

MENSAJE DE LA JUNTA DIRECTIVA NACIONAL DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

Las XII Jornadas de Egresandos un evento estelar de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

El día 25 de noviembre de 1994 se realizaron las XII Jornadas de Egresandos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Esta fecha marca un hito en la historia de las mismas, por ser la primera vez que se organizan fuera de la sede oficial de las seis Residencias de Post-grado Universitarias. Así en el Auditorium de la Maternidad Concepción Palacios se realizó el encuentro científico bajo la coordinación del Dr. Régulo García Machado, Jefe del Servicio de Medicina Interna de esta Institución, cumpliéndose a cabalidad y con todo éxito el programa preestablecido.

La convocatoria para efectuar este evento en la Maternidad Concepción Palacios, tuvo un significado simbólico relevante, pues se inició el proceso de apertura de la S.V.M.I. al aceptar Trabajos de Investigación de los egresandos de las Residencias Programadas no universitarias. Este proceso de apertura se comenzó bajo la presidencia del Dr. Luis López Gómez (1992-1994), cuando se reconocieron las Residencias programadas de los Hospitales "José Ignacio Baldó del Algodonal", Hospital General "Jesús Yerena" de Lídice y Hospital "Ricardo Daquero González" de Catia. Asimismo se creó una nombradía de Agrega-

dos de carácter temporal, máximo de cuatro años, con la obligación de presentar un Trabajo de Investigación para Ascender a Miembro Asociado al final de dicho período.

La selección de la Maternidad Concepción Palacios como sede, se debió al haber sido la Residencia Programada no universitaria de ese hospital, la primera en ser reconocida por la S.V.M.I. hace varios años, cuando el Dr. Ramón Soto Sánchez, Jefe del Servicio de Medicina Interna y director del Post-Grado, solicitó oficialmente a la S.V.M.I. dicho propósito.

En las XII Jornadas de Egresandos se inscribieron quince Trabajos Especiales de Investigación (TEI) para optar al título de Especialista en Medicina Interna. Siete provenientes del Hospital Vargas, tres del Hospital Domingo Luciani, tres del Hospital José Gregorio Hernández de Los Magallanes, uno del Hospital Miguel Pérez Carreño y uno del Hospital Universitario Angel Larralde de Valencia. No se recibieron TEI del Hospital Clínico Universitario ni del Hospital Militar Carlos Arvelo. Así mismo, fueron aceptados por primera vez, cinco trabajos prove-

nientes del Hospital "José Ignacio Baldó" (Residencia Programada no Universitaria). Los Hospitales Baquero González de Catia y Jesús Yerena de Lídice no enviaron TEI.

Un Jurado altamente calificado presidido por el Dr. José Rodríguez Casas seleccionó al TEI titulado: "TUBERCULOSIS HUMANA: DIAGNOSTICO POR REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA E HIBRIDIZACION" de las Doctoras María E. Serafín y Liliana E. Suárez, como el Mejor Trabajo, siendo merecedor del Diploma y un reconocimiento en efectivo de cuarenta mil bolívares y concedió dos Menciones Honoríficas con premios consistentes en Diplomas y veinte mil bolívares a los TEI siguientes: "INFECCION POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA RECTOSIGMOIDOSCOPIA EN PACIENTES" Doctoras Corina Martínez y Rita Arteaga. "NEFROPATIA ASOCIADA A LA INFECCION POR EL VIRUS DE

INMUNODEFICIENCIA HUMANA" Doctoras María L. Pellino y Celina Pérez. La gran mayoría de los TEI universitarios fueron de excelente calidad y matizados con brillantes exposiciones orales y magnífico apoyo audio-visual, que permitió al numeroso público de Profesores y alumnos que se dieron cita coloquial, de disfrutar de un evento de gran altura científica.

Cumplió la S.V.M.I. una vez más su cometido al realizar las Duodécimas Jornadas de Egresandos en forma continua desde que fueron establecidas bajo la Presidencia del Dr. Eddie Kaswan en el año 1983, manteniendo así la fuente principal de publicación para nuestra acreditada Revista Medicina Interna.

Tenemos fe y auparemos para que en un futuro participen todos los Hospitales Universitarios posibles, que permitan la competencia y estímulo para la investigación en Medicina Interna

LA MEDICINA INTERNA VENEZOLANA EN EL CENTENARIO DE LA CREACIÓN DE LA CÁTEDRA DE CLÍNICA MÉDICA DE LA UCV EN EL HOSPITAL VARGAS DE CARACAS

Carlos A. Moros Ghersi *

Como señaló en una ocasión el maestro Henrique Benaím Pinto,¹ la "Medicina Interna es pues la Clínica Médica, sin perjuicio de que los métodos complementarios de diagnóstico y tratamiento vengan en auxilio de ésta...". En igual sentido se pronunció el famoso médico italiano Viola, citado por Sangiorgi² cuando afirmó "La Clínica Médica, representada esencialmente por la Medicina Interna, es la ciencia de la individualidad".

En general, todos la recordamos así cuando al entrar a Semiología y luego proseguir en las salas hospitalarias, recibimos la enseñanza de Internistas que pasaban de cama en cama, no importando la patología de los pacientes, ahondando en problemas diagnósticos y terapéuticos. Igualmente en las consultas externas, en las cuales atendían a las personas que asistían a ellas por muy diversos y variados motivos de consulta, orientando los diagnósticos y resolviendo los problemas sin remisiones innecesarias, dando así comprobadas demostraciones de eficacia y eficiencia.

No hay duda que los que hoy nos sentimos excepcionalmente vinculados con la Medicina Interna, tenemos en alto grado el orgullo de aplicar procedimientos clínicos que aprendimos en las Cátedras de Clínica Médica así como también las permanentes enseñanzas sobre la certeza de que con una buena historia clínica y una constante profundización de los conocimientos a través del estudio, de la actualización y del perfeccionamiento progresivo y de la lógica del razonamiento clínico, se podía

llegar a un diagnóstico acertado en muy elevado porcentaje de los casos. Eso mismo lo hacemos, quienes por vocación, hemos dedicado gran parte de nuestras vidas a la enseñanza en las Cátedras de Clínica Médica. Generaciones tras generaciones los Internistas han sido así baluartes fundamentales en la esencial tarea que realizan dichas cátedras,³ las cuales a su vez adquieren así cada día mayor vigencia en la formación de los médicos.

Citando nuevamente a Sangiorgi,⁴ podemos expresar que "la fisonomía de la Medicina Interna puede ser recapitulada como la integración y la síntesis del conocimiento basado en la tradición y el progreso, ambos derivados de la didáctica de los niveles clínicos, que no puede ser descontinuada, particularmente en esta etapa de automatismos e informática", a lo cual agrega, la necesidad, en "términos epistemológicos" de retornar y reconstruir la "composición" o la "unidad" del conocimiento en medicina y otros campos científicos, "que ha sido fuertemente reclamada y su creencia que la Medicina Interna es hoy más que nunca capaz de hacer eso a través de la Clínica Médica, tanto a nivel del ejercicio de su práctica como en la docencia y en la investigación".

Por las razones anotadas la revista "Medicina Interna", órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, no podía pasar por alto y es la razón de este artículo, la conmemoración de los cien años de la creación de la Cátedra de Clínica Médica en la Universidad Central de Venezuela, la cual en conjunto con la de Clínica Quirúrgica y de Obstetricia y Ginecología fueron fundadas por el decreto del General Joaquín Crespo el 31 de enero de 1895, en el Hospital Vargas de Caracas.⁵

Una larga historia precedió ese hecho fundamental, relacionado con el devenir de la educación médica en nuestro país. En efecto,

* Internista
Ex-Presidente de la S.V.M.I.
Ex-rector de la UCV

la primera universidad de Venezuela surgió de la transformación del Magnífico Real y Seminario de Santa Rosa de Lima, inaugurado el 29 de agosto de 1696. El 22 de diciembre de 1721, por Real Cédula fechada en Lerma el monarca Felipe V decretó la erección de la Universidad y más tarde el Papa Inocencio XIII le otorgó el carácter de Pontificia. Así nació la Real y Pontificia Universidad de Caracas,⁶ cuya célula fundamental la constituyó así el mencionado Seminario.

Sin embargo, muchas fueron las dificultades para la instauración de los estudios médicos en la universidad colonial, lo cual se hizo posible cuando en 1762 llega a tierras Venezolanas el médico mallorquín Lorenzo Campins y Ballester quién después de extraordinarios esfuerzos logró la inauguración de la primera Cátedra de Estudios Médicos el 10 de octubre de 1763. Se iniciaba de esa manera la enseñanza de la medicina en la entonces única casa de Estudios Superiores de la nación, 42 años después de su creación. El primer título de Bachiller en Medicina se confirió a Don Francisco Molina, natural de Puerto Cabello en 1775. "Con una sola cátedra – la de Prima de Medicina – agrega Leal– y con escasos libros se desarrollaron los estudios durante toda la época colonial".⁷

El triunfo de las armas republicanas en la Batalla de Carabobo el 24 de junio de 1821, sellara luego la definitiva Independencia de Venezuela, lo cual tiene también un efecto relevante en la vida de la Real y Pontificia Universidad de Caracas que a partir de 1826 pasara a ser denominada Universidad Central de Venezuela, en el contexto de la Gran Colombia "nombre que mantuvo –como señala Leal– no obstante haberse separado Venezuela de la Gran Colombia como recuerdo y respeto a la memoria del Libertador Simón Bolívar".⁸

El hecho más trascendente que acaece posteriormente para la vida universitaria tiene lugar el 24 de junio de 1827, cuando Bolívar promulga los Estatutos Republicanos de la Universidad Central de Venezuela,⁹ que condujeron a una de las reformas universitarias más importante en América Latina en el siglo pasado ya que como consecuencia de ella, se introdujeron transformaciones sustanciales en la institución.

Al día siguiente el 25 de junio suscribe el decreto creador de la Facultad de Ciencias Médicas.⁽¹⁰⁾ Nació así la primera Facultad de Medicina de Venezuela, en cuya historia ulterior se evidencian cambios, modificaciones y progresiva expansión como tuvo la ocasión de describir antes con motivo de la conmemoración de los 150 años de su fundación, época en la que ejercí el Decanato de dicha facultad.¹¹

Una característica de la docencia de esa institución en su recorrido en el siglo XIX, se refiere a la forma como se desarrollo

la enseñanza clínica. Así, como anota Luis Chacín,¹² a los estudiantes de medicina se les exigía un certificado de pasantía práctica por espacio de dos años por algunos de los hospitales de la capital. Por otra parte según el mismo autor aún cuando el proceso de aprendizaje clínico en los Hospitales tiene su origen en el Hospital de Leyden por Francisco de Boe en el siglo XVII no fue sino hasta el siglo XIX con la escuela médica francesa personificada en la trayectoria de Corvisart, Laennec, Trousseau, Peter, Chauffard, Dielafoy, Charcot y Laneceraux cuando alcanzó su máxima expresión.

Para Chacín, esos maestros geniales "deslumbraron a la generación de médicos venezolanos como Razetti, Dominici, Acosta Ortiz y Ruiz, quienes comprendieron la urgente necesidad que tenía la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela de reformas profundas".

Por otra parte, en Caracas había tenido lugar un hecho notable de profunda significación para la vida médica del país, la fundación del Hospital Vargas.

Acordé a Oscar Beaujon,¹³ el gran biógrafo del Hospital Vargas, el decreto de creación fue dictado el 16 de agosto de 1888 por el entonces Presidente de la República, Dr. Juan Pablo Rojas Paúl, exactamente cuarenta días después de su toma de posesión. Fue inaugurado el 10 de enero de 1891 por el Dr. Raimundo Andueza Palacios, quien había sucedido a Rojas Paúl en la primera magistratura nacional.

Ese hecho constituyó un acontecimiento de primer orden y desde el principio como acota Vargas Arenas,¹⁴ se planteó el lazo indisoluble que tendría luego dicho Hospital con la UCV.

Será así el escenario de las más importantes realizaciones de la educación médica en el país,¹⁵ y de toda su evolución ulterior se infiere el potencial de su futuro en la docencia médica.¹⁶

Como tuve la ocasión de expresar en uno de los actos relativos al centenario, "el Hospital Vargas no ha relegado el rol, que por el contrario siempre ha mantenido, en el perfeccionamiento de los planes curriculares del entrenamiento clínico, para lograr las transformaciones requeridas en pro de una formación que favorezca el egreso de médicos mejor preparados en correspondencia a las acciones que se esperan de él, como ocurrió con la instauración del Internado Rotatorio de Pregrado".¹⁷

Nuestro Hospital, que "vino a contribuir en forma absoluta – como reseña Bruni Celli¹⁸– a la modernización y reforma de los estudios médicos", a cuatro años de su fundación, su personal calificado y el importante empuje del brillante grupo de médicos

que integraban su personal crearon las condiciones para el referido decreto del General Joaquín Crespo, del 31 de enero de 1895. En el primer artículo en conjunto con las Cátedras de Clínica Quirúrgica y de Obstetricia y Ginecología se establecía la Cátedra de Clínica Médica, dependiente como las otras de la Facultad de Medicina de la UCV. La instalación de las mismas se realizó el 5 de febrero y las actividades regulares con las lecciones inaugurales en marzo.¹⁹

La lección inaugural de la Cátedra de Clínica Médica se efectuó en el Anfiteatro del Hospital Vargas y fue dictada por el Dr. Santos A. Dominici, primer jefe de la misma, la cual fue publicada en la Gaceta Médica de Caracas²⁰ y reproducida recientemente en la revista Archivos del Hospital Vargas.²¹

La Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, actualmente presidida por el Dr. Rito Prado y el Editor y Comité de Redacción de esta Revista, nos unimos a la celebración de tan magno acontecimiento e invitamos a todos los Internistas de Venezuela a celebrar con júbilo ese hecho que marcó el inicio de la enseñanza de nuestra especialidad en el país.

Al mismo tiempo, me permito invitar a los miembros de la Sociedad a concurrir a los actos que la Escuela de Medicina Vargas y el Hospital Vargas han programado para con motivo del centenario de las Cátedras Clínicas, que incluye la realización de las X Jornadas Científicas del Hospital y las III Jornadas Científicas de la Escuela en forma conjunta,²² de cuyo Comité Organizador he tenido el honor de ser designado Presidente por disposición de ambas Instituciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Benaún Pinto II: Doctrina de la Medicina Interna. I Jornada de Medicina Interna. Hospital Vargas. Monografía. 1968.
2. Sangiorgi M: Conclusions en: The present and future of the Internal medicine. Proceedings 88th Congress of Italian Society of Internal Medicine. Rome, 19-23 October 1987. Edizioni Luigi Pozzi-Roma 1987. pp. 43-51.
3. Moros Gherzi CA: El Internista, la Clínica Médica y la formación del Médico General. Med Intern (Caracas). 1987; 3 (3-4):115-118.
4. Sangiorgi M: Conclusions en: The present and the future of Internal Medicine. Op. cit.
5. Chacín Alvarez LF: Cien años del Hospital Vargas. Su historia cronológica y su significación nacional. Edición conjunta de la Academia Nacional de Medicina y de la Sociedad de Médicos y Cirujanos del Hospital Vargas. 1991. pp. 37.
6. Universidad Central de Venezuela 1721-1971. Publicación del Rectorado de la UCV. 1971. pp. 7.
7. Leal I: Historia de la UCV. Ediciones del Rectorado UCV. 1981. pp. 73.
8. Ibidem
9. Estatutos Republicanos de la UCV. Edición (Facsímil) del Rectorado de la UCV con motivo del Bicentenario del Natalicio del Libertador. Caracas 1983, 2a. Edición.
10. Bruni Celli B: Historia de la Facultad Médica de Caracas. Revista de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina. 1958. 6:16-17.
11. Moros Gherzi CA: Sesquicentenario de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Acta Científica Venezolana 1977. 28(4):233-239.
12. Chacín Alvarez LF: Cien años del Hospital Vargas. Su historia cronológica y su significación nacional. Op. cit.
13. Beaujon O: Biografía del Hospital Vargas de Caracas. Arterigrafía CA (Caracas). 1961. Tomo I. pp. 1-620.
14. Vargas Arenas RA: El Hospital Vargas 1891-1991. Influencia en la medicina nacional. Editorial Sucre. Caracas. 1991. pp. 53.
15. Moros Gherzi CA: Discurso de Orden pronunciado el día 4-04-91 en el Consejo Municipal del Municipio Libertador, Distrito Federal en la sesión especial destinada a la conmemoración del Centenario del Hospital Vargas. Arch. Hosp. Vargas 1991. 33(3-4):107-116.
16. Moros Gherzi CA: El futuro docente del Hospital Vargas. Arch. Hosp. Vargas 1988. 30(3-4):89-94.
17. Moros Gherzi CA: La vinculación del Hospital Vargas con la Universidad Central de Venezuela. Arch. Hosp. Vargas 1993. 35(1-2):7-10.
18. Bruni Celli B: Historia de la Facultad Médica de Caracas. Art. cit.
19. Chacín Alvarez LF: Cien años del Hospital Vargas. Su historia cronológica y su significación nacional. Op. cit.
20. Dominici Santos A.: Lección Inaugural de la Cátedra de Clínica Médica. Gaceta Médica de Caracas. Año II. N° 19. pp. 161-165, del 31 de marzo de 1895.
21. Dominici Santos A.: Lección Inaugural de la Cátedra de Clínica Médica (Artículo reproducido). Arch. Hosp. Vargas. 1994. 35(3-4):119-123.
22. Moros Gherzi CA: X Jornadas Científicas del Hospital Vargas y III Jornadas Científicas de la Escuela Vargas. Arch. Hosp. Vargas 1994. 36(3-4):109-111.

ESTATUTOS DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

Capítulo I

OBJETIVOS DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

Artículo 1.- La Sociedad Venezolana de Medicina Interna es una Sociedad de carácter científico y sin fines de lucro, con personalidad jurídica, patrimonio propio y registrada conforme a la Ley. Su sede es la ciudad de Caracas. Usará las siguientes siglas: S.V.M.I.

Artículo 2.- Los objetivos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna son los siguientes:

- a) Promover el desarrollo de la Medicina Interna en Venezuela en sus aspectos asistenciales, docentes y de investigación.
- b) Estimular el mejoramiento, perfeccionamiento profesional y recertificación periódica de sus Miembros.
- c) Establecer en el ejercicio de la práctica médica, el concepto de la Medicina Interna como especialidad, y sus relaciones y vínculos con las demás especialidades.
- d) Auspiciar el acercamiento de sus Miembros y, establecer relación con otras Sociedades Médicas Científicas del país y del extranjero.
- e) Promover el cumplimiento entre sus Miembros de la Ley de Ejercicio de la Medicina y los Códigos de Deontología Médica.
- f) Ofrecer el máximo concurso que la Sociedad pueda brindar en la óptima conformación de los servicios de salud pública y privada en lo que a la Medicina Interna concierne.

Artículo 3.- La Sociedad publicará una revista médica periódica, órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna que llevará el nombre Medicina Interna.

Capítulo II

DE LOS MIEMBROS

Artículo 4.- La S.V.M.I. estará integrada por las siguientes clases de Miembros.

- a) Miembros Fundadores
- b) Miembros Asociados
- c) Miembros Agregados
- d) Miembros Titulares
- e) Miembros correspondientes
- f) Miembros Honorarios

Artículo 5.- Miembros Fundadores: Son aquellos que firmaron el Acta Constitutiva de la Sociedad o manifestaron su deseo de serlo por escrito, dentro de un lapso no mayor de tres meses a partir de la fecha de instalación de la Sociedad.

Artículo 6.- Miembros Asociados: Serán los miembros naturales o activos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y deberán cumplir con los siguientes requisitos:

- a) Título de Médico Cirujano o Doctor en Ciencias Médicas obtenido en una Universidad Venezolana o la reválida correspondiente.
- b) Diploma de la Especialidad, otorgado por una Universidad del país o por una Universidad del extranjero reconocida por la S.V.M.I. La duración del Curso de Post-grado de Medicina Interna no debe ser menor de tres (3) años.
- c) Ser presentado por tres (3) Miembros Fundadores, Titulares o Asociados, que no formen parte de la Junta Directiva Nacional, quienes llevarán ante la Directiva de la Sociedad la petición escrita del interesado acompañada de las Credenciales y otros recaudos correspondientes.

- d) Ejercicio profesional con estricto cumplimiento de las normas deontológicas vigentes, vigilada por la Comisión de Ética y Doctrina de la S.V.M.I.
- e) Podrán incorporarse como Miembros Asociados aquellos Miembros Agregados que cumplan con los requisitos de ascenso correspondientes.

Artículo 7.- Miembros Agregados: Serán Miembros Agregados aquellos médicos que hayan realizado un Curso de Postgrado de Medicina Interna no Universitario, de una duración no menor de tres (3) años, realizado en una sede reconocida por la S.V.M.I. que incluya la presentación de un Trabajo Especial de Investigación ante un jurado en cuya integración hayan miembros designados por la Junta Directiva Nacional y/o de los capítulos de la S.V.M.I.

Esta categoría de Miembro Agregado tendrá un carácter temporal, no menor de dos (2) años ni mayor de cuatro (4) años lapso en el cual el Miembro Asociado si ha permanecido en la práctica de la Medicina Interna y presenta un Trabajo Científico de incorporación ante un Jurado designado a tal efecto por la S.V.M.I.

Artículo 8.- Miembros Titulares: Es la categoría de mayor rango entre los Miembros de la S.V.M.I. y es un símbolo que distingue al Miembro como sobresaliente dentro del campo de la Medicina Interna Nacional en sus aspectos asistenciales, docentes y de investigación.

Son aquellos que cumplan con los requisitos siguientes:

- a) Haber formado parte de la S.V.M.I. durante diez (10) años como Miembro Asociado.
- b) Elaboración de un Trabajo Científico con méritos suficientes, a juicio de la Comisión designada al efecto por la Junta Directiva Nacional, o haber desempeñado cargos directivos en esta Sociedad por un lapso no menor de cuatro (4) años, o poseer título de Doctor en Ciencias Médicas en una Universidad Venezolana o la reválida correspondiente o credenciales derivadas del ejercicio de actividades docentes asistenciales en una Cátedra de Clínica Médica o un Servicio de Medicina Interna sede de un Post-grado de Medicina Interna reconocido por la S.V.M.I., por un tiempo no menor de cinco (5) años.
- c) Dirigir la petición redactada por escrito y acompañarla de las respectivas credenciales a la Junta Directiva Nacional.

Artículo 9.- Miembros correspondientes: Son aquellos médicos con especialidad diferente a la Medicina Interna debida-

mente acreditados como tales por sus respectivas Sociedades Científicas, que manifiesten su deseo de pertenecer a la Sociedad y cuyos méritos los hagan acreedor a esta designación sin que ésta lo acredite para el ejercicio de la Medicina Interna. Deberán ser presentados por tres (3) Miembros Asociados o Titulares de la S.V.M.I.

Artículo 10.- Miembros Honorarios, Nacionales o Extranjeros, serán aquellos individuos, cuyos méritos científicos y humanísticos los hagan acreedores a este honor. Su elección se hará previo informe de la Comisión designada al efecto.

Artículo 11.- Los Miembros de la Sociedad están en el deber de:

- a) Asistir a las reuniones y asambleas convocadas por la Junta Directiva Nacional o por sus respectivos Capítulos.
- b) Cumplir eficazmente las funciones que les sean designadas por la Asamblea o la Junta Directiva.
- c) Estar solventes con la Tesorería de la Sociedad. Este requisito es indispensable para poder desempeñar cualquier cargo o actividad dentro de la S.V.N.I.

Artículo 12.- Los Miembros Fundadores, Titulares y Asociados, tienen derecho a voz y voto en los asuntos de la Sociedad. Los otros Miembros tendrán derecho a voz.

Capítulo III

CONSEJO NACIONAL

Artículo 13.- Estará integrado por la Junta Directiva Nacional, los Presidentes de Capítulos y los Expresidentes de la S.V.M.I.

Artículo 14.- Será convocado en forma ordinaria en el mes de enero de cada año y en forma extraordinaria cuando la Junta Directiva Nacional o la tercera parte de los Miembros del Consejo así lo consideren y lo manifiesten debidamente por escrito.

Artículo 15.- La asistencia a las reuniones del Consejo Nacional será obligatoria para cada uno de sus Miembros.

Artículo 16.- Las atribuciones de este Consejo Nacional son las siguientes:

- a) Conocer y resolver las cuestiones que le sean presentadas por la Junta Directiva Nacional.

- b) Nombrar los Miembros Honorarios y Correspondientes.
- c) Conocer y resolver acerca de las decisiones que debe tomar la Sociedad y que tengan carácter nacional.
- d) Decidir acerca de las Ponencias Oficiales y resolver todo lo referente a la organización de los congresos.
- e) Nombrar la Comisión Electoral Nacional para cada período de la S.V.M.I.
- f) Conocer el informe general de actividades presentado por la Junta Directiva Nacional.
- g) Resolver acerca de la creación de Nuevos Capítulos y/o su reestructuración.
- h) Ratificar o no la sede de los Congresos Nacionales.
- i) Aprobar o improbar las gestiones de la Junta Directiva Nacional o de los Capítulos.
- j) Elaborar su Reglamento Interno.

Capítulo IV

DE LA JUNTA DIRECTIVA NACIONAL Y SUS FUNCIONARIOS

Artículo 17.- La Sociedad estará regida por una Junta Directiva Nacional, integrada por los siguientes funcionarios: un Presidente, un Vicepresidente, un Secretario General, un Tesorero, un Secretario de Actas, un Bibliotecario y cinco (5) Vocales. Tendrán como una de sus principales atribuciones cumplir y hacer cumplir estos Estatutos.

Artículo 18.- Las elecciones se efectuarán de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 55 de los presentes Estatutos.

Artículo 19.- Solamente podrán formar parte de la Junta Directiva Nacional, los Miembros Fundadores, Titulares o Asociados y que estén solventes con la Tesorería.

Artículo 20.- Los Miembros de la Junta Directiva Nacional durarán dos años (2) en sus funciones y podrán ser reelegidos por un período consecutivo en el mismo cargo.

Artículo 21.- La Junta Directiva Nacional actuará como Comisión de Credenciales. Como tal estudiará las peticiones de ingresos a Miembros Titulares, Asociados y Agregados y sus

veredictos serán los que se acaten para la admisión y calificación de los aspirantes. En consecuencia, los Capítulos de la Sociedad deberán tramitar todas las peticiones de ingreso ante la Junta Directiva Nacional y, no considerarán inscritos a los aspirantes, hasta tanto ésta los haya aprobado.

Artículo 22.- Son atribuciones del Presidente:

- a) Presidir y dirigir las reuniones de la Junta Directiva Nacional, Consejo Nacional y Asambleas.
- b) El Presidente tiene la representación legal de la Sociedad, tanto en asuntos judiciales, como extrajudiciales. Puede contratar a nombre de la Sociedad, obligarla, ejecutar todos los actos aún los que excedan de la simple administración. Puede igualmente representar a la Sociedad en juicio y, constituirse en apoderado por delegación expresa de la Junta Directiva.
- c) Ejecutar las decisiones de la Junta Directiva y nombrar comisiones.
- d) Firmar los documentos de la Sociedad.
- e) Velar por la buena marcha de la Sociedad, en todos los aspectos.
- f) Elaborar un informe de las actividades de la Sociedad durante su gestión, agregando al mismo, el informe de los respectivos Capítulos y presentarlo por escrito a consideración de la Asamblea Ordinaria.
- g) Ordenar al Tesorero las erogaciones de carácter urgente, así como firmar junto con él las órdenes de pago y, dar cuenta de éstas en la reunión siguiente de la Junta Directiva.
- h) Firmar con el Secretario de Actas, las actas de las reuniones.

Artículo 23.- El Vicepresidente sustituirá al Presidente en las ausencias temporales o absolutas y tendrá sus mismas atribuciones durante este intervalo. Colaborará activamente en la planificación y desarrollo de las actividades de la Sociedad.

Artículo 24.- Son atribuciones del Secretario General:

- a) Sustituir al Presidente en caso de ausencia del éste y del Vicepresidente.
- b) Firmar los documentos de la Sociedad en unión del Presidente.

- c) Colaborar activamente en la planificación y desarrollo de las actividades de la Sociedad.
- d) Solicitar y recibir las informaciones y los informes anuales de los Capítulos de la Sociedad.
- e) Recibir, contestar y archivar la correspondencia de la Sociedad.

Artículo 25.- Son atribuciones del Secretario de Actas:

- a) Llevar el Libro de Actas de la Junta Directiva, Consejo Nacional y de las Asambleas.
- b) Colaborar estrechamente y sustituir al Secretario General en ausencia temporal o absoluta del mismo.

Artículo 26.- Son atribuciones del Tesorero:

- a) Llevar la Contabilidad de la Sociedad.
- b) Vigilar el recaudo de la cuota de los Miembros y fiscalizar los ingresos de otro tipo que pueda tener la Sociedad. Mantener actualizado el informe oficial acerca del patrimonio de la S.V.M.I. a nivel nacional.
- c) Efectuar los pagos mediante cheque previa autorización y firma del Presidente.
- d) Rendir cuenta anual de sus actividades.
- e) Informar por escrito a la Junta Directiva Nacional de las insolvencias de los Miembros de la Sociedad de manera de aplicar los correctivos y sanciones previstas en los artículos respectivos de estos Estatutos.

Artículo 27.- Son atribuciones del Bibliotecario:

- a) Archivar los Trabajos Científicos presentados en las reuniones de la Sociedad.
- b) Elaborar en conjunto con la Directiva, las Publicaciones de la Sociedad y responsabilizarse de su difusión.
- c) Elaborar y tener actualizado un fichero de los Miembros de la Sociedad.

Artículo 28.- Son atribuciones de los Vocales:

- a) Asistir a las reuniones de la Junta Directiva.

- b) Desempeñar los cargos directivos que le correspondan en ausencia de los Miembros Principales de la Junta Directiva, de acuerdo al orden numérico de elección.
- c) Colaborar activamente con el resto de la Junta Directiva Nacional en el desarrollo de los planes y la buena marcha de la Sociedad.

Capítulo V

DE LAS REUNIONES

Artículo 29.- La Junta Directiva Nacional se reunirá en forma ordinaria una vez al mes, en la ciudad de Caracas, sede oficial de la S.V.M.I., previa convocatoria del Presidente. También podrá haber reuniones extraordinarias a solicitud del Presidente o de otros Miembros de la Junta Directiva.

Artículo 30.- La Sociedad celebrará:

- a) Una reunión del Consejo Nacional según lo estipulado en el artículo 14 de los presentes estatutos.
- b) Una Asamblea Ordinaria cada dos (2) años, para considerar el informe de la Junta Directiva saliente e incorporación de la Nueva Junta Directiva Nacional, la cual se llevará a cabo durante el Congreso.
- c) Asambleas Extraordinarias convocadas por la Junta Directiva nacional cuando lo considere necesario, o por petición escrita, con exposición de motivos, suscrita al menos por treinta (30) Miembros Titulares o Asociados, solventes con la Tesorería de la Sociedad.

Artículo 31.- Para celebrar Asambleas Ordinarias se requiere la presencia de por lo menos tres (3) Miembros Principales de la Junta Directiva Nacional y del quorum correspondiente.

Artículo 32.- Del quorum de las reuniones:

- a) Para las Asambleas Ordinarias el quorum no podrá ser menor del 25% de los Miembros solventes de la Sociedad. En caso de no haber el quorum necesario, la Asamblea queda convocada media hora más tarde y en este caso, se procederá a su celebración con el número de asistentes.
- b) Asambleas Extraordinarias requieren un quorum no menor del 25% de los Miembros solventes con la Tesorería de la Sociedad. En caso de no cumplirse éste, se procederá igual al párrafo anterior.

Artículo 33.- El régimen de las Asambleas es el parlamentario. Las proposiciones y resoluciones se aprobarán por mayoría simple. Los votos de los Miembros de la S.V.M.I. son indelegables.

Capítulo VI

DE LOS BIENES Y RECURSOS DE LA S.V.M.I.

Artículo 34.- Los bienes y recursos de la Sociedad estarán constituidos:

- a) Por las cuotas de sus Miembros fijadas por la Junta Directiva Nacional.
- b) Por el producto de sus publicaciones y reuniones Científicas.
- c) Por donaciones y subvenciones otorgadas por los Poderes Públicos o por particulares.
- d) Por los valores de cualquier clase que ingresen a la Sociedad, por compra legal o donaciones.
- e) Por las rentas de sus bienes valores.

Parágrafo Unico: El patrimonio de la S.V.M.I. estará constituido por la suma de los bienes y recursos existentes en la Tesorería de la Sede oficial y la de los Capítulos. A tal efecto el Tesorero de la Junta Directiva Nacional y el de los Capítulos deberá mantener actualizado dicho patrimonio, mediante informes escritos elaborados anualmente y registrados ante la Junta Directiva Nacional.

Capítulo VII

DE LOS CAPITULOS

Artículo 35.- La Junta Directiva Nacional queda facultada para organizar los Capítulos de la S.V.M.I. en el interior del país, y así mismo para reestructurarlos, en común acuerdo con el Consejo Nacional.

Artículo 36.- La Junta Directiva Nacional o un Representante autorizado para tal fin debe reunirse por lo menos en su ejercicio con cada Capítulo.

Artículo 37.- Para poder fundar un Capítulo se requiere que exista un mínimo de veinte (20) Miembros Titulares o Asociados solventes con la Tesorería de la Sociedad que residan en la

localidad y que manifiesten su deseo por escrito a la Junta Directiva Nacional.

Parágrafo Unico: En ningún caso podrá existir más de un Capítulo por Entidad Federal. Dos o más Entidades pueden fusionarse en un Capítulo a solicitud de sus Miembros y aprobación de la Junta Directiva Nacional y el Consejo Nacional.

Artículo 38.- Las Juntas Directivas de los Capítulos, constarán de cinco (5) miembros: Presidente, Secretario, Tesorero y dos (2) Vocales.

Artículo 39.- Disposiciones Generales de los Capítulos:

- a) Los integrantes de la Junta Directiva deben ser Miembro Fundador, Titular o Asociado de la S.V.M.I. y estar solvente con la Tesorería de la misma.
- b) Los Miembros de la Junta Directiva durarán dos (2) años en sus funciones y podrán ser reelegidos por un período consecutivo.
- c) Las elecciones se efectuarán de acuerdo con lo dispuesto en el artículo cincuenta y cinco (55) de los presentes Estatutos.
- d) Las funciones de la Junta Directiva de los Capítulos son:
 1. Cumplir con los Estatutos de la S.V.M.I., según lo dispuesto en el artículo 2 de los presentes Estatutos.
 2. Enviar un informe anual de las actividades del Capítulo a la Junta Directiva Nacional.
 3. Remitir a la Junta Directiva Nacional el 50% del ingreso por anualidades de sus Miembros, y el 100% de la cuota de inscripción de los nuevos miembros.
 4. Enviar a la Junta Directiva Nacional, las credenciales de los aspirantes a ingresar a la Sociedad a través del Capítulo correspondiente, anexando informe del estudio realizado por la Junta Directiva del Capítulo, para su debido estudio y eventual aprobación e ingreso en la S.V.M.I.
 5. Organizar las Jornadas Científicas correspondientes a la Seccional.
 6. Realizar reuniones por lo menos una vez al mes y llevar Actas de las mismas.
 7. Llevar un registro actualizado de todos sus Miembros.

8. Responsabilizarse por las finanzas del Capítulo y rendir un informe financiero anual a la Directiva Nacional, de manera de mantener actualizado el patrimonio de la S.V.M.I. a nivel nacional.
9. Remitir a la Tesorería Central de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna el veinticinco por ciento (25%) de los beneficios obtenidos en Jornadas Científicas y Cursos de Educación Médica Continua y el setenta y cinco por ciento (75%) de los beneficios obtenidos en Congresos Nacionales que se realicen en su sede.

Artículo 40.- Son atribuciones del presidente del Capítulo:

- a) Presidir las reuniones ordinarias y extraordinarias.
- b) Organizar las reuniones científicas capitulares e intercapitulares.
- c) Representar el Capítulo ante la Junta Directiva Nacional.
- d) Ejecutar las decisiones de la Junta Directiva.
- e) Firmar los documentos correspondientes, derivado de sus responsabilidades.
- f) Cumplir y hacer cumplir los Estatutos de la Sociedad a nivel de la Seccional que preside.
- g) Ordenar al Tesorero las erogaciones de carácter urgente que sean necesarias, y firmar en conjunto las ordenes de pago, dando cuenta de ello en el informe mensual de Tesorería.
- h) Firmar en conjunto con el Secretario, las Actas de las reuniones ordinarias y extraordinarias.

Artículo 41.- Son atribuciones del Secretario del Capítulo:

- a) Sustituir al Presidente en caso de ausencia temporal o definida de éste.
- b) Firmar los documentos en conjunto con el Presidente.
- c) Colaborar activamente en la dirección, planificación y desarrollo de las actividades del Capítulo.
- d) Llevar el Libro de Actas de las reuniones de la Junta Directiva del Capítulo y de las Asambleas.
- e) Recibir, contestar y archivar la correspondencia.
- f) Colaborar estrechamente con el Presidente.

- g) Elaborar un fichero de los Miembros.
- h) Realizar las convocatorias.

Artículo 42.- Son atribuciones del Tesorero del Capítulo:

- a) Llevar la Contabilidad.
- b) Recaudar las cuotas de los miembros y fiscalizar los ingresos de otro tipo que puedan obtener.
- c) Realizar los pagos con autorización y firma del Presidente.
- d) Rendir cuenta anual de sus actividades.
- e) Informar por escrito a la Junta Directiva acerca de los Miembros insolventes. Cuando sea el caso aplicar las sanciones previstas.

Artículo 43.- Son atribuciones de los Vocales:

- a) Asistir a las reuniones de la Junta Directiva.
- b) Colaborar estrechamente con los otros Miembros de la Junta Directiva en la planificación y desarrollo de las actividades del Capítulo.
- c) Desempeñar los cargos directivos que les corresponda en ausencia de los Miembros Principales de la Junta Directiva, en orden numérico o como fueron elegidos.

Artículo 44.- Cuando un Capítulo no funcione en la forma requerida durante un año podrá ser reestructurado por la Junta Directiva Nacional y el Consejo Nacional.

Artículo 45.- Cuando un Miembro de un Capítulo cambie de residencia deberá participarlo a la seccional correspondiente y a la Junta Directiva Nacional de la S.V.M.I.

Artículo 46.- Los Capítulos se regirán por los Estatutos generales de la Sociedad.

Capítulo VIII

DE LAS SANCIONES

Artículo 47.- Las infracciones de los Miembros de la Sociedad a las disposiciones de los presentes Estatutos, serán consideradas en reunión ordinaria o extraordinaria de la Junta Directiva.

Artículo 48.- Las sanciones podrán ser: La amonestación, la suspensión temporal y la expulsión.

Artículo 49.- A los efectos del Artículo anterior:

- a) La Junta Directiva Nacional asignará el caso a la Comisión de ética y doctrina para que estudie el caso, oiga al inculpado e informe en el plazo de quince (15) días, prorrogables si las averiguaciones lo requieren.
- b) La Junta Directiva Nacional fijará la fecha para una reunión extraordinaria donde conocerá y discutirá el informe respectivo.
- c) En base al informe y, escuchada la defensa que presente en dicha reunión, el inculpado, se procederá a decidir por mayoría.

Artículo 50.- Cuando un Miembro de la Sociedad deje de satisfacer dos (2) anualidades y la Tesorería demuestre que la gestión de cobro se hizo en su oportunidad dejará de pertenecer a la misma hasta regularizar su situación.

Capítulo IX

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 51.- La Sociedad celebrará un Congreso científico cada dos (2) años en la fecha cercana y más conveniente, al aniversario de su fundación. La S.V.M.I. fue fundada el 18 de abril de 1956.

Artículo 52.- La S.V.M.I. celebrará anualmente unas Jornadas de Egresandos de Post-grado de Medicina Interna, la cual tendrá carácter nacional. En estas Jornadas presentarán un Trabajo Especial de Investigación los cursantes del último año de dichos Post-gradados. Esta presentación servirá de acto de incorporación del Egresando de los Post-gradados Universitarios de Medicina Interna como Miembros Asociados. Estas Jornadas podrán servir a su vez para la presentación de los Trabajos de Ascenso de los Miembros Agregados a Miembros Asociados previa petición escrita de los aspirantes.

Artículo 53.- El Comité Organizador del Congreso Científico de la S.V.M.I. será designado por la Junta Directiva Nacional de la misma. Cuando el Congreso se realice en la sede de alguno de los Capítulos, la Junta Directiva de dicho Capítulo designará el Comité Organizador, cuya integración deberá ser enviada a la Junta Directiva Nacional para su definitiva aprobación.

Artículo 54.- La Junta Directiva Nacional nombrará un Jurado Calificador de los Trabajos Especiales de Investigación (TEI), que se presentarán en estas Jornadas de Egresandos. Este Jurado

estará integrado por cinco (5) Miembros Asociados o Titulares. Los integrantes del Jurado no deberán ser Miembros de la Junta Directiva Nacional ni tampoco Coordinadores o Directores de cursos de Post-grado, ni Tutores de los trabajos. Luego de examinar los TEI emitirán su veredicto por escrito a la Junta Directiva Nacional el cual será leído al final de dichas Jornadas, siendo el mismo inapelable.

Artículo 55.- Las elecciones para la Junta Directiva nacional se efectuarán el día destinado a tal efecto y tendrán carácter nacional. La convocatoria será realizada por la Comisión Electoral Nacional treinta (30) días antes de la finalización del período correspondiente. La elección de la Junta Directiva de los Capítulos deberá realizarse en los treinta (30) días siguientes a la de la Junta Directiva Nacional. La votación será directa y secreta.

- a) La elección de la Comisión Electoral Nacional es facultad del Consejo Nacional, y deberá ser designada por lo menos con tres (3) meses de anticipación a las elecciones.
- b) La Comisión Electoral estará formada por tres (3) Miembros Titulares o Asociados de la Sociedad, solventes con la Tesorería de la misma.
- c) La votación será nominal por cada cargo y por mayoría simple.
- d) Los aspirantes a los cargos de la Junta Directiva serán presentados de acuerdo al Reglamento Electoral vigente.
- e) El período pre-electoral se iniciará noventa (90) días antes de la fecha fijada para las votaciones. Las disposiciones para la propaganda electoral, inscripciones de candidatos, designación e integración de mesas electorales, funcionamiento de dichas mesas, sitios de votación, procedimiento, registro electoral, impugnación, escrutinio y otros detalles, se regirán por el Reglamento Electoral vigente.
- f) La Junta Directiva electa tomará posesión de su cargo en la Asamblea Ordinaria durante el Congreso de la Sociedad.

Artículo 56.- Estos Estatutos, debidamente aprobados, serán publicados y remitidos a cada Miembro de la Sociedad, y comenzarán a regir a partir de la fecha de su aprobación.

Artículo 57.- Los casos o situaciones no previstos en estos Estatutos, serán resueltos por el Consejo Nacional.

Artículo 58.- En caso de disolución de la Sociedad, una Asamblea extraordinaria resolverá acerca del destino de los bienes muebles e inmuebles, activo y pasivo.

TRATAMIENTO CRÓNICO CON NIMODIPINA EN EL ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR (ACV)

Esteban Poni*, Ricardo Granero**, Bertha Escobar***

RESUMEN

Investigaciones recientes sugieren que las concentraciones elevadas de calcio intracelular pueden estar implicadas en la muerte neuronal después de la isquemia. Veintiocho pacientes con accidente cerebro-vascular agudo permanente fueron incluidos en un ensayo clínico prospectivo, doble ciego y de asignación al azar, para determinar si el tratamiento con el calcio antagonista nimodipina, reduciría su mortalidad y déficit neurológico. A todos los pacientes les fue administrado tratamiento estandarizado. Además, 14 pacientes recibieron diariamente 120 mg de nimodipina vía oral dividida en 4 dosis (grupo tratado) durante 180 días. El análisis de la terapéutica se basó en la utilización de tres sistemas de evaluación (Escala de Mathew, Barthel y Orgogozo). La comparación de los resultados en el grupo control con aquellos del grupo nimodipina revelaron una diferencia significativa en favor de la nimodipina a los 28 días de tratamiento (Barthel $p < 0.02$; Orgogozo $p < 0.03$) y a los 6 meses (Mathew $p < 0.05$; Barthel $p < 0.03$ y Orgogozo $p < 0.006$). Todos los casos de fallecimiento ocurrieron en los primeros 28 días, completando un total de 10 pacientes, 6 (42.8%) en el grupo estándar 4 (28.5%) en el grupo nimodipina. Los efectos colaterales fueron de menor importancia y de ninguna relevancia clínica.

Palabras claves: accidente cerebro-vascular, nimodipina, evolución de la ACV.

ABSTRACT

Recent investigations suggest that increased cellular calcium are involved in neuronal death after ischemia. Twenty eight patients with acute ischemic permanent stroke were enrolled in a prospective double-blind, randomized clinical trial to determine if treatment with calcium antagonist nimodipine would reduce their mortality neurological deficit. All patients received standard treatment. In addition, 14 patients received a daily dose of 120 mg nimodipine orally in 4 divided doses (treatment group) for 180 days performance was assessed by 3 neurological scoring systems (Mathew, Barthel and Orgogozo scales). Comparison of the results in the standard group with those in the nimodipine group after 28 days of treatment revealed a significant difference in favor of nimodipine (Barthel $p < 0.02$; Orgogozo $p < 0.03$) at 6 months (Mathew $p < 0.05$; Barthel $p < 0.03$ and Orgogozo $p < 0.006$). All the deaths occurred in the first 28 days up to 10 patients, 6 (42.8%) in the standard group, and 4 (28.5%) in nimodipine group. Side effects were of minor importance and of no clinical relevance.

Key words: stroke, nimodipine, stroke, outcome.

* Médico Internista, Coordinador de la Emergencia de Adultos del Hospital General - IVSS: "Dr. Pastor Oropeza", Barquisimeto - Edo. Lara, Venezuela

** Médico Epidemiólogo Clínico, Unidad de Epidemiología Clínica del Centro Cardiovascular Centro-Occidental "ASCARDIO", Barquisimeto, Edo. Lara, Venezuela

*** Médico Residente, Servicio de Medicina Interna del Hospital General - IVSS: "Dr. Pastor Oropeza", Barquisimeto, Edo. Lara, Venezuela

INTRODUCCION

Estudios llevados a cabo en animales de laboratorio han demostrado que el calcio intracelular puede jugar un papel importante en la etiología de la muerte neuronal después de la isquemia.¹⁻⁴ Varios mecanismos se han propuesto para explicarlo:

- a) Disminución del flujo sanguíneo cerebral asociado a una reducción de los depósitos de glucosa y ATP, así como también un incremento de la neurotransmisión de glutamina, un metabolito básico para la síntesis de los aminoácidos excitatorios glutamato y aspartato, ambos capaces de desencadenar eventos catabólicos. Este proceso es activado por la presencia de varios fenómenos: aparición de receptores para neurotransmisores, apertura de canales e interacción entre ellos mismos, todo lo cual lleva a un ingreso masivo de iones de calcio al citosol en un constante circuito tóxico de auto-agresión que se extiende a las neuronas contiguas.
- b) Los iones de calcio son capaces de activar enzimas que degradan el ADN, proteínas y fosfolípidos. La degradación de fosfolípidos conlleva a la formación de ácidos araquidónico y radicales libres de oxígeno que lesionan tanto la membrana celular como el sistema interno de membrana y el de las organelas. Además, la formación de las moléculas eicosanoides incrementa la agregación de células sanguíneas y la constricción de la vasculatura. Tales cambios, son probablemente agravados por la formación de un factor activador plaquetario.⁵⁻¹⁴

Nimodipina (BAY E 97376), un bloqueador de los canales de calcio, es una dehidropiridina con acción selectiva en las arterias cerebrales a dosis que no afectan la presión arterial sistémica.^{10,15-21} In vitro, nimodipina es capaz de revertir el efecto espasmogénico de la: serotonina, histamina, trombina, sangre total y prostaglandinas F2.²²⁻²⁵ Igualmente, los efectos de la nimodipina sobre la neurona y la glía están determinados por su capacidad para entrar en el sistema nervioso central, su afinidad por los receptores dehidropiridínicos y su potencia como un bloqueador de los canales de calcio.^{5,26-31} Además, nimodipina puede reducir el daño neuronal asociado a los aminoácidos excitatorios neurotóxicos lentos.³² Experiencias en animales indican que la nimodipina reduce la mortalidad y daño cerebral luego de haberlos sometido a un accidente cerebro-vascular agudo.^{10,18,33-36}

Se han presentado varios reportes provenientes de estudios clínicos administrando nimodipina por períodos cortos de tiempo en humanos que sufrieron un Accidente Cerebro-Vascular (ACV) y sus resultados han sido, en unos, alentadores debido a la

mejoría de la sobrevida y reducción del déficit neurológico,³⁷⁻³⁹ especialmente notorio en aquellos pacientes que ingresaron con un subtipo de presentación moderado del ACV;^{40,41} pero otros reportes no muestran diferencias significativas⁴² siendo criticados por fallas metodológicas importantes relacionadas con el inicio tardío del tratamiento (>24 horas) y falta comprobatoria positiva de la Tomografía Computarizada en todos los casos presentados.⁴³ En general, estos trabajos no fueron diseñados para dar resultados manteniendo la terapéutica a largo plazo. El ACV es una condición letal frecuente o capaz de desarrollar diversos grados de incapacidad crónica, permaneciendo aún sin un tratamiento específico. Nosotros presentamos los resultados preliminares de un estudio clínico controlado, con asignación terapéutica al azar, doble-ciego en pacientes que sufrieron un ACV isquémico agudo, permanente y espontáneo tratados crónicamente por 6 meses, iniciándose el tratamiento con nimodipina en las primeras 24 horas de evolución de ACV.

METODO

Un estudio clínico-terapéutico unicéntrico, asignación al azar y placebo-controlado fue llevado a cabo desde agosto de 1987 hasta septiembre de 1990. Los pacientes fueron considerados candidatos para la investigación si ellos eran admitidos en la Emergencia del Hospital General del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales: "Dr. Pastor Oropeza" de Barquisimeto, Edo. Lara, Venezuela, con la presunción diagnóstica de infarto cerebral agudo y si el tratamiento podía ser instaurado en las primeras 24 horas de iniciado los síntomas del ACV. Los criterios para su inclusión, métodos de evaluación de los pacientes durante el tratamiento y la terapéutica médica estándar fueron predeterminadas y especificadas en un protocolo.

El consentimiento informado fue obtenido del paciente o de su representante más directo. Todos los pacientes que llenaron los criterios de admisión fueron asignados según un orden al azar previamente determinado por la computadora, para recibir una dosis oral de nimodipina—cada tableta con una concentración de 30 mg—o placebo cada 6 horas hasta por 6 meses. Si el paciente no podía tragar, la droga (o el placebo) era triturada y administrada vía sonda nasogástrica. De acuerdo al protocolo, los pacientes, cualquiera fuera su sexo, debían cumplir los siguientes criterios para calificar su entrada: edad entre los 45 y 85 años, admisión al hospital durante las primeras 24 horas de haberse iniciado los síntomas, déficit neurológico focal permanente, puntuación en la Escala de Mathew <65 y estudio tomográfico computarizado confirmatorio hecho en las primeras 24 horas de la admisión. Todos los pacientes con infarto cerebral causado por otros factores fueron excluidos, toda mujer embarazada o con sospecha de embarazo, los pacientes con ACV previo y otras enfermedades

sistémicas severas –como infarto al miocardio reciente (≤ 6 meses), enfermedad maligna, insuficiencia hepática severa y enfermedad de Parkinson–. Los pacientes en quienes la muerte se juzgó como inminente, fueron igualmente excluidos. Toda información de tipo personal, así como también cualquier dato existente de enfermedad previa o déficit motosensorial presente para el momento de la admisión fue registrada. Se llevaron a cabo cuidados clínicos y de laboratorio estándares. Los pacientes fueron hospitalizados por 4 semanas como máximo y seguidos en la consulta ambulatoria hasta por 180 días. Desde el momento de su ingreso hasta la culminación del control por muerte o finalización del estudio, el paciente era visitado por uno de nosotros semanalmente para constatar el cumplimiento del tratamiento y servir de enlace con el médico tratante. Los procedimientos de valoración neurológica y funcional fueron hechos por el mismo investigador desde la admisión en el hospital y durante los días 7, 14, 18 y 180. Para la valoración de las condiciones neurológicas evolutivas se utilizaron los siguientes instrumentos: Escala de valoración neuro-funcional de Orgogozo,^{44,45} Escala de valoración para la calidad de vida de Barthel⁴⁶ y Escala de valoración de la función neuro-muscular de Mathew.⁴⁷ Para registrar el detalle Fuerza Muscular en la Escala de Mathew, se tomó en cuenta la extremidad más afectada. Todas las causas de muerte y efectos secundarios fueron registrados, así como también los criterios para su determinación. La homogeneidad del grupo fue certificada por el método del "t"-test según la edad, peso y valor inicial en la Escala de Mathew, así como por el test del chi-cuadrado para los sexos. Los cambios en el déficit neurológico fueron evaluados por el método "t"-test para grupos no apareados los días 0, 7, 14, 28 y 180. Para comparar variaciones individuales, cada uno de los pacientes fueron apareados consigo mismo y se aplicó el "t"-test los días, 7, 14, 28 y 180 (tomando el día 0 como línea de base).

RESULTADOS

Cuarenta y dos pacientes fueron inicialmente admitidos al estudio, pero 28 cumplieron los criterios de inclusión en forma total, 14 en el grupo control y 14 en el grupo con tratamiento. Los datos demográficos y de historia clínica de los pacientes se aprecian en la Tabla 1, donde no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos. La mortalidad a los 28 días fue del 28,5% (4 pacientes) en el grupo tratado con nimodipina y 42,8% (6 pacientes) en el grupo placebo. No hubo más muertes en ninguno de los grupos luego de los primeros 28 días hasta la culminación del estudio a los 180 días. (La Tabla 2 muestra las causas de muerte).

La línea de base en ambos fue comparable al tomar en cuenta el déficit neurológico siendo la puntuación en el grupo de tratamiento

TABLA 1		
DISTRIBUCION DE LAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL GRUPO DE TRATAMIENTO		
Características	Grupos	
	Estándard	Nipomidina
Número de pacientes	14	14
Edad (media +/- SD)	66.3 +/- 10.0	65.4 +/- 10.7
Sexo		
Femenino	8	7
Masculino	6	7
Factores de riesgo		
Hipertensión	11	9
Diabetes Mellitus	5	4
Enf. Isquémica Cardíaca	7	7
Localización del ACV		
Hemisferio izquierdo	9	9
Hemisferio derecho	5	5

TABLA 2		
CAUSAS DE MUERTE DE ACUERDO AL GRUPO DE TRATAMIENTO		
Causas de Muerte	Grupos	
	Estándard	Nipomidina
Enfermedad pulmonar Bronconeumonía Embolismo pulmonar	2	2
Enfermedad cardíaca	2	2
Edema cerebral	1	1
Otras*	1	0
Total	6	4
Frecuencia demuertes	42.8%	28.5%
* El diagnóstico definitivo no pudo ser determinado		

mayor que en el grupo estándar. El análisis para grupos independientes demostró que a los 28 días y subsecuentemente, hubo una diferencia significativa entre los grupos tratamiento y placebo. El grupo con tratamiento se mostró con mejores puntuaciones que el estándar de acuerdo a la Escala de Barthel ($p < 0.02$) y a la Escala de Orgogozo ($p < 0.03$). A los 180 días, el grupo de tratamiento se presentó con mejores puntuaciones que el grupo placebo con todos los instrumentos: Escala de Mathew ($p < 0.05$), Escala de Barthel ($p < 0.03$) y Escala de Orgogozo ($p < 0.006$), ver figuras 1, 2 y 3. Los resultados del "t"-test apareado indicaron que todos los pacientes, indistintamente del grupo, mejoraron significativamente desde su línea de base al medirse con todos los instrumentos. Comparando la puntuación promedio de la Escala de Barthel, mostró que los individuos del grupo nimodipina tenían mejor puntuación que los del grupo estándar (ver Tabla 3). Las diferencias de las puntuaciones promedio tomando en cuenta las Escalas de Mathew y Orgogozo no fueron significativamente diferentes.

DISCUSION

El ACV isquémico es una enfermedad severa por su capacidad de desarrollar en los pacientes que los padecen un alto grado de

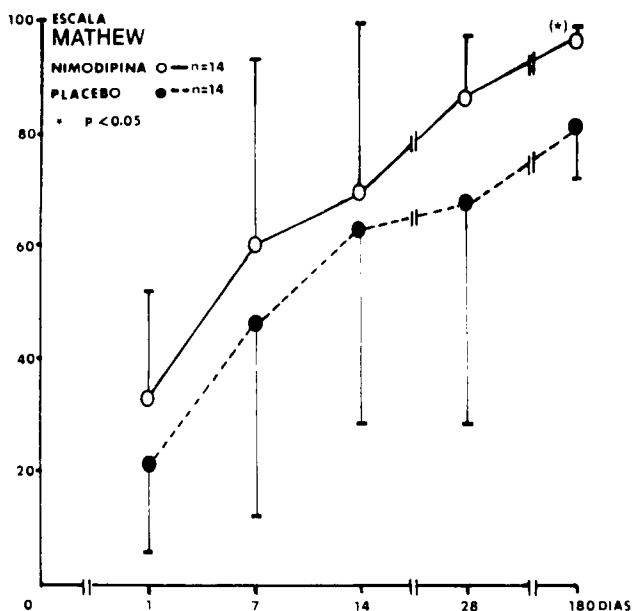


Figura 1. Los resultados expresados en la Escala de Mathew, muestran una clara diferencia entre ambos grupos: la cual se hace estadísticamente significativa sólo al final del Estudio (a los 180 días) con mejores resultados para el grupo Nimodipina.

	Grupos	
	Nimodipina	Estándar
Día 0 vs/	Xi - Xo	Xi - Xo
Día 7	30.0 ± 7.0	14.4 ± 5.9*
Día 14	47.5 ± 9.2	29.4 ± 9.2*
Día 28	73.0 ± 7.4	43.1 ± 11.8*
Día 180	90.0 ± 3.7	71.1 ± 10.1*

"t"-test para individuos apareados.
* $p < 0.05$

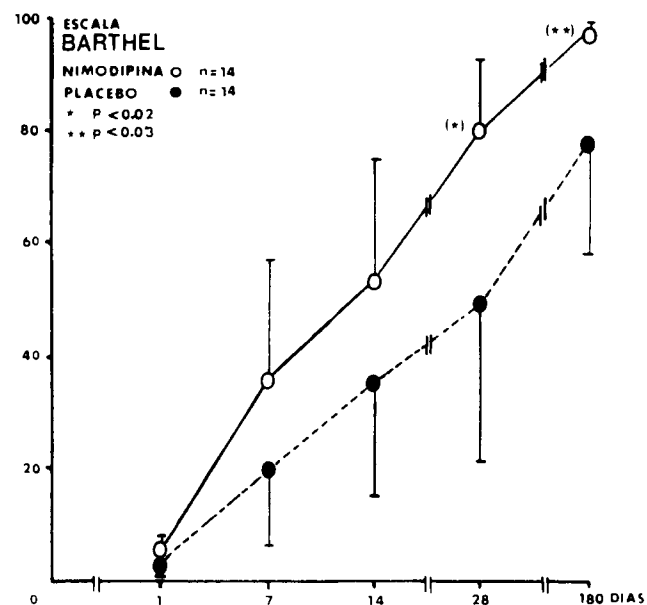


Figura 2. Comparación con los puntajes máximos promedios de la Escala de Barthel para los pacientes tratados con Nimodipina o Placebo durante 180 días. El grupo Nimodipina demostró en forma temprana una mejor puntuación por el grupo control (a los 28 días: $p < 0.02$ y a los 180 días: $p < 0.03$).

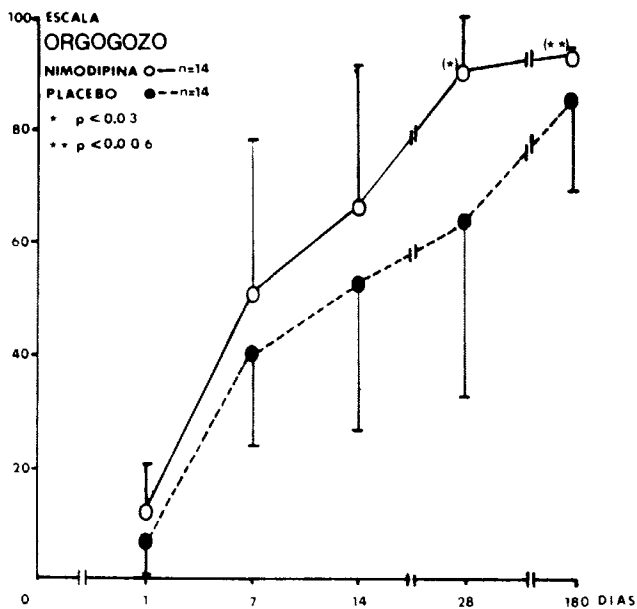


Figura 3. Los resultados expresados en la Escala de Orgozo permite aprovechar que los pacientes tratados con Nimodipina presentaron una temprana mejoría (a los 28 días: $p < 0.03$) en comparación con el grupo Placebo.

incapacidades y alta frecuencia de mortalidad. Hasta el momento, no hay un tratamiento específico para la isquemia cerebral. Sin embargo, estudios experimentales en animales de laboratorio han demostrado que la nimodipina previene el daño cerebral postisquémico.^{1-4,6-14} Además, los resultados de estudios clínicos iniciales en los que se usó nimodipina, han demostrado conclusiones alentadoras en el pronóstico de los pacientes tratados durante 28 días.³⁷⁻³⁹

Dada la naturaleza de la enfermedad, ya que hay diversos grados de incapacidad neurológica, es difícil demostrar la efectividad de una droga. Los instrumentos para la valoración de la incapacidad neurológica están basadas de acuerdo a un sistema de puntuación. Para medir la eficacia de la nimodipina, la mayoría de los estudios clínicos utilizaron la Escala de Mathew, la cual está basada en el examen clínico tradicional y es considerada como poseedora de una buena correlación entre la severidad inicial y el resultado. En nuestro estudio nosotros decidimos incluir otros dos instrumentos: la Escala Orgozo y la Escala de Barthel. La Escala Orgozo es similar en naturaleza a la Escala de Mathew. La Escala de Barthel fue diseñada para medir calidad de vida, esto es, la habilidad del paciente para funcionar independientemente en áreas tales como alimentarse, higiene

personal, movilización y toilet. Por tanto, las puntuaciones máximas del Barthel, no necesariamente significan que el paciente está neurológicamente normal.

En el análisis pudimos constatar que todas las muertes ocurrieron durante los primeros 28 días de observación en los dos grupos, lo cual podría sugerir un lapso mínimo de terapéutica con nimodipina una vez iniciadas. Se registró en el grupo nimodipina una reducción estadísticamente no significativa en la mortalidad total. Las Escalas de Barthel y Orgozo indicaron que el grupo nimodipina se presentó significativamente mejor que el grupo estándar desde el día 28 en adelante. Pero al final del estudio el grupo nimodipina mostró mejores resultados con todos los instrumentos de puntuación. Por otro lado, las incapacidades promedio de los sobrevivientes mejoró y los que estaban más afectados murieron cesando su aporte al promedio general. Por lo tanto, fue interesante analizar la diferencia del puntaje promedio ("t"-test para grupos apareados, día de ingreso Vs 7, 14, 28 y 180 días). Todos los pacientes mejoraron significativamente sus puntajes desde su línea de base. Sin embargo, comparando la diferencia del puntaje promedio utilizando la Escala de Barthel —entre los dos grupos— se encontró una diferencia significativa desde el 7° día a favor del grupo nimodipina. Esto es un hecho importante ya que puede indicar que la nimodipina mejora el resultado clínico del paciente (calidad de vida), lo cual es sólo detectado posteriormente a través del análisis de grupos ("t"-test para grupos independientes, con diferencias significativas a partir del día 28). Hubo diferencias en los resultados de acuerdo a la naturaleza de los instrumentos, pero el grupo nimodipina presentó mejores puntuaciones con aquellos que fueron diseñados para medir calidad de vida. De esta manera, calidad de vida pasó a ser un importante resultado en nuestro estudio.

Durante el desarrollo de esta investigación, fue publicada una información indicando que las etapas iniciales (primeras 6 horas de evolución del ACV), era crucial para la administración efectiva de la nimodipina.⁴⁷ En nuestro caso, 79% (11/14) de los pacientes en el grupo nimodipina, recibieron la droga después de las primeras 8 horas de iniciado el ACV. Este hecho, podría haber afectado la capacidad de encontrar mejores diferencias. Nuestros resultados son consistentes con los datos publicados por aquellos autores que encontraron efectivo el tratamiento temprano con nimodipina en los pacientes que sufrieron un ACV isquémico agudo. Finalmente, el tratamiento con nimodipina fue bien tolerado por los pacientes al ser administrado en forma periódica durante 6 meses y parece contribuir más allá del primer mes al mantener mejores condiciones residuales en la calidad de vida y en la respuesta neuro-muscular en comparación a los que recibieron placebo en condiciones similares. Un estudio clínico mayor está actualmente en desarrollo basado en los datos así obtenidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hass W: Beyond Cerebral Blood Flow, Metabolism and Ischemic Thresholds: An examination of the role of calcium in the initiation of cerebral infarction. In: Meyer JS, Lechner H, Reivich M, Otto ED, Aranibar A. Eds. Proc. 10th Salzburg Conference, Cerebral Vascular Disease. Amsterdam, Oxford, Princeton: Excerpta Medica. 1981; 3-17.
2. Simon RP: Calcium overload in selectively vulnerable neurons on the hippocampus during and after ischemia: An electron microscopy study in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1984; 4: 350-361.
3. Scandinavian Stroke Study Group: Multicenter trial of hemodilution in acute ischemic stroke. *Stroke* 1987; 18: 691-699.
4. Yanagihara T, MacCall JT: Ionic shift in cerebral ischemia. *Life Sci.* 1982; 30: 1921-1925.
5. Fox AP, Nowycky MC, Twien RW: Kinetic and pharmacological properties distinguishing three types of calcium currents in chick sensory neurones. *J. Physiol (Lond)* 1987; 394: 149-172.
6. Gelmers HJ: Calcium-Channel Blockers: Effects on cerebral blood flow and potential use for acute stroke. *Am. J. Cardiol.* 1985; 55: 144B-148B.
7. Gelmers HJ: The ischemic cascade - Nimodipine in ischemic stroke-. *Clinical Neuropharmacology.* 1987; 10 (5): 412-422.
8. Heuser D, Guggenberger H: Ionic changes in brain ischaemia and alterations produced by drugs. *Br. J. Anaesth.* 1985; 57: 23-33.
9. Kazda S, Hoffmeister F: Effects of some cerebral vasodilators on the post-ischemic impaired cerebral reperfusion in cats. *Arch. Pharmacol.* 1979 (Supple. 307) p. R43.
10. Kazda S, Garthoff B, Krause WP, Schlossman K: Cerebrovascular effects of the calcium antagonistic dihydropyridine derivative Nimodipine in animal experiments. *Arzneim. Forsch.* 1982; 32 (1): 331-336.
11. Klatzo I: Brain oedema following brain ischaemia and the influence of therapy. *Br. J. Anaesth.* 1985; 57: 18-22.
12. Siesjo BN: Cell Damage in the brain: A speculative synthesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1981; 1: 155-185.
13. White BC, Winegar CD, Wilson RF, Hochner PJ, Trombley JH: Possible role of calcium blockers in cerebral resuscitation: A review of the literature and synthesis for future studies. *Crit. Care Med.* 1983; 1: 202-207.
14. Zivin JA, Choi DW: Stroke Therapy. *Scientific American.* July 1991: 36-43.
15. Hoffmeister F, Kazda S, Krause HP: Influence of Nimodipine (BAY e 9736) on the post-ischemic changes of brain function. *Acta Neurol. Scand.* 1979; 72: 358-359.
16. Hoffmeister F, Benz V, Heise A, Krause HP, Neuser V: Behavioral effects of nimodipine in animals. *Arzneim. Forsch.* 1982; 32: 347-360.
17. Hoffmeister F: Pharmacological basis of treatment of cerebrovascular diseases with the calcium antagonist, Nimodipine. In: *Symposium of Progress in Pathophysiology, Diagnosis and Therapy of Cerebrovascular Disease*, edited by H. Lechner and G. Ladurner, Excerpta Medica, Amsterdam. 1984: 3-24.
18. Kazda S, Hoffmeister F, Garthoff B, Towart R: Prevention of the post-ischemic impaired reperfusion of the brain by nimodipine (BAY e 9736). *Acta Neurol. Scand. (Suppl. 72)* 1979; 60: 302-303.
19. Kazda S, Towart R: Nimodipine, a new calcium antagonistic drug with a preferential cerebrovascular action. *Acta Neurochirurgica.* 1982; 63: 259-265.
20. Kazda D, Garthoff B, Luckhaus G: Calcium antagonist prevent brain damage in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHE-Sp) independent of their effect on blood pressure: Nimodipine versus Nitrendipine. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 1983; 3: 525-527.
21. Toward R, Wehinger E, Meyer H, Kazda S: The effects of Nimodipine, its optical isomers and metabolites on isolated vascular smooth muscle. *Arzneim. Forsch.* 1982; 32: 338-346.
22. Bolton TB: Mechanisms of action of the transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.* 1979; 59: 606-718.
23. McCalden TA, Bevan JA: Sources of activator calcium in rabbits basilar artery. *Am J. Physiol.* 1981; 241: 129-133.
24. Towart R: The selective inhibition of serotonin-induced contractions of rabbit cerebral vascular smooth muscle of calcium antagonist dihydropyridines: An investigation of the mechanism of action of nimodipine. *Circ. Res.* 1981; 48: 650-657.
25. White RP, Cunningham MO, Robertson JT: Effect of the calcium antagonist Nimodipine on contractile responses of isolate canine basilar arteries induced by serotonin, prostaglandin F2 alfa, thrombine and whole blood. *Neurosurgery.* 1982; 10: 344-348.
26. Cohen CJ, McCarthy RT: Nimodipine block of calcium channels in rat anterior pituitary cells. *J. Physiol (Lond)* 1987; 387: 195-225.
27. Freedman B, Miller RH: Effects of nitrendipine on voltage sensitive calcium channels in brain and neuronal cultured cells. In: *Scriabine A, Vanov S, Deck K (Eds.) Nitrendipine.* Urban and Schwarzenberg, Baltimore. 1984: p 79.
28. Nowycky MC, Fox AP, Twien RW: Three types of neuronal calcium channels with different calcium agonist sensitivity. *Nature.* 1985; 316: 440-443.
29. Quirion R: Characterization of binding sites for two classes of calcium channel antagonists in human forebrain. *Eur J. Pharmacol.* 1986; 117: 139-142.

30. Van den Kerckhoff W, Drewes LR: Transfer of the Ca-antagonist nifedipine and nimodipine across the blood-brain barrier and their regional distribution in vivo. *J. Cereb. Blood Flow Metab. (Suppl)* 1985; 5: 5456-5460.
31. White HS: Effect of nimodipine on potassium stimulated calcium uptake in astrocytes. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1988; 14 (2): 1056.
32. Weiss JH, Choi DW: Dihydropyridines attenuate slow excitatory amino-acid neurotoxicity. In: Scriabine A, Teasdale GM, Tettenborn D, Young W. (Eds.) *Nimodipine: Pharmacological and Clinical Results in Cerebral Ischemia*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1991: 1-7.
33. Bartkowski HM, Obana W, Nishimura M, Pitts LH: Pretreatment of middle cerebral artery occlusion with Nimodipine improves neurological outcome and reduces size of infarction in the rat. *Proc. Annual Meeting Am Soc. Neurol. Surgeons*. Atlanta, April 1985: 21-25.
34. Bederson JB, Bartkowski, HM, Obana W, Nishimura MC, Tsuji M, Pitts LH: Nimodipine in rat MCA occlusion (MCAO). *Stroke*. Abstract, 1985; 16: 142.
35. Steen PA, Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD: Nimodipine improves cerebral blood flow and neurologic recovery after complete cerebral ischemia in the dog. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1983; 3: 38-43.
36. Steen PA, Gisvold SE, Milde JH, Newberg LA, Scheithaver BW, Lanier WL, Michenfelder JD: Nimodipine improves outcome when given after complete cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology* 1985; 62: 406-414.
37. Gelmers HJ: The effects of nimodipine on the clinical course of patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 1984; 69: 232-239.
38. Gelmers HJ, Gorter K, de Weerd CJ, Wierer HJA: Controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 203-207.
39. Paci A, Ottaviano P, Trenta A, Iannone G, Acuto G, Carosi M: Treatment of acute ischemic cerebral infarction with nimodipine (BAY e 9736): Totally randomized doubleblind placebo-controlled study: Preliminary results. In: *Nimodipine Pharmacological and Clinical Properties*. Proceedings of the 1st. International Nimodipine Symposium. Munich, F.R.G., Feb. 1984: 9-11. Edited by Betz, Deck and Hoffmeister, 1985: pp. 473-479.
40. Martinez-Vila E, Martinez-Lage JM, Lera FG, Eusa JAV, Guiu JM, Llosas JB: Nimodipine in Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 249.
41. The American Nimodipine Study Group: Clinical Trial of Nimodipine in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 1982; 23 (1): 3-8.
42. Trust Study Group: Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Nimodipine in Acute Stroke, *Lancet* 1990; 336: 1205-1209.
43. Toole JF: Stroke; In: *Year Book of Neurology and Neurosurgery*. Currier & Crowell (Eds.) 1992; Chap. 4, 69-71.
44. Orgogozo JM, Capildeo R, Anagnostou LN et al: Mise au point d'un score neurologique pour l'evaluation clinique des infarctus sylviens. *Presse Medicale*. 1983; 12: 3039-3044.
45. Orgogozo JM, Dartigues JF: Clinical trials in acute brain infarction the question of assessment criteria. In: *Acute Brain Ischemia Medical Surgical Therapy*. Editors: N. Battistini MD, Fiorani P, Courbier R, Plum F, Fieschi F. Raven Press - New York. 1986.
46. Mahoney F, Barthel DW: Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*. 1985; 14: 61-65.
47. Mathew KT, Mayer JS, Rivera VH, Charney JZ, Hartmann A: Double-blind evaluation of glycerol treatment in acute cerebral infarction. *Lancet* 1972; 2: 1327-1329.
48. Garmano IM, Bartkowski HM, Cassel ME, Pitts LH: The therapeutic value of nimodipine in experimental focal cerebral ischemia: Neurological outcome and histopathological findings. *J. Neurosurg.* 1987; 67: 81-87.

FIBRINOPÉPTIDO A Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA AGUDA. VALOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO. COMUNICACIÓN PRELIMINAR

Lucrecia Contreras*, José Pérez Reyes*, Mercedes Borrego**, Carmen Arocha Piñango***

RESUMEN

Debido a que la cardiopatía isquémica continúa siendo una de las primeras causas de mortalidad en nuestro país y a nivel mundial, es lógico entender el auge que han tenido los trabajos que involucren marcadores paraclínicos del fenómeno de la coagulación, debido al papel fundamental de ésta, en la fisiopatología de dicha enfermedad, de allí nuestro interés en la investigación del rol que desempeña el fibrinopéptido A en el diagnóstico y pronóstico de la cardiopatía isquémica aguda.

Por lo cual se realizó un estudio prospectivo, en donde se estudiaron 17 pacientes con cardiopatía isquémica aguda (13 angor y 4 IM), que ingresaron a la UCC del Hospital "Domingo Luciani", durante el lapso agosto-septiembre del año 94, a todos ellos se les tomó muestra al ingreso, a las 6 y a las 12 horas de su llegada al hospital, par determinar los niveles plasmáticos de **Fibrinopéptido A** (marcador de la actividad de la trombina), así como también estudios paraclínicos convencionales (**ECG, Enzimas Cardíacas, Rx de Tórax, Hematología completa, Urea Creatinina, PTT, PT, Plaquetas**). Analizando las relaciones existentes entre as diferentes variables mediante la técnica de **Anova y T. Test**; se evidencia que existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y los pacientes con cardiopatía isquémica aguda (**IM y Angor**) en los niveles de fibrinopéptido A, dando valores de $P = 0.036$ demostrando de esta manera, la utilidad de este marcador en la cardiopatía isquémica aguda.

Palabras claves: Actividad de la trombina, angina de pecho, cardiopatía isquémica, enfermedad coronaria aguda, fibrinopéptido A.

ABSTRACT

In this paper 8 control and 17 patients with ischaemic heart disease (IHD) (13 angor pectoris and 4 myocardial infarction) admitted in the coronary intensive care unit at the Hospital "Domingo Luciani, Caracas, Venezuela, were assessed by conventional methods and by the determination of the thrombine activity measured as fibrinepectide A (FPA) six and twelve hours after admission. Patients with IHD showed significant higher levels of FPA as compared with control patients. FPA seems to be a useful marker inpatients with acute coronary disease.

Key words: Acute coronary disease, angor pectoris, fibrinepectide A. Ischaemic heart disease, thrombine activity.

INTRODUCCION

La cardiopatía isquémica aguda sigue siendo una de las primeras causas de muerte en el mundo occidental, es por ello que día tras día se realizan múltiples estudios que tratan de indagar sobre dicha patología ayudándonos a comprender su fisiopatología; el establecimiento de formas de

-
- * Postgrado de Medicina Interna. Departamento de Medicina Hospital "Domingo Luciani", Caracas, Venezuela. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela
 - ** Hematólogo Adjunto del Servicio de Medicina Interna Hospital Domingo Luciani, El Llanito
 - *** Hematólogo. Investigador Titular del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)

diagnóstico más precisas y tratamiento más eficaz. En este sentido resaltamos la necesidad de buscar los estudios paraclínicos más adecuados que nos permiten englobar en los diferentes subtipos el diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda.

Es indudable la importancia del fenómeno de la coagulación en la patogenia, tanto del angor inestable como del infarto al miocardio, activándose generalmente por una disrupción de la placa aterosclerótica; produciéndose entonces un trombo macroscópico en la superficie de la placa, el cual puede producir desde oclusión total del vaso con infarto al miocardio u oclusión trombótica parcial y angor inestable.¹

Este conocimiento ha sido de una gran ayuda terapéutica al promover:

- a) Disminución de la formación y desarrollo del trombo.
- b) Fomentar la lisis del trombo intracoronario ya formado.

Para el primer propósito se ha usado aspirina, heparina o ambas, para el segundo el tratamiento es fibrinolítico (estreptoquinasa o activador tisular del plasminógeno), ambas terapéuticas, han demostrado utilidad en cuanto a la reducción de la morbimortalidad de esta temida enfermedad.

La isquemia miocárdica es una condición patológica a la cual se puede llegar debido a diferentes etiologías, todas las cuales tienen en común un imbalance ente la demanda y oferta de oxígeno. La causa más común de isquemia miocárdica es la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias que al reducir la luz de los vasos disminuye la perfusión miocárdica en estado basal y limita la respuesta adecuada al ejercicio (incremento de la perfusión). El flujo coronario también puede limitarse por un trombo arterial, espasmo coronario y rara vez embolismo coronarios. Así mismo la isquemia coronaria puede ser consecuencia de un incremento anormal en la demanda (ejemplo: hipertrofia ventricular severa) o de disminución importante en la capacidad de transportar oxígeno de la sangre, como ocurre en la anemia severa.

La aterosclerosis coronaria altera el normal funcionamiento del endotelio vascular, lo cual trae como consecuencia interacción anormal con monocitos y plaquetas con colección subintima de células, grasa y formación de la placa aterosclerótica, esta última está sujeta a fisura, hemorragia y trombosis que empeora temporalmente la obstrucción y reduce el flujo sanguíneo. En los últimos años a medida que se indaga más en la fisiopatología de la isquemia miocárdica, nos damos cuenta de la importancia que tiene el fenómeno de la coagulación, al cual se le adjudica un papel fundamental tanto en el infarto como en el angor inestable. La coagulación implica una serie de reacciones de activación de

zimógenos o proenzimas, en cada paso de la misma una proteína precursora (zimógeno), en convertida en una proteasa activa por clivaje de una o más uniones peptídicas en la molécula, participando en cada etapa, una proteasa proveniente de la etapa anterior, un zimógeno, un cofactor protéico no enzimático, calcio y una superficie organizadora que es proporcionada por las plaquetas. La proteasa final que se produce es la trombina (factor IIa), responsable de la conversión de fibrinógeno en fibrina.

El fibrinógeno es una proteína de 330 kilodaltons, que consiste en tres pares de cadenas polipeptídicas unidas en forma covalente por enlaces disulfuros. La trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina por clivaje en los últimos aminoácidos del amino terminal denominados fibrinopéptido A (con 16 aminoácidos) A alfa y fibrinopéptido B (con 14 aminoácidos) de la cadena B beta. La remoción de los fibrinopéptidos permite a los monómeros de fibrina formar un gel, en el cual, dichos monómeros inicialmente se encuentran unidos entre sí, en forma no covalente. Posteriormente el factor XIIIa cataliza la reacción de transglutaminación intercatenaria, que forma uniones cruzadas entre monómeros de fibrina adyacentes para incrementar la resistencia del coágulo. La relevancia de la coagulación en la fisiopatología de la isquemia miocárdica; ha sido demostrada en varios estudios, utilizando angiografía,^{3,5} angioscopia,⁶ pruebas bioquímicas⁷⁻⁹ y patología,¹⁰⁻¹¹ la trombina, uno de sus productos finales se encarga de la conversión de fibrinógeno en fibrina, además de activar al factor V, VIII, XIII y estimular la secreción y agregación plaquetaria.³ Una vez que se liberan fibrinopéptido A y B desde la cadena alfa y beta del fibrinógeno, la molécula modificada es llamada ahora monómero de fibrina, que se polimeriza en gel insoluble; siendo estabilizado posteriormente como ya comentamos, por el factor XIIIa.

El fibrinopéptido A es un polipéptido liberado del fibrinógeno a partir de la acción de la trombina,¹² él no tiene función biológica conocida, pero es un marcador sensible de la actividad de la trombina y generación de fibrina, por lo cual aumenta en los procesos que involucren trombosis, es por ello que a pesar de no ser específico para cardiopatía isquémica, éste marcador ha sido medido en pacientes con angor inestable e infarto al miocardio, evidenciándose su elevación en dichos procesos.^{7,13}

La elevación de los niveles de fibrinopéptidos A, ha sido relacionada con la formación de trombosis intracoronaria confirmada por angiografía,¹⁴ así mismo se ha demostrado elevación de los niveles de este marcador en el infarto al miocardio posterior al tratamiento con fibrinolítico,¹⁵ esto último es explicado por el efecto del tratamiento en el fibrinógeno (que libera fibrinopéptido A) y en mayor medida al aumento de la actividad de la trombina posterior a la intensa fibrinolisis.

Recientemente algunos autores han querido identificar de una forma temprana y fidedigna el fenómeno de la trombosis en estos pacientes, es ahí cuando comienza a llamarles poderosamente la atención el fibrinopéptido A, uno de los marcadores de dicho fenómeno.

Una serie de publicaciones demuestran elevación del fibrinopéptido A, estadísticamente significativas en angor inestable y el infarto en comparación con el angor estable y grupos controles, es por ello que realizamos este trabajo, para corroborar la importancia de este examen paraclínico, no sólo en el diagnóstico sino en la evolución de estos pacientes. Tratamos así de aclarar si existen o no diferencias entre los pacientes que presenten evolución tórpida y más importante aún, saber si esa diferencia aparece reflejada en forma más temprana que en los recursos clínicos y paraclínicos disponibles para el momento, lo cual contribuirá a que dicho estudio sea incorporado como de "rutina" en todo paciente que presente diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda.

POBLACION Y METODOS

El presente estudio se realizó en un período de tres meses e incluye 17 pacientes que fueron admitidos en la Unidad de Cuidados Coronarios (UCC) del Hospital "Domingo Luciani" con el diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda, basados en la clínica, cambios electrocardiográficos y enzimas cardiospecíficas (CK CKmb, LDH), con un grupo control de 8 pacientes que asistieron al banco de sangre del mismo hospital.

De los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda se excluyeron aquellos que presentaron trastornos de coagulación, embarazo, neoplasias, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidentes cerebrovasculares, así como aquellos que ameritaron terapia fibrinolítica.

A los pacientes controles, se les tomaron muestras de sangre venosa con el fin de obtener plasmáticos de fibrinopéptido A. A los pacientes en estudio se les tomó muestra de sangre venosa por medio de una sola punción, para determinar los niveles de fibrinopéptido A al ingreso, a las 6 horas y a las 12 horas de su llegada al hospital y para estudios de hematología completa, úrea, creatinina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y enzimas cardiospecíficas.

Para la realización de esta metodología contamos con el KIT de inmunoensayo enzimático de fibrinopéptido A (ASSERACHROM FPA).

Los niveles de fibrinopéptido A fueron medidos en las muestras de plasma a las cuales previamente les fue removido todo el

contenido de fibrinógeno mediante su tratamiento con bentonita. Este ensayo de FPA es un procedimiento modificado de la técnica de CELIA. Para aumentar la sensibilidad de la técnica el FPA contenido tanto en las muestras como en el estándar es inicialmente unido a una cantidad previamente conocida de anticuerpos anti-FPA de conejo.

En una segunda fase del procedimiento una alícuota de la muestra es transferida al soporte sólido (micro well o test-tubo) el cual ha sido previamente preparado con la capa de FPA sintético puro; de esta forma los anticuerpos que no fueron ocupados durante la primer fase se unirán al FPA sintético.

Finalmente el suero de conejo con anti-FPA unido en el soporte sólido es revelado por el uso de antiIgG-peroxidasa de conejo, el cual permite la reacción de éste, con el sustrato de OPD en presencia de peróxido de hidrógeno. El cambio de color que es producido es inversamente proporcional a la concentración de FPA original presente en el estándar o en las muestras.

La toma de muestra para el fibrinopéptido A en los diferentes intervalos de tiempo fue realizada de la siguiente manera:

1. El tiempo de recolección de la muestra tenía que ser menor de 45 segundos
2. Se toman 4.5 cc de sangre en una sola punción con jeringa de 6 cc.
3. Se colocan en un tubo de ensayo de vidrio que contiene 0.5 cc de anticoagulante para FPA proveniente del KIT.
4. Se centrifuga rápidamente durante 10 minutos a 3000 rpm a 4° c.
5. Se separa 1 cc de plasma mediante pipeta el cual se congela a 70° C.
6. Se procede a remover todo el fibrinógeno del plasma mediante el tratamiento con bentonita, para ello se agrega 0.5 cc de bentonita a 1 cc de plasma de mezcla y se deja 10 minutos a temperatura ambiente, luego se centrifuga a 3000 rpm durante 10 minutos; se toma 1 cc del sobrenadante y se repite el mismo procedimiento. Se congela la muestra a - 20° C.
7. Se coloca en un soporte plástico (micro-ELISA plates) 200 microgramos de FPA sintético puro en cada orificio de la placa, se cubre el soporte con parafina y se deja incubar a temperatura ambiente durante una noche.
8. Se lava la solución 5 veces sucesivas.
9. Se mezcla 1 cc de cada muestra estándar y de las muestras tratadas con bentonita con 0.1 cc de anti-FPA de suero de conejo en tubos de plástico, se incuban en baño de María a 37° C por una hora.
10. De la mezcla anterior se colocan 200 microgramos en cada orificio de la placa tratada previamente con el FPA sintético; incubándose por una hora a temperatura ambiente, lavándose posteriormente durante 5 veces.

11. Se agregan 200 microgramos de la solución anti IgG-peroxidasa de conejo; incubándose por una hora a temperatura ambiente; lavándose.
12. Para desarrollo de la reacción de color se añade 200 microgramos de OPD/H₂O₂, se espera 3 minutos a temperatura ambiente y luego se le agregan 50 microgramos de H₂SO₄, se esperan 10 minutos a temperatura ambiente.
13. Se mide la densidad óptica por medio del colorímetro de absorción arrojando los resultados que posteriormente serán graficados.

Para los análisis estadísticos se separaron inicialmente en 4 grupos: los niveles del grupo control, los valores de FPA al ingreso, a las 6 horas y a las 12 horas. Posteriormente se dividieron en tres grupos: el grupo control, el grupo con angor inestable y el grupo con infarto al miocardio.

Se utilizó el método de ANOVA, debido a que la variable de las muestras tiene distribución normal y las muestras a analizar son independientes y continuas; lo cual nos permitió analizar la varianza de el promedio de las muestras cuando se comparaban 3 o más muestras; cuando se comparaban 2 muestras se utilizó el t-test.

RESULTADOS

De los 17 pacientes estudiados que ingresaron a la UCC del Hospital "Domingo Luciani", con el diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda resultaron 13 con diagnóstico de angor inestable y 4 con diagnóstico de infarto al miocardio (2 Q y 2 no Q) y sus edades estuvieron comprendidas entre 49 y 77 años con un promedio de 60,6 años.

El promedio de las citas de tensión arterial registradas a su ingreso 155 oscilando en el siguiente rango:

- Sistólica 250 - 100
- Diastólica 130 - 60

Englobando el grupo de los pacientes con cardiopatía isquémica aguda (tanto angor como I.M.) se evidencia que el 76,4 eran fumadores.

El 100% de los pacientes presentó como síntoma primordial dolor torácico. Refirieron palpitaciones el 17,6% de los casos, siendo éste el mismo porcentaje de la disnea (17,6%).

Un 58% de los pacientes presentaron complicaciones, de los cuales un 47% se trató de arritmias (en su mayoría ventriculares). Uno de los pacientes ameritó reanimación cardiovascular y

NIVELES DE FIBRINOPEPTIDO A			
Nº de Pacientes	Al Ingreso	A las 6 horas	A las 12 horas
1	9	25	16
2	5	21	9
3	9	33	5
4	20	25	3
5	5	5	3
6	7	8	9
7	10	3	9
8	4	5	7
9	24	5	3
10	2	3	3
11	6	2	2
12	3	3	3
13	3	3	5
14	3	3	
15	3	6	14
16	8	4	
Medias	7.56	9.62	6.50

NIVELES DE FIBRINOPEPTIDO A EN EL GRUPO CONTROL	
Nº de Pacientes	Valores
1	2
2	2
3	4
4	5
5	2
6	2
7	2
8	2
$\bar{X} = 2.625 \text{ NG/cc}$	

cardioversión presentando valores extremadamente altos del FPA, por lo cual se excluyó de los análisis estadísticos.

La mortalidad fue de 5.8% (un paciente con infarto al miocardio)

El 23.5% presentaba como antecedente Diabetes mellitus, siendo este mismo porcentaje para el antecedente de algún tipo de dislipidemia.

El 88.2% de los pacientes presentaba como antecedentes hipertensión arterial. La cardiopatía isquémica crónica fue hallada como antecedente en el 47% de los pacientes.

DISCUSION

Se realizó una primera comparación utilizando el método de ANOVA entre los valores de FPA del grupo control y los de cardiopatía isquémica aguda tomados al ingreso, a las 6 horas y a las 12 horas evidenciándose que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del FPA del grupo control y los valores de los pacientes con cardiopatía isquémica aguda (tanto I.M. como angor) con un valor P de 0.036. La comparación entre los diferentes grupos (la toma del ingreso, a las 6 horas y a las 12 horas) no fue significativa; cabe mencionar aquí que la toma de la muestra al ingreso corresponde a diferentes momentos de evolución del evento isquémico, el cual varía desde 1 a 24 horas.

También se compararon los niveles de FPA entre el grupo de angor inestable y el infarto al miocardio utilizando el método de t-test, no encontrándose diferencias significativas entre los mismos.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre los niveles de FPA y las complicaciones que presentaron los pacientes, incluyendo la muerte.

CONCLUSIONES

Se concluye que los niveles de fibrinopéptido A son mayores en la cardiopatía isquémica aguda que en los controles, expresando de esta manera el papel que juega la actividad de la trombina en el evento isquémico, por lo tanto dicho estudio puede ser utilizado como coadyuvante para el diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda, tanto el angor como el infarto.

Debemos mencionar que en nuestro trabajo no se evidenció diferencia en los niveles de FPA entre pacientes con angina y los pacientes con infarto; ni relación entre los niveles de FPA y las

diferentes complicaciones que se presentaron, como ha sido reportado en la literatura médica, lo que daría este marcador un valor pronóstico; lo que nos hace inferir que nuestros resultados tienen como limitante el tamaño de la muestra.

Los niveles de FPA constituyen un método no específico para el diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda, ya que se encuentran elevados en otras patologías; entre ellas las dislipidemias¹¹ y el hábito tabáquico acentuado,¹² los cuales tuvieron una alta incidencia en los pacientes estudiados.

RECOMENDACIONES

Reconocemos las limitaciones del presente trabajo en razón del tamaño de la muestra, lo cual estuvo condicionado a motivos ajenos a nuestra voluntad, tales como el financiamiento para la adquisición del KIT y desajustes técnicos de las instalaciones del hospital. Consideramos que este trabajo pudiera profundizarse con el objeto de alcanzar una muestra más representativa, donde se puedan excluir falsos positivos de elevaciones del FPA para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica así como valorar el significado que pueda tener este marcador como pronóstico de la enfermedad, relacionando sus valores con las diferentes complicaciones. Realizar estudios más específicos tales como arteriografía coronaria y su relación con los niveles de FPA.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chesebro J, Fuster V. Thrombosis in unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 192-94.
2. Colman RV et al. Hemostasis and Thrombosis: Basic principles and clinical practice, 3d ed. Philadelphia, Lippincott, 1993.
3. Capone G, Wolf NM. Frequency of intracoronary filling defects by angiography in angor pectoris at rest. *Am. J. Cardiol.* 1985; 56: 403-6.
4. Gotoh K, Minamino T et al. The Role of intracoronary thrombus in unstable angina. *Circulation* 1988; 77: 526-34.
5. Rehr, Disciascio. Angiography morphology of coronary artery stenosis in prolonged rest angina: evidence of intracoronary thrombosis. *J. Am. Coll Cardiol.* 1989; 14: 1429-37.
6. Sherman CT, Litvak F et al. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 913-9.
7. Wilensky RL, Zellwe Ja, Whis M. Urinary fibrinopeptide A levels in ischemic heart disease. *J. Am. Coll Cardiol.* 1989; 14: 597-603.
8. Theroux P, La Tour J, De Lara J. Fibrinopeptide A and platelet factor levels in unstable angina pectoris. *Circulation* 1987; 75: 156-62.
9. Eisenberg PR, Kensora JL, Sobel BE. Relationship between ST shifts during ischemia and thrombin activity in patients with unstable angina. *J. Am. Coll Cardiol.* 1991; 18: 898-903.
10. Davies Mj, Thomas Ac. Plaque fissuring the cause of acute myocardial infarction sudden isquemic death, and crecendo angina. *Br. Heart J.* 1985; 53: 363-73.
11. Tamaki S; Tanigawa M AM. Hipercolesterolemia y niveles de fibrinopéptido A. *J. Hematol* 1993 Oct. 44: 2112-6.
12. Kimura S, Nishinaga M. El cigarrillo y niveles de fibrinopéptido A. *Am Heart J.* 1994 Jul. 128: 1, 7-11.

QUISTE SUPRARRENAL, REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Lucy Dagher*, Héctor Pérez Tineo**, Rodolfo Pérez Jiménez**, Mery Moretty*, Bernardo Lander***, Trina Navas*, Elizabeth Jiménez*, Evelin Bracho*, Palmira Pérez*, Alfredo González*, José Rodríguez Amaya****, José Monque*****, Lorena Cohen**, Juan Carlos Otero**, Graciela Zambrano*, Mery Pedroza.

RESUMEN

Los quistes suprarrenales son entidades poco frecuentes reportándose para 1991, solo trescientos casos en el mundo¹ y ninguno en latinoamérica. Informamos el caso de una paciente femenina de 18 años de edad quien consulta por dolor en hipocondrio derecho realizándose ultrasonido y tomografía que reporta quiste gigante suprarrenal derecho, que curso con cifras elevadas de cortisol sin evidencias clínicas de actividad, con supresión a 1mg. de dexametasona. Se realizó resección quirúrgica del mismo, sin complicaciones en el acto quirúrgico, con evolución satisfactoria. La pieza de anatomía patológica confirmó el diagnóstico. Se revisa la literatura, se expone el manejo y seguimiento de quistes suprarrenales.

Palabras Claves: Quiste suprarrenal, Eco abdominal, TAC abdominal, Arteriografía Renal.

ABSTRACT

Adrenal cysts are infrequent entities, and until 1991, only three hundreds cases in the world and none in latinoamerica. We report a case of a feminal young consulted patient, eighteen years old, who consulted due to pain in right hemiabdomen; she was examined clinically and by abdominal ultrasound and tomography, this reported grant adre-

nal cyst. The patient had cortisol high levels, without clinical evidence of activity, with supression to 1 mg. of Dexametasone test. Surgical resection was performed without complications and the dignosis was confirmed by pathology.

Key word: Adrenal cyst, Abdominal Ultrasound, Abdominal TAC, Renal Angiography.

INTRODUCCION

Los quistes suprarrenales suelen alcanzar grandes dimensiones permaneciendo clínicamente silentes. Desde el advenimiento de métodos no invasivos para evaluar la cavidad abdominal, el hallazgo de masas adrenales "Incidentales" se ha hecho común, muchos estudios reportan la incidencia de tumores adrenales silentes de 1-2% siendo un 10% de ellos quistes suprarrenales.²

En un estudio realizado por Copeland³ recomendó que todos los incidentalomas menores de 6 cm. deben ser seguidos con TAC seriada y removerse solo si crecen. Estas recomendaciones fueron hechas debido a que entre las masas adrenales menores de 6 cm., los cánceres adrenales son muy raros y los tumores adrenales benignos son comunes, siendo este criterio para su resolución quirúrgica.

* Servicio de Medicina Interna Hospital General del Oeste (HGO) 'Dr. José Gregorio Hernández', Catia - Caracas, D.F.

** Servicio de Cirugía HGO.

*** Servicio de Diagnóstico por Imágenes Centro Médico de Caracas. San Bernardino - HCU.

**** Dpto. de Gastroenterología HGO.

***** Anatomía Patológica HGO.

Un 50% de los pacientes con incidentaloma tienen signos subclínicos de hiperfunción suprarrenal, indicándose tratamiento quirúrgico en los que se demuestre supresión del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal (HHS).

Se informa el caso de un paciente con quiste suprarrenal gigante único sin evidencias clínicas de actividad ni malignidad.

PRESENTACION DEL CASO

Se trata de un paciente de 18 años natural y procedente de Apure, medio rural, estudiante. Sin antecedentes patológicos previos quien consulta al HGO, en febrero del 93, refiriendo inicio de enfermedad actual en noviembre de 1992, cuando en forma incidiosa presenta dolor en el hipocondrio derecho, continuo, punzante sin irradiación, de moderada intensidad sin atenuantes ni agravantes, consultando a médico de la localidad quien le realiza, ultrasonido abdominal que reporta quiste hepático, motivo por el cual es referida a nuestro centro donde se le realiza nuevamente ultrasonido abdominal evidenciándose una lesión quística de aproximadamente 10 cm., en polo superior de riñón derecho, decidiéndose su ingreso al servicio de Medicina Interna para evaluación y tratamiento.

Como antecedentes, epidemiológico positivo para hidatidosis, resto no contributorio.

Al examen físico pacientes en buenas condiciones generales, hemodinámicamente estable.

Exámenes paraclínicos: Hb: 13 g/dl, Hcto: 40,7%, GB 8700 cxmm³, S: 62%, L: 38%, Glucosa: 73 mg/dl, BT: 0.36 mg/dl, BUN: 7,7 mg/dl, Creatinina: 0,33 mg/dl, A: 3, 8mg/dl, G: 2,47 mg/dl, Fósforos alcalina: 61 U/L, Na⁺: 146 mmol/L, K⁺: 5,03mmol/L.

Se le realizaron los siguientes estudios:

- Serología para hidatidosis: negativa.
- Ultrasonido abdominal: LOE quística localizada inmediatamente por encima del polo superior del riñón derecho, la cual se corresponde con un quiste de glándula adrenal derecha.
- TAC de abdomen: quiste suprarrenal derecho, resto de las estructuras intra abdominales normales.
- Arteriografía renal: masa suprarrenal derecha avascular que desplaza en forma caudal al riñón homolateral.

— Urografía de eliminación: rechazo del riñón derecho por tumor suprarrenal, resto del estudio normal.

— Cortisol basal (8 am): 219μ/dl (VN: 7,20 a 30,80μ/ml.), que suprimió con 1gr. de dexametasona vía oral a 12μ/ml. En base a estos hallazgos se concluye: Quiste simple suprarrenal derecho de 10cm. con hipercortisolismo bioquímico sin evidencias de actividad clínica.

El caso es discutido en reunión conjunta del servicio de Medicina Interna y de Cirugía decidiéndose resección quirúrgica debido a las dimensiones del mismo.

Intervención: Lumbotomía subcostal derecha + resección de duodécima costilla hasta abordaje de retroperitoneo, disección de fascia de Gerota, evidenciándose quiste de 20X20cms. de contenido seroso procediéndose a disección de quiste suprarrenal y ligadura de vasos, excéresis de cápsula del quiste, dada la magnitud del quiste, durante la disección se produjo ruptura accidental del mismo, con salida de líquido seroso fluido. En el post-operatorio inmediato la paciente es trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos donde permanece 72 h. recibiendo en ese lapso hidrocortisona 200mg. EV c/6h, siendo llevada al servicio de Medicina Interna donde evoluciona satisfactoriamente.

Anatomía Patológica: Glándula suprarrenal: Quiste simple, tejido de glándula suprarrenal de estructura histológica habitual. La paciente egresa a los siete días asintomática y sin tratamiento médico. A los dos meses de su egreso se le realiza cortisol plasmático basal: 9mcg/dl (VN: 5.5 hasta 20mcg/dl). Última evaluación: enero de 1994 asintomática.

DISCUSION

El diagnóstico diferencial de las masas suprarrenales incluye: Adenomas benignos funcionantes o no funcionantes, quiste benigno adrenal, mielolipoma benigno, feocromocitoma, carcinoma adrenocortical y metástasis de un primario desconocido.⁴ La posibilidad de que sea un tumor funcionante como un adenoma suprarrenal, feocromocitoma o carcinoma adrenocortical debe ser inicialmente investigada realizando una historia clínica meticulosa y un examen físico dirigido a la detección de cualquier evidencia de un exceso de función hormonal, si hay alguna evidencia de funcionalismo debería realizarse evaluación bioquímica, al confirmar funcionalidad hay que remover quirúrgicamente el tumor.

En la literatura revisada en 1991, encontramos tres casos de quiste suprarrenal de gran tamaño que correspondían a un quiste suprarrenal hidatídico^{5,6,7} entidad que debe tenerse presente en

un paciente que va a ser sometido a un procedimiento quirúrgico, pues la ruptura del quiste puede producir reacción anafiláctica y sepsis, motivo por el cual se indican agentes ecolisidas, seguidos de la evacuación del quiste y de la capa germinal.⁸

Se ha sugerido en estudios revisados que la pérdida del ritmo circadiano del cortisol en el pre-operatorio es el factor de más valor pronóstico⁹ para insuficiencia suprarrenal en el post-operatorio.

El 50% de los pacientes con incidentaloma tienen signos subclínicos de hiperactividad. En el caso de nuestra paciente observamos una secreción elevada de cortisol, pero no en suficiente cantidad como para producir un síndrome de Cushing. La secreción autónoma de cortisol por el incidentaloma puede suprimir al eje HHS del paciente y alterar su respuesta al stress, incluso hay pacientes que presentan una secreción basal de esteroides normal y una prueba anormal de dexametasona con una respuesta inadecuada del cortisol al stress.²

Si se sospecha de una supresión del eje HHS debería hacerse una prueba de la intolerancia a la insulina, para evaluar si el eje está suprimido. La cirugía está indicada en pacientes con resultados anormales de estas pruebas donde se evidencia sobreproducción de cortisol suficiente para suprimir el eje HHS.

Se necesitan más estudios para evaluar si los pacientes con incidentaloma e hipersecreción subclínica de esteroides suprarrenales tienen efectos adversos a largo plazo, hasta que dispongamos de esta información debe realizarse en todos los pacientes medición basal de esteroides y prueba de supresión con dexametasona.

En pacientes en los que se indique la adrenalectomía deberían seguirse anualmente para evidenciar si hay aumento en la secreción de glucocorticoides.

Finalmente el último criterio que apoya la remoción del incidentaloma es el tamaño. Esto fue descrito por Copeland en 1984, quien notó que la mayoría de los carcinomas adrenocorticales medían más de 6cm. recomendando que las masas mayores de 6cm. deben ser removidas quirúrgicamente después de su evaluación.³

Beldegrun y colaboradores evaluaron 139 casos de carcinoma adrenocortical de 3 centros médicos encontrándose tumores en



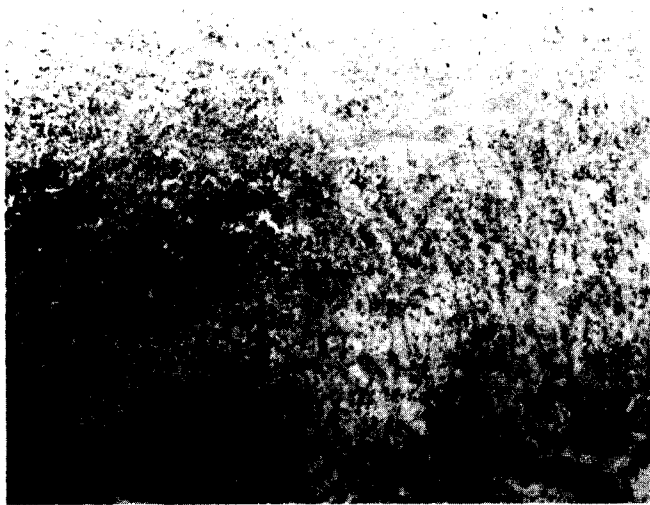
TAC de abdomen, donde se observa cercanía del hígado y quiste suprarrenal.



Urografía de eliminación. Desplazamiento renal derecho en sentido caudal, sin otra actuación morfológica del sistema excretorio.



Arteriografía renal, observese: Desplazamiento caudal riñón derecho y Ausencia vascularización accesoria al quiste del punto de partida renal



Glándula suprarrenal anexa al quiste.



Pared del quiste.



Glándula suprarrenal anexa al quiste, notese el aumento de la capa glomerular (10X).

un rango de 1 a 30cms. comparando el tamaño de estos tumores en la TAC con el espécimen de anatomía patológica observando que el tamaño real del tumor se subestima en un 20% si se aplicaba el criterio de Copeland de tamaño, algunos cánceres adrenocorticales y metastasis se excluían. Ellos recomiendan que el tamaño para remover un tumor suprarrenal no funcionante debe reducirse a 3.5cm. concordado en que lesiones más pequeñas deberían seguirse tomográficamente a los 2, 6 y 18 meses.^{3,10}

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ooi L.L., Sim Cs, Kee SG. Non Functioning Cyst of adrenal gland a case report. *Ann Acad Med Singapore*. 1990; 4: 545-7.
2. Harold N.R., Stephen L.S., Subtle glucocorticoid excess in patient with adrenal Incidentaloma. *Am J Med*. 1992; 92: 213-216.
3. Murray F.B., Rodney F.P. Management of the adrenal neoplasm. *Curr Probl Surg*. 1991; p. 663-731.
4. Glenn W.G., Edward M.D., Managment of the adrenal "Incidentaloma" *Surgery*. 1982; 92 (5): 886-74.
5. Vara C., Gómez A., Sanchez E., Garcia M., Salvi M.D. Adrenal Cyst a case report. *Acta Urol Belg*. 1991; 59 (3): 75-8.
6. Sroujeh A.S., Farah G.R., Haddad M. J., Abu-Khalaf M. M. Adrenal Cyst: Diagnosis and managment *Br J Urol*. 1990; 65 (6): 570-5.
7. Garrido R., Sanroma O., Garmendia L., Arocena L. Adrenal gland Hydatidosis *Arch Esp Urol*. 1990; 43 (3): 291-3.
8. Kevin E., Jon A., Surgical managment of hepatic hydatid disease *Mayo Clinec proc*. 1991; 66: 1193-7.
9. Mc Leod M.K., Thompsom N.W. Gross M.D., Bondeson A.G. Sub-clinical Cashing's Syndrome in patients with adrenal gland incidentaloma: Pitfalls in diagnosis and managment *Am sur*. 1990; 56: 398-403.
10. Mitnick J., Bosniak K. M., Megibow A. Functioning adrenal adenomas discovered incidentally on computed tomography. *Radiology*. 1983; 148 (2): 495-9.
11. Prinz R., Brook M., Churchill R., et al. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning, Is operation required?. 1982; 248 (6):701-4.

SÍNDROME DE MILLER FISHER PRESENTACION DE UN CASO CLÍNICO

Angelo Lanza y Angela Pasi M.*

RESUMEN

Presentamos el caso una paciente con síndrome de Miller Fisher, una entidad neurológica infrecuente considerada como una variante del síndrome de Guillain-Barre. El pronóstico aún sin terapéutica parece ser favorable. Se realiza una revisión bibliográfica haciendo particular énfasis en la ubicación de la lesión, métodos paraclínicos y tratamiento actual.

Palabras claves: Ataxia, Oftalmoplejía, Guillain-Barre, Polineuropatía, Enfermedad desmielinizante.

ABSTRACT

We present a case of a woman with Miller Fisher Syndrome, a rare neurological entity, that is considered a variant of Guillain-Barre Syndrome. The outlook even without treatment seems to be favourable. We do a bibliographical review specially about localization of the lesion, paraclinic methods and actual treatment.

Key word: Ataxia, Ophthalmoplegia, Guillain-Barre, Syndrome Polyneuropathy, Demyelinating diseases.

INTRODUCCION

La triada ataxia, arreflexia y oftalmoplejía fue descrita en 1956 por Miller Fisher¹ al reportar 3 casos con dichas características. Desde entonces, 223 reportes han sido publicados a nivel mundial.² En la literatura nacional se describen 2 casos de síndrome de Miller Fisher, en el año 1993.³ En el Estado Carabobo no ha sido reportado ninguno. Presentamos 1 caso ocurrido en el Hospital Distrital de Bejuma, donde durante el período comprendido entre 1989-1993 se presentaron 4 de polirradiculopatía aguda, de los cuales uno fue un síndrome de Miller Fisher, representando un 0,19% del total de hospitalizados en el servicio de medicina de nuestro Centro Asistencial.

MATERIALES Y METODOS

Se reporta un caso correspondiente al síndrome de Miller Fisher y revisión bibliográfica.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente femenina de 53 años de edad, hipertensa conocida desde hacen 7 años, en tratamiento regular desde hace 2 años con Diazide® (hidroclortiazida y triantereno), quien consulta el día 12-08-1993, por presentar mareo matutino y visión borrosa, durante el transcurso del día vómitos de contenido alimentario, concomitantemente cefálea frontal y diplopía. Al examen físico: paresia del 6° nervio craneal izquierdo, nistagmo rotatorio leve y pupila no reactiva a la luz en ojo izquierdo, parestesia en miembro superior izquierdo, oftalmoscopia normal. Durante esta primera semana presenta oftalmoplejía total bilateral no

* Internistas
Hospital Distrital de Bejuma, Estado Carabobo

dolorosa, ataxia, disminución de reflejos osteotendinosos (ROT), parestesia de dedo anular y meñique izquierdo, paciente discretamente somnolienta. En el curso de esa misma semana, reaparecen los ROT. En el transcurso de la 2ª semana aparece y mejora la respuesta pupilar a la luz; la ataxia mejora manifestándose únicamente al ser evaluada la paciente con la prueba de Romberg sensibilizado. A lo largo de la 3ª semana pupila normalmente reactiva a la luz. En la 4ª semana aparece discreto movimiento ocular lateral derecho e izquierdo y luego la mirada vertical. Durante la 5ª semana se normalizan los movimientos oculares. Para esta fecha aún persistía el Romberg sensibilizado, siendo los síntomas tipo parestésicos, los últimos en desaparecer en la 8ª semana, cuando el examen clínico de la paciente fue totalmente normal.

Los exámenes paraclínicos fueron:

El día 16-08-93 se realiza RM de cráneo: reportando cambios inflamatorios crónicos etmoido-nasales a predominio derecho, resto del estudio normal.

El día 19-08-93 se realiza PL: Líq. ligeramente turbio, pH 8, glucosa 60 mg/dl, proteínas totales 80 mg/dl, Pandy (+), Cloruro 120 m Eq/lit, Citoquímico: Hematíes 4-6 XC Citológico: 0% LDH 10 u/lit. BK (-), Blastosporas (-).

PL 25-08-93, Líq. ligeramente turbio. Pandy (-), Proteínas 94 mg%, glucosa 60 mg%, Cl⁻ 95 mEq/l. Citológico (-).

PL. 17-09-93: Pandy (-), glucosa 51 mg%, Prot. 55,5 mg%. Cl⁻: 114,1 mEq lit. Citológico (-).

Resto de paraclínicos sin alteraciones.

DISCUSION Y CONCLUSION

Desde que en 1916 G. Guillain, J.A. Barre y A. Strohl¹ describieron el síndrome neurológico caracterizado por polirradiculoneuritis, disociación albúmino-citológica en LRC y pronóstico favorable, en numerosos países se publicaron casos bajo el nombre de S-G-B u otros nombres;⁴ existiendo desde entonces diferencias de opiniones, sobre lo que constituía este síndrome, no debiéndose de confundir con polineuritis secundarias a otras causas.⁵ En 1956, Miller Fisher describe 3 casos de una enfermedad neurológica caracterizada principalmente por oftalmoplejía externa total, severa ataxia y pérdida de los reflejos osteotendinosos.² La causa de este síndrome fue oscura, hasta que en el tercero de los casos un gran ascenso de las proteínas del LCR en estado tardío de la enfermedad, indicó una relación próxima a la polineuropatía tipo Guillain-Barre. Para algunos

esta triada ya había sido descrita por J. Collier,⁶ en 1932, quien se refirió a los tipos epidémicos descritos por Holmes⁷ y Bradford-Bashford-Wilson⁸ y a una neuritis con oftalmoplejía externa. Más tarde se refirió a otras patologías, donde los músculos oculares se encontraban severamente afectados y los miembros medianamente, la oftalmoplejía fue de tipo nuclear afectando ambos ojos, aunque podía ser asimétrica, en el LCR los cambios no fueron definitivos. Posteriormente se encontraron 5 casos de oftalmoplejía bilateral irregular sin enfermedad generalizada. De todos estos casos no se encontraron reportes escritos, y en ellos la ataxia aparentemente no fue notada, por lo cual Fisher dudó de que Collier se refiriera al mismo tipo de casos. En 1939 Mastrangelo⁹ hace referencia a uno en el cual existía parálisis de la musculatura externa ocular, ptosis papebral, cefalea supraorbitaria, debilidad ocular, debilidad de miembros y cambios de la sensibilidad táctil, al estimular la córnea se produjo elevación de ambos ojos, los síntomas desaparecieron en pocos meses y el autor le atribuyó origen toxi-infeccioso y localización en el haz longitudinal posterior y comisura blanca posterior. Este paciente presentaba hábitos alcohólicos y tabáquicos.

La relación de este síndrome con la aparición en días anteriores de infecciones virales, especialmente del tracto respiratorio superior alto, fue descrita por Fisher¹ y se encuentra asociada en alto porcentaje de los casos en la literatura mundial.^{2,10,11,12,13,14,15,16} Actualmente se ha encontrado asociado a enfermedades infecciosas virales, tales como Epstein-Barr¹⁷ y a ECHO-7 en sistema nervioso central¹⁸ e incluso posterior a la aparición de enfermedad bacteriana tipo *Coxiella burnetii*¹⁹ y en pacientes portadores de LES,²⁰ Chagas²¹ y SIDA.²²

Otro hallazgo importante en la última década es la participación del sistema inmunológico en la patología. Así se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la enfermedad y el antígeno HLA-B39²³ evidenciándose con ELISA, anticuerpos contra gangliósidos GM1, GD1a, GD1b, GD2, GT1b y GQ1b. Los títulos altos de anticuerpos Anti-GQ1b de tipo IgG disminuyeron durante el curso de la enfermedad. Por otra parte, en los pacientes con anticuerpos anti-GQ1b la ataxia fue más severa que en los pacientes con dichos anticuerpos negativos.²⁴ Se ha encontrado también una sensibilidad inmune²⁵ en la recurrencia del síndrome, demostrado por un aumento de la relación CD4/CD8 y de IgE, comportamiento éste similar al síndrome de Guillain-Barre.

En los años posteriores a la publicación que hiciera Miller Fisher del síndrome que lleva su nombre, han aparecido numerosas descripciones de casos con similares características, y en resumen, podemos decir que la arreflexia se presentó en un altísimo porcentaje de ellos, siendo la ataxia o la diplopia el primer síntoma en aparecer en un gran número de esa casuística. Los

nervios craneales, aparte del oculomotor, estuvieron involucrados en más de la mitad de los casos, afectándose principalmente, en orden de frecuencia el VII, IX, X y XII. La tetraparesia ocurrió también, en más de la mitad. La remisión total de la clínica se presentó en un período, que en general no fue superior a 10 semanas, encontrándose síntomas residuales en algunos y en muy pocos la recidiva de la enfermedad.

Desde el momento en que se relacionara a través de la disociación albúmino-citológica con el sistema de Guillain-Barre se ha tratado de dar interpretación a las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Fisher¹ vinculó la oftalmoplejía con lesión periférica de los nervios, aún quedando la duda de cómo explicar las lesiones pupilares que presentaban algunos de sus pacientes, elemento éste que hizo dudar que las lesiones se encontraron únicamente a nivel periférico. La ataxia de tipo cerebelosa fue explicada como una posible lesión central y la arreflexia por compromiso selectivo, especialmente de las neuronas sensoriales, produciendo alteración de los mecanismos reflejos. Desde entonces, la discusión se centra en la ubicación de la lesión, más aún en la actualidad, cuando existen evidencias de alteración a nivel central, ya que durante el curso de la enfermedad se ha encontrado encefalitis²⁶ y lesiones específicas a nivel de núcleos cerebrales como en el de Edinger-Westphal²⁷ o del núcleo del III nervio craneal.²⁸ También a través de paraclínicos como TAC y Rmn²⁸⁻³³ se han encontrado pequeñas alteraciones tales como ruptura focal de la barrera hemato-encefálica por TAC³⁴ o un aumento de la densidad en secuencias T2 a nivel del 4º ventrículo.³¹ Los estudios electrofisiológicos también han sido utilizados para esclarecer la ubicación de la lesión, sugiriendo los resultados que la arreflexia es debida a una desincronización de los impulsos o a un bloqueo parcial de conducción de G1a en la fibra nerviosa,³⁵ siendo la electrofisiología el único test que mostró disfunción significativa del tronco cerebral.³⁶ Para otros, la discusión apunta hacia los recientes descubrimientos de inmunopatología de la polineuropatía inflamatoria³⁷ por lo tanto, la afectación es tanto central como periférica. Ha sido también planteada su asociación con la hipofosfatemia.³⁸ Este no es el único reporte de alteraciones de electrolitos, pues en el transcurso de hemodiálisis se ha presentado el síndrome, sugiriéndose la causa por el desajuste de la permeabilidad del sodio y/o la isquemia del nervio, demostrándose únicamente lesiones periféricas cuando se asocia a hemodiálisis.³⁹

El diagnóstico diferencial debe hacerse con enfermedades vasculares tipo hemorragia o isquemia del tronco cerebral. Al respecto, es muy difícil que éstas produzcan oftalmoplejía y ataxia sin daño en la formación reticular activante y profunda alteración del estado de conciencia. La trombosis de la arteria basilar causa parálisis ocular, pero el tracto motor y sensitivo están también afectados. En lesiones de tipo isquémicas los

síntomas son intermitentes. La encefalopatía de Wernick, así como tumores de base de cráneo y las polineuritis agudas idiopáticas deben tomarse como diagnóstico diferencial orientando en estos casos, los trastornos demenciales.

El diagnóstico continúa siendo clínico, y por el estudio de LCR, aunque actualmente los anticuerpos anti-GQ1b pudieran ser marcadores de la enfermedad.⁴⁰

Ha sido discutido también el tratamiento, usando plasmaféresis en etapa temprana de la enfermedad, terapia que ha modificado en algunos casos su evolución.⁴¹ Los corticosteroides también se han usado, posiblemente por el poder antiinflamatorio y/o por la acción de inmunosupresión⁴² también con valor dudoso. La combinación de ambas terapias se ha propuesto, obteniéndose buenos resultados.⁴³

En el caso por nosotros presentado no fue posible encontrar la asociación con enfermedad viral anterior, aún, con la evolución característica del síndrome de Miller fisher se tuvo presente el diagnóstico diferencial con enfermedad vascular del tallo encefálico. La disociación albúmino-citológica estuvo presente. Nuestro paciente no recibió tratamiento alguno y la evolución y tiempo de recuperación de los síntomas y signos mostraron similar comportamiento que los casos donde se usó esteroides y/o plasmaféresis. Hasta no conocer en profundidad la etiología y patogenia, mantendremos la interrogante de cuán beneficiosas puedan ser las terapéuticas actuales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia an areflexia). *N. Engl. J. Med* 1956; 225: 57-65.
2. Berlit P, Rakicky J. The Miller Fisher Syndrome. Review of the literature. *J. Clin Neuro Ophthalmol (United States)* 1992; 12 (1): 57-63.
3. Lucani M, Castellanos J, Ponce Ducharne P, Roetter Lucani C. Síndrome de Oftalmoplejía, ataxia arreflexia (Miller Fisher). *Rev. Oftalmol, Venez.* 1983; 41/4: 339-48.
4. Guillain G. Radiculoneuritis with Accelular Albuminosis of the Cerebrospinal Fluid. *Arch Neurol Psychiat.* 1936; 36: 975.
5. Leneman F. The Guillain-Barre Syndrome. Definition Etiology an Review of 1100 cases. *Arch Inter Med* 1966; 118.
6. Collier J. Peripheral neuritis. *Morison Lectures.* Edirburgh M.J. 39-601,1932; pp 672-79.
7. Holmes G. Acute Febrile Neuritis. *Brit Med J.* 1917; 2: 37.
8. Bradford JR, Bashford EF, Wilson JA. Acute Infective Polyneuritis. *Quart J. Med.* 1918; 12: 88.

9. Mastrangelo G. Oftalmoplegia esterna, compleja totale, con conservazione del movimento riflesso di innalzamento allo stimolo corneale. *Riv. Oto - Neuro - Oftal.* 1939; 16: 311-325.
10. Ropper A. Unusual Clinical Variants and Signs in Guillain-Barre Syndrome. *Arch. Neurol* 1986; 43: 1150-52.
11. Marchiori P, Scaff M, Callegaro D, Assis J. Síndrome de Miller Fisher: Relato de un caso. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1982; 40 (3): 268-71.
12. Resende LA, Battistuta RJ, Sato T, Bortoli NA. Síndrome de Miller Fisher, Relato de un caso. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1984; 42 (2): 171-4.
13. Freitas Gomes de, Nevares de M. Síndrome de Guillain-Barre: estudio dinuco de pacientes inter Hospital Univert. Rio Antonio Pedro 1972-86. *Rev. Bras. Neurol.* 1987; 23 (3): 75-81.
14. Schiemann Delgado J, Zurek R, Vallejo ME. Síndrome de Guillain-Barre, *Neurol Colomb.* 1980; 4 (2): 469-76.
15. Yip PK, Tscu SY, Chen RC. The Syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia (Fisher's Syndrome) Clinical analysis of 9 cases. Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, ROC Chung Hua I Hsueh Tsa Hih 1991; 47 (2): 126-32.
16. Cebrosos GM, Torres MJ, Simon de las Heras R, Mateos BF, Sánchez DJ. Síndrome de Guillain Barre. Quince casos pediátricos. *An Esp. Pediatr.* 1990; 33 (2): 120-3.
17. Yshikawa H; Wakakura M. Yshikawa S. Enhanced ptosis in Fisher's syndrome after Epstein-Barr virus infection. *J. Clin Neuro Ophthalmol.* 1990; 10 (3): 197-200.
18. Sieradzian K, Kamnska A. Miller Fisher Syndrome during ECHO-7 Neuro-infection. A case history. *Neurol Neurochir Pol (Poland).* 1990; 24 (5-6): 347-50.
19. Díaz OA, Maeztu C, Muñoz JA; Reigadas R, Rodríguez T, Valdes M. Miller Fisher Syndrome associated with Q Lever. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 53 (7): 615-6.
20. Hess DC, Award E, Posas II, Sethi KD, Adams RJ. Miller Fisher syndrome in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1990; 17 (11): 1520-2.
21. Fortes RJ. Polineuropatía aguda atípica na vigencia de doenca de Chagas cronica. Registro de un caso. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1984; 42 (1): 77-81.
22. Sillevs SP, Portegies P. Fisher's syndrome associated with human immunodeficiency virus infection. *Clin Neurol Neurosurg* 1990; 92 (4): 353-5.
23. Yuki N, Sato S, Tsuju S, Ogawa K, Miyatake T. Human leukocyte antigens in Fisher's syndrome. *Ann Neurol (United States)* 1993; 33 (6): 655-7.
24. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Ohsawa T, Miyatake T. Frequent presence of anti-GQ1b antibody in Fisher's syndrome. *Neurology (United States)* 1993; 43 (2): 414-7.
25. Uchihara T, Jkeda M, Tsukagoshi H. Recurrent Fisher's syndrome with immunological abnormalities an replicated laterality. *Eur Neurol* 1991; 31 (4): 270-2.
26. Petty RK, Duncan R, Jamal GA, Hadley D., Kennedy PG. Brainten encephalitis and the Miller Fisher syndrome. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56 (2): 201-3.
27. Jgarashi Y, Takeda M, Maekawa H, Ohguro H, Ohyachi H, Ogasawara K. Fisher's Syndrome without total ophthalmoplegia. *Ophthalmologica. (Switzerland)* 1992; 205 (3): 163-7.
28. Hatanaka T, Higashino H, Yasuhara A, Kobayashi Y. Miller Fisher syndrome: etiological significance of serial blink reflexers an MRI study *Electromyogr. Clin Neurophysiol. (Belgium)* 1992; 32 (6): 317-9.
29. Camarda R, Cammalleri R, Rainondo D, Bickerstaff brainstem encephalitis. A case report *Ital J. Neurol Sci (Italy)* 1992; 13 (2): 165-8.
30. Taphoorn MJ, Uitdehaag BM, Lanting P. A brainstem lesion in the Miller Fisher syndrome demonstrated by CT an MRI. *J. Neurol.* 1991; 238 (4): 243.
31. Giroud M, Mousson C, Chalopin JM, Fifle G, Dumas R. Miller Fisher syndrome an pontine abnormalities on MRI. A case report *J. Neurol.* 1990; 237 (8): 489-90.
32. Dimitrijevic J, Dziklo K, Dedic J. The Miller Fisher syndrome (clinical report. *Neurology* 1990; 39 (1): 49-55.
33. Camargo SG, Papais-Avarenga RM. Miller Fisher syndrome: A report of 4 cases and review of the nosologio position. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1989; 47 (3): 359-64.
34. Barontoni F, Di Lollo S, Maurri S, Lambruschini P. Localization of the pathological process in Miller Fisher syndrome. *Ital J. Neurol Sci (Italy)* 1992; 13 (3): 221-5.
35. Mitsudome A, Ogata H, Ohfu M, Irie K, Hirana H. Electrophysiological study of four patients with Fisher syndrome: A mechanism of areflexia. *Brain Dev. (Japan)* 1992; 14 (4): 235-8.
36. Sartucci F, Tognoni G, Rossi /B, Manetti M, Giraldo C. Clinical an electrophysiological findings in two cases of Miller Fisher syndrome. *Ital y Neurol Sci.* 1990; 11 (4): 387-90.
37. Burband P, Neua JP, Agha C, Rosolacci T, Gil R. Laterecurrence of Miller-Fisher syndrome Physiopathogenic reflection about a case. *Rev. Med. Interna* 1991; 12 (3): 215-218.
38. Valena Marco Ot vio Saraiva, Benicio Gildo; Mesquita Jes Dam; Acoforado, Jeda Ludmer. Hipofcofatemia e Síndrome de Miller Fisher. *Neurobiología* 1987; 50 (1): 57-62.
39. Galassi G, Cappelli G, Trevisan C. Acute Fisher's syndrome during the course of chronic uremias is the hemodialysis implicated in onset an relapses? *Eur Neurol* 1990; 30 (2): 84-6.
40. Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller-Fisher Syndrome. *Ann Neurol (United States)* 1992; 31 (6): 677-9.
41. Appiotti A, Scarzella G, Trebini F, Buonocore. A case of Miller Fisher Syndrome: atypical findings an Therapeutic considerations *Italy Neurol Sci (Italy).* 1992; 13 (4): 365-7.
42. Scappetta C, Fontana M, Quadrini R, La Cesa I, Di Lello R, Peppe A, Tolli V, Casali C. Miller Fisher Syndrome: Review of the Literature and presentation of 2 cases. *Riv. Neurol (Italy).* 1991; 61 (4): 137-44.
43. Trebini F, Appiotti A, Scarzella G. Miller Fisher's Syndrome Clinical an experimental contribution *Minerva Med (Italy)* 1991; 82 (7-8): 501-5.