. W.B. Saunders company. Philadelphia. 1982. 16a. Ed. Pag. 1548.
- 5.- Snider, D.E.: Extrapulmonary tuberculosis in Oklahoma, 1965 to 1973. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975, 111: 641-646.
- 6.- Sen, P., et al: The Diagnostic enigma of Extra-Pulmonary Tuberculosis *J. Chron. Dis.* 1977, 30: 331-350.
- 7.- Kennedy. D.H. and Fallon. R.J.: Tuberculous Meningitis. *Jama.* 1979, 241: 264-268.
- 8.- Udani, P.M. et al: Neurological and related syndromes in CNS Tuberculosis. *J. Neurol. SCI.* 1971, 14: 341-357.
- 9.- Bates, J.H.: Diagnosis of Tuberculosis. *Chest.* 1979, 76: 757-763.
- 10.-Rooney, J.J. et al: Further Oservations on Tuerclin Reactions In active Tuberculosis. *Am. J. Med.* 1976, 60: 517-522.
- 11.-Holden, M., et al: Frequency of negative Intermediate Strength Tuberculin sensitivity in Patients with active Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 1971, 185: 1506-1509.
- 12.-Soffer, A. 1^a Ed^a: Tuberculosis today *Chest 1^aSupplement^a.* 1975, 68: 435-479.
- 13.-Reichman, L.B.: Tuberculin Skin Testing. *Chest 1^aSuplemen^a.* 1979, 76: 764-770.
- 14.-Fox, W.: The Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis. *Chest 1^aSuple-
1^aSupplement^a.* 1979, 76: 785-796.
- 15.-Addigton, W.W.: The Side effects and Interactions of Antituberculosis Drugs. *Chest 1^aSupplement^a.* 1979, 76: 782-784.
- 16.-Khan, M.A., et al: Clinical and Roentgenographic Spectrum of Pulmonary Tuberculosis in the adult. *Am. J. Med.* 1977, 62: 31-38.
- 17.-Berger, H.W. and Granada, M.: Lower Lung Field Tuberculosis *Chest.* 1974, 65: 522-526.
- 18.-Massrd, D., et al: Choroidal Tubercles. *Ann. Intern. Med.* 1964, 60: 251-241.
- 19.-Olazabal, F.: Choroidal Tubercles. *Jama.* 1967, 200: 104-107.
- 20.-Proudfool, A.T., et al: Miliary Tuberculosis In Adults. *Br. Med. J.* 1969, 2: 273-276.
- 21.-Sahn, S.A. and Neff, T.A.: Miliary Tuerculosis. *Am. J. Med.* 1974, 56: 495-505.
- 22.-Simon, H.B., et al: Genitourinary Tuberculosis. *Am. J. Med.* 1977, 63: 410-420.
- 23.-Berhanmanesh, F., et al: Tuberculous Peritonitis. *Ann. Intern. Med.* 1872, 76: 567-572.
- 24.-Gonnella, J.S. and Hudson, E.K.: Clinical Patterns of Tuberculous Peritonitis. *Arch. Intern. Med.* 1965, 117: 164-169.
- 25.-Schulze, K., et al: Intestinal Tuberculosis. *Am. J. Med.* 1977, 63: 735-745.
- 26.-Kent, D.T.: Tuberculous Lymphadenitis: not a localized disease process, *Am. J. Med. Sci.* 1167, 254: 866.
- 27.-Hes, P.B. and Emerson P.A.: Tuberculous Lymphadenitis. *Br. Med. J.* 1976, 1: 43.
- 28.-Salger, K.E., et al: Surgical Management of Cervical adenitis due to atypical mycobacteria in children. *JAMA.* 1968, 204: 1037.
- 29.-Fogan, L. Atypical mycobacteria: Their clinical, laboratory and epidemiologic Significance. *Medicine* 1970, 49: 243.
- 30.-Byrd, R.B., et al: Role of Surgery in Tuberculous Lymphadenitis in adults. *Am. Rev. Respir Dis* 1971, 103: 816.
- 31.-Isenan, Meta!: An advance in treatment of tuberculosis. *Ann. Intern. Med.* 1980, 93: 364.
- 32.-Dutt, A.K., Moers D., Stead W.: Results of short courses chemotherapy in extrapulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp Dis.* 1981, 123: 255.
- 33.-Stead W., Dutt A.K.: Chemoterapy of tuberculosis today. *Am. Rev. Resp Dis.* 1982, 125: 94.
- 34.-Alvarez S, Mc. Cabe, W.R.: Extrapulmonary tuberculosis revisited. *Me-
dicine* 1984, 63: 25.
- 35.-Christensen, W.I.: Genitourinary tuberculosis: Review of 102 cases. *Medicine* 1974, 53: 377.
- 36.-Editorial Miliary tuberculosis: A changing pattern. *Lancet* 1970, 1:985.
- 37.-Hagerman, J.H., D'Esopo, N.D., Glenn, W.W.L.: Tuberculosis of the pericardium. A long term. analysis of forty-four proved cases. *N. Engl. J. Med.* 1964, 270: 327-332.
- 38.-Gelb, A.F., Leffler, C., Brewin, A., et al: Miliary Tuberculosis. *Am. Rev. Resp Dis.* 1973, 108: 1327.
- 39.-Kelly, P.S., Karlson, A.G.: Musculoskeletal tuberculosis. *Mayo Clin. Proc.* 1969, 44: 73.
- 40.-Lattimer, J.K.: Renal tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 1965, 273: 208.
- 41.-Rooney, J.J., Grocco, J.A., Lyons, H.A.: Tuberculous pericarditis. *Ann. Intern. Med.* 1970, 72: 73-78.
- 42.-Roylance, J., Peury, J.B., Davies, E.R., et al: The radiology of tuberculosis of the urinary tract. *Radiology* 1970, 21: 163.
- 43.-Wallace, R., Cohen, A.S.: Tuberculous arthritis. *Am. J. Med.* 1976, 61: 277.
- 44.-Davidson, P.T., Horowitz, I.: Skeletal tuberculosis. A review with patient presentation and discussion. *Am. J. Med.* 1980, 48: 77.

PRESION COLOIDO OSMOTICA PLASMATICA EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS, RELACION CON PARAMETROS CLINICOS Y DE LABORATORIO

INTRODUCCION

Es aceptado generalmente el que la transferencia de líquido entre los pequeños vasos de la circulación sistémica y el espacio intersticial es gobernado por el balance entre la presión hidrostática y la presión coloido-osmótica (PCO) en los dos compartimientos (Starling, 1896(1)). Un mecanismo similar parece gobernar la transferencia de líquido en el pulmón (Gaar y col. 1967 (2)), pero se añade a esto factores complejos como son la presencia de linfáticos y las variaciones de presión tanto alveolar como pleural (B , Hauge y Nicholaysen 1977 (3)).

La relación lineal entre la tasa de acumulación de líquido en el pulmón y la diferencia entre PCO y la presión en la aurícula izquierda fue demostrada primeramente en perros por Guyton y Lindsey (1959)(4); con una PCO normal, la acumulación de líquido intersticial no se empezaba a observar en el pulmón a menos que la presión de la

aurícula izquierda excediera 24 mmhg (3.2 kPa); sin embargo el descenso de la concentración de proteína en un 47% del valor control ocasionaba el que la acumulación de líquido intersticial comenzaba a producirse cuando la presión de la aurícula izquierda se encontraba en los alrededores de los 11 mmhg (1.5 kPa); basándose en estos experimentos el autor concluyó que la presión del líquido intersticial y la PCO intersticial no eran importantes relativamente en el control y en la transferencia del líquido a través del capilar pulmonar. Este concepto se ha modificado posteriormente, Levine y col. (1967)(5), demostraron el que la acumulación de líquido en el intersticio pulmonar no estaba relacionado linealmente a la diferencia entre PCO plasmática y a la presión en la aurícula izquierda. El autor concluyó que las presiones pericapilares en el intersticio pulmonar podrían tener un efecto significativo en la tasa de filtración de líquido. Este concepto ha sido soportado por estudios más recientes, Erdmann y col. (1975)(6), B , Haugen y Nicolaysen (1977)(3), Zarins y col. (1978)(7), y Sánchez de León y col. (1981)(8).

R. Sánchez de León, M.D., Médico Residente, Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Middlessex, Londres, Inglaterra. (1).

I. Brajkovich, M.D., Estudiante de Postgrado, Unidad Metabólica, Hospital Hammersmith, Londres, W12. (2).

J. Tinker, M.D., MRCP (Inglaterra), Director de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Middlessex. Londres, Inglaterra, W1, OUD.

Dirección actual:

(1) Cátedra de Fisiología, Instituto de Medicina Experimental Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

(Dirección para resúmenes)

(2) Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "B", Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Trabajo presentado en el III Congreso Venezolano de Medicina Interna, Cumaná, 25 al 31 de Marzo, 1984.

En clínica la causa más común de una reducción aguda en PCO plasmática es la infusión de largos volúmenes de soluciones cristaloides. Esto puede ocurrir durante resucitación cardio-pulmonar o en pacientes sometidos a cirugía cardiopulmonar (By pass). Estudios recientes realizados en pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto sorprendentemente revelaron poca evidencia de edema pulmonar, a pesar de una reducción en la PCO plasmática del 60% (Sánchez de León y col. 1981 (9)). Esto nos obligó a nosotros a revisar la importancia de la PCO como valor pronóstico en un grupo de pacientes en Terapia Intensiva, su relación con el edema pulmonar, al igual que la relación entre la PCO y los diferentes parámetros sanguíneos que normalmente se determinan en la clínica.

METODOS

El estudio fue realizado en 33 pacientes admitidos a nuestra unidad en un periodo de dos meses, la edad de los pacientes variaba desde 16 hasta 75 años con una media de 52.48 ± 18.11 años, 25 eran hombres y 8

mujeres. Trece de los 33 pacientes ingresaron con diagnóstico de Insuficiencia Respiratoria asociada a bloqueo alveolo-capilar (Grupo A). Los diagnósticos que acompañaron este grupo fueron: Postoperatorio de Cirugía Cardiovascular en 3 pacientes; Sepsis y Postoperatorio de Cirugía Abdominal en 3 pacientes; Pancreatitis en 3 pacientes; Intoxicación Barbitúrica más Broncoaspiración en 2 pacientes y Politraumatismos más Traumatismo Torácico en 2 pacientes.

El Grupo B, considerado como control, ya que dichos pacientes no cumplían con los requisitos para el diagnóstico de Insuficiencia Respiratoria asociada con bloqueo alveolo-capilar. Un total de 20 pacientes fueron incluidos en este grupo con los siguientes diagnósticos: Postoperatorio de Cirugía Cardiovascular, 6 pacientes; Postoperatorio de Cirugía Abdominal, 5 pacientes; Miastenia Gravis, 2 pacientes; Politraumatismos, 3 pacientes; Infarto al Miocardio, 3 pacientes; e Intoxicación Barbitúrica, 1 paciente.

La duración de la estadía en la Unidad varió desde de 48 hrs. hasta 15 días. La superficie corporal de los pacientes variaba desde 1.50 m² hasta 2.15 m² (media de 1.90 m²).

Al momento del ingreso se colocó una cánula en la arteria radial y un catéter fue ubicado en la aurícula derecha a través de la vena yugular derecha; la cánula arterial se usó para la obtención de muestras arteriales, a la vez que para monitorizar la Presión Arterial, la cánula yugular sirvió para la toma de muestras venosas a la vez que para la monitorización de la Presión Venosa Central. Al momento del ingreso obtuvimos de cada paciente una muestra de sangre arterial y una muestra de sangre venosa, la primera se utilizó para el análisis de gases en sangre, y pH sanguíneo, y en la muestra venosa se analizó Glicemia, Electrolitos, Nitrógeno Ureico, Presión Coloido Osmótica y Albúmina. Todas las medidas fueron repetidas en cada paciente, cada día y algunos pacientes fueron estudiados luego de su egreso de la Unidad. Se incluyó en el estudio de cada paciente un minucioso cálculo del balance de líquidos, precisando tipo y cantidad de líquido administrado, al igual que el líquido excretado o eliminado.

Una evaluación radiológica de tórax fue realizada cada día, en busca de Edema Pulmonar por dos Radiólogos y el grupo de médicos de la Unidad, las radiografías fueron tomadas en cama, pero en posición semisentada.

La ventilación fue controlada en el grupo A con un ventilador tipo Engstrom 300 a una frecuencia de 12-14 r.p.m. Se requirió de volúmenes corrientes entre 500 y 700 ml. para mantener una PCO₂ (PaCO₂) en un rango de 30-38 mmhg, y sólo en los pacientes con traumatismo cerebral, en los cuales se indicó barbitúricos a altas dosis, se requirió de una ventilación con un volumen corriente menor. Se aplicó Presión Espiratoria Final (PEEP) en 9 pacientes con el objeto de mantener una oxigenación adecuada. El final de la ventilación controlada fue decidida en base a los niveles de gases sanguíneos y a la estabilidad clínica;

siempre se usó un sistema de Ventilación Mandatoria Intermitente seguido de Presión Continua de la vía aérea para separar al paciente del ventilador, no se presentó ningún fallo en la separación de los pacientes del ventilador. En el grupo B fue necesario asistir la ventilación en 6 pacientes; tres de ellos presentaban criterios de traumatismo cerebral y edema cerebral, indicándose la ventilación mecánica como parte de la terapéutica para el edema cerebral; al igual, tanto el paciente con intoxicación barbitúrica y los dos pacientes con Miastenia Gravis, ameritaron asistencia ventilatoria por Insuficiencia Respiratoria Hipodinámica.

El diagnóstico de Insuficiencia Respiratoria asociada a bloqueo alveolo-capilar (Grupo A), fue establecido en base al cuadro clínico, al valor de la diferencia alveolo-arterial de O₂ (A-a PO₂), a la presencia de edema intersticial en la radiografía de tórax y a la necesidad de ventilación mecánica para mantener niveles aceptables de presión arterial de O₂ (PaO₂).

Las medidas de PCO fueron realizadas en dos oncometros simultáneamente. Los dos oncometros usados en esta investigación estuvieron basados en el instrumento descrito por Aukland y Johnsen (1974)(17) con algunas modificaciones ya descritas anteriormente (Sánchez de León y col. 1981 (9), 1984 (10)).

La Albúmina fue determinada en duplicado por el método del Verde Bromocresol (Doumas, Watson & Biggs, 1971, (11)). Hematocrito se determinó usando una microcentrifuga por el método estandar. Nitrógeno Ureico y Glucosa fueron determinados usando los métodos de Slein y Bugermeier (1963) (18); Talke y Schubert (1965) (19).

La concentración de oxígeno en el aire inspirado fue medido con un analizador paramagnético de oxígeno (Roche, Inglaterra); los gases sanguíneos y el pH fueron analizados con un Radiometer ABL II (Dinamarca) en duplicado, dicho aparato fue chequeado diariamente con sangre previamente tonometrada. La Hemoglobina fue medida por el método de la Cianometahemoglobina.

El análisis estadístico fue realizado usando un análisis de variancia y una prueba de t student no pareada, además se exploró los coeficientes de correlación entre las variables estudiadas.

La diferencia Alveolo-arterial de O₂ (A-a PO₂) fue calculada sustrayendo del valor calculado de presión de oxígeno alveolar el correspondiente valor de presión de oxígeno arterial; el cálculo de la concentración alveolar de O₂ fue realizado en base a la siguiente ecuación:

$$PAO_2 = PIO_2 - PaCO_2/0.8 - PH_2O$$

En donde: PAO₂ es igual a la Presión Alveolar de O₂
PIO₂ es igual a la Presión Inspirada de O₂
PaCO₂ es igual a la Presión de CO₂ en sangre arterial
PH₂O es igual a la Presión de vapor de

agua (47 mmHg), a 37°C, y a 760 mmHg de presión atmosférica. 0.8 es el supuesto cociente respiratorio.

RESULTADOS

GRUPO A:

Veintiseis (26) muestras fueron tomadas en los 13 pacientes de este grupo (Tabla 1); en cada muestra se practicaron todas las determinaciones, el análisis estadístico, y las correlaciones correspondientes.

La diferencia Alveolo-Arterial de O₂ (A-aPO₂) alcanzó promedios muy altos en este grupo (301 + / - 96,5mmHg) y en todos los pacientes se necesitó la asistencia ventilatoria para mantener niveles aceptables de PaO₂, esto confirma el diagnóstico de Insuficiencia Respiratoria asociada a bloqueo alveolo-capilar. El promedio de la PCO al momento del ingreso fue de 21 + / - 2.9mmHg., y no hubo diferencia entre el valor de PCO medido al ingreso y el medido en el mismo paciente en los días subsiguientes. La albúmina se encontró al momento del ingreso en un nivel de 2.7 + / - 0.7 gr% y su valor promedio durante el tiempo de estadía en la Unidad de Terapia Intensiva fue de 2.3 + / - 0.57 gr%. Los valores de Hematocrito alcanzaron valores de 37.25 + / - 6.16% y no se encontró diferencia significativa entre dichos valores y los posteriormente determinados durante la estadía de los pacientes en la Unidad. Se encontró una perfecta correlación estadística entre los valores de PCO y Hto. y entre los valores de Albúmina y PCO, (Figura 1, Tabla 1) pero no hubo ninguna correlación estadística entre los valores de Nitrógeno Ureico, Glicemia, Na +, K +, el balance de líquidos y los valores de PCO.

Cinco de los pacientes murieron, la causa fue Insuficiencia Respiratoria, Edema Pulmonar, Sepsis. En ninguno de estos pacientes la PCO fue menor de 16 mmHg.

GRUPO B:

Cincuenta y dos (52) muestras fueron tomadas en los 20 pacientes de este grupo (Tabla 1).

La A-aPO₂ en este grupo fue de 22.80 + / - 13.35mmHg, estos valores se encuentran dentro de los límites normales y confirman la ausencia de Insuficiencia Respiratoria asociada a Bloqueo Alveolo-Capilar, no observándose cambio de estos valores con el tratamiento.

En este grupo tantos los valores iniciales de A-aPO₂, como los valores subsiguientes se relacionaron con los valores de PCO correspondientes. El valor promedio de PCO alcanzó niveles de 22.1 + / - 3.69mmHg y los valores de Albúmina estuvieron en 2.7gr%, al momento del ingreso, habiéndose encontrado cambios significativos entre dichos valores y los obtenidos como promedio de todo el tiempo de estadía en la Unidad.

Comparativamente este grupo recibió mucho más cantidad de líquidos totales que el Grupo A, con la observación de que el Grupo A recibió una mayor proporción de plasma y de sangre que el Grupo B (El Grupo A recibió 37.82ml de sangre y 20.69ml de plasma por paciente por día, mientras que el Grupo B recibió 11.1ml de plasma por paciente por día). Una correlación perfecta fue encontrada entre los valores de PCO y Albúmina, Coeficiente de Correlación de 0.92, n:52; y entre los valores de PCO y Hematocrito, Coeficiente de Correlación de 0.82, n:52. (Figura 1).

Dos de los pacientes de este grupo murieron, uno de daño cerebral irreversible y otro de hipertensión arterial intratable.

RELACION ENTRE LOS GRUPOS A Y B:

De todos los valores determinados sólo la diferencia A-aPO₂ presentó una diferencia significativa (p 0.001) entre los grupos A y B. No se encontró diferencia significati-

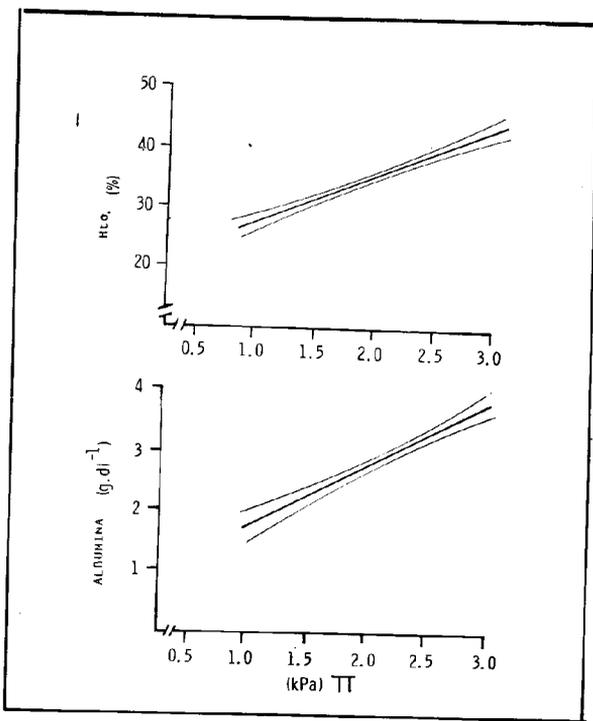
Tabla 1

Grupo A (N: 26)	P.V.C.	Hto.	Nitrógeno Ureico	Na+	K+	PaO ₂	PA-aO ₂	Alb.	B.L.	O	C
Parámetro	cmH ₂ O	%	mg%	mEq/l - 1	mEq/l - 1	KPa	mmHg	gr%	ml/24h.	ml/24h.	ml/24h.
Unidad	6.60	37.25	11.9	137	4.1	100	301.25	2.3	817.56	1.692.20	1.743.30
Promedio	+ / - 0.38	+ / - 6.16	+ / - 9.4	+ / - 4.2	+ / - 0.8	+ / - 37.5	+ / - 96.5	+ / - 0.7	+ / - 562.70	+ / - 886.00	+ / - 1.300.00
D.S.											
C.C. en relación a	0.21	0.92	0.13	0.25	0.25	0.25	0.25	0.96	0.45	0.31	0.19
Grupo A (N: 13) al momento del ingreso							311.2 + / - 92	21 + / - 2.6	2.7 + / - 0.57		
Grupo B (N: 52)	8.67	42.73	10.5	135.1	4.2	100.23	22.80	2.6	1.692.2	1.615.00	1.811.00
Promedio	+ / - 4.43	+ / - 7.7	+ / - 5.9	+ / - 5.35	+ / - 0.71	+ / - 32.17	+ / - 11.25	+ / - 0.45	+ / - 886.00	+ / - 660.00	+ / - 1.300.00
D.S.											
C.C. en relación a	0.35	0.92	0.24	0.55	0.13	0.17	0.10	0.62	0.64	0.10	0.10
Grupo B (N: 20) al momento del ingreso							47.75 + / - 27	22.1 + / - 4.5	2.76 + / - 0.51		
T* Test no pasado entre Grupos A y B											
Valor de "P"	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	P = 0.001	N.S.	N.S.	P = 0.05	N.S.
Valores Normales	0-10	42-47	7-22	140-148	3,8-4,8	85-95	20-25	22-27	3,8-4,8	1.500,0	

va entre los valores de Sodio, Potasio, Nitrógeno Ureico, PCO, Albúmina, Hto., Balance de Líquidos, Sangre o Plasma administrado por día por paciente. Considerados los dos grupos como un todo con un total de 33 pacientes y 78 medidas, se encontró un coeficiente de correlación de 0.98 entre Albúmina y PCO, y de 0.95 entre el Hto. y PCO, ninguno del resto de los valores determinados presentó correlación aceptable con los valores de PCO, (Figura 1).

Figura 1

Medida de la Presión Coloido Osmótica Plasmática en pacientes críticamente enfermos
Autor: Sánchez De León y col.



DISCUSION

En 1896 Starling (1) estableció que el balance de líquidos entre el espacio intersticial y los vasos de la circulación sistémica está gobernado por el balance entre la presión hidrostática y la PCO en los dos compartimientos, un mecanismo similar parece gobernar la transferencia de líquido en el pulmón (Gaar y col. 1967 (2)).

En 1959, Guyton y Lindsay (4) investigaron los mecanismos por los cuales, cambios en el nivel de albúmina plasmática afectaba la presión coloido osmótica y cómo dichos cambios podían afectar la producción de edema

pulmonar, al igual Landis y Pappenheimer (12) establecieron la relación entre los cambios de permeabilidad capilar y la PCO en el aumento de la tasa de filtración de líquidos entre los vasos y el intersticio. En 1973, Da Luz y col. (13) mostraron que el descenso de la PCO por debajo de un nivel crítico producía un aumento de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, punto soportado por M.H. Weil y col. 1978, (14), 1979 (20) y por Rackow y col. 1977, (21), quienes establecieron que la medida de PCO podría ser tan importante como la medida de la presión de llenado ventricular izquierdo (Presión de Cuña Pulmonar) en el diagnóstico y pronóstico del Edema Pulmonar, No están de acuerdo con esto los trabajos de Levine y col., 1967, (5); Erdman y col., 1975, (6); B y col. 1971, (3); Zarins y col. 1978, (7); Sánchez de León y col., 1984, (8,9) quienes demostraron que las presiones pericapilares en el intersticio pulmonar podrían tener un efecto significativo en la tasa de filtración capilar y que dichas presiones podrían no sólo oponerse, sino evitar la transferencia de líquido del capilar pulmonar al intersticio pulmonar, producida por una disminución de la PCO plasmática. Esto restaría importancia al valor de la PCO como diagnóstico y pronóstico del Edema Pulmonar. Además otros autores, I. Brajkovich y col., 1981 (15); Ladegard-Pederson, 1969, (16); y Sánchez de León y col., 1984, (10) han demostrado buena correlación entre los valores de PCO y Albúmina tanto cuando dichos valores están reducidos como cuando están normales o elevados.

En el presente trabajo nosotros hemos demostrado que la medida de PCO plasmática no se relaciona ni con el diagnóstico clínico ni de laboratorio del edema pulmonar; y aunque el número de pacientes observado en este estudio no fue lo suficientemente numeroso para establecer tasas de mortalidad y morbilidad es sugerible pensar que la PCO plasmática no se correlaciona con el pronóstico o la mortalidad en Terapia Intensiva. Además se demostró una perfecta correlación entre los valores de Albúmina y Hto. con la PCO plasmática, tanto al ingreso como en los días sucesivos al mismo.

En resumen creemos que la medida directa de la PCO plasmática está hoy en día limitada al uso experimental en preparaciones que estudian la transferencia de líquidos entre el espacio vascular y el intersticio; pero su uso clínico es limitado. No creemos que pueda tener el mismo valor que la presión de llenado ventricular izquierdo y además su valor puede ser deducido fácilmente a través de los valores de Albúmina o de Hematocrito en aquellos casos donde sea deseable poseer un estimado de la misma y no se posea las facilidades de la medida directa de la misma.

RESUMEN

La presión coloido-osmótica plasmática (PCO), albúmina plasmática, hematocrito, electrolitos, gases sanguí-

neos, presión venosa central y el balance de líquidos fueron medidos en 33 pacientes en nuestra Unidad de Terapia Intensiva; a cada paciente se le practicaron las medidas al ingreso y diariamente durante su estadía en la Unidad. En algunos pacientes se realizaron, además, mediciones después de su egreso de la Unidad. Encontramos una perfecta correlación entre los valores de PCO, Albúmina y Hematocrito, pero no se encontró relación entre los valores de PCO, la mortalidad, el tiempo de permanencia en la Unidad y la presencia o no de Edema Pulmonar.

SUMMARY

Colloid osmotic pressure (PCO), plasma albumin, hematocrit (Hto.), electrolites, blood gases, central venous pressure, and hidric balance, were measured at the moment of come in and every morning in 33 patients in our Intensive Care Unit (ICU). We made all the measurements to each patient daily during their time in the ICU, and some of them were followed after they left the ICU. A perfect correlation was found between PCO and Albumin and Hto., but not relation at all was found between PCO and the other parameters, including mortality, time in the unit, or the existing of pulmonary oedema.

REFERENCIAS:

- 1.- Starling, E.H.: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J. Physiol. London* 19: 312, 1896.
- 2.- Gaar, K., Taylor, A.E., Owens, L.J., and Guyton, A.C.: Effects of capillary pressure and plasma proteins on development of pulmonary edema. *Am. J. Physiol.* 213: 79, 1967.
- 3.- Bo, G., Hauge, A., and Nicholaysen, G.: Studies on transvascular fluid balance and capillary permeability in isolated lungs. *Bull. Physiopathol. Resp. Nancy* 7: 1197, 1977.
- 4.- Guyton, A.C. and Lindsey, A.W.: Effects of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ. Res.* 7: 649, 1959.
- 5.- Levine, O.R., Mellins, R.B., Senior, R.M., Fishman, A.P.: The Application of Starlings law of capillary exchange to the lungs. *J. Clin. Invest.* 46: 934, 1967.
- 6.- Erdmann, A.J., Vaughan, T.R., Brigham, N.L., Woolterton, W.C., and Staub, N.C.: Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ. Res.* 37: 271, 1975.
- 7.- Zarins, C.K., Rice, C.L., Peters, R.M., and Virgilio, R.W.: Lymph and pulmonary response to isobaric reduction in plasma oncotic pressure in baboons. *Circ. Res.* 43: 925, 1978.
- 8.- Sánchez de León, R., Orchard, C.H., Chakrabarti, M.K., Sykes, M.K., Brajkovich, I.: Effect of plasma colloid osmotic pressure on fluid filtration rate in isolated perfused rabbit lungs. *Sometido a publicación en Crit. Care Med.* 1984.
- 9.- Sánchez de León, R., Paterson, J.L., Sykes, M.K.: Changes in colloid osmotic pressure and plasma albumin concentration associated with extracorporeal circulation. *Brit. J. Anaesth.* 54: 465, 1981.
- 10.- Sánchez de León, R., Brajkovich, I., Sykes, M.K.: Medida rutinaria de la presión coloidal osmótica plasmática. *Sometido a publicación en Acta Cient. Venez.* 1984.
- 11.- Dumas, B.T., Watson, W., and Biggs, H.G.: Albumin standards and the measurements of serum albumin with bromocresol green. *Clin. Chim. Acta.* 31: 87, 1971.
- 12.- Landis, E.M., Pappenheimer, J.R.: Exchange of substances through the capillary walls, 961-1034 *Handbook of Physiology Society Washington, D.C.*, 1963.
- 13.- Da Luz, P., Shubin, H., Weil, M.H., et al. Pulmonary edema related to changes in colloid osmotic pressure and pulmonary artery pressure in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 51: 350, 1973.
- 14.- Weil, M.H., Henning, R.J., Morissette, M., Michaels, S.: Relationship between colloid osmotic pressure and pulmonary artery wedge pressure in patients with acute cardiorespiratory failure. *The American J. of Medicine* vol. 64, pg. 643, 1978.
- 15.- Brajkovich, I.E., Sánchez de León, R., Mashiter, K.: Effect of hyperprolactinemia due to pituitary tumour on serum albumin, protein and oncotic pressure. *Clinical Science* 61: 119, 1981.
- 16.- Ladegaard-Pederson, H.J. Postoperative changes in blood volume and colloid osmotic pressure. *Acta Chir. Scand.* 135: 95, 1969.
- 17.- Auckland, K., and Johnsen, H.M. A colloid osmometer for small fluid samples. *Acta Physiol. Scand.* 90: 485, 1974.
- 18.- Stein, M.W., and Bugermeyer, H.V.: "Methods of enzymatic analysis" Academic. Press, N.Y. 1963 p. 117.
- 19.- Talke, H., Schubert, G.E.: Enzymatische harnstoffbestimmung in Blut und Serum im optischen Test nach Warburg. *Klin Wschr* 43: 174-175, 1965.
- 20.- Weil, M.H., Henning, R.J., y Vinod, K.P.: Colloid Osmotic Pressure: Clinical Significance. *Crit. Care Med.* 7: 113, 1979.
- 21.- Rackow, E.C., Fein, I.A., Leppo, J. Colloid Osmotic Pressure as a prognostic indicator of pulmonary edema and mortality in the critically ill. *Chest* 72: 709, 1977.

EL SINDROME DEL TUNEL CARPIANO

Estudio de incidencia en 120 pa-
cientes, hospitalizados consecuti-
vos, no seleccionados. Hospital
"José G. Hernández". I.V.S.S. Cara-
cas.

DOCTORES

Luis F. Chacín Alvarez *

Luisa Ramírez **

Inés H. de Piñeiro **

Herman Wuani Etedgui ***

I.- RESUMEN:

El nervio Mediano puede ser afectado a nivel del túnel carpiano por diferentes condiciones patológicas. Este estudio revela la alta incidencia del síndrome del túnel carpiano (S.T.C.). En 120 pacientes hospitalizados, consecutivos, no seleccionados, que fueron evaluados clínicamente para evidenciar éste síndrome, nosotros lo encontramos presente en el 36,6% de los pacientes. Las enfermedades más frecuentemente asociadas al S.T.C., en nuestros casos, fueron Diabetes, Mellitus, Artritis Reumatoide, Hepatopatía Crónica Alcohólica, Insuficiencia Renal Crónica, entre otras causas diversas.

II.- INTRODUCCION:

Entre las diferentes neuropatías periféricas, posiblemente la menos diagnosticada con propiedad, a pesar de su relativa alta frecuencia, es el Síndrome del Túnel Carpiano (S.T.C.).

Esta mononeuropatía se produce por múltiples factores que pueden comprimir o irritar el nervio mediano en su trayecto a través del túnel del carpo. Este nervio, junto con los nueve tendones flexores de los dedos, representan el contenido del túnel carpiano, cuyo continente está

formado abajo y hacia los lados por los huesos carpianos, teniendo como techo el ligamento anular del carpo. De ésta manera, cualquier desproporción entre el continente y el contenido, produce la compresión del mediano, desencadenando una sintomatología dolorosa en la mano, característicamente nocturna, descrita por el paciente como "mano dormida", "hormigueo" o "corrientazo". En fases más avanzadas puede objetivarse alteraciones motoras y sensitivas en el territorio inervado por el mediano, así como también atrofia de la eminencia tenar. Hay mayor tendencia a la afectación bilateral y de la mano dominante. También es más frecuente en el sexo femenino y en las edades medias de la vida. (1)

Desde la descripción inicial del S.T.C., por Paget en 1853 (15), son numerosas las entidades clínicas que se han involucrado a éste síndrome. Entre éstas asociaciones se destaca la Diabetes Mellitus. Recientemente, uno de los autores (L. Chacín), estudiando 110 pacientes diabéticos, consecutivos, a nivel de consulta externa, encuentra una incidencia de 35 casos (31,8%) de S.T.C., diagnosticados por procedimientos clínicos y en 68 de dichos pacientes a los cuales se les determinó la velocidad de conducción motora, específicamente midiendo latencia terminal del mediano, se encontró positiva para S.T.C. (mayor de 4,5 m/seg) en 25 casos (36,7%), (5), estos hallazgos nos han motivado para investigar la incidencia de S.T.C., en pacientes hospitalizados por diversas causas, no seleccionados y en forma consecutiva, con procedimientos clínicos, para tratar de estimar la frecuencia, las etiologías asociadas y la significación etiopatogénica de la diabetes mellitus en la génesis del problema.

* Médico Internista. M.S.V.M.I. Adjunto del Servicio de Medicina Interna.

** Médicos Internos. Internado dirigido en Medicina Interna.

*** Médico Internista. M.S.V.M.I. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital "José Gregorio Hernández". Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Caracas.

III.- MATERIAL Y METODOS:

1.- Casuística: Se estudiaron 120 pacientes, no seleccionados, en forma consecutiva y prospectiva, hospitalizados por diferentes causas en el Hospital "José Gregorio Hernández" del I.V.S.S., Caracas, los pacientes procedían referidos de centros ambulatorios y otros hospitales del área metropolitana. El Hospital "José Gregorio Hernández", ubicado en la Parroquia San José, dispone de 120 camas de hospitalización (81 de Medicina Interna y 39 de Cardiología), no se hospitalizan pacientes quirúrgicos, gineco-obstétricos o de pediatría. No hubo ningún criterio excluyente en relación al cuadro clínico de los pacientes incorporados a nuestro estudio, excepto aquellos que por su estado crítico o mental estuviesen comprometidos en su capacidad de colaborar y aportar datos fidedignos al médico explorador. La evaluación de los pacientes fue realizada en todos los casos por los mismos autores, sin que estos supieran previamente el diagnóstico de cada paciente, a cada uno de los cuales se les llenó un protocolo realizado para tal efecto, donde se interrogaba y registraba inmediatamente solamente los síntomas inherentes al S.T.C., así como los resultados de la exploración semiológica. Inmediatamente después de consignados éstos datos en el protocolo, se completaba el mismo consultando la historia clínica del paciente y registrándose los diagnósticos principales y secundarios, previa revisión de los antecedentes, exámenes paraclínicos, tratamientos y otros datos contributivos para el estudio.

2.- Estudio Semiológico del S.T.C.: La evaluación clínica realizada se hizo tomando en cuenta los siguientes parámetros:

2.1.- Síntomas: presencia de sensación parestésica dolorosa, "adormecimiento", "hormigueo" o "corrientazo", en los dedos de las manos, con o sin predominio nocturno.

2.2.- Signos:

2.2.1.- Compresión digital: se hace compresión, con un dedo, durante 30 segundos, a nivel del túnel del carpo, en ambas muñecas, originándose la sensación parestésica en el territorio del nervio mediano.

2.2.2.- Maniobra de Tinnel: la percusión con un martillo de reflejos, a nivel del túnel carpiano, en la muñeca, desencadena inmediatamente una sensación de "corrientazo".

2.2.3.- Maniobra de Phalen: la flexión de ambas manos, sostenida durante un período de 30 segundos, desencadena los síntomas ya descritos, hacia los dedos de las manos, en algunos casos irradiados hacia el antebrazo.

2.2.4.- Maniobra de extensión de la mano a 90°: diseñamos éste procedimiento consistente en colocar las palmas de las manos completamente apoyadas sobre una superficie horizontal (escritorio, diván o mesa), con el paciente de pie, adyacente al sitio de apoyo seleccionado, de tal manera que permita la extensión de la mano en relación con la muñeca forme un ángulo recto, ésta posi-

ción se mantiene durante 30 segundos, y se considerará positiva si se reproducen los síntomas antes descritos.

2.2.5.- Maniobra de flexión de la mano a 90°: similar al procedimiento anterior, pero apoyando el dorso de las manos sobre el nivel horizontal, y con la punta de los dedos dirigidos hacia el propio cuerpo del paciente, lo cual permite mantener las manos en flexión sostenida, en ángulo recto en relación con el resto de las extremidades superiores que deben mantenerse perpendiculares al plano de apoyo, sin flexionarlas a nivel de los codos. La prueba se considerará positiva si aparecen los síntomas del S.T.C.

2.2.6.- Atrofia tenar: a la inspección y palpación de las manos puede objetivarse la atrofia de la eminencia tenar.

3.- Criterios Diagnósticos: Utilizamos como criterios para diagnóstico positivo del S.T.C., la asociación de por lo menos un síntoma y una maniobra exploratoria positiva, o dos maniobras positivas en ausencia de sintomatología previa.

III.- RESULTADOS:

Se estudiaron 120 pacientes hospitalizados durante un periodo aproximado de dos meses. La distribución por sexo fue la siguiente: 75 hembras (62,5%) y 45 varones (37,5%). El promedio de edad fué de 57,8 años, con un rango comprendido entre 14 y 90 años. La ocupación predominante en éstos pacientes fué la actividad doméstica registrada como oficios del hogar en 64 pacientes (53,3%), 20 obreros (16,6%), 18 empleados en actividades diversas (15%) y 18 (15%) en situación de jubilación.

De acuerdo con los criterios diagnósticos antes enunciados encontramos que prácticamente una tercera parte de la totalidad de los pacientes admitidos en el estudio, resultaron positivos para el S.T.C. Es decir, en 44 pacientes (36,6%), encontramos suficiente evidencia clínica para establecer la presencia de compresión del nervio mediano en el túnel del carpo.

El grupo de pacientes con diagnóstico de S.T.C., estuvo constituido por 33 hembras (75%) y 11 varones (25%). El promedio de edad fue de 56,5 años. En 33 casos (75%) la presencia del S.T.C., fué bilateral. Los hallazgos semiológicos del S.T.C., más relevantes fueron: presencia de síntomas con severidad variable, pero en la mayoría de los casos en intensidad leve o moderada, y la maniobra de Tinnel positiva, en ambos casos presentes en el 86,3%. (Tabla N° 1).

En relación a los diagnósticos que se asociaron más frecuentemente con el S.T.C., encontramos que el mayor número de casos estuvo presente en el grupo de diabéticos estudiados, en los cuales se encontró una incidencia de 55,5%, siendo ésta la causa proporcionalmente más importante, seguida por los casos de Artritis Reumatoide, Hepatopatía Alcohólica Crónica, Uremia y Enfermedad Bronco-pulmonar Obstructiva Crónica. (Tabla N° 2).

En términos generales, la gran mayoría de los pacientes evaluados presentaban enfermedades crónicas, muchos

Tabla N°. 1
Hallazgos clínicos obtenidos en 44 pacientes hospitalizados con Síndrome del Túnel Carpiano. Hospital "José G. Hernández". I.V.S.S.

Hallazgos	Número	Porcentaje
Síntomas	38	86,3%
Maniobra de Tínnel	38	86,3%
Compresión digital	33	75,0%
M. Flexión a 90°	21	47,7%
Maniobra de Phalen		20
Maniobra de Phalen	20	45,4
M. Extensión a 90°	11	25,0
Atrofia tenar	5	11,3
Bilateralidad	33	75,0

TABLA N°. 2

Frecuencia del S.T.C. en pacientes hospitalizados, según causa básica de enfermedad. Hospital "José G. Hernández". I.V.S.S. Caracas.

Causa Básica	Número	Casos de S.T.C.	Frecuencia
Diabetes M.	36	20	55,5%
Cardiopatías	35	7	20,0%
E.B.P.O.C.	12	6	50,0
Infecciones	11	0	0
Artritis R.	8	5	62,5%
Cirrosis H.	3	2	66,6%
I.R.C.	3	2	66,6%
Otras causas	12	2	16,6%
Total	120	44	36,6%

de los cuales tenían más de tres diagnósticos de ingreso en la historia clínica y más de un ingreso al hospital en oportunidades anteriores. El grupo de once pacientes hospitalizados por infecciones, estuvo conformado fundamentalmente por infecciones agudas en personas previamente sanas, como por ejemplo: Neumonías y en éste grupo no se detectó ningún caso de S.T.C. El grupo de casos de S.T.C., encontrado en pacientes cardiopatas y en enfisematosos, no diabéticos ni portadores de alguna otra enfermedad a la cual se le pudiera imputar las manifestaciones de éste síndrome, encontramos que tenían en común el factor de enfermedad degenerativa articular, también encontramos en común el uso de algunos fármacos tales como Furosemida, Digoxina, Aminofilina, etc., sin poder nosotros en este estudio establecer si estas drogas pueden jugar algún papel patogénico en el S.T.C.

En 36 diabéticos estudiados se encontraron 20 casos de S.T.C. (55,5%), este grupo de diabéticos presentó un mayor promedio de años de evolución de la Diabetes (10,1 años), mayor promedio de edad y evidenciaban un mayor número de complicaciones crónicas, especialmente de polineuropatía periférica simétrica la cual estuvo presente en el 70% de los casos; en relación con el grupo de 16 diabéticos que no tenían S.T.C. (Tabla N°. 3).

Del total de 44 pacientes con diagnósticos de S.T.C., solamente en 3 casos (6,8%) había en la historia clínica alguna referencia previa en relación con este síndrome.

Tabla N°. 3

Frecuencia del S.T.C. en pacientes diabéticos, según años de edad, evolución de la diabetes y asociación con polineuropatía periférica.

Diabéticos	Número	X Años Edad	X Años EV.D.M.	Neuropatía Periférica
Con S.T.C.	20	58	10,1	70%
Sin S.T.C.	16	49,8	7,9	37,5%

V.- DISCUSION:

La compresión del nervio mediano a nivel del túnel del carpo determina un conjunto de síntomas y signos de frecuente observación, especialmente en personas de enfermedades crónicas. En el presente estudio encontramos una incidencia de 44 casos (36,6%) de S.T.C., consideramos que esta alta incidencia podría explicarse por la casuística especial de nuestra institución hospitalaria conformada fundamentalmente por pacientes afectados por enfermedades crónicas. De acuerdo con algunos autores, el S.T.C. es muy posiblemente la mononeuropatía por compresión más frecuente, y su diagnóstico es habitualmente desconocido, subestimado o confundido entre las manifestaciones osteoarticulares o neuropáticas de diferentes enfermedades sistémicas, de tal manera que en nuestro estudio encontramos que el porcentaje de omisión o subregistro de este diagnóstico en la historia clínica de los pacientes evaluados fue del 93%.

Podríamos resumir las entidades clínicas asociadas al S.T.C., en dos grupos: **causas locales**, tales como sinovitis reumáticas, piógenas, traumáticas, fracturas del carpo. Tumores locales como gangliones, neuromas, lipomas, hemangiomas, etc., y **causas sistémicas**, como por ejemplo: Diabetes Mellitus, Artritis Reumatoide, Osteoartritis, Amiloidosis, Gota, Mucopolisacaridosis, Leucemias, Hemofilia, Lepra, Hipotiroidismo, Hipo e Hiperparatiroidismo, Acromegalia, Embarazo, Menopausia, uso de anticonceptivos orales (6) (7) (9) (11) (12) (14) (17) (19). En nuestra experiencia las causas sistémicas que se asociaron con mayor frecuencia al S.T.C., fueron: Diabetes

Meiititis, Artritis Reumatoide, Hepatopatía Crónica Alcohólica y Uremia.

Creemos que posiblemente la alta incidencia de S.T.C. en Diabetes Mellitus tenga una explicación dual, por la presencia de cambios estructurales producidos en el colágeno de la piel de la mano diabética, como ha sido reportado por Hamlin (10), además de la mayor vulnerabilidad del nervio mediano para ser lesionado debido a la polineuropatía diabética subyacente.

Encontramos una relación directamente proporcional entre la positividad del S.T.C., en el grupo de diabéticos y la mayor evolución de la Diabetes así como también en relación con la presencia de polineuropatía periférica. Cuando se investiga en la literatura médica la asociación de S.T.C. y Diabetes, encontramos que en estudios tradicionales como el de Phalen, en 439 pacientes con S.T.C., encontró que el 16,6% eran diabéticos.

En trabajo previo realizado por nosotros en pacientes diabéticos estudiados a nivel ambulatorio, encontramos que esta incidencia era de 31,8% (5), sin embargo este porcentaje aumenta al 55,5% en el presente estudio. Pensamos que esta diferencia porcentual se explicaría porque el grupo de diabéticos hospitalizados tenía mayor número y severidad de complicaciones crónicas, como lo demuestra el prolongado promedio de años de evolución de la Diabetes en este último grupo de pacientes. (2) (3) (4)

La frecuencia asociada encontrada con los casos de Artritis Reumatoide podría explicarse con la disminución del espacio continente a nivel del túnel carpiano por lesión inflamatoria crónica de la sinovial. Gray, encuentra una frecuencia del 32% de S.T.C., en 100 casos estudiados de Artritis Reumatoide (13) (8).

Llama la atención la alta frecuencia relativa del S.T.C., encontrada en los casos de Hepatopatía Crónica Alcohólica y Uremia, podríamos especular sobre la existencia de un mecanismo patogénico combinado en relación con una mayor susceptibilidad a la neuropatía y cambios bioquímicos en el colágeno como son bien conocidos en estas condiciones clínicas, sin embargo el pequeño número de estos casos que se incluyeron en el estudio no permite mayores conclusiones.

También en nuestro estudio se repite la mayor frecuencia del S.T.C., en el sexo femenino, en la sexta década de la vida y el predominio del compromiso bilateral. No encontramos variaciones significantes relacionados con ocupación laboral.

Consideramos que la exploración semiológica es bastante fidedigna para establecer el diagnóstico de S.T.C. Solamente en casos seleccionados sería necesario la realización del estudio electromiográfico para la determinación de la velocidad de conducción motora (latencia terminal del mediano mayor de 4,5 m/seg), puede utilizarse para el diagnóstico electrofisiológico.

Finalmente, creemos que la variable severidad de la sintomatología con la cual se manifiesta el S.T.C., permite que muchos de estos casos pasen desapercibidos ante las manifestaciones clínicas predominantes de numerosas enfermedades crónicas. Sin embargo la identificación precisa de este síndrome, puede permitir una terapéutica médica con infiltración de drogas anti-inflamatorias esteroides y en casos seleccionados el tratamiento quirúrgico, eliminándose así esta frecuente y no desestimable causa de morbilidad asociada, en un número de pacientes que merece ser considerado.

VI.- SUMMARY:

The median nerve in the carpal tunnel may be susceptible to compression by different pathologic conditions. This study reveals the high incidence of carpal tunnel syndrome (C.T.S.).

120 consecutive, unselected, hospital patients were screened for the presence of that syndrome, we found a clinical diagnosis of C.T.S., in 36,6% of the patients. The most frequent diseases associated to C.T.S., were Diabetes Mellitus, Rheumatoid Arthritis, Chronic Alcoholic Liver Disease, Chronic Renal Failure, and other diverse conditions.

Dirección: Para solicitud de separatas y correspondencia:
Dr. Luis F. Chacín Álvarez.
Servicio de Medicina Interna. Hospital "José G. Hernández". Puente Las Brisas. San José. Caracas. Venezuela.

Bibliografía:

- 1.- Bendler E., Greenspun B., Yu J., Erdman W.: *The Bilaterality of carpal tunnel syndrome*. Arch. Phys. Med. Rehab. 58: 362. 1977.
 - 2.- Chacín, L.: *Las Neuropatías Diabéticas. Revisión Bibliográfica*. Arch. Hosp. Vargas. XXII 13-42: 83-92. 1980.
 - 3.- Chacín, L., Apostol, N., Romero, I., Arteta, F., Garrido, L., Villegas, A., Wuani, H.: *Caquexia Neuropática Diabética*. Arch. Hosp. Vargas XXIII 1-2: 47-62. 1981.
 - 4.- Chacín, L.: *Neuropatía automática diabética. Nuevo método de evaluación diagnóstica*. Arch. Hosp. Vargas. XXIII 13-42: 17-41. 1981.
 - 5.- Chacín, L., Rajoy, A., Villegas, A.: *Síndrome del túnel carpiano y diabetes mellitus. Incidencia en 110 pacientes diabéticos, no seleccionados, estudiados en forma prospectiva*. Arch. Hosp. Vargas. XXV 13-42. En imprenta. 1983.
 - 5.-
 - 6.- Chalmers, J.: *Nerve compressions syndromes*. Cap. 26: 394-413. En: *practice of Hand Surgery*. Lamb. D., Kuczynski K. Blackwell Scientific Publications. Londres. 1983.
 - 7.- Frymoyer, J., Bland, J.: *Carpal tunnel syndrome in patients with myxomatous arthropathy*. J. Bone Joint Surg. 55:78. 1973.
 - 8.- Gray, T., Gottlieb, N.: *Hand flexor tenosynovitis in rheumatoid arthritis: prevalence, distribution, and associated rheumatic features*. Arthritis Rheum. 20: 1003-8. 1977.
 - 9.- Grokoesl, A., Demartini, F.: *Systemic disease and the carpal tunnel syndrome*. JAMA 155: 635-637. 1954.
 - 10.- Hamlin, C., Kohn, R., Luschin, J.: *Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus*. Diabetes. 24: 902-4. 1975.
 - 11.- Leach, R., Odom, J.: *Systemic causes of carpal tunnel syndrome*. Postgrad. Med. 44: 127-131. 1968.
 - 12.- Mac Dougal, B., Weeks, P., Wray, R.: *Median nerve compression and trigger finger in the mucopolysaccharidoses*. Plast. Reconstr. Surg. 59: 260-263. 1977.
 - 13.- Michaelis, L.: *Stenosis of carpal tunnel, compression of median nerve and flexor tendon sheaths, combined with rheumatoid arthritis elsewhere*. Proc R Soc Med 43: 414-417. 1950.
 - 14.- O'Duffy, D., Randall, R., Mac Carty, S.: *Median neuropathy 'carpal tunnel syndrome' an acromegaly. A sign of endocrine overactivity*. Ann Int Med. 78: 379-383. 1973.
 - 15.- Paget, J.: *"Lectures on surgical pathology"*. Pag. 43. 1853. Longman, Brown, Green & Longman.
 - 16.- Phalen, G.: *Reflections of 21 years' experience with the carpal tunnel syndrome*. JAMA 212 182: 1365-1367. 1970.
 - 17.- Phillips, R.: *Carpal tunnel syndrome as manifestation of systemic disease*. Ann Rheum Dis. 26: 59-63. 1967.
 - 18.- Robbins, H.: *Anatomical study of median nerve in carpal tunnel and etiologies of carpal tunnel syndrome*. J Bone Joint Surg. 45: 953-966. 1963.
 - 19.- Yu, J., Bendler, E., Mentari, A.: *Neurological disorders associated with carpal tunnel syndrome*. Electromyogr Clin Neurophysiol. 19: 27-32. 1979.
-

TRES AÑOS DE DIALISIS PERITONEAL AMBULATORIA CONTINUA (DPAC) EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

Dres. Pablo Amair, Omar Domínguez, Ricardo Fernández, Luis Gutiérrez, Anabela Arminio, Soledad Ara, Norka Tovar, María García, Marcos Boissiere*.

La Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua (DPAC), fue introducida en 1977, por Popovich y Moncrief (1) pero es sólo después de las modificaciones realizadas por Oreopoulos que su uso se generaliza (2).

Es el propósito de la siguiente comunicación, el presentar la experiencia en DPAC., del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario de Caracas.

METODOS:

Pacientes:

Entre el 1º de Junio de 1980 y el 31 de Diciembre de 1983 se han entrenado 40 pacientes en DPAC., en la Unidad de Diálisis del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Caracas, habiendo recibido hemodiálisis sólo tres de estos pacientes. Veinticuatro eran hombres y diez y seis mujeres con edades comprendidas entre 17 y 66 años (promedio 38 ± 13 años). Los pacientes han sido dializados durante un periodo de uno a 36 meses, con un promedio de 16,5 meses y una experiencia total de 691 pacientes/mes. Veinte de ellos han sido dializados por un periodo no menor de un año.

Técnicas de Diálisis y Determinaciones de Laboratorio

Todos los pacientes son dializados a través de un catéter tipo Tenckhoff o Toronto Western Hospital, habiéndose colocado 33 Tenckhoff y 7 Toronto Western Hospital, 37 de ellos fueron implantados bajo anestesia local siguiendo la técnica diseñada por uno de nosotros (OD) (3).

La selección de los pacientes se hace en base a su capacidad para ser entrenados y en la habilidad física para desarrollar el procedimiento de DPAC. El entrenamiento es realizado por personal de enfermería especializado y bajo asesoría de Psicólogos clínicos, realizándose este con el paciente hospitalizado o ambulatorio y con una duración entre 12-16 días. Todos los pacientes realizan cuatro cambios diarios de bolsas plásticas de solución de diálisis de 2 lts., (Dianeal, Baxter (R)) disponiendo sólo de las concentraciones de 1,5 y 4,25 grs./dl.

Los pacientes reciben medicación antihipertensiva si continúan hipertensos después de alcanzar su "peso seco". Todos reciben agentes quelantes de fosfato y preparación multivitamínica.

La dieta contiene de 1,2 a 1,5 grs. de Proteínas/Kg. de peso y de aproximadamente 30-40 cal/Kg. de peso, no tienen restricción hídrica, ni de calcio, ni de potasio, el fosfato es restringido a no más de 800 mgrs diarios.

Al concluir el entrenamiento el paciente se controla semanalmente durante un mes y luego mensualmente. Los controles rutinarios de Laboratorio se efectúan mensualmente; los lípidos séricos, control radiológico óseo y velocidad de conducción nerviosa, se efectúa cada seis meses. Determinaciones de iPTH se han efectuado en forma esporádica.

Análisis Estadístico

Para el estudio estadístico de los parámetros bioquímicos sólo se consideraron comparativamente los veinte pacientes que han cumplido un año en DPAC. Los valores son expresados como promedio y desviación standard. Valores pre y post-diálisis se compararon mediante la Prueba T de Student (4). La sobrevida técnica y de pacientes se calculó de acuerdo al método actuarial (4), el riesgo de peritonitis fue calculado de acuerdo al método sugerido por Corey (5).

* Servicio de Nefrología y Trasplante Renal Hospital Universitario de Caracas.

Resultados:

Estado clínico pre-diálisis

Los pacientes tenían un promedio de 5 ± 2 años en insuficiencia renal. La hipertensión arterial y la cardiopatía fue la principal complicación pre-diálisis; dos de los pacientes eran portadores de Ag HBs y uno tenía hepatitis crónica persistente (Tabla I).

Control Hematológico y Bioquímico

La hemoglobina y el hematocrito mostraron un ascenso significativo al cabo de un año del procedimiento ($P < 0,05$). Otros índices, como urea, creatinina, triglicéridos, proteínas no cambiaron significativamente con respecto a los valores pre-tratamiento (Tabla II).

Control de tensión arterial

En diez de los 36 pacientes hipertensos pre-diálisis se pudo disminuir la dosis del medicamento.

Estado Nutricional

Aunque no se ha hecho un estudio completo de parámetros antropométricos, el peso de los pacientes aumentó 3 ± 4 Kg., y las proteínas y albúminas séricas se mantuvieron en niveles normales durante todo el tiempo del procedimiento, (Tabla III).

Tabla I
Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua
Complicaciones pre-diálisis
en pacientes en DPAC
Nº. = 40

	Nº. Ptes.	%
Hipertensión arterial	36	90
Cardiopatía Hipertensiva	24	60
Cardiopatía Inquémica Sintomática	6	15
Insuficiencia Cardíaca	4	10
Ag Hbs positivo (portadores)	4	10
Hepatitis crónica persistente (HB)	1	2

Tabla II

N = 20	Hemoglobina	Hematocrito	Urea mgr/dl.
		Vis %	
0 m	7.0 ± 1.4	23.3 ± 3.8	113.3 ± 20.6
3 m	4.9 ± 2.1	31.9 ± 6.2	98.3 ± 33.2
6 m	10.2 ± 1.9	32.7 ± 6.2	121.1 ± 15.5
12 m	10.1 ± 2	31.7 ± 6.9	115.2 ± 27

Creatinina	Calcio mgr/dl	Fósforo	Fosfatasa
mgr/dl		mgr/dl	Alcalina UBU
10.5 ± 2.4	8.7 ± 1	5.5 ± 1.3	3.2 ± 1.2
9.8 ± 1.1	9.18 ± 0.6	4.5 ± 0.7	3.9 ± 1.8
10.8 ± 1.4	8.8 ± 1	5.0 ± 1.1	5.6 ± 3.3
11.4 ± 1.8	9.7 ± 1	4.1 ± 0.9	5.5 ± 4.4

Osteodistrofia Renal

A pesar de que los pacientes no recibieron suplemento de calcio en la dieta ni fracciones de vitamina D, el calcio sérico se mantuvo estable durante el período de observación. La Fosfatasa alcalina sí tuvo un aumento significativo (Tabla II). La determinación de iPTH, aunque fue hecha en forma esporádica, estaba significativamente elevada en todos los pacientes, 87 ± 79 microlitos equivalentes/ml (valor normal 2-10). El anticuerpo usado mide fundamentalmente la porción COOH terminal de la molécula (CH9), y fue realizado en el Laboratorio Nacional de Diálisis y Trasplante (Dr. E. Bellorin). Cinco de los pacientes tenían reabsorción sub-perióstica que se mantuvo invariable durante la evaluación.

Peritonitis y otras complicaciones

Veintinueve pacientes desarrollaron 79 episodios de peritonitis para una incidencia de 1 episodio cada 8,7 pacientes/meses y el riesgo de contraer el primer episodio de peritonitis fue de 68% y de 84% a los 12 y 15 meses respectivamente.

Los gérmenes más frecuentes fueron Gram Positivos; en 7 casos se aisló *Candida Albicans*. Todos los casos fueron tratados de acuerdo al esquema propuesto por Williams (6). El tratamiento fracasó en 12 casos; los 7 casos con peritonitis micóticas, que se resolvieron en 6 de ellos al retirar el catéter y pasar los pacientes en forma transitoria a hemodiálisis, el 7º. paciente falleció por sepsis bacteriana posterior a la peritonitis micótica. Los otros casos de falla del tratamiento fueron todos pacientes con peritonitis severa por gérmenes Gram negativos que ameritaron retirar el catéter, quedando 3 pacientes en forma permanente en HP.

Hospitalizaciones

La peritonitis fue la responsable de 8,9 días de hospitalización por paciente/año, y debido a otras complicaciones los pacientes requirieron 3,9 días de hospitalización por paciente/año, para un total de 12,8 días de hospitalización por paciente/año.

La Tabla IV muestra las causas de hospitalizaciones diferentes de la peritonitis, sólo el hidrocele que fue secundario a una extravasación subcutánea del dializado, está en relación directa con la DPAC.

Rehabilitación

Siete pacientes fueron trasladados a Hemodiálisis por pérdida de la capacidad funcional del peritoneo; cuatro fallecieron, cinco recibieron trasplante renal y 24 permanecen en DPAC. La sobrevida actuarial de los pacientes fue de 93,4; 87,3 y 62,9% a los 12, 24 y 36 meses y el porcentaje de pacientes que continuaron procedimiento (sobrevida técnica) fue de 87,9; 67,3 y 54% a los 12, 24 y 36 meses respectivamente.

Tabla III

Nº. = 20	Proteínas	Albúmina gr/dl	Sodio mEq/1	Potasio mEq/1	Glicemia mgr/dl	Triglicéridos mgr/dl
0 m	6.2+ -1.1	3.2+ -0.5	138.8+ -2.6		118.5+ -5.65	163+ -345
3 m	6.3+ -1.1	3.5+ -0.7	138+ -1.6	4.1+ -0.8	103.7+ -35	
6 m	6.3+ -0.7	3.5+ -0.4	137.4+ -2.4	4.4+ -0.9	113+ -67.2	
12 m	6.7+ -0.8	3.4+ -0.4	136.6+ -2.1	4.1+ -0.7	101.8+ -22.7	190+ -40
				4.2+ -0.5		

Nº. = 20	Proteínas Totales gr/dl	Albúmina gr/dl	Sodio mEq/1
0 m	6.2+ -1.1	3.2+ -0.5	138.8+ -2.6
3 m	6.3+ -1.1	3.5+ -0.7	138+ -1.6
6 m	6.3+ -0.7	3.5+ -0.4	137.4+ -2.4
12 m	6.7+ -0.8	3.4+ -0.4	136.6+ -2.1

Tabla IV
Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua
Reingresos hospitalarios en pacientes en DPAC
Nº. = 40

Causas diferentes a Peritonitis

	Días
Oclusión intestinal	10
Orquitis	7
Hidrocele	7
Hipertensión arterial severa	7
Gota aguda	7
Arritmia	2
Broncoespasmo	1

Vitamina D, lo cual comenzamos en nuestros pacientes a finales de 1983.

La peritonitis fue la principal complicación entre nuestros pacientes; no difiere este hecho de los estudios presentados previamente por otros centros de diferentes países (8,9,10). El tratamiento de la mayoría de los casos de peritonitis fue el propuesto por Williams (11), el cual modificamos a finales de 1982, administrando el aminoglucósido por vía parenteral y no intraperitoneal, el resto del esquema de tratamiento no se modificó. Los gérmenes aislados con más frecuencia fueron los Gram positivos, lo cual está de acuerdo con publicaciones previas (8,9). Los hongos fueron responsables del 11% de los episodios (7/79) de peritonitis, lo cual tampoco difiere de la experiencia de otros centros (12,13); todos estos casos se trataron retirando el catéter peritoneal y pasando los pacientes a hemodiálisis por 6 semanas y sin usar antimicrobianos como fue propuesto por Vas (14). La peritonitis también fue la principal causa de reingresos al Hospital y la incidencia de hospitalizaciones no difiere de otras series (9,10,15).

Ante la posibilidad del paso transitorio o permanente de pacientes a hemodiálisis hemos preferido practicarle accesos vasculares permanentes y no depender de accesos transitorios (16).

La sobrevida técnica y de pacientes es comparable a la de otros centros (10,15,17). El grado de rehabilitación de los pacientes es elevado, lo que contrasta con la encuesta realizada por Robinson, a pacientes en hemodiálisis (18).

Los resultados obtenidos en nuestros primeros 40 pacientes y la sobrevida de técnica y de pacientes nos permiten concluir que DPAC., es un procedimiento capaz de ser llevado a cabo en cualquier centro de experiencia previa en diálisis peritoneal y que pueda disponer de personal paramédico y auxiliar bien entrenado en DPAC., así mismo con espacio suficiente para lograr un adecuado y

DISCUSION

La DPAC., se inició en el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario de Caracas, el 1º de Junio de 1980, luego de que se concluyeron seis meses de entrenamiento del personal de enfermeras encargadas de manejar a los pacientes y de acondicionar un área del Servicio destinada a la atención y entrenamiento de los pacientes.

El control bioquímico de la uremia y el aumento significativo de la hemoglobina y el hematocrito observado durante el seguimiento de los pacientes fue similar a los resultados observados en otros centros.

Los niveles de calcio sérico se mantuvieron en niveles normales durante el seguimiento, pero no fue suficiente para prevenir el aumento de la PTH, la cual ascendió en forma significativa; este hecho ha sido reportado previamente por otros autores (6,7) por lo cual se ha sugerido el uso de suplementos orales de calcio y de análogos de la

aceptable entrenamiento del paciente.

Creemos que una vez lograda estas condiciones, DPAC., podrá ser utilizado cada vez más en nuestro país.

Bibliografía:

- 1.- Popovinch, R.P., Moncrief, T.W., Ghods AJ et al: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Ann. Intern. Med.* 88: 449-456, 1978.
 - 2.- Oreopoulos, D.G., Robson, M., Yzatt, S. et al, A simple and safe Technique for continuous Ambulatory Dialysis 'CAPD' *Trans Ann Soc Artif Intern Organs* 24, 484, 487, 1978.
 - 2.- Oreopoulos, D.G., Robson, M., Yzatt, S., et al: A simple and safe Technique for continuous Ambulatory Dialysis 'CAPD' *Trans Ann Soc Artif Intern Organs* 24, 484, 487, 1978.
 - 3.- Domínguez, O., Amair, A., Fernández, R., and Boissiere, Marcos: Reduction of complications with Bedside lateral placement of catheter for continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis 'CAPD' *en prensa*².
 - 4.- Colton, T., *Statistics in medicine* Boston: Little Brown, 1974.
 - 5.- Corey, P. An approach to the statistical analysis of peritonitis data from patients on CAPD. *periton Dial Bull*; 1: 529-532, 1981.
 - 6.- Teitelbaum, S., Fallon, M.D., Gearing, B.K., Daugan, C.S., Delmez, J.A. The effects of CAPD on bone histomorphology *Kidney Int* 21: 180, 1982
 - 7.- Digenis, G., Khanna, R., Pieratos, A., Meema, H.E. et al: Renal osteodystrophy in patients maintained on CAPD for more than three years. *Periton Dial Bull* 3: 81-85, 1983.
 - 8.- Rubin, J., Roger, W.A., Taylor, H.M. et al: Peritonitis during CAPD *Ann Intern Med.* 92: 7-13, 1980.
 - 9.- Nolph, K.D., Prowant, B., Sarkin, M.I., Gloor, H. The incidence and characteristics of peritonitis in the year of CAPD program *Periton Dial Bull* 1: 50-53, 1981.
 - 10.- Lameire, N.H., De Palpe, M., Vanholder, R., et al: Experience with CAPD en Belgiun. *Periton Dial Bull* 1: 54-58, 1981.
 - 11.- Williams, P., Khanna, R., Oreopoulos, D.G. Treatment of peritonitis en patients on CAPD: no longer a controversy. *Dial Transplant* 10: 272-290, 1981.
 - 12.- Khanna, R., Oreopoulos, D.G., Vas, S., Maccready Wand Dombros, N., Fungal Peritonitis in patients undergoing chronic intermittent or continuous Ambulatory peritoneal dialysis. *Proc. EDTA* 17: 291-296, 1980.
 - 13.- Arfania, D., Everett, E.D., Nolph, K.D., Rubin, J.: Uncommon causes of peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Arch intern Med.* 141: 61-64, 1981.
 - 14.- Khanna, R., Oreopoulos, D.G., Vas, S.I., et al: Treatment of fungal infection *Letter to Editor Br Med. J* 280: 1147-1148, 1980.
 - 15.- Khanna, R., Oreopoulos, D.G., Dombros, N., et al: continuous ambulatory peritoneal dialysis After three years; still a promising treatment *Perit. Dial. Bull.* 1: 24-35, 1981.
 - 16.- Uldall, R., Williams, P.: The subclavian cannula: Temporary Vascular Acceso for Hemodialysis When long-term peritoneal dialysis has to be interrupted. *periton dial Bull* L., 97-99, 1981.
 - 17.- Gokal, R., Mc. Hugh, M., Rosemary, F., et al: CAPD one year's experience in a UK dialysis unit *Br. Med. J.* 281: 474-477, 1980.
 - 18.- Guiman, Ra., Stead, W.W., Robinson, R.R.: Physical activity and employment status of patients on maintenance dialysis *N Engl J. Med* 304: 309, 1981.
-