

INFORME DE LA JUNTA DIRECTIVA NACIONAL SOBRE EL PRIMER CONSEJO NACIONAL DE MEDICINA INTERNA

El 28 de Enero de 1995 se celebró "El Consejo Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna", fecha que tiene trascendencia histórica por ser el primero que se realiza en los treinta y nueve años de existencia de la S.V.M.I. La Convocatoria estatutaria comprendió a la Junta Directiva Nacional, los Presidentes de Capítulos y los Ex-presidentes de la S.V.M.I. La asistencia al evento fue bastante importante y a la vez muy significativa si tomamos en cuenta la presencia de los Colegas Internistas, Herman Wuani, Alberto Leamus, Israel Monte de Oca, Eddie Kaswan, Eva Essensfeld de Sekler, Marcos L. Troccoli y Luis López Gómez (estos dos últimos miembros de la actual Junta Directiva Nacional) quienes liderizaron la S.V.M.I. en los bienios precedentes y dieron lo mejor de sí para colocarla al nivel de prestigio indiscutible que hoy ocupa. Se excusaron los Drs. Cecilio Terife, Alberto Aagaard y Carlos Moros Gherzi. Los Presidentes de Capítulo abandonaron sus distintas regiones para hacer acto de presencia en este primer Consejo Nacional. Así pudimos disfrutar de la compañía de los Colegas Internistas: Dra. Alicia Navarro de Medina por Anzoátegui; Dr. Rómulo Méndez, Capítulo Bolivarense; Dr. Nadin Haddad, Capítulo de Carabobo; Dra. Onoria Reyes de Cariel por el Capítulo Falconiano; Dr. Vanel Machuca por el Capítulo Larense; Dr. Ovidio Rojas por el Capítulo Merideño; Dr. Enrique Barreto por el Capítulo Sucrense; Dr. Antonio Vicente Ramírez por el Capítulo Tachirense y Dr. César Cuadra, Presidente del Comité Organizador del IX Congreso de Medicina Interna y representando además el Capítulo Zuliano. Se unieron a la Junta Direc-

tiva Nacional, presidida por el Dr. Rito Prado Pérez y con la presencia de los Colegas Ramón Castro Alvarez, Vicepresidente; Dr. Gonzalo Pérez Delgado, Secretario de Actas; Dr. Marcos L. Troccoli H, Tesorero; y los Vocales Dr. Rafael Anselmi y otros ya mencionados.

Se dio inicio a la misma con un Informe del Presidente de la Junta Directiva Dr. Rito Prado Pérez y un Informe de Tesorería del Dr. Marcos L. Troccoli. Se procedió a continuación a designar los Miembros Honorarios de la S.V.M.I., recayendo en los nombres ilustres de Jacinto Convit, José O'Daly y Enrique Pimentel Malaussena. De seguidas se procedió a nombrar la Comisión Electoral para el período 1996-1998, la cual quedó integrada por el Dr. Carlos Oberto, Dr. Dimas Hernández, Dr. Aquiles Salas, Dra. Trina Navas, Dra. Thais Ojeda y Dr. Miguel Angel Gianonni.

Posteriormente y ya como parte central se procedió a la presentación del Programa Preliminar del IX Congreso de Medicina Interna, la cual fue realizada por el Dr. César Cuadra, quien realizó una amplia exposición sobre todos los aspectos del Congreso y el programa Científico preliminar.

Sin duda alguna el I Consejo Nacional fue un feliz evento que esperamos tenga la continuidad en años venideros, para que la S.V.M.I. se llene de la sabiduría de estos altos representantes de la especialidad en escala nacional.

LAS PUBLICACIONES MÉDICAS PERIÓDICAS

Luis Martínez Iturriza*

RESUMEN

Son aquellas que aparecen con intervalos regulares. Evolución histórica desde la primera publicación formal: Erbauliche Monath Unterredungen en 1663, Alemania. La importancia para nosotros del Index Medicus y de la Base de Datos LILACS, existentes sólo en la tercera parte de nuestras 102 bibliotecas médicas. 1.215 títulos disponibles de publicaciones científicas periódicas, incluyendo 72 venezolanas indizadas. Destacada labor de ASEREME al incorporarse a las normas de Vancouver y servir como agente multiplicador durante dieciocho años de labores.

Palabras clave: Publicaciones - Periódicas - Revistas - Boletines.

I. INTRODUCCION

Son aquellas que aparecen con intervalos regulares. La definición comprende: revistas y boletines; las primeras son estrictamente formales, sinónimos de cuadernos o conjuntos de cuatro pliegos de papel (piezas de 96 cm por 66 cm) contenidos uno dentro de otro,¹ lo que es igual a treinta y dos páginas tamaño carta (tipo A4 de 216 mm por 279 mm),² debidamente registradas en el Departamento de Depósito Legal (Biblioteca Nacional)³ y con su correspondiente ISSN (International Standard Serial Number), que deben aparecer en la portada de todos los números. La portada debe ser sobria, sin más de tres colores; debemos anotar claramente el año, el volumen que será sucesivo (por lo menos uno por año) y el

número, que formará el volumen (jamás sucesivo, como la Gaceta Oficial de la República de Venezuela que lleva decenas de miles de números). Si se usan símbolos por favor consulten los textos especializados y eviten la vergüenza de usar un escudo propio para la iglesia, en el gremio de los abogados (elipsoidal) o un escudo polaco en una facultad o como las damas medievales en el querido Hospital Central FF.AA. o inclasificable como el de la Federación Médica Venezolana.

El contenido de las revistas también ha sido regularizado: trabajos originales, experiencias personales, casos clínicos, editoriales, comunicaciones breves y trabajos de revisión o actualizaciones, únicamente requeridas por el comité de redacción de una publicación.

Los boletines en cambio, son publicaciones informales en cuanto al continente y al contenido, porque son organismos de divulgación e información más que de nuevos conocimientos y sucede con inusitada frecuencia que muchos boletines tienen el nombre de revistas o viceversa. El intervalo que separa un número de otro varía por múltiples factores: necesidad de la información, disponibilidad de material publicable (índice de potencialidad), recursos financieros (índice de factibilidad), competencia profesional de todo el personal dedicado a la publicación: editor, árbitros, corrector de pruebas, relator científico, diseñador gráfico, impresores, secretarios, mensajeros y todo el equipo de impresión que va: de un procesador de palabras totalmente automático que traduce a cualquier idioma, señala los errores con las correcciones más pertinentes y nos permite hasta cambiar al estilo de nuestro escritor favorito, en poquísimos minutos; hasta el sistema casi como el que usó D. Johannes Gensfleisch mejor conocido como Johannes de Gutenberg, inventor de la imprenta (1297-1468),⁴ en cuyo caso de acuerdo con un

* Médico Internista. Miembro Asesor de ASEREME

diagrama de procedimientos publicados en *Salus Militiae* (1986) lleva algo más de cuatro meses desde la recepción de trabajo hasta la entrega de los ejemplares para su distribución; por supuesto sin contar con los imprevistos que ocurren de vez en siempre.

II. ALGUNAS FECHAS NOTABLES RELACIONADAS CON LA PUBLICACION DE ARTICULOS CIENTIFICOS

1. Año 105. Los chinos inventaron el papel y en el Siglo VI construyeron una imprenta rudimentaria de tipo fijo.⁵
2. Años 1221-84. El Rey Alfonso X "El sabio" decretó el romance de Castilla como lengua oficial para los escritos reales, reemplazando al Latín. Este sabio rey, reunió a los hombres más famosos de su reino, con el fin de actualizar los conocimientos de la época, sentando un precedente de lo que sería para el mundo, la monumental Enciclopedia Francesa. La Edad Antigua había sido iluminada con los cuatrocientos volúmenes de Aristóteles sobre ciento cuarenta y seis títulos.⁶
3. Año 1455 D. Johannes de Gutenberg inventó la imprenta con letras móviles fundidas y publicó la Biblia de San Gerónimo de cuarenta y dos líneas, en un total de ciento ochenta ejemplares, de los cuales se han rescatado 49.⁴
4. 1492 D. Elio Antonio de Nebrija escribió la primera Gramática de la Lengua Castellana: téngase muy en cuenta como dice en las instrucciones para los autores el Boletín de la Oficina Panamericana de Salud "debemos escribir en nuestro idioma materno".
5. 1590 D. Pascal Le Coq elaboró el primer índice de publicaciones científicas (primera publicación periódica de referencia).⁷
6. 1637 D. Johannes Antonides van der Linder realizó un magnífico índice bibliográfico de las publicaciones médicas.⁷
7. 1663 D. Johan Rist publicó la primera revista científica en Alemania: *Erbauliche Monath Unterredungen* (Reuniones científicas mensuales).⁵
8. 1665 D. Daniel de Salo publicó en Francia: *Journals des Savants* (Revista de los sabios).⁵
9. 1665. The Royal Academy of Sciences (Inglaterra), publicó *Philosophical Transaction*.⁵
10. 1668 D. Francesco Nassari (Italia): *Giornale di Letterate*.⁵
11. 1678-85 D. Martín Lipen, realizó una publicación periódica de referencia: por índices de autores por y por materias.⁷
12. 1681 D. Cornelius A. Benghen, primer índice de revistas.
13. 1747. Dr. Albrecht von Haller, eminente médico y sabio suizo es el verdadero organizador de las publicaciones periódicas de referencias o índices de las publicaciones periódicas de trabajos científicos especializados.⁷
14. 1751. Dr. Denis Diderot y Dr. Jean Baptiste Le Ronde d'Alembert, publicaron la monumental Enciclopedia Francesa o Diccionario razonado de ciencias, artes y oficios. La pléyade de hombres sabios que contribuyeron a esa obra de alcances insospechados, cambió el curso de la historia, en lo científico, social, económico, político y religioso, hasta tal punto que Francia corazón del mundo desde el Imperio de Carlomagno hasta la derrota de Waterloo, ha cedido a otros su posición hegemónica que muy difícilmente volverá a tener, pero dando paso a una nueva era, la Edad Contemporánea.
15. 1768 D. Macpharquar, editó la Enciclopedia Británica, la más completa de nuestros días; no debe faltar en ninguna biblioteca general de categoría.
16. 1812. The New England Journal of Medicine and Surgery; actualmente sus editores Arnold S, Relman y Marcia Angell dan las normas para las publicaciones provenientes de Norte y Centroamérica.^{2,8}
17. 1823. The Lancet (Inglaterra) - Editor actual Robin Fox.⁸
18. 1832. The British Medical Journal (Brit Med J), editado hasta el año 1994 por el Dr. Stephen Lock quien hace llegar a todo el resto del mundo las normas sobre la publicación de artículos científicos, emanados del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, creado en 1978.^{2,8}
19. 1847 D. Andrés Bello López, Patriarca de las Letras y de la Literatura Venezolana nos legó su magistral Gramática de la Lengua Castellana.⁹
20. 1848. *Annals de Medicina Interna* (Francia).⁸
1848. The Journal of the American Medical Association (JAMA). Editor George D. Lundberg.⁸
21. 1864. La Gaceta Médica de México, es la revista latinoamericana más antigua.⁸

22. 1865. Index Medicus, fundado por el Dr. John Shaw Billings por orden del Presidente de los Estados Unidos de Norteamérica D. Andrew Johnson. En la actualidad la editora es la Dra. Louis Ann Colaiani; está disponible en su forma mensual o acumulada (2.784 publicaciones periódicas), en discos compactos, o abreviado (abridge) con 100 publicaciones incluidas. No puede faltar en ninguna biblioteca médica, pero sólo se encuentra en 34 de nuestras 104 bibliotecas médicas.¹⁰
 23. 1872. Revista Médica de Chile. Ed. Dr. Alejandro Goic; la 2ª más antigua del mundo latinoamericano.⁸
 24. 1875. Deutsche Medicinische Wochenschrift. Editor actual Dr. George Theime Verlaq.
 25. 1893. La Gaceta Médica de Caracas, la decana de nuestras revistas científicas; tercera en antigüedad de la América Latina, fundada el 13 de marzo por el eminente maestro Dr. Luis Razetti Martínez. El primer número fue publicado el 15 de abril del mismo año de 1893. Editor Dr. Oscar Agüero. La Nouvelle Presse Médicale de Francia es contemporánea de nuestra Gaceta Médica de Caracas,
 26. 1908. Archivos of Internal Medicine (Arch Intern Med).⁸
 27. 1961. Medicals Clinics of North America (Med Clin N A) Editor actual Dr. Nasin Chohan.⁸
 28. 1922. Annals of Internal Medicine (Ann Intern Med) (EE.UU.) Editores Robert Fletcher y Suzanne Fletcher.⁸
 29. 1932. The Ulrich's Periodical International Directory. Editora actual Dra. Judith Salk. Contenido 126.000 publicaciones periódicas de aparición regular e irregular, clasificadas por materias, por especialidades, por ISSN y por números Dewey. Consta de tres tomos y se publica anualmente.⁸
 30. El 4 de noviembre de 1985 fue creada la UNESCO, Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Único organismo que establecía las normas para la publicación de artículos médicos válidos, hasta la creación del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas en 1978. (Vancouver, Canadá).¹¹
 31. 1946. The American Journal of Medicina (Am J Med). Editor Arthur J. Antenucci.⁸
 32. 1947. Excerpta Médica. Editor J.B. Sijlsma (Holanda). Publicación periódica de referencia, semanal de 42 áreas biomédicas con tabla de contenido, resúmenes, índice de autores e índices de materia.^{8,12}
 33. 1958. Current Contents: Director Eugene Garfield. Editor Beverly Bartolomeo (EE.UU.). Lista de publicaciones indicadas 1.250; 262.000 artículos anuales. Aparición semanal.^{8,13}
 34. 1969. Science Citation Index (S.C.I.), Director Eugene Garfield (EE.UU.). Publicación mensual de referencias biomédicas. Lista de publicaciones indicadas: 3.322. Establece que los trabajos de revisión o actualización deben tener por lo menos 100 referencias bibliográficas y los títulos de las referencias no deben tener más de 20 palabras.^{8,14}
 35. 1978. Vancouver, Canadá: Fue creado el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. El Dr. Edward Huth editor de Annals of Internal Medicine fue nombrado para gerenciar las publicaciones de Norte y Centroamérica y el Dr. Stephen Lock, editor de British Medical Journal, para el resto del mundo.²
1978. Caracas, Venezuela. Fundación de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME).⁵
36. 1979. Indices Médico Latinoamericano. Sao Paulo, Brasil, actualmente reemplazado por la base de datos LILACS. Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud, que aparece anualmente en discos compactos. Contenido: índice de materias, índice de autores, resúmenes hasta 200 palabras; en portugués, castellano e inglés. Lista de revistas indizadas: 420, entre las que figuran 72 venezolanas.

III. ASEREME

Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas: Es una asociación civil sin fines de lucro fundada el 1º de julio del año 1977 por iniciativa del Dr. Tulio Arends, con el fin de gerenciar todo lo relacionado con las publicaciones biomédicas venezolanas y hacer que éstas sean cualitativa y cuantitativamente concordantes con el desarrollo científico nacional y lleguen a considerarse como un índice adecuado y honroso en las publicaciones periódicas internacionales de referencia (índices internacionales).

El término editor es sinónimo de director, pero es mucho más amplio porque al asimilarlo al de gerente, implica: dirigir, planificar, coordinar, supervisar, controlar, ejecutar y evaluar todo lo relacionado con la publicación que representa.

Esta asociación ha sido un ejemplo de productividad, eficiencia y eficacia no solamente en nuestro campo biomédico, sino que se ha extendido a otras cátedras y facultades; en otros países como Brasil y México ha sido imitada.¹⁷ En la actualidad recibe el apoyo invaluable de la Universidad Central de Venezuela, la Biblioteca del Instituto de Medicina Experimental Dr. Humberto García Arocha; el Sistema Nacional de Información y Documentación Biomédica (SINADIB), el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT) y la Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia (ASOVAC).

El trabajo efectivo, silencioso y perseverante de la asociación ha sido la escuela nacional de formación de editores, lo que constituye un equipo incomparable de personas adiestradas de una manera desinteresada, capaces de colaborar como elemento multiplicador donde y cuando lo exijan las necesidades del país.¹⁵

IV. EL ESTILO DE VANCOUVER

En enero del año 1978 se reunió en Vancouver el grupo más granado de editores médicos, con el fin de acabar de una vez por todas con la anarquía existente en las publicaciones científicas, a pesar de los esfuerzos y las normas emanadas de la UNESCO. Como ejemplo, basta con señalar que existían 2.632 formas de reportar las referencias bibliográficas, cifra que parece matemáticamente imposible, pero fue realmente histórica y pudo reducirse a la más mínima expresión de 35 modalidades, que nos permiten anotar en una forma precisa e inequívoca desde una referencia de una publicación periódica científica, hasta una cita de la Biblia o un periódico (diario).

En la medida que nos incorporemos, como estamos obligados a hacerlo, a las normas emanadas de la Comisión Internacional de Editores de Revistas Médicas, nuestros trabajos científicos serán válidos e inobjetables, y no existirá ninguna excusa para que sean rechazados internacionalmente. Cito textualmente a Leonard Karel, quien escribió para el Centenario del Index Medicus "los trabajos científicos del hemisferio oriental y del hemisferio sur no nos interesan porque son copias de los artículos del habla inglesa o son casos clínicos aislados o experiencias antiguas" (Sic).⁷

V. PUBLICACIONES PERIODICAS MAS SOLICITADAS EN 16 BIBLIOTECAS MEDICAS VENEZOLANAS¹⁸

Número de solicitudes:	11.406
Diferentes publicaciones requeridas:	71
Tiempo de observación:	30 días
Número de títulos disponibles:	1.215

1. Index Medicus	1.589
2. J Am Med Assoc	918
3. New Eng J Med	845
4. Lancet	845
5. Cancer	790
6. Am J. Med	661
7. Brit Med J	661
8. Surg Gym & Obst	607
9. Ann Inter Med	540
10. Pediatrics	350
11. Med Clin North Am	273
12. Diabetes	218
13. Ped Clin North Am	202
14. J Pediat	201
15. Ind Med Latinoam	194
16. Am J Trop Med E Hyg	153
17. Surg Clin North Am	147
18. Obst & Gym	131
19. Postgrad Med	66
20. Tropical Dis Bull	57

Agradecimiento

A los señores Omaira Nahmens Trujillo y Alexander Mendoza Rodríguez, por el excelente trabajo de secretaría,

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. XIX Ed. Madrid 1970: 1424 pp.
2. International Steering Committee of Medical Editors. Brit Med J 1978; 1: 1334-6.
3. Depósito Legal. Gac. Of Rep Venezuela 1979; 106 (Jul 27).
4. Klausmeier A, Johannes Gutenberg in Gook R. Hombres que cambiaron el mundo. Ed. Esp. Arc. Lect. Gris Impr. SARL Portugal: 58-63.
5. History of publishing in Enciclopedia Britanica XV Ed. Chicago 1984; 15: 221-57
6. Diccionario Enciclopédico Quillet. Ed. Argentina A. Quillet S.A. Buenos Aires. 1968; 8 tomos.
7. Karel L. Selection of Journals for Index Medicus. Bull Med Lib Assoc 1967; 55: 259-78.
8. Ulrich's International Periodicals Directory XXXI Ed. R.R. Bowker Co. New Jersey 1992-3; III Vol.
9. Bello L, A. Gramática de la Lengua Castellana. Ed. Anaconda. Buenos Aires. 1945: 366 pp.
10. Index Medicus. National Library of Medicine. Bethesda Maryland 1995.
11. ONU. Almanaque Mundial. XII Ed. América SA Miami 1993: 102-5.
12. Excerpta Médica. Amsterdam. The Netherlands. 1994.
13. Current Contents. Institute for Scientific Information. Philadelphia Pennsylvania. 1994.
14. Science Citation Index. Institute for Scientific Information. Philadelphia Pennsylvania. 1991.
15. Martínez II, L. Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas. (ASEREME). Organización, normas y procedimientos. Salus Militiae 1986; 11: 1-7.
16. Base de Datos. LILACS/CD-ROM (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). Of. BRM-PEML-698/93 BIREME.
17. II Encuentro de Editores de Revistas Científicas. R. Esc Bibliotecom UFMG B Horizonte. 1986; 15: 107-11.
18. Martínez I, L. Las publicaciones científicas más solicitadas en las bibliotecas médicas venezolanas. Salus Militiae 1988; 14: 5-7.

EL INTERNISTA DEL AÑO 2000

Luis E López Gómez*

Para hacer una proyección de cuáles serán las características del Internista del año 2000, es necesario hacer un recuento de como ha sido la evolución histórica de la especialidad y en base a ello, hacer el análisis de lo que se espera para el comienzo del Siglo XXI. Indudablemente ha habido grandes cambios en el mundo con el decaer de ciertas ideologías, la reafirmación de otras y el surgimiento de un nuevo orden de ideas. La Medicina y en particular la Medicina Interna no puede abstraerse de dichos cambios y debe adaptarse a los mismos; debe evolucionar a la velocidad vertiginosa de esas situaciones socioeconómicas cambiantes y para ello, es necesario un constante análisis de sus metas y procedimientos. De lo que se trata es de que no podemos hacer proyecciones sino a partir de una base general, debemos planificar pero teniendo en cuenta que en el futuro quizás sea necesario hacer cambios en el rumbo de dichos planes, para adecuarlos a la realidad del momento. Eso no es algo extraño, pues lo largo de los años se han presentado circunstancias que han inducido cambios, quizás no tan violentos, pero han estado allí y se han logrado adecuar a ellos. Hagamos entonces un breve recuento de los momentos más importantes de esa evolución en el mundo y en nuestro país hasta el momento actual.

El término o la denominación de **Medicina Interna** aparentemente tiene su origen en Alemania, alrededor de 1880 cuando se define a un campo de la práctica médica, en la cual los conceptos estaban basados en el reciente entendimiento de la fisiología, bioquímica, bacteriología y patología y que no utilizaba métodos quirúrgicos en el tratamiento; ese campo así definido, se denominó "**Innere Medizin**".¹ Para esa época, Norteamérica seguía las directrices de Europa y en particular de Alemania en el desarrollo de su medicina y es por ello, que éste término se extendió rápidamente en este lado del Atlántico y se transformó

en **Internal Medicine**. Sigue la evolución y en el año 1886 se inician las reuniones de **The Association of American Physicians**, primer intento de hacer una Sociedad de la Especialidad. En 1892 aparece la primera edición del texto clásico **Principios y Práctica de la Medicina** de William Osler y el mismo Osler en 1897 dicta una conferencia titulada **Medicina Interna como Vocación**, cuyo solo título define ya a la Medicina Interna como un campo específico de la medicina de la época.

Otros eventos importantes se suceden y es así como en 1905, Richard Cabot en el **Massachusetts General Hospital** lleva a cabo la primera reunión **Anatomo-Clínica**, esencia de la especialidad en su análisis crítico y ejercicio de trabajo. Ya para 1908 aparece la primera revista médica formal en este lado del Atlántico, la conocida **Archives of Internal Medicine**. Esto marcó la consolidación de la especialidad en los Estados Unidos de Norteamérica, y entonces en los albores del Siglo XIX la Medicina Interna acelera su transición desde su "Cuna empírica hacia su adolescencia científica".²

Los avances científicos del Siglo XIX y de las primeras décadas del Siglo XX; el reporte Flexner que dio origen a los primeros centros de Investigación y la gran inversión gubernamental en ésta y luego la Segunda Guerra Mundial, contribuyen al aumento franco de la investigación científica y esto trae como consecuencia una tendencia a la sub-especialización en las áreas de la Medicina Interna. La legislación **Medicaid** y el **Medicare** en 1965 y 1966, eliminó las barreras económicas para el acceso a la salud de un elevado grupo de población y ello llevó a un marcado aumento en la demanda y lamentablemente en los costos de los servicios médicos.

Para el año 1970, las creencias del pueblo en los conocimientos científicos eran firmes, pero, la aparición de nuevos grupos de población sin acceso a los recursos de la salud; el nuevo concepto de que la salud es un derecho y el desmedido ascenso del costo de los servicios médicos desencadenan en un verdadero sentimiento de crisis y se llegó a la conclusión de que si bien era cierto que la sub-especialización traía consigo el desarrollo de la

* Internista. Profesor clínica Médica, Departamento de Medicina. Hospital Vargas UCV
Ex-Presidente SVM

investigación, también lo era, que ese hecho no se aparejaba con similares beneficios asistenciales para la población. Lógicamente, nadie puede oponerse a los avances de la Ciencia, pero la misión de la Medicina Interna debe ser combinar los alcances científicos de la especialidad con una capacidad de atención que abarque el segmento más amplio de la población. A pesar de esto, la tendencia a la sub-especialización se acentúa y para aclarar los motivos de ello, se realizaron múltiples encuestas y ellas concluyen que entre las razones de más peso para alejarse de la Medicina Interna General estaban: inconformidad, ansiedad y sensación de aislamiento. En una encuesta realizada a 2.854 miembros del American College of Physicians, además de las razones mencionadas, se añade una sensación de pérdida de la autonomía, el aumento acentuado de las tareas administrativas, la pérdida potencial de ingreso económico al compararse con los ingresos de los sub-especialistas que practican procedimientos intervencionistas y los casos de procesos de mala práctica cada vez más comunes en la especialidad.³ Más grave aún era la actitud de los estudiantes y su concepto acerca de la Medicina Interna. En 1988 se llevó a cabo una encuesta en 10.379 alumnos del último curso de secundaria que iban a estudiar la carrera de Medicina, hecho en varias instituciones de los Estados Unidos y se puede resumir sus resultados así: Un pequeño porcentaje deseaba en un futuro la especialidad de Medicina Interna y el motivo para ello era: el contenido intelectual de la especialidad y el reto diagnóstico que implicaba; los que pensaban que se sentirían atraídos por una sub-especialidad lo justificaban por lo siguiente: No les gustaba el tipo de paciente; hay mucho esfuerzo y demanda de tiempo y en otros había experiencias negativas.⁴

En 1991 se llevó a cabo otra encuesta,⁵ ésta vez en 1224 estudiantes de Medicina y resumían que hay tres factores que hacían atractiva la especialidad a saber:

a) El reto intelectual de la Medicina Interna; b) interés en la prestación de Cuidados Primarios (que recientemente se habían desarrollado en los Estados Unidos; y c) las pasantías estudiantiles; pero, también había tres factores que los alejaban de la especialidad: a) El trato con pacientes crónicos; b) el nivel de insatisfacción detectado por ellos entre los especialistas y los residentes de post-gradó y c) la exagerada carga de trabajo y de stress que implicaba el ejercicio de la especialidad.

A pesar de esto, los requerimientos de los sistemas de salud con el paso del tiempo exigen cada vez más amplia cobertura, más eficiencia en el acto individual y asociado a ello, la necesidad de cumplir con los postulados de salud para todos en el año 2000, derivados de la conferencia de Alma Ata⁶ llevan a un cambio en los conceptos y así como se da atención prioritaria desde ese momento a los Cuidados y Atención Primaria y ello a su vez da

origen a cambios radicales. Para el año 1970 grupos académicos y profesionales en Estados Unidos y Canadá luego de múltiples reuniones, enviaron comunicaciones urgiendo el desarrollo en los hospitales docentes de las **Unidades de Medicina Interna General** con igual nivel o status que las sub-especialidades y para 1982, ya un 77% de los hospitales docentes de los Estados Unidos tenían operativas dichas unidades.⁷ Hollenberg y Langley⁸ que son de las personas que más han trabajado en esto, afirman como consecuencia que el mayor rol de los Internistas Generalistas será el de proveer servicios de consulta a los Médicos que tienen en sus manos los cuidados primarios y a los otros especialistas, así como participar activamente en cuidados intensivos, especialmente en los hospitales comunitarios. Obviamente, se plantea entonces que las situaciones económico-sociales hacen imperioso un cambio en las políticas de salud, con una reorientación hacia la formación de un médico capaz de cumplir eficazmente la prestación de Cuidados Primarios, combinada con la ejecución de una clínica humanística y gran capacidad diagnóstica, capaz también de actuar como consultante. En 1993 se publicó el análisis del Consejo Federal para la Medicina Interna en los Estados Unidos⁹ y allí se establece que siguiendo los lineamientos de la reforma Clinton, se debe incrementar el número de Internistas Generalistas existente y se estableció la meta de que un 50% de los graduandos adquieran especialidades en Medicina Interna General. Como se puede apreciar hay una tendencia a que se modifique la visión de la especialidad no sólo por vocación sino también por las circunstancias imperantes.

En Venezuela es sólo en 1949 cuando por vez primera se introdujo la Medicina Interna como disciplina por la contratación por el Dr. Leopoldo García Maldonado para el Hospital de Valencia del Médico Internista Alemán Heinrich Benning. En 1956 coincidiendo con la inauguración del Hospital Universitario de Caracas, se crea la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, que aglutinaba para esa época a todos los Internistas y sub-especialistas afines que se desempeñaban en las cátedras de Clínica Médica y desde ese momento hasta el año 1959 se acrecienta apreciablemente el número de especialistas provenientes de cursos de post-gradó en el exterior. En Octubre de 1959 se sucede otro hecho de gran importancia y es la creación en el Hospital Universitario y en el Hospital Vargas de Caracas de los Post-Grados de Medicina Interna Universitarios, afiliados a la Universidad Central de Venezuela, lo cual da inicio a la enseñanza formal de la Medicina Interna en el país y que se han extendido de manera impresionante hasta alcanzar para el día de hoy un total de 17 cursos de post-gradó a lo largo y ancho del país. En Venezuela, la situación cambiante político-económico-social también ha hecho necesario introducir cambios al concepto que estaba imperando hasta hace pocos años que consideraban a la Medicina Interna como "vehículo precursor" de entrenamiento para las sub-especialidades y que era causa de que un

70% de los egresados de los cursos de post-grado se derivaran hacia una sub-especialidad. Un ejemplo de lo que ha sucedido en nuestro país es lo publicado por Graterol y colaboradores¹⁰ "La especialidad se percibe como gratificante desde el punto de vista intelectual y práctico, sin embargo poco rentable desde el punto de vista económico". Hay antecedentes de hechos interesantes que nos acrecientan el optimismo y creo necesario relatarlos brevemente en este momento:

En 1956 al crearse la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social considera al Internista como necesario para atender los requerimientos, e impulsa la creación de los cursos de Post-grado en la especialidad y para el año de 1971 los egresados de los Post-gradados están ubicados en un 85% de los Departamentos de Medicina de los hospitales dependientes del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y un elevado porcentaje de ellos, era para la fecha jefe de Servicio o de Departamento Docente Asistencial y para esa época fuentes del propio Ministerio afirmaron que: "La Medicina Interna ha conllevado a una transformación favorable de la medicina institucional, de la organización y funcionamiento de los departamentos clínicos y al mejor aprovechamiento de los recursos técnicos de que gozan estos establecimientos".¹¹ Similares anotaciones se hacen en relación al papel de Internista en el ambulatorio, el servicio de emergencia y la Unidad de Cuidados Intensivos.

Entonces, a nivel mundial, el requerimiento de Internistas ha ocurrido en los tres niveles de atención y es muy interesante que en los centros de atención ambulatoria en los Estados Unidos como consecuencia de esta evolución descrita, las Unidades de Medicina Interna destinada a incrementar y optimizar la asistencia, docencia e investigación se incrementaron por las políticas de promoción desde un 5% para el año 1970 a un 77% para el año 1982 y se considera el cambio académico más importante en la organización de los Departamentos de Medicina.¹²

Vistas así las cosas, es obvio que a nivel mundial, el Internista Generalista adquiere cada vez mayor relevancia en los nuevos campos de acción de la medicina y se ha establecido el reto de formar a ese Internista capacitado para enfrentar esa nueva concepción de la especialidad y es por ello, que los programas de formación docente deben modificarse y adaptarse para enfrentarlo. El reto es recuperar la posición central adaptándose a los cambios organizacionales de los sistemas de salud, los cambios de expectativas individuales y de la sociedad y las restricciones financieras gubernamentales, así como las circunstancias económicas dependientes del país en general y del ejercicio personal. Colateralmente, el desarrollo de la ciencia médica en los últimos años especialmente en el campo tecnológico, nos hace pensar que estaremos en presencia de una medi-

cina diferente a la tradicional con avances diagnósticos y terapéuticos violentos y el Internista necesariamente debe adaptarse a esos cambios y por ello, debe mantener un alto nivel de conocimientos y adquirir nuevas destrezas y actitudes.¹³

El Dr. Rito Prado en un artículo publicado en nuestra revista¹⁴ afirma en tal sentido que el "Médico Internista debe recibir una gama muy extensa de nuevos conocimientos tanto en el aspecto clínico como en lo tecnológico".

Ahora, vamos a analizar lo que se ha planteado para responder al reto planteado.

A nivel internacional, Peterdorsf y Gaiten,⁹ en 1993 plantean dos tipos de estrategias que resumen los que se está planteado en los Estados Unidos para desarrollar el Internista del año 2000; una de ellas es a nivel de pre-grado a fin de comenzar a hacer más atractiva la especialidad y se resume así:

1. Las escuelas médicas deben dedicar parte importante de su currículum a experiencias generalistas y a medicina ambulatoria así como, utilizar la experiencia docente de generalistas que trabajan en la comunidad.
2. Se debe poner en contacto a los estudiantes con generalistas que les sirvan como mentores y a la vez, se debe estimular en las Universidades al dar un reconocimiento académico apropiado a éstos. Debe enseñarse a nivel ambulatorio la Medicina Interna General.
3. Se le debe ofrecer a los Internistas Generalistas posiciones de alto nivel en la Medicina Académica a manera de estímulo.
4. Las escuelas médicas deben fortalecer sus departamentos de cuidados primarios y sus Unidades y Divisiones de Medicina Interna.
5. Se debería crear incentivos económicos tales como créditos a los estudiantes para que se enrolen en las carreras de tipo generalista.
6. Las facultades deberían cambiar su actitud hacia los Cuidados Primarios y estimular este tipo de vocación.

También los autores plantean cambios a nivel de los cursos de post-grado:

1. El American Board de Medicina Interna debería detener la certificación. Cuestionan la legitimidad y validez de ciertos certificados de sub-especialidad y debe ponerse un freno a esa tendencia a fin de regular la sub-especialización.
2. Debería incrementarse el número y tamaño de las ofertas de estudio en carreras que involucran cuidados primarios, ya que cada vez más personas que han tenido contacto con cuidados primarios tienden a seguir la carrera de Médicos Internistas Generalistas.

3. Se debe estimular y fortalecer el desarrollo y funcionamiento de las Divisiones y Unidades de Medicina Interna; deben incrementarse los programas de investigación y post-grado y promover el enrolamiento de médicos de la comunidad en la Medicina Interna Generalista.
4. Debería implementarse una reducción progresiva de programas de sub-especialidades en Medicina Interna a nivel de los cursos de post-grado.

Concluyen que la meta de la reforma Clinton de alcanzar la formación de un 50% de Generalistas para dispensar salud se alcanza con tres estrategias:

1. Limitar el número de cursantes de post-grado en las sub-especialidades.
2. Reducir el número de Fellowships alrededor de 5 a 6% cada año por un lapso de siete años.
3. Los fondos excedentes de esa reducción, destinarlos a la creación de nuevos cargos de post-grado en Medicina Interna Generalista.

Realmente el planteamiento en los Estados Unidos es crudo y hasta cierto punto drástico, pero, obedece al análisis de una situación real. Ahora, ¿cuál es la situación en Venezuela? En nuestro país los problemas tienen otros matices, ya que si bien los requerimientos son similares, la Medicina Interna Venezolana no ha recibido por parte de las autoridades gubernamentales la misma colaboración que en los Estados Unidos y es así como por ejemplo, a pesar de múltiples gestiones no hemos podido lograr la reapertura de la División de Medicina Interna a nivel del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social ya creada y publicada su constitución en la Gaceta Oficial y ese simple elemento incide de manera negativa en la falta de vitalidad asistencial de la especialidad, ya que de los 17 cursos de post-grado que ya comentamos existen en el país, egresan alrededor de 100 especialistas por año, quienes no encuentran adecuada ubicación en el sistema de salud a pesar de que como se ha establecido claramente por lo antes expuesto, es una real necesidad su utilización.

Paralelamente a estos hechos, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna no ha permanecido en actitud pasiva y se ha preparado para contribuir a la formación del Internista del año 2000 y ello, a través de la asimilación de las realidades de que es necesaria una forma de acción diferente a nivel de la asistencia, de la docencia y de la investigación, así como también en áreas de aspecto gerencial, que capaciten a los Internistas para poder cumplir con sus responsabilidades dentro del futuro Servicio Nacional de Salud. Para ello, en Junio de 1987 se realizó el Primer Seminario Nacional sobre la Enseñanza de Post-grado de la Medicina Interna en Venezuela, del cual surgieron una serie de recomendaciones que nos parece interesante destacar:

La meta primordial es la formación de un internista que se ajuste completamente al Perfil del Médico Internista aprobado en 1991 por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna que señala "El Médico Internista es un especialista dedicado al cuidado integral de la salud de adolescentes, adultos y ancianos, con una amplia formación científica y humanística; su interés es la persona, lo cual le permite establecer un diálogo amplio y continuo y una excelente relación Médico-Paciente.¹⁴ Con el conocimiento de que el procedimiento empleado para lograr la formación de un Médico Internista necesario es la Residencia Docente de Post-grado, es sobre los diseños curriculares y en el contenido programático de la misma que debemos trabajar para lograr obtener esas transformaciones necesarias para catapultarnos al año 2000.

En el momento actual un Médico Internista se considera Competente cuando reúne las siguientes condiciones:

- Juicio clínico
- Conocimientos amplios
- Habilidad diagnóstica y ejecución racional de procedimientos
- Integridad personal en relación al paciente, a la familia y un elevado nivel humanitario
- Elevada condición ética y moral
- Excelente comunicación con el paciente y con los otros especialistas
- Criterio de la relación costo-beneficio en su proceder.¹⁵

Partiendo de estas premisas básicas, podemos obtener un especialista acorde al progreso de la medicina y de la sociedad en general, pero, para ello es necesario introducir modificaciones en los objetivos generales de los cursos de Post-grado y esas modificaciones toman en cuenta tres aspectos fundamentales a saber:

1. Modificaciones en el aspecto cognitivo
2. Modificaciones en las habilidades o destrezas
3. Modificaciones en las actitudes desarrolladas en el curso.

Brevemente analizaremos el contenido de las principales modificaciones en cada uno de estos aspectos:

Cognitivos

Debería incorporarse todos los conocimientos concernientes a la patología de las edades límite a saber, la adolescencia y la senectud, ya que sus detalles particulares no se atienden en los cursos actuales; igual es el caso de la patología médica del embarazo. Es necesario desarrollar créditos de conocimientos en estas patologías en forma de seminarios, reuniones bibliográficas

ficas, discusiones clínicas, reuniones interdisciplinarias de problemas diagnósticos y terapéuticos y conferencias magistrales de los temas de mayor relevancia. Además se deben crear las condiciones que faciliten el desarrollo de las habilidades y destrezas necesarias para que dichos procedimientos tengan una utilidad práctica y esto se logra mediante la puesta en marcha de consultas de estas diferentes áreas y la asistencia a las clínicas de alto riesgo obstétrico y el manejo interdisciplinario de las emergencias médicas del embarazo conjuntamente con el especialista en obstetricia.

Otra área primordial a desarrollar es el ambulatorio, ya que allí confluye el equipo básico de salud (Internista, Pediatra, Obstetra, Médico de Familia y Médico General) y es el sitio ideal para el entrenamiento en cuidados primarios. Allí los cursantes tienen la oportunidad de entrar en contacto con problemas agudos de la salud y adquiere experiencia en el manejo de los problemas crónicos, así como realiza prácticas de medicina preventiva y se entrena en la solución de los problemas psicosociales. Esta tendencia coincide plenamente con la que se ha descrito para los Estados Unidos y se estima que aumentando la eficiencia a este nivel se puede alcanzar a resolver alrededor de un 80% de los problemas de salud. Siendo el líder natural de los cuidados primarios, se debe entrenar al internista en especialidades no del dominio de la Medicina Interna, tales como Dermatología, Ortopedia, Ginecología, Otorrinolaringología, Oftalmología y Psiquiatría, la mencionada medicina del adolescente y del anciano, la patología médica del embarazo, nutrición, medicina ocupacional, y del ambiente y en rehabilitación; en cuidados preoperatorios, medicina preventiva y además de todo esto, debe hacer énfasis en ciertas sub-especialidades de la Medicina Interna tales como Nefrología, Cardiología, Neurología, Neumonología y Gastroenterología.¹⁶

Habilidades y destrezas

Los procedimientos diagnósticos son producto de la investigación científica y tecnológica y complementan la herramienta diagnóstica que proporciona la relación médico-paciente y una juiciosa historia clínica, que es la base del trabajo del Internista. Entre otros estos procedimientos comprenden: ECG, Espirometría, Radiología, Tomografía computada y Resonancia magnética Nuclear, diagnóstico por ultrasonido, eco-doppler, así como algunos procedimientos invasivos que ya escapan del espectro de acción como la angiografía. Quizás de todos ellos, el más asequible al Médico Internista Generalista sea el Ultrasonido diagnóstico además de los ya tradicionales ECG y espirometría, así como radiología simple. Es necesario en el momento actual que el residente se familiarice con ellos, presenciando directamente su desarrollo y aprendiendo del experto su lectura, conociendo sus indicaciones y contraindicaciones, así como los

riesgos a fin de aprovechar al máximo el método con la integración con la clínica.

Informática es otro campo importante; hoy en día y en el futuro menos, es inconcebible que un Médico Internista desconozca el manejo de las computadoras, ya que se han constituido en base de su trabajo a través del manejo de bases de datos, facilitando las tareas y el acceso a información en forma rápida y precisa.

Documentación bibliográfica: El Médico Internista debe estar preparado para manejar las fuentes de información actuales y obtener de ellas el máximo provecho y para ello, debe recibir el adecuado entrenamiento.

No se debe descuidar la formación doctrinaria de la especialidad, desde los aspectos históricos hasta el contenido filosófico de la misma, ya que esto influye directamente en las actitudes del futuro especialista, al comprender mejor el sentido de su especialidad y la misión que le toca desempeñar en el sistema de salud.

Actitudes

Los elementos afectivos, ideales y preferencias que deben desarrollar los residentes. El Internista debe mantener en espíritu humanitario y una efectiva y cuidadosa capacidad de comunicación con sus pacientes y sus familiares, así como con los otros profesionales envueltos en el cuidado del paciente; debe adecuar a estos y mantener su ética. Debe desarrollar un espíritu crítico que le permita el autoanálisis periódico de sus conocimientos manteniéndose activo en la actualización de los mismos. Debe estimularse el desarrollo de los procedimientos de recertificación a través de la Universidad y de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna para garantizar un alto nivel de actuación.

En el desarrollo de estas actitudes es fundamental el ejemplo de los docentes que forman parte del curso de post-gradó y es por ello, que se hace la recomendación de restringir las pasantías por las sub-especialidades, aumentando el tiempo de trabajo en el ambulatorio y en las salas del hospital y también sería ideal que un 75% de los profesores del curso de post-gradó ejercieran la Medicina Interna General. También sería ideal y así se recomienda, una enseñanza de tipo tutorial y al lado del enfermo.¹⁷

No podemos dejar de lado el otro aspecto importante de la formación global del Internista y es el área de la Investigación; esta se debe estimular a través de fomentar:

- Nuevos modelos de investigación clínica
- Métodos clínicos o sea, el perfeccionamiento de la historia clínica

- Investigación con protocolos comunes a otras especialidades y
- Organización de reuniones científicas comunes.

La forma práctica de fomentar este aspecto es el requerimiento para obtener el título en la especialidad de presentar el Trabajo Especial de Investigación, lo cual desarrolla una actitud positiva hacia la investigación, ya sea básica o clínica.¹⁵

Resulta obvio entonces que debemos realizar esfuerzos para uniformar el diseño curricular de todos los post-gradados universitarios a fin de obtener un egresado de elevada excelencia académico-profesional.

En resumen, el Task Force on Physicians Supply del American College of Physicians,¹⁸ cuyo criterio compartimos, en Junio de 1993, desarrolló dos conceptos que abarcan lo antes descrito; uno es el del Internista Generalista actual:

1. Un médico con entrenamiento amplio y con conocimientos profundos, que evalúa y maneja aspectos biopsicosociales de la enfermedad a nivel tanto del hospital como del ambulatorio.
2. Un médico de cuidados primarios, de primer contacto, comprensivo y entendido y que es capaz de continuar el tratamiento por el tiempo requerido.
3. Un consultante para pacientes con problemas no esclarecidos y para otros pacientes con problemas en los cuales el internista tiene experiencia.
4. Un experto en prevención de enfermedades, promoción de la salud y cuidados del anciano.
5. Un especialista en el manejo de los pacientes con problemas comunes de la especialidad
6. Ser un guía para el paciente en un sistema de salud complejo. El futuro que ya comenzó hace agregar otros elementos a los mencionados, tales como:
7. Un gerente familiarizado con los nuevos modelos de prestación de salud que pueda evaluar apropiadamente los problemas con las herramientas de la Epidemiología.
8. Un gerente de información clínica, capaz de organizar los datos clínicos en perfiles útiles de atención al paciente.
9. Un Generalista en esencia, pero con destrezas que respondan apropiadamente a los requerimientos del ambiente particular de su ejercicio, tales como la necesidad de desarrollar experiencias en métodos diagnósticos, en solución de problemas como abuso de drogas, problemas del embarazo y muchos otros por el estilo.

Esto lleva a la conclusión de que en el futuro inmediato la Medicina Interna se definirá como una Especialidad Multidimensional¹⁹ que incluye:

- a) Grado de especialización desde generalista a sub-especialista
- b) Lugar de trabajo: los tres niveles de atención
- c) Tipo de paciente: desde cuidados primarios hasta actuar como médico consultante
- d) Edades: desde el adolescente hasta el anciano
- e) Estructura de la carrera: desde las especialidades básicas de la Medicina Interna hasta las disciplinas relacionadas
- f) Naturaleza del trabajo: desde el diagnóstico hasta el énfasis terapéutico
- g) Tipo de objetivo profesional: desde la práctica comunitaria hasta la medicina académica.

La Medicina evoluciona y la Medicina Interna se adaptará necesariamente a esa evolución y el Internista originalmente concebido acepta ese reto y se está transformando rápidamente en un especialista más completo, incorporándose a los esquemas modernos de prestación de salud, al cuidado primario, sin descuidar su labor hospitalaria, docente y de investigación.

No podemos dejar de citar las palabras del Dr. Henrique Benaim Pinto, quien afirmó que "la palabra Internista aludía a su carácter central o nuclear con respecto a las sub-especialidades que quedarían dispuestas como lo están los rayos de la rueda con respecto a su eje o centro".²⁰ Ello fue el fundamento del logotipo de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.²¹

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Beenson P. One Hundred Years of American Internal Medicine. *Ann Intern Med.* 1986; 105: 436-444.
2. Castillo FE. Principios de la enseñanza de Post-grado de la Medicina Interna. Tesis de Ascenso UCV. 1964.
3. Lewis CE, Prout DM, Chalmers EP, Leake B. How satisfying is the practice of Internal Medicine? A National Survey. *Ann Intern Med.* 1991; 114 (1): 1-5.
4. Levey GS, Weaver SO, Killian CD. Medical Students attitude about Internal Medicine: A study of U.S. Medical Schools Seniors in 1988. *Ann Intern Med.* 1991; 114 (1): 16-22.
5. Wartz WD, Linzer M, Babbott D, Divine GW, Broadhead E. Medical Student interest in Internal Medicine. Initial report of the Society of General Internal Medicine interest group survey on factors influencing career choice in Internal Medicine. *Ann Intern Med.* 1991; 114 (1): 6-15.
6. Declaración Alma Ata. Conferencia OMC/UNICEF. Sept. 1978.
7. Hollenberg, CH. The re-emergence of the general internist in the teaching hospital. *Can Med Assoc J.* 1978; 1148: 397-400.
8. Hollenberg CG, Langley GR. The Canadian General Internist Education and future Role. *Can Med Assoc J.* 1978; 118: 397.
9. Petersdorf RG, Goitein L. The Future of Internal Medicine. *Ann Intern Med.* 1993; 119 (1): 1130-37.
10. Graterol L, Castro AR, Blanco G, López G. Medicina Interna: Visión de la Especialidad por parte del Hospital Militar "Carlos Arvelo". *Med. Intern (Caracas)* 1993; 9 (4): 145-151.
11. La Medicina, Especialidad prioritaria en los retos que tienen planeados los Sistemas de Salud. Editorial. *Med. Intern (Caracas)* 1986; 2 (4): 203-4.
12. Friedman RH, Pozen JT, et al. General Internal Medicine Units in Academic Medical Centers: Their Emergence and Functions. *Ann Intern Med.* 1982; 96 (2): 233-238.
13. Prado R. El Internista del Futuro. *Med. Intern (Caracas)* 1993; 9 (3): 109-111.
14. Prado R, Wuani H, Montes de Oca I, et al. Bases doctrinarias del perfil del Médico Internista. *Med. Intern (Caracas)* 1992; 8 (1): 22-23.
15. Montes de Oca I. Nuevas Tendencias en la práctica de la Medicina Interna. Se proyectó en la enseñanza del Post-Grado de la Especialidad. *Med. Intern (Caracas)* 1988; 4 (3-4): 118-126.
16. Lipkin Jr. M, Levinson W, Barker R, et al. Primary Care Internal Medicine: A Challenging Career choice for the 1990s. *Ann Intern Med.* 1990; 115 (5): 371, 377.
17. Prado PR, Castro AR. Hacia una transformación de los Currículos en las perspectivas de las funciones del Internista. *Med. Intern (Caracas)* 1993; 9 (1): 15-18.
18. American College of Physicians Memorandum to the Board of Governors. June 13, 1993.
19. Internal Medicine a Multidimensional Career. American College of Physicians. 1991.
20. Benaim Pinto H. Doctrina de la Medicina Interna. I Jornadas de Medicina Interna, Hospital Vargas Caracas 1966.
21. Armas Alfonso A. Diseño Gráfico en Venezuela. Caracas 1985, p 85.

DISFUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES DIABÉTICOS NO INSULINO DEPENDIENTES

Domingo A Lara Rodríguez, José H Varela González, Salvatore Verlezza A y Gustavo Medrano Rojas*

RESUMEN

Por tratarse de Diabetes Mellitus (DM) de una enfermedad sistémica, los pulmones pueden afectarse. Es por ello que se trata de demostrar la existencia de alteraciones funcionales pulmonares como complicación crónica en la Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID) y su asociación con la evolución de la enfermedad y otras complicaciones.

Se incluyeron 12 pacientes portadores de DMNID y 9 controles sanos, sin historia de enfermedad pulmonar, tabaquismo o descompensación metabólica aguda, admitidos en la consulta externa y emergencia del Hospital General del Oeste; a todos se realizó historia clínica, exámenes de laboratorio, RX de tórax, electrocardiograma, test de RINES VALCARDI, gasometría y pruebas de función pulmonar (espirometría, pletismografía, difusión de CO y oclusión bucal) La inferencia estadística fue realizada mediante dójimas del Chi Cuadrado y t de Student; obteniéndose inexistencia de diferencia significativa entre los dos grupos en ninguna de las variables, así como tampoco su asociación con la evolución de la enfermedad y/o complicaciones crónicas

Palabras claves: Diabetes Mellitus (DM). DM Tipo I. DM Insulino dependiente. Disfunción pulmonar.

ABSTRACT

In this paper twelve patients with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) and nine healthy subjects with no past history of pulmonary disease were studied in the emergency room and out patient clinic at the Hospital General del Oeste in Caracas Venezuela. Laboratory test, chest x ray, EKG, rines valcardi test, gasometry and pulmonary functional tests. Were carried out. According to the results no significative differences were found between the two groups in any of the variables assessed.

Key words: Diabetes Mellitus (DM) Type I DM. Non Insulin Dependent DM. Pulmonary Dysfunction

INTRODUCCION

Es bien conocida la aparición e complicaciones crónicas en los pacientes con Diabetes Mellitus que se manifiestan en los llamados *órganos blanco* de la enfermedad, como son los riñones, ojos, sistema nervioso periférico y autónomo, corazón y piel; su relación con el tiempo de evolución de la enfermedad y un adecuado control metabólico. Existen algunos estudios que sugieren que otros órganos pudieran igualmente ser afectados y ser asiento de estas complicaciones, como es el caso de los pulmones; y que ello pudiera ser debido a cambios histopatológicos en los neumocitos, en el epitelio bronquial, en las proteínas del tejido conectivo y a un engrosamiento en la membrana alveolocapilar, demostrado en modelos experimentales animales portadores de Diabetes Mellitus.

* Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Oeste. Laboratorio de Exploración Cardiopulmonar, Hospital Universitario de Caracas. Post-Grado de Medicina Interna. Universidad Central de Venezuela

En el presente estudio de busca determinar la existencia de alteraciones funcionales pulmonares en lo referente a volúmenes pulmonares, trastornos de la difusión e gases y en la traducción de la potencia de salida nerviosa desde el centro respiratorio a ventilación en pacientes diabéticos no insulino dependientes, a fin de establecer con el uso de pruebas funcionales no invasivas, un diagnóstico precoz de enfermedad pulmonar intersticial.

MARCO TEORICO

Diabetes Mellitus Tipo II

El Pulmón como Organó blanco en la Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es la enfermedad metabólica de mayor prevalencia en la población general, constituye un grupo de alteraciones metabólicas, genética y clínicamente heterogénea, caracterizadas por la existencia de intolerancia a la glucosa. Los factores genéticos, inmunológicos y ambientales son de gran importancia en la patogénesis de este síndrome. La mortalidad por diabetes se ubica entre las diez primeras causas de muerte en nuestro país, y en cuanto a morbilidad, ha dado lugar a la aparición de complicaciones agudas y crónicas capaces de incapacitar a quien la padece de una manera temporal o definitiva.¹ De todos los casos que se diagnostican de DM, el 5 a 10% corresponde a Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID) y el 90 a 95% a la Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID).² En los Estados Unidos de Norteamérica más de seis millones de personas tienen DM, anualmente se encuentran 5.000 casos nuevos y mueren aproximadamente 61.000 personas.³ La prevalencia estimada es de un 4% de la población general, en donde existe un gran grupo que aún no se ha diagnosticado.¹

La DM constituye un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, los cuales representan la primera causa de muerte en nuestro país.

A partir del inicio del uso de la insulina se ha logrado disminuir la mortalidad en estos pacientes, pero con ello aumenta la incidencia y prevalencia de las complicaciones crónicas como ceguera, insuficiencia renal crónica y amputaciones.¹

En cuanto al desarrollo de las complicaciones microvasculares en la DM, existen factores genéticos, ambientales, metabólicos y hemodinámicos que intervienen en las diferentes teorías que explican su patogenia; es por ello que un paciente predispuesto genéticamente para la DM en cuanto a autoinmunidad, genética, agregación familiar y riesgo de susceptibilidad por la presencia de genotipos HLA-DQ, será más vulnerable al daño vascular cuando se asocia al factor de un pobre control metabólico, si se

compara con aquel paciente que no posee dicha predisposición genética.^{4,5}

Las complicaciones que son específicas en la DM incluyen la retinopatía, nefropatía y neuropatía. Pacientes con todas las formas de diabetes de larga duración tanto DMID como DMNID son susceptibles de dichas complicaciones, con su consecuente morbimortalidad (Tablas 1 y 2).⁶

Tabla 1	
PREVALENCIA DE LAS COMPLICACIONES EN PACIENTES CON DMID	
Complicaciones	Prevalencia Acumulativa
Trastornos visuales	14
Ceguera	16
Insuficiencia renal	22
ACV	10
Amputación	12
Infarto del Miocardio	21
Sobrevivencia media después del diagnóstico de DMID (años)	36
Edad media de muerte (años)	49

Fuente: Referencia N° 6

Tabla 2	
RIESGO DE MORBILIDAD ASOCIADO A TODOS LOS TIPOS DE DIABETES EN LOS EE.UU.	
Variable	Riesgo Relativo
Ceguera	20
IRC	25
Amputación	40
Infarto Cardíaco	2 - 5
ACV	2 - 3

Fuente: Referencia N° 6

La Retinopatía es tan característica en la diabetes que su presencia ha sido incorporada a la definición nosológica de la DMNID. Sólo la hiperglicemia de suficiente magnitud que se asocia a retinopatía se utiliza para definir la DMNID, mientras que bajos niveles de hiperglicemia que no se acompañan de retinopatía se clasifica como intolerancia a la glucosa; es conocido como la retinopatía depende del tiempo de duración de la DM, la retinopatía no proliferativa aparece en el portador de la DMID no

antes de 3 a 5 años y puede no aparecer hasta la pubertad, después de 7 años el 50% de los diabéticos no insulino dependientes tiene algún grado de retinopatía, mientras que el 90% la presenta después de los 20 años. La historia natural de la retinopatía en el paciente portador de DMNID es más difícil de precisar, todos estos pacientes presentan alto riesgo de presentar otras enfermedades oculares como las cataratas.⁶

La nefropatía está asociada a gran mortalidad, se desarrolla en aproximadamente el 35 a 45% de pacientes con DMID y en menos del 20% en pacientes con DMNID, cuya evolución natural está definida por las siguientes etapas: microalbuminuria, proteinuria franca, síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica, la que ocurre entre 17 a 23 años luego del diagnóstico, estos pacientes tienen un riesgo de padecer enfermedad cardiovascular 30 a 40 veces mayor que los pacientes que no desarrollan nefropatía. Se estima que si después de los 25 a 30 años de padecer DMID no se ha desarrollado proteinuria, el riesgo de nefropatía es bajo.⁶

Las manifestaciones clínicas de neuropatía en pacientes con DMNID y DMID son muy variables, incluye la neuropatía periférica simétrica sensoriomotriz, neuropatía periférica motora y craneal y la neuropatía autonómica, que se agrava a medida que transcurre el tiempo de evolución de la DM. El principal riesgo de la neuropatía periférica es la ocurrencia de traumas en los pies y la aparición de úlceras. Pueden ser detectados cambios imperceptibles clínicamente que reflejan disfunción autonómica entre 5 a 10 años después de iniciada la DMID.⁶

La enfermedad cardiovascular es generalmente similar en pacientes con DMID, DMNID y pacientes sin diabetes, se ha observado como la diabetes elimina el efecto protector que tiene la mujer en el desarrollo de enfermedad de las arterias coronarias, apareciendo a edades más tempranas, la misma se presenta en forma asintomática más frecuentemente, y constituye un mayor riesgo de mortalidad que en sujetos no diabéticos.⁶

Se han descrito diferentes alteraciones en la composición de las membranas celulares, membranas basales de tejidos, entre éstas, el resultado del proceso de *Glucosilación*, en donde la glucosa reacciona con una diversidad de proteínas circulantes y estructurales; y el grado de dicha reacción es proporcional al nivel de glucosa, todo lo cual se traduce en alteraciones estructurales y funcionales de los ya conocidos órganos blanco^{7,8} donde la glucosilación no enzimática cobra gran importancia por tener mayor participación en la aparición de complicaciones crónicas en el paciente portador de DM. Las reacciones de la glucosa más estudiadas son aquellas que ocurren a nivel del grupo amino terminal de la cadena beta de la hemoglobina para formar la hemoglobina glucosilada, utilizada para proporcionar informa-

ción de manera indirecta sobre el control metabólico del paciente en los dos meses previos a su determinación.^{9,10}

Este proceso de glucosilación no enzimática se realiza sobre todo los componentes proteicos del organismo, por lo cual todas las membranas basales se encuentran sujetas a dicho proceso, como en el caso de la membrana basal glomerular y la membrana alveolo-capilar;⁷ existen otros cambios observables en los componentes de las membranas basales de los pacientes diabéticos, como son, la disminución en el contenido de heparan sulfato, de ácido siálico y en la síntesis de glucosaminoglicano, a lo cual se ha asociado el desarrollo de proteinuria por alteraciones en las propiedades electrostáticas de la membrana basal glomerular.^{11,12,13}

La presencia en el pulmón de una extensa circulación microvascular y de gran cantidad de tejido conectivo establece la posibilidad de que el pulmón sea afectado por todos los procesos patológicos inducidos por la hiperglicemia crónica. Los volúmenes pulmonares y el intercambio gaseoso está influenciado por la integridad del tejido conectivo del pulmón y de la microvasculatura, por lo cual, anomalías en cualquiera de estas dos estructuras puede desencadenar anomalías en la función pulmonar.

La evidencia histopatológica del compromiso pulmonar en la DM ha sido descrita en modelos experimentales animales y humanos, en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina, se han observado cambios a nivel de los neumocitos,¹⁴ del epitelio bronquial no ciliado¹⁵ y de las proteínas del tejido conectivo¹⁶ dado por un incremento en la pared alveolar de colágeno y elastina; y hallazgos de autopsias de pacientes diabéticos han evidenciado la presencia de engrosamiento del epitelio alveolar y de la lámina basal capilar¹⁷ lo cual determina una disminución en la capacidad de difusión pulmonar y sugiere la presencia de microangiopatía pulmonar.

Estudios que determinan los volúmenes pulmonares en pacientes portadores de DMID menores de 25 años han revelado volúmenes pulmonares disminuidos,¹⁸ teniendo en cuenta que la presencia de asma alérgica o el hábito tabáquico puede ser causa de malas interpretaciones de los resultados.¹⁹ Se ha encontrado disminución en los mecanismos de elasticidad del pulmón en pacientes portadores de DMID.²⁰

Pruebas de difusión pulmonar en pacientes jóvenes portadores de DMID revelan una disminución en el valor de la relación DLCO/VA (CA = Volumen x Unidad Alveolar) al compararlo con valores de referencia, lo cual se traduce en una disminución del volumen de sangre capital, sin evidenciar valores de DLCO disminuidos con respecto a valores controles, mientras que en

sujetos portadores de DMID adultos si se encontraron valores de DLCO disminuidos, lo cual puede estar influenciado en que estos sujetos pueden haber estado expuestos por mayor tiempo al hábito tabáquico.^{20,21,22} En el estudio de Sandler y colaboradores²³ realizado con pacientes portadores de DMID sin antecedentes tabáquicos se observó una disminución en el valor de DLCO/VA con respecto a valores de referencia, mientras que tampoco se encontró que el valor de DLCO estaba disminuido con respecto a parámetros controles; y es por todo ello que se puede estimar que la presencia de un engrosamiento de la membrana basal del epitelio alveolar puede ser la causa que se asocia con una disminución de la capacidad de difusión en estos pacientes.

Anormalidades en la función pulmonar (volúmenes y/o difusión) ha sido relacionada por algunos autores a la duración de la diabetes.^{16,23} No se han establecido relaciones claves entre la aparición de disfunción pulmonar y la presencia de otras complicaciones crónicas de la DM, salvo la relacionada con la retinopatía.^{18,19,23}

Se ha sugerido que una proliferación acelerada del colágeno en pacientes diabéticos determina una disminución en la capacidad de elasticidad del pulmón,²⁴ así como también que este defecto se debía a un mal funcionamiento de la proteasa inhibitoria ($\propto$ IPI).²⁵ Pacientes diabéticos muestran además un aumento en el contenido del surfactante pulmonar, lo cual determina una disminución en la fuerza de tensión superficial, hallazgos que no se corresponden con otros estudios como los de Kida y colaboradores.¹⁶

Se ha establecido que los principales factores involucrados en el desarrollo de anomalías mecánicas en el pulmón de los pacientes diabéticos son los cambios en el tejido conectivo del pulmón y en sus componentes, los cuales deben interactuar armónicamente unos con otros, los cambios observados sobre esta matriz de tejido conectivo en pacientes diabéticos se deben aun incremento en la glucosilación no enzimática y en la actividad de la lisil-oxidasa. Una exposición prolongada de las proteínas tisulares a la hiperglicemia en la DM puede resultar en una gran glucosilación no enzimática de la lisina y los residuos de hidroxilisina con la subsecuente proliferación de colágeno y elastina, otorgando mayor fuerza y elasticidad a los tejidos conectivos del pulmón, mecanismos dilucidados a través de estudios de autopsias en pacientes diabéticos y no diabéticos;²⁶ y la actividad de la lisil-oxidasa se ha evidenciado incrementada en el tejido conectivo del parénquima pulmonar de ratas con diabetes inducida experimentalmente, esta enzima cataliza las modificaciones traslacionales del colágeno y la elastina, aumentando la fuerza e influenciando sobre la elasticidad del tejido conectivo pulmonar, las evidencias del incremento en la actividad de la lisil-oxidasa sólo han sido hechas sobre ratas de experimen-

tación, mientras que lo referente a glucosilación no enzimática se ha determinado sobre humanos diabéticos, por lo que este puede ser considerado el mecanismo fisiopatológico más aceptado en pacientes portadores de DM.²⁷

En lo referente a los mecanismos patogénicos que explican los trastornos de difusión en pacientes portadores de DMID se ha establecido que la disminución de la DLCO puede deberse también a la proliferación del colágeno en el tejido conectivo del pulmón.^{24,28}

El engrosamiento de la lámina tisular es considerada la lesión inicial en el desarrollo de microangiopatía; los hallazgos histopatológicos encontrados sobre la membrana alveolo-capilar sugieren que todo el proceso microangiopatía de los vasos pulmonares es igual a la microangiopatía encontrada en otros tejidos de diabéticos.¹⁷ La evidencia de ensayos sobre la membrana basal glomerular de ratas diabéticas es que existe un acúmulo del colágeno resultante de un incremento en la síntesis y una disminución en su degradación,^{29,30} por lo cual estos cambios pueden ser extrapolados a la membrana basal de los tejidos pulmonares.

Todas las anomalías en la función pulmonar tienen gran relevancia clínica, se han descrito en el 60% de la población diabética según Sandler y colaboradores,²³ sin embargo, lo más importante consiste en determinar la existencia de enfermedad subclínica de aquellos individuos con enfermedad pulmonar manifiesta secundaria a la DM; se ha descrito una mortalidad del 14% por enfermedad pulmonar en autopsias de 3.151 pacientes diabéticos;²⁷ de 448 pacientes diabéticos que fallecieron con edad menor a 40 años, el 5% se debió a causas respiratorias.³¹ Una de las manifestaciones clínicas más importantes en el contexto de la diabetes gestacional es la alta incidencia del síndrome de distrés respiratorio del recién nacido observado, el cual es causado por inmadurez en la síntesis y secreción del surfactante por los neumocitos II del epitelio alveolar, se cree que la insulina tiene un efecto inhibitorio en la síntesis de algunos fosfolípidos y proteínas que constituyen dicho surfactante, por lo cual se incrementa este efecto inhibitorio debido a la hiperinsulinemia presente en el feto de la madre diabética.^{32,33}

En pacientes diabéticos que desarrollan cetoacidosis diabética severa se ha encontrado una predisposición aumentada de edema pulmonar no congestivo, lo cual pudiese estar en relación al desarrollo de microangiopatía pulmonar.³⁴

Es por todo ello, que por tratarse la DM de una enfermedad sistémica, en donde todos los tejidos pueden verse igualmente afectados, los pulmones no escaparían a esta aseveración de ser considerados órganos blanco de la enfermedad.

PACIENTES, MATERIALES Y METODOS

Se evaluaron un total de 15 pacientes conocidos con diagnóstico de DMNID, admitidos en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General del Oeste o por el Servicio de Emergencia del mismo y un grupo control de 9 pacientes no diabéticos, sin historia de enfermedad pulmonar, cardiovascular o hábito tabáquico. La distribución de los pacientes se realizó por muestreo simple al azar y todos fueron incluidos en un protocolo de estudio prospectivo entre los meses de julio-septiembre de 1994.

El criterio mayor de inclusión fue: Pacientes con diagnóstico de DMNID sin historia de enfermedad pulmonar previa, ni de hábito tabáquico.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con enfermedad pulmonar previa conocida.
- Antecedentes de infección pulmonar aguda o crónica.
- Pacientes fumadores o con historia de exposición a contaminantes conocidos.
- Pacientes portadores de complicación aguda de la DM.
- Pacientes con DMNID portadores de Insuficiencia Cardíaca.

La recolección de los datos se realizó a través de la realización de una historia clínica y examen físico completo, haciendo hincapié en el examen de fondo de ojo y evaluación de la función autonómica, sedimento urinario, proteinuria de 24 horas y depuración de creatinina corregida en aquellos pacientes con proteinuria cualitativa, Rx de tórax PA, EKG de reposo, RINES VALCARDI, Espirometría simple, Pletismografía, Prueba de Oclusión bucal, Prueba de Difusión de gases y se determinaron otros parámetros bioquímicos y gasométricos.

HISTORIA CLINICA Y EXAMEN FISICO

A cada paciente se le realizó una historia clínica y exploración física completa. Se midió talla y peso e índice de masa corporal, se determinaron las presiones arteriales sistólica y diastólica por un promedio de 2 mediciones en supino, sentado y parado, en ambos miembros superiores con esfigmomanómetro de mercurio con manguito estándar, después de un reposo de 10 minutos.

Se realizó oftalmoscopia directa, posterior a realizar dilatación pupilar, con oftalmoscopio *Welch Allyn N° 11620 (USA)*, clasificando las observaciones de acuerdo a la presencia o ausencia de retinopatía diabética, hipertensiva o mixta y siguiendo la clasificación de Burdit y colaboradores (1968) para la retinopatía

diabética y la clasificación de *Keith-Wagener-Barker* (1939) para la retinopatía hipertensiva citada por Muci Mendoza.^{35,36}

A todos los pacientes diabéticos se le realizó, para evaluar la función autonómica, la respuesta cardiovascular refleja por la prueba de *Rines Valcardi*, utilizando un electrocardiógrafo Hewlett Packard.

En pacientes que mostraron proteinuria cualitativa positiva se realizaron pruebas de funcionalismo renales, previa recolección de orinas de 24 horas, determinando volumen urinario, volumen minuto, proteinuria cuantitativa, creatinina urinaria y sérica; la depuración de creatinina se determinó por la fórmula:

$$\text{Dcr} = \frac{\text{Cru} \times \text{Vmin}}{\text{Crs}}$$

Dcr = Depuración de Creatinina
Cru = Creatinina Urinaria
Crs = Creatinina Sérica
Vmin = Volumen minuto

De las pruebas bioquímicas realizadas previo ayuno de 12 horas, se tomó muestra de sangre a pacientes y controles para la determinación de colesterol, triglicéridos, así mismo se determinó la concentración de glucosa plasmática, úrea, creatinina mediante la utilización de métodos enzimáticos a través del *Express Plus Ciba Corning*; y los electrolitos séricos utilizando el *664 Fast 4 System Ciba Corning*.

Se determinó el índice de masa corporal utilizando el índice de Quetelet³⁷ (Peso en Kg dividido por la estatura en M²).

A cada uno de los pacientes diabéticos y de los controles se le realizó las pruebas de función pulmonar que se citan a continuación: Espirometría simple Pletismografía, Prueba de Difusión pulmonar y Prueba de Oclusión bucal).

Espirometría: Se realizó utilizando un Pletismógrafo *Body System 1085 Med Graphics*; obteniendo valores de Capacidad vital forzada (FVC), Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo (FEV₁), Relación FEV₁/FVC que permite distinguir entre pacientes con patrón obstructivo y/o restrictivo, y el Tasa de Flujo Medio-Espiratorio Máximo (FEF₂₅₋₇₅).³⁷

Pletismografía: Se utilizó un Pletismógrafo *Body System 1085 Med Graphics*, a través de los cuales obtuvimos los valores de Capacidad Residual Funcional (CRF), y Resistencia de Vías Aéreas (RAV); estas determinaciones se basan en la ley de Boyle que dice que el producto del volumen y presión de un gas es constante a temperatura constante (V₁ x P₁ = V₂ x P₂), se cierra la vía aérea en el punto de FRC y el sujeto jadea contra la vía aérea cerrada, generando cambios en la presión bucal y pleural y pequeños aumentos y disminuciones del volumen pulmonar

debidos a compresión y descompresión del gas torácico; la relación entre cambios de volumen del gas torácico y presión bucal o pleural ($\Delta V/\Delta P$) es calibrada de modo que es posible obtener el volumen intratorácico y también el RV y la $\dot{V}_{TLC}$ haciendo que el sujeto efectúe una maniobra de capacidad vital inmediatamente después de la medición de la FRC.³⁷

Prueba de Difusión Pulmonar: Se utilizó un sistema *Spinnaker Cyber Medic*, obteniéndose los valores de la capacidad difusora del monóxido de carbono (DLCO) que relaciona el volumen de CO captado por sangre capital por minuto sobre la presión de CO alveolar media menos la presión de CO capital media; obtenemos el valor de la relación DLCO/VA que permite determinar alteraciones de la difusión por cambios en el volumen alveolar.³⁷

Prueba de Oclusión Bucal: Se utilizó un Polígrafo *Hewlett Packard 7754B System* a fin de determinar la potencia de salida del centro respiratorio, la técnica se lleva a cabo con el paciente respirando de forma corriente en reposo, de modo periódico y sin que el sujeto lo sepa, se ocluye de forma transitoria la pieza bucal, durante por lo menos 100 mseg al final de la espiración, la presión generada por los músculos inspiratorios es registrada y se denomina Presión de Oclusión Bucal.³⁷

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

En el análisis estadístico de los datos obtenidos se emplearon los métodos de t Student y Chi Cuadrado (X^2).^{38,39}

RESULTADOS

Se interrogaron un total de 59 pacientes, portadores de DMNID, de los cuales sólo 15 reunían los criterios de inclusión propuestos, se excluyeron 3 pacientes que no colaboraron al hacer las pruebas de funcionalismo pulmonar; por lo que nuestro grupo de estudio quedó constituido por 12 pacientes con DMNID y 9 sujetos sanos como grupo control.

En el cuadro N° 1 se representa la distribución de los pacientes y controles de acuerdo a la edad,

Cuadro N° 1		
DISTRIBUCION SEGUN EDAD		
	X ± S	P
Diabéticos	47 ± 5,79	p > 0.05
Controles	41 ± 8,82	
t: 1.88		

Los resultados del estudio indican que la edad promedio de los diabéticos fue de 47 ± 5.79 años, mientras que la edad promedio del grupo control fue de 41 ± 8.82 años, no se observó diferencia estadística significativa entre los dos grupos.

En el cuadro N° 2, se observa la distribución de los sujetos según el sexo.

Cuadro N° 2				
DISTRIBUCION SEGUN SEXO				
Sexo	Diabéticos		Controles	
	N°	%	N°	%
Masculino	7	41.7	4	44
Femenino	5	58.3	5	56
Total	12	100	9	100
X ² : 0.025 p > 0.05				

En este cuadro podemos observar que no existe diferencia estadísticamente significativa (p > 0.05) entre el número de pacientes masculinos del femenino.

En el cuadro N° 3 se compara el Índice de Masa Corporal entre el grupo de diabéticos y el grupo control, observando que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Cuadro N° 3		
DISTRIBUCION SEGUN INDICE DE MASA CORPORAL		
	X ± S	P
Diabéticos	24,1 ± 3.95	p > 0.05
Controles	26.6 ± 5.25	
t: 1.25		

A continuación se presentan las complicaciones por órgano blanco en la DM, referidas por cada uno de los pacientes (Cuadros Nos. 4 al 9).

Cuadro N° 4	
DISTRIBUCION DE PACIENTES DIABETICOS SEGUN SINTOMAS OCULARES	
Síntomas	N°
Escotomas	5
Dolor Ocular	3
Trastorno de Refracción	6
Otros	3

Cuadro N° 5	
DISTRIBUCION DE PACIENTES DIABETICOS SEGUN SINTOMAS CARDIACOS	
Síntomas	N°
Nivel inadecuado al ejercicio	5
Palpitaciones	5

Cuadro N° 6	
DISTRIBUCION DE PACIENTES DIABETICOS SEGUN SINTOMAS DE VASCULOPATIA	
Síntomas	N°
Raynaud	1
Claudicación Intermitente	3
Dolor en reposo en MIs	4
Trofismo	4

Cuadro N° 7	
DISTRIBUCION DE PACIENTES DIABETICOS SEGUN SINTOMAS NEURONEGATIVOS	
Síntomas	N°
Disfagia	1
Alteraciones Gastrointestinales	3
Diarrea - Estreñimiento	2
Impotencia	1/5

Cuadro N° 8	
DISTRIBUCION DE PACIENTES DIABETICOS SEGUN SINTOMAS NEUROLOGICOS	
Síntomas	N°
Parestesias	8
Dolor Nocturno en MIs	2

Cuadro N° 9	
DISTRIBUCION DE PACIENTES DIABETICOS SEGUN SINTOMAS DEL SISTEMA URINARIO	
Síntomas	N°
Disuria	4
Poliuria	1
Edema	2
Urgencia	3

El resto de los síntomas interrogados que se encontraban incluidos en el protocolo de estudio fueron negados por los pacientes.

Para el momento del interrogatorio y examen físico, todos los sujetos se encontraban en aparentes buenas condiciones, con cifras de presión arterial dentro de los valores normales, con hallazgos normales a la auscultación pulmonar, la auscultación cardíaca fue anormal en sólo 4 pacientes diabéticos dada por 2 pacientes con soplo eyectivo aórtico y 2 pacientes con latidos ectópicos' ningún paciente presentó organomegalias y en 2 pacientes se evidenció edema en miembros inferiores.

El cuadro N° 10 muestra los hallazgos observados al realizar la fundoscopia directa.

Cuadro N° 10		
FONDO DE OJO EN PACIENTES DIABETICOS		
Fondo de Ojo	N°	%
Normal	3	25.0
Retinopatía Diabética	7	58.3
Retinopatía Hipertensiva	2	16.6
Total	12	100

En este cuadro se evidencia que el 58.3% de los diabéticos presentó en la fundoscopia hallazgos compatibles con retinopatía diabética, el 25% resultó normal y el 16.7% presentaban hallazgos compatibles con retinopatía hipertensiva.

Tales hallazgos se describen en el cuadro N° 11.

Cuadro N° 11	
DISTRIBUCION SEGUN HALLAZGOS ANORMALES EN EL FONDO DE OJO	
Hallazgos	N°
Anomalías Venosas	3
Microaneurismas	4
Hemorragias Retinianas	0
Exudados	3
Neoproliferación Vascular	2
Hemorragias Prerretinianas	1

El siguiente cuadro muestra los hallazgos en la exploración del sistema nervioso periférico.

Cuadro N° 12			
DISTRIBUCION SEGUN HALLAZGOS EN LA EXPLORACION DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO			
Hallazgos	Normal	Anormal	Total
Sensibilidad Superficial	12	0	12
Sensibilidad Profunda	10	2	12
Tono Muscular	12	0	12
Fuerza Muscular	12	0	12
Reflejos osteotendinosos	8	4	12
Trofismo	11	1	12
Pares Craneales	12	0	12

Encontramos en el cuadro N° 12 que sólo se evidenció alteración de la sensibilidad profunda en 2 pacientes, 1 con abatiestesia y 1 con apalestesia; hiporreflexia osteotendinosa en miembros inferiores en 4 pacientes y trastornos tróficos en 1 paciente.

En el cuadro N° 13 se presentan los hallazgos en la exploración de los pulsos.

Cuadro N° 13		
DISTRIBUCION SEGUN HALLAZGOS EN LA EXPLORACION DE LOS PULSOS		
Pulso	N°	%
Normal	10	83
Disminuidos	2	17
Total	12	100

El cuadro N° 13 muestra como sólo 2 pacientes diabéticos presentaban pulsos periféricos anormales dados por la disminución de pulsos pedio y popliteo.

Con respecto a la prueba de *Rines Valcardi* encontramos:

Cuadro N° 14		
DISTRIBUCION SEGUN RESULTADO DE LA PRUEBA DE RINES VALCARDI		
Rines Valcardi	N°	%
Normal	3	25
Anormal	9	75
Total	12	100

De los 12 pacientes diabéticos, como se muestra en el cuadro N° 14, 9 presentaban un test de *Rines Valcardi* anormal, con una puntuación menor de 15 puntos, lo que representa el 75% de todos los pacientes diabéticos estudiados.

En lo que respecta a los exámenes de laboratorio todos los pacientes presentaban cifras de hemoglobina y hematocrito normales, las glicemias oscilaban entre 90 y 197 mg/dl, BUN y creatinina normales, 3 pacientes mostraban cifras de colesterol entre 200 y 290 mg/dl y 3 pacientes con cifras de triglicéridos mayores a 200 mg/dl; al realizar el examen de orina se encontró proteinuria cualitativa en 3 pacientes y 5 pacientes mostraron un sedimento compatible con infección urinaria; la depuración de creatinina y proteinuria de 24 horas se realizó sólo en 3 pacientes, aquellos con proteinuria cualitativa en el examen de orina, observando cifras de depuración normal en 2 pacientes y hallazgos compatibles con hiperfiltración en uno, el cual mostró igualmente proteinuria franca en rango no nefrótico.

El electrocardiograma fue anormal en 5 pacientes diabéticos, 2 con trastornos de conducción, 2 con extrasístoles ventriculares aisladas y 1 con signos de hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Las radiografías de tórax no mostraron alteraciones pulmonares, aortoesclerosis en 5 pacientes y osteopenia en 3 pacientes, la gasometría en todos los pacientes fue normal.

Los resultados obtenidos al realizar las diferentes pruebas de función pulmonar en los pacientes diabéticos y controles se muestran en el cuadro N° 15.

En el cuadro N° 15 podemos observar la representación de la media $\pm$ la desviación estándar de cada variable, tanto en el grupo de pacientes como en el control, aplicando el método de

Cuadro N° 15					
PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR EN DIABETICOS Y CONTROLES					
Pruebas de Función Pulmonar	Diabéticos		Controles		P
	X $\pm$ S	IC 99%	X $\pm$ S	IC 99%	
Presión de Oclusión Bucal (PO)	2.23 $\pm$ 1.19	1.18 - 3.28	1.45 $\pm$ 0.79	0.58 - 2.32	NS
Capacidad Residual Funcional (CRF) (%)	117 $\pm$ 25.40	93.3 - 138.7	113 $\pm$ 26.94	82.9 - 143.2	NS
Resistencia de Vías Aéreas (RVA) (%)	109 $\pm$ 53.77	60.9 - 157.1	115 $\pm$ 35.22	75.6 - 154.4	NS
Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO) (%)	81 $\pm$ 11.9	70.4 - 91.6	82 $\pm$ 8.07	72.98 - 91.02	NS
Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO/VA)	4.54 $\pm$ 0.77	3.86 - 5.22	4.98 $\pm$ 0.64	4.28 - 5.68	NS
Capacidad Vital Forzada (CVF) (%)	90 $\pm$ 13.1	78.1 - 101.9	92 $\pm$ 8.76	82.3 - 101.7	NS
Volumen Espiratorio Forzado en el 1° Segundo (FEV ₁) (%)	95 $\pm$ 11.53	84.7 - 105.3	94 $\pm$ 12.09	80.5 - 107.5	NS
Relación de Volumen Espiratorio Forzado en el 1° Segundo con Capacidad Vital Forzada (FEV ₁ /CVF)	0.86 $\pm$ 0.07	0.80 - 0.92	0.83 $\pm$ 0.40	0.80 - 0.86	NS
Velocidad de Flujo Espiratorio Medio Máximo medido entre el 25 y el 75% de la Capacidad Vital Forzada (FEF ₂₅₋₇₅) (%)	109 $\pm$ 27.01	84.8 - 133.2	89 $\pm$ 31.35	53.95 - 124.05	NS

Cuadro N° 16					
PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR EN DIABETICOS SEGUN COMPLICACIONES CRONICAS					
Pruebas de Función Pulmonar	Neuropatía Periférica	Neuropatía	Retinopatía	Nefropatía	Vasculopatía
	X $\pm$ S	X $\pm$ S	X $\pm$ S	X $\pm$ S	X $\pm$ S
Presión de Oclusión Bucal (PO)	2.38 $\pm$ 0.59	2.51 $\pm$ 1.64	2.81 $\pm$ 1.76	1.80 $\pm$ 0.26	2.13 $\pm$ 0.79
Capacidad Residual Funcional (CRF) (%)	107 $\pm$ 32.8	117 $\pm$ 29.7	116 $\pm$ 31.4	110 $\pm$ 26.3	81 $\pm$ 19.1
Resistencia de Vías Aéreas (RVA) (%)	127 $\pm$ 79.6	110 $\pm$ 62.4	110 $\pm$ 72.02	96 $\pm$ 21.7	189 $\pm$ 112.4
Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO) (%)	79 $\pm$ 9.246	92 $\pm$ 15.27	82 $\pm$ 11.6	81 $\pm$ 11.6	93 $\pm$ 1.41
Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO/VA)	4.47 $\pm$ 0.61	4.45 $\pm$ 0.69	4.66 $\pm$ 0.60	4.47 $\pm$ 0.62	5.35 $\pm$ 0.21
Capacidad Vital Forzada (CVF) (%)	88 $\pm$ 15.9	89 $\pm$ 13.5	87 $\pm$ 14.11	83 $\pm$ 3.80	88 $\pm$ 9.89
Volumen Espiratorio Forzado en el 1° Segundo (FEV ₁) (%)	92 $\pm$ 14.6	95 $\pm$ 13.2	97 $\pm$ 13.3	90 $\pm$ 9.8	100 $\pm$ 5.65
Relación de Volumen Espiratorio Forzado en el 1° Segundo con Capacidad Vital Forzada (FEV ₁ /CVF)	0.85 $\pm$ 0.07	0.87 $\pm$ 0.08	0.90 $\pm$ 0.05	0.89 $\pm$ 0.14	0.94 $\pm$ 0.06
Velocidad de Flujo Espiratorio Medio Máximo medido entre el 25 y el 75% de la Capacidad Vital Forzada (FEF ₂₅₋₇₅) (%)	109 $\pm$ 37.5	112 $\pm$ 29.7	124 $\pm$ 18.33	94 $\pm$ 40.6	127 $\pm$ 20.5

comparación de medias (t Student) observamos que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en ninguna de las variables.

En el cuadro N° 16 se muestra las pruebas de función pulmonar en pacientes diabéticos según las complicaciones crónicas existentes al momento del estudio. Así, índice las medias de cada variable estudiada al realizar las diferentes pruebas de función pulmonar, agrupadas según aquellos pacientes que presentaron alguna complicación crónica según el interrogatorio y examen físico. Podemos observar como, dichas medias pueden incluirse dentro de los límites de confianza (99%) para cada variable presentada en el cuadro N° 15, lo que indica que no puede establecerse ninguna relación entre cada variable y las complicaciones crónicas de la DM; sólo los pacientes con vasculopatías presentaron medias que no se lograron incluir dentro de los límites de confianza para la CVF, DLCO, DLCO/VA y FEV₁/CVF, sin embargo estos hallazgos no permiten establecer conclusiones.

El cuadro N° 17 muestra la relación entre las diferentes variables estudiadas y el tiempo de evolución de la DM.

Se presentan en él, muestras de cada variable estudiada, comparadas según el tiempo de evolución de la DM, en este caso, todas pueden estar incluidas dentro de los límites de confianza del 99% representados para cada variable en el cuadro N° 15, lo que indica que no se logra demostrar ninguna asociación entre el tiempo de evolución de la DM y cada una de las variables estudiadas.

DISCUSION

Es bien conocido que la DM es una entidad que afecta a gran parte de la población, representando un grave problema de salud pública, en donde existe un metabolismo anormal de la glucosa, todo lo cual se traduce en la aparición de complicaciones a largo plazo sobre los ya conocidos órganos blanco de la enfermedad (riñones, ojos, sistema nervioso periférico y autonómico) y en donde un inadecuado control metabólico y la evolución de la enfermedad, juegan un papel importante en la génesis de tales complicaciones.

La observación de la existencia de alteraciones en la función pulmonar hasta en un 60% de la población diabética descrita en la literatura,²³ así como la alta incidencia de muertes por enfermedad pulmonar en pacientes diabéticos,³¹ las alteraciones estructurales y funcionales del pulmón de neonatos producto de madres diabéticas^{32,33} y la aparición de edema pulmonar no cardiogénico desarrollados en casos severos de cetoacidosis diabética³⁴ condujo a una serie de investigadores¹⁴⁻²³ a la búsqueda de los factores causantes de tales trastornos a nivel pulmonar, así como al esclarecimiento de las implicaciones clínicas que de ello se traduce.

Ha sido reportada la disminución de la CVF, Capacidad Pulmonar Total y de la relación DLCO/VA en sujetos portadores de DMID, debido ello probablemente a la existencia de un engrosamiento de la lámina basal del epitelio alveolar, pero dichos reportes destacan la evidencia en aproximadamente el

Cuadro N° 17			
PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR EN PACIENTES DIABETICOS SEGUN EL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA DM			
PFP	Evolución	≤ 9 años X ± S	> 9 años X ± S
Presión de Oclusión Bucal (PO)		2.86 ± 1.87	2.28 ± 1.62
Capacidad Residual Funcional (CRF) (%)		109 ± 28.2	124 ± 21.7
Resistencia de Vías Aéreas (RVA) (%)		118 ± 75.7	101 ± 17.1
Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO) (%)		83 ± 12.4	79 ± 12.66
Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO/VA)		4.66 ± 0.67	4.42 ± 0.90
Capacidad Vital Forzada (CVF) (%)		86 ± 8.53	93 ± 16.84
Volumen Espiratorio Forzado en el 1º Segundo (FEV ₁) (%)		92 ± 11.4	98 ± 12.75
Relación de Volumen Espiratorio Forzado en el 1º Segundo con Capacidad Vital Forzada (FEV ₁ /CVF)		0.88 ± 0.09	0.85 ± 0.06
Velocidad de Flujo Espiratorio Medio Máximo medido entre el 25 y el 75% de la Capacidad Vital Forzada (FEF ₂₅₋₇₅) (%)		110 ± 33.28	108 ± 22.25

50% de los pacientes de antecedentes tabáquicos o de enfermedades pulmonares previas, factores estos que contribuyen a alterar los resultados finales de la investigación.

Nosotros estudiamos un grupo de pacientes con diagnóstico de DMNID, sin antecedentes de enfermedad pulmonar, hábitos tabáquicos, descompensación metabólica aguda o portadores de complicaciones crónicas que comprometan un adecuado funcionamiento del aparato circulatorio, en quienes se evaluó la existencia de complicaciones crónicas propias del diabético y su posible relación con la neumopatía a investigar, todo ello comparado con un grupo de sujetos sanos como grupo control.

Los resultados del estudio indicaron que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de diabéticos y el grupo control en relación a la edad, sexo e índice de masa corporal, lo cual hace a los 2 grupos homogéneos y comparables.

Al comparar los valores obtenidos una vez realizadas las diferentes pruebas de función pulmonar, es decir:

1. **Espirometría:** para obtener la C_{VF}, FEV₁, FEV₁/FVC y la FEF₂₅₋₇₅.
2. **Pletismografía:** para obtener la CRF y la RVA.
3. **Capacidad de Difusión de CO.**
4. **Prueba de Oclusión Bucal.**

No encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de diabéticos y el grupo control, así como tampoco una relación con el tiempo de evolución de la enfermedad o con la coexistencia de otras complicaciones crónicas, es decir, las medias de los valores obtenidas en las pruebas de función pulmonar de pacientes portadores de complicaciones crónicas definidas por el interrogatorio y examen físico, siempre estaban incluidas dentro de los límites de confianza establecidos para cada variable; llama la atención que sólo 2 pacientes diabéticos presentaron disminución en la amplitud de los pulsos al realizar el examen físico, y son ellos quienes mostraron valores que no se incluyeran dentro de los límites de confianza tanto para la difusión pulmonar, Relación FEV₁/FVC y CRF; sin embargo, estos hallazgos no permiten establecer significancia estadística dado el pequeño número de pacientes, pero sería un dato a tomar en cuenta en futuras investigaciones.

Cabe recalcar que en nuestro estudio existió una mayor depuración a la hora de definir el grupo de pacientes diabéticos sobre quienes se realizaron las diferentes pruebas de función pulmonar, es decir, ausencia de tabaquismo, enfermedades, etc; a diferencia de los estudios reportados en la literatura, factor este que pudo haber contribuido a los resultados ya conocidos.

Todos los pacientes mantuvieron un adecuado control metabólico según glicemia, sin embargo, la hemoglobina glucosilada sólo pudo ser realizada en unos pacientes y en otros no, es por ello que no fue posible realizar la inferencia estadística entre los resultados y el control metabólico de los pacientes, se sugiere en futuros estudios tomar en cuenta este parámetro de control, a fin de establecer alguna asociación entre un pobre control metabólico y la aparición de anomalías funcionales pulmonares.

CONCLUSIONES

La existencia de alteraciones funcionales pulmonares en pacientes diabéticos, como reflejo de ser un órgano blanco de la enfermedad queda aún por aclarar.

El presente estudio indica la inexistencia de diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las pruebas de función pulmonar (espirometría, pletismografía, difusión de CO y oclusión bucal) entre los pacientes portadores de DMNID y el grupo control, así como tampoco su asociación con el tiempo de evolución de la enfermedad y/o la coexistencia de otras complicaciones crónicas propias de la DM.

Es por ello que no se justifica la realización de tales pruebas en la evaluación rutinaria del paciente diabético sin historia de tabaquismo o enfermedad previa, salvo de que exista la evidencia clínica que sugiere una anomalía en la esfera pulmonar del paciente diabético.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Oñate de G. Nancy. Diabetes Mellitus, Definición, Clasificación, Diagnóstico, Historia Natural. Editorial Disinlimed. Caracas. 1990.
2. The Working Group on Hypertension in Diabetes. Statement in Hypertension in Diabetes Mellitus. Arch Intern Med. 1987; 147: 830-842.
3. Bruno G, Merletti F, Pisu E, et al. Incidence of IDDM during 1984-1984 in population aged < 30 years. Diabetes Care. 1990; 13 (10): 1051-1056.
4. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, et al. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1989; 320 (18): 1161-1165.
5. Bennett PH, and Stern MO. Workshop VII. Patient population and genetics role in diabetes. Am J Med. 1991; 90 (Suppl 2A): 76-79.
6. Nathan David M, MD. Long-Term Complications of Diabetes Mellitus. N. Engl J Med. 1993; 1676-1683.
7. Brownlee M, Vlaesare H, and Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. Ann Internal Med. 1984; 101: 527-537.
8. Brownlee M, Cerami A, and Vlaesare H. Advanced glycosylation and products in tissue and the biochemical basis of diabetic complication. N Engl J Med. 1988; 318 (20): 1315-1321.

9. Larsen ML, Horder M, and Mongensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1990; 323 (15): 1021-1025.
10. Senger DE, Coley CM, Samet JH, et al. Test of glycemia in Diabetes Mellitus. Their use in establishing a diagnosis and in treatment. *Ann Internal Med.* 1989; 110 (2): 125-137.
11. Borch JK, Andersen PK, and Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin-dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia.* 1985; 28: 590-596.
12. Norins RG. Diabetic nephropathy: Can the natural history be modified? *Am J Med.* 1991; 90 (Suppl 2A): 70-75.
13. Timpl R. Recent advances in the biochemistry of glomerular basement membrane. *Kidney Int.* 1986; 30: 293-298.
14. Plopper CJ and Morishige WK. Alterations in glomerular (type II). Pneumocyte ultrastructure by streptozotocin-induced diabetes in the rat. *Lab Invest.* 1978; 38: 143-148.
15. Plopper CJ and Morishige WK. Alterations in the ultrastructure of non-ciliated bronchiolar epithelial (Clara) cells by streptozotocin-induced Diabetes Mellitus in growing rats. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 120: 1137-1143.
16. Kida K, Utsuyama M, Takizawa T, et al. Changes in lung morphology features and elasticity caused by streptozotocin-induced Diabetes Mellitus in growing rats. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 128: 125-131.
17. Vracko R. A comparison of the microvascular lesion in Diabetes Mellitus with those in normal ageing. *J Am Geriatr Soc.* 1982; 30: 201-205.
18. Primhak RA, Whincup G, Tsanakas JN, et al. Reduced vital capacity in insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 1987; 36: 324-326.
19. Buckingham B, Pereyda AJ, Sandborg C, et al. Skin, joint and pulmonary changes in type I Diabetes Mellitus. *AJDC.* 1986; 140: 420-423.
20. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, et al. Abnormal elasticity in juvenile Diabetes Mellitus. *Am Rev. Respir Dis.* 1976; 113: 37-41.
21. Schernthaner G, Haber P, Krummer R, et al. Lung elasticity in juvenile onset Diabetes Mellitus. *Am Rev. Respir Dis.* 1977; 116: 544-546.
22. Bell D, Collier A, Mathews DM, et al. Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? *Diabetes.* 1988; 37: 839-831.
23. Sandler M, Bunn AE, and Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 131: 223-229.
24. Monnier VM, Vishwanath V, Kay EF, et al. Relationship between complication of type I Diabetes Mellitus and collagen linked fluorescence. *N Engl J Med.* 1986; 314: 403-408.
25. Sandler M, Stewart RI, Gemperli BM, et al. Serum α 1-protease inhibitor activity and pulmonary function in young insulin-dependent diabetic subjects. *Respiration.* 1987; 52: 281-289.
26. Vogt BW, Scheleicher ED, and Wieland OH. ϵ -amino-lysine-bound glucose in human tissue obtained at autopsy. *Diabetes.* 1982; 31: 1123-1127.
27. Sandler M. Is de lung a "target organ" in Diabetes Mellitus? *Arch Intern Med.* 1990; 150: 1382-1392.
28. Hamlin CR, Kohn RR, and Luschin JH. Apparent accelerated ageing of human collagen in Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 1975; 24: 902-904.
29. Brownlee M, Spiro RG. Glomerular basement membrane metabolism in the diabetic rat. *Diabetes* 1979; 28: 121-125.
30. Cohen MP, Surma ML, and Wu YY. In vivo biosynthesis and turnover of glomerular basement membrane in diabetic rats. *Am J Physiol.* 1982; 242: F385-389.
31. Tumbridge WMG. Factor contributing to deaths of diabetes under fifty years of age. *Lancet.* 1981; 2: 569-572.
32. Snyder JM, and Mendelson CR. Insulin inhibits the accumulation of the major surfactant apoprotein in human fetal lung explants maintained in vitro. *Endocrinology.* 1987; 120: 1250-1257.
33. Snyder JM, Kwun JE, O'Brein JA, et al. The concentration of the 35 kDa surfactant apoprotein in amniotic fluid from normal and diabetic pregnancies. *Pediatr Res.* 1988; 24: 728-734.
34. Sprung CL, Rockow EC, and Fein IA. Pulmonary edema: a complication of diabetic ketoacidosis. *Chest.* 1980; 77: 687-688.
35. Muci Mendoza R. El fondo de ojo en la hipertensión arterial, el punto de vista del internista. *Acta Cient Venez.* 1979; 30: 429-439.
36. Muci Mendoza R. Sobre algunos aspectos de la retinopatía diabética. *Revista Oftalmológica Venezolana.* 1976; 34: 176-194; 290-308.
37. Frazer P, Paré F, and Geveraux R. diagnóstico de las enfermedades del tórax. Editorial Panamericana S.A. Tercera edición. Tomo I. Buenos Aires. Argentina. 1992.
38. Leaverton PE. ABC de la bioestadística. Programa de autoaprendizaje. Salvat Editores S.A. Barcelona. España. 1989.
39. Sackett D, Brian R, Guyatt G, and Tugwell P. Clinical Epidemiology. Little Brown and Company. Boston. EE.UU. Second Edition 1991.

UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO

Angel R. Laguna*, María Teresa Polanco*, Alexis Chirinos**

RESUMEN

Los criterios recomendados para el inmediato drenaje con tubo de tórax de pleuroneumonía exudativa son: Empiema, glucosa < 40 mg/dl, LDH > 1000 IU/L, Ph < 7,0. Se realizó un estudio prospectivo con 20 pacientes con pleuroneumonía exudativa en dos centros hospitalarios de Caracas. Hospital Vargas y Hospital Periférico de Catia desde Febrero 94 hasta Septiembre 94, de los cuales 8 (40%) tenían al menos un criterio de complicación, 12 (60%) no cumplieron con ninguno de los criterios de complicación.

Ningún paciente ameritó tubo de tórax para su resolución, todos curaron sólo con administración de antibiótico. De las pruebas realizadas sólo la de glucosa ($p < 0,05$) demostró tener diferencia estadísticamente significativa, con una sensibilidad del 40% y especificidad del 100%, los demás test no demostraron, en este estudio, ninguna diferencia respecto a los dos grupos.

No se estableció diferencia significativa entre días de hospitalización, fiebre, conteo blanco en sangre entre los dos grupos.

El 60% de las pleuroneumonías tenían como germen causal un gram positivo y 5% un gram negativo, y en un 35% no hubo crecimiento bacteriano.

Nosotros concluimos que estos criterios son de valor limitado en el tratamiento de pleuroneumonías exudativas.

Palabras Claves: Neumonía - Pleuroneumonía - Criterios drenaje torácico - Derrame Pleural.

ABSTRACT

The proposed criteria for immediate drainage with a thoracic tube of exudative pleuropneumonia are: empyema, glucose, < 40 mg/dl, LDL > 1000 IU/L, Ph < 7.0. A prospective study was performed in 20 patients with exudative pleuro pneumonia from two hospitals in Caracas: Hospital Vargas and Hospital Periferico de Caracas, from February 94 through September 1994. 8 (40%) had at least one criteria for complication 12 (60%) did not have any criteria for complication.

No patient required a thoracic tube drainage for resolution; all cured with antibiotics. Of the tests performed only the glucose showed a statistically significant difference ($p < 0.05$) with a sensibility of 40% and specificity of 100%. All other test did not show significant differences.

There were not differences between groups regarding duration of hospitalization, fever, white blood cell count.

60% of the pleuropneumonias had a gram positive bacteria as the causal agent 5% a gram negative bacteria and in 35% there was no bacterial growth.

We conclude that the criteria are of limited value in the management of exudative pleuropneumonias.

Key word: Pneumonia - Pleuropneumonia - Chest drainage criteria - Pleural effusion.

* Residentes de Post-grado de Medicina Interna, Hospital Vargas de Caracas, UCV

** Médico Adjunto, Servicio de Medicina I, Hospital Vargas de Caracas, UCV

INTRODUCCION

Los derrames pleurales paraneumónicos pueden estar asociados al curso de enfermedad Febril Aguda con esputo purulento y por lo general debido a Neumonías bacterianas, absceso pulmonar o bronquiectasias.

Se calcula que aproximadamente el 40% de las Neumonías bacterianas presenta derrama pleural y que en la mayoría de estas, la resolución total es debido sólo a la administración de antibióticos, ameritando un tubo de Tórax para su resolución aproximadamente un 10% del total.²³ Tales derrames se designan como derrames paraneumónicos complicados.

Aunque la evolución clínica y el drenaje quirúrgico del empiema pleural se conocían desde Hipócrates, la mayoría de los cambios en su reconocimiento y tratamiento son de origen reciente. La contaminación microbiana del espacio pleural por lo general es secundaria a Neumonía pero puede surgir de infección extrapulmonar y puede complicar a las Neoplasias, las Colagenopatías, el traumatismo o a procedimientos médicos o quirúrgicos que involucran a la pleura. El modo de presentación está modificado por el origen de la infección, los microorganismos infecciosos y la(s) enfermedad(es) subyacente(s) del paciente. Aproximadamente el 60% de los empiemas son de causa paraneumónica.²

Los derrames pleurales son producidos por presión oncótica o capilar alterada, por enfermedades renales, cardíacas, hepáticas, metabólicas o por causa infecciosa. Los derrames pleurales se clasifican en trasudativo y exudativo, utilizando como criterio la razón entre las proteínas del líquido pleural y del suero < (menor) de 0,5 y la razón entre LDH del líquido pleural y LDH del suero > (mayor) 0,6, como criterio de derrame exudativo.

Sin embargo sólo un pequeño porcentaje (aproximadamente 5%) de los derrames paraneumónicos, se convierte en exudados con las características microbiológicas químicas y físicas asociadas al empiema.²⁴ Por convención, las fases de formación del empiema se dividen en la fase de exudado; durante la cual aumentan los leucocitos polimorfonucleares hasta que se forma el pus; la fase fibropurulenta durante la cual la formación de fibrina comienza a limitar la expansión pulmonar y la fase de organización durante la cual la formación de fibroblastos y la cicatrización producen una capa gruesa que atrapa el pulmón.²⁵

En la Era Pre-Antibiótica, el *Streptococcus pneumoniae* (46%) o hemolítico (18%) fueron los responsables de la mayoría de los derrames pleurales paraneumónicos, después de 1950, los gérmenes Gram negativos (25%) y gérmenes anaerobios (24%) y

Stafilococcus aureus (15%) son los principales gérmenes implicados.²⁶

Barlett y Col descubrieron que los derrames paraneumónicos eran producidos por bacterias aerobias en 24% y bacterias anaerobias en 35% y bacterias aerobias y anaerobias en 41% de pacientes en una serie de 83 pacientes.¹

En vista de los múltiples factores que intervienen en los derrames paraneumónicos, es de esperar que hasta ahora ningún test de laboratorio tenga un 100% de sensibilidad y 100% de especificidad sobre el pronóstico y manejo de derrames paraneumónicos. Sigue siendo controversial los criterios o parámetros establecidos en la conducta terapéutica a seguir en los derrames paraneumónicos.

Clásicamente empiema pleural se define como la presencia de pus en el espacio pleural y en esta publicación derrame pleural paraneumónico complicado, se define como aquel derrame que cumpla al menos uno de los siguientes criterios: $\text{ph} \leq 7$; $\text{LDH} < 1000 \text{ IU/L}$; glucosa $< 40 \text{ mgr/dl}$.²³ La presencia o no de estos criterios ha sido tomada como indicación de la colocación de un tubo para drenaje torácico, sobre el cual existe aún cierto grado de controversia.

Así tenemos que Poe y Col en una serie de 27 pacientes, sólo el 33% ameritó tubo de Tórax con derrame pleural paraneumónico complicado.¹⁴

Light recomendó inmediata toracostomía en aquellos casos donde el $\text{ph} < 7$, $\text{LDH} > 1000 \text{ IU/L}$ y glucosa $< 40 \text{ mg/dl}$.²³ Adicionalmente si el ph en líquido pleural estaba entre 7 - 7,20, LDH alrededor de 1000 IU/L, algunos recomiendan inmediato drenaje con el tubo del Tórax o seriada toracentesis.¹⁸

Taryle demostró que el 90% de los derrames paraneumónicos curaban sin tubos de Tórax o toracentesis seriada, en una serie de 90 pacientes.¹⁷

El mismo Light y Sahm en 1985 propusieron modificar los criterios universales ya establecidos, donde proponen que la toracostomía es innecesaria si reúnen los siguientes criterios: $\text{ph} > 7,30$; glicemia $< 60 \text{ mg/dl}$; $\text{LDH} < 1000 \text{ IU/L}$.

Por el sentido controversial del tema, nos trazamos como objetivo general tratar de establecer mediante un ensayo prospectivo a largo plazo la sensibilidad y especificidad de estos parámetros bioquímicos en discusión hasta ahora y al mismo tiempo establecer si hay alguna utilidad práctica de otras variables poco estudiadas tales como: nivel de colesterol, triglicéridos, proteínas, fosfatasa alcalina y conteo celular que nos aumenten la efectividad terapéutica de los derrames paraneumónicos.

OBJETIVOS GENERALES

1. Establecer con certeza la sensibilidad y especificidad de los parámetros bioquímicos en el líquido pleural, como LDH, glucosa, ph hasta ahora en controversia.
2. Establecer si otros parámetros en líquido pleural como son: colesterol, triglicéridos, fosfatasa alcalina y conteo celular son de utilidad cierta en la conducta terapéutica a seguir en derrame paraneumónico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer la conducta terapéutica (médica o quirúrgica) de acuerdo a parámetros bioquímicos en líquido pleural.
2. Correlacionar variables clínicas (fiebre, conteo blanco en sangre periférica y variabilidad en tamaño del derrame) con parámetros bioquímicos en derrames paraneumónicos.
3. Establecer la bacteriología de los derrames paraneumónicos.

POBLACION Y METODOS

Se trata de un estudio prospectivo con pacientes de edades comprendidas entre 14 - 60 años de edad que ingresaron al Hospital Vargas de Caracas y Hospital Periférico de Catia (Caracas) en el período comprendido entre Febrero y Septiembre de 1994 con el diagnóstico de pleuroneumonía exudativa.

Se tomaron como criterios de exclusión:

1. Trasudado al primer resultado del líquido pleural.
2. Empiema franco en la primera toracocentesis.
3. Derrame pleural maligno.
4. Derrame pleura Tuberculoso
5. Paciente con infección por V.I.H.
6. Acidosis Sistémica.
7. Paciente conectado a tubo de tórax previo, por otra complicación (neumotórax, por ejemplo).
8. Neumonía intrahospitalaria.

Se incluyeron en el estudio 24 pacientes de quienes se excluyeron: 2 por empiema, 1 por muerte a las 48 horas por Sepsis y carcinoma en estadio Terminal y 1 por infección por V.I.H.

La muestra quedó constituida por 20 pacientes; 14 hombres y 6 mujeres en edades comprendidas entre 25 y 59 años de edad.

En la primera visita se recolectaron los datos de cada paciente a través de una ficha clínica en la cual estaba incluido: identificación, antecedentes patológicos, datos clínicos y semiológicos, Rx de tórax PA y lateral para determinar el tamaño del derrame (se clasificó en grandes derrames cuando ocupaba todo el hemidiafragma en Rx de tórax PA o eran > 10 mm en Rx lateral y pequeños derrames cuando ocupaban sólo la mitad o menos de la mitad de un hemidiafragma o eran menos de 10 mm en la Rx lateral), ecosonograma torácico y tomografía de tórax en casos necesarios.

Se aplicó en las primeras 24 horas p.p.d., se tomó gram, cultivo de esputo (para aerobios y anaerobios), hemocultivo con fiebre (temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) por dos frascos en las primeras 24 horas y una primera toracentesis en las primeras 48 horas con o sin antibióticoterapia donde se analizó ph (analizado con un ph metro de sangre), LDH, glucosa, albúmina, colesterol, triglicéridos, fosfatasa alcalina, conteo celular; igualmente Zeel Neelsen, gram y cultivos para aerobios y anaerobios y citología al líquido pleural. Simultáneamente se tomó muestra en sangre para gases sanguíneos, hematología completa, LDH, glucosa, úrea, creatinina, proteínas totales y fraccionadas, colesterol, triglicéridos, fosfatasa alcalina.

Cada paciente fue evaluado individualmente donde evaluamos a las 24, 48 y 72 horas algunos criterios que consideramos de empeoramiento clínico: fiebre persistente después de haber iniciado antibióticoterapia, conteo celular de serie blanca en ascenso o mantenida, aumento del tamaño del derrame pleural.

En aquellos paciente en donde el primer líquido demostró ser un derrame paraneumónico complicado se les practicó una segunda toracentesis (24 a 72 horas, posterior a la primera) y se analizaron los mismos criterios anteriores e igualmente en sangre (hematología completa, LDH, glucosa, albúmina, colesterol, triglicéridos, fosfatasa alcalina) y en aquellos con desmejoría clínica por lo arriba mencionado se les practicó igualmente otra toracentesis.

En aquellos pacientes con alta sospecha de pleuroneumonía exudativa por *Streptococcus pneumoniae* se clasificó en:

- a) Definitiva: hemocultivo positivo y cultivo de líquido pleural positivo para *Streptococcus pneumoniae*.
- b) Probable: gram y cultivo de esputo positivo para *Streptococcus pneumoniae*.
- c) Posible: gram positivos para cocos positivos.

El análisis estadístico se realizó evaluando la prueba t Student y la prueba Chi cuadrado (χ^2).

RESULTADOS

El estudio se realizó en un total de 20 pacientes con diagnóstico de Pleuroneumonía Exudativa demostrada por clínica, laboratorio y radiología de acuerdo a los criterios anteriormente mencionado y que ingresaron al Hospital Vargas de Caracas y al Hospital Periférico de Catia de Caracas desde Febrero a Septiembre de 1994. Dichos pacientes provenían de la consulta externa o de la emergencia de estos centros hospitalarios.

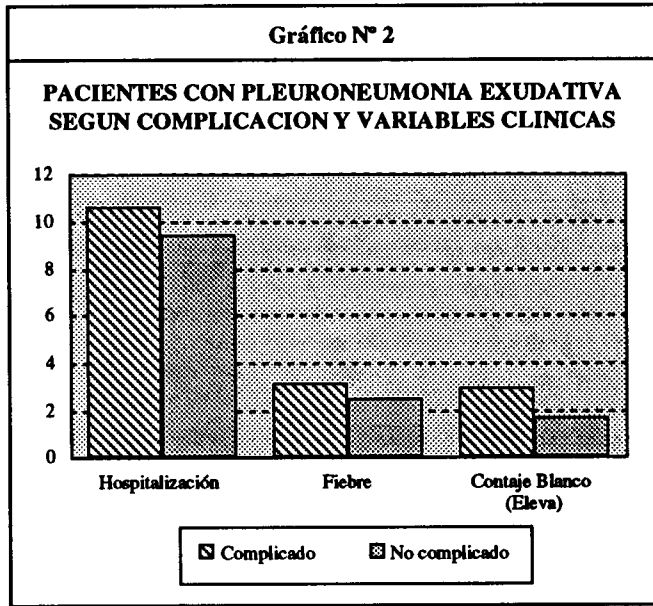
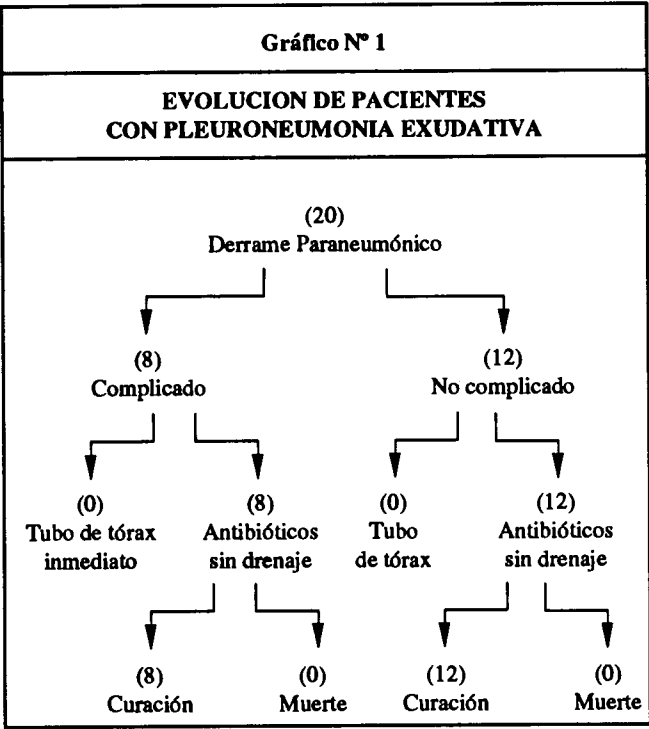
De los 20 pacientes con Pleuroneumonía Exudativa, 14 eran hombres (70%) y 6 eran mujeres (30%). En cuanto a complicación, 8 de los pacientes con pleuroneumonía exudativa cumplía con uno de los criterios establecidos de complicación (LDH > 1000 IU/l; glucosa < 40 mg/dl, ph < 7) y 12 no cumplieron con ninguno de los criterios establecidos. Ningún paciente ameritó tubo de tórax para la resolución de la pleuroneumonía y todos se curaron sólo con administración de antibióticos, no hubo muerte en ninguno de los dos grupos (gráfico Nº 1).

La edad promedio en el grupo de pleuroneumonía complicada fue de 41 años y en el grupo no complicado de 49 años (p > 0,05). El promedio de números de glóbulos blancos en sangre fue de 18.300 cel x mm³ en el grupo de pleuroneumonía no complicada (p > 0,05).

El promedio del pico máximo de temperatura durante la hospitalización en el grupo de pleuroneumonía no complicada fue de 38,8° C y 38,2° C en el grupo de pleuroneumonía complicada con un valor (p > 0,05) Vemos que no hay diferencia estadísticamente significativa entre estos parámetros arriba mencionados en los dos grupos, pleuroneumonía complicada y no complicada (cuadro Nº 1).

Cuadro Nº 1			
COMPARACION ENTRE PACIENTES CON PLEURONEUMONIA COMPLICADA Y NO COMPLICADA			
	Complicado	No complicado	P (Valor)
Número	8	12	> 0,05
Edad	41	49	> 0,05
Contaje celular en sangre (X)	18300	13416	> 0,05
Pico temperatura (X)	38,8	38,2	> 0,05
Dolor pleurítico	6	9	> 0,05
Tos seca	2	3	> 0,05
Tos húmeda	4	11	> 0,05
Neumonía derecha	8	7	> 0,05
Neumonía izquierda	0	5	> 0,05

En el gráfico Nº 2 observamos que en esta población no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la duración en días respecto a hospitalización, fiebre y elevación de glóbulos blancos en sangre entre el grupo de pleuroneumonía complicada y no complicada (p > 0,05).



Con una coloración Gram positiva en líquido pleural se obtuvo una sensibilidad del 13% y especificidad del 67%; sin ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre el grupo de pleuroneumonía complicada y no complicada (cuadro N° 2).

La prueba de LDH tiene una sensibilidad del 13% y una especificidad del 100%, sin ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los dos grupos (cuadro N° 3).

En el cuadro N° 4 vemos que la prueba de glucosa en líquido pleural tiene una sensibilidad del 50% y especificidad del 100%, encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las pleuroneumonías complicadas y no complicadas.

La prueba de pH en líquido pleural obtuvo una sensibilidad del 38% y una especificidad del 100% sin ninguna diferencia

estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre el grupo de pleuroneumonía complicada y no complicada (cuadro N° 5).

Igualmente se estableció en este grupo la sensibilidad del 100% con una especificidad del 25% en la prueba de colesterol en líquido pleural; no encontrando ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los dos grupos; fácilmente deducible que tiene muy buena sensibilidad pero es poco específico para decidir colocar un tubo de tórax (cuadro N° 6).

La prueba de albúmina tiene una sensibilidad del 25% y una especificidad del 50%, sin ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos (cuadro N° 7), ($p > 0,05$).

Respecto a la bacteriología tanto en las pleuroneumonías complicadas como en la no complicada, sólo en 13 de 20 pacientes (65%)

Cuadro N° 2

**PACIENTES CON PLEURONEUMONIA EXUDATIVA
SEGUN COMPLICACION Y TEST DE GRAM
EN LIQUIDO PLEURAL**

Gram	No complicado	Complicado	Total
Positivo	4	(X) 1	5
Negativo	8	7	15
Sensibilidad	13%		
Especificidad	67%		20

(X) = $P > 0,05$

Cuadro N° 4

**PACIENTES CON PLEURONEUMONIA EXUDATIVA
SEGUN COMPLICACION Y TEST DE GLUCOSA
EN LIQUIDO PLEURAL**

Glucosa < 40 mg/dl	No complicado	Complicado	Total
Positivo	0	(X) 4	4
Negativo	12	4	16
Sensibilidad	50%		
Especificidad	100%		20

(X) = $P < 0,05$

Cuadro N° 3

**PACIENTES CON PLEURONEUMONIA EXUDATIVA
SEGUN COMPLICACION Y TEST DE LDH EN LIQUIDO
PLEURAL**

LDH > 1000 IU/L	No complicado	Complicado	Total
Positivo	0	(X) 1	1
Negativo	12	7	19
Sensibilidad	13%		
Especificidad	100%		20

(X) = $P > 0,05$

Cuadro N° 5

**PACIENTES CON PLEURONEUMONIA EXUDATIVA
SEGUN COMPLICACION Y TEST DE PH
EN LIQUIDO PLEURAL**

PH < 7,0	No complicado	Complicado	Total
Positivo	0	(X) 3	3
Negativo	12	5	17
Sensibilidad	38%		
Especificidad	100%		20

(X) = $P > 0,05$

se pudo tener alguna confirmación bacteriológica; bien sea por hemocultivo, gram y cultivo de esputo, gram y cultivo líquido pleural, de las cuales el 60% correspondió a *Streptococcus pneumoniae* y de acuerdo a la clasificación previamente establecida quedó de la siguiente forma: 10% con diagnóstico definitivo; 20% con diagnóstico probable y 30% con diagnóstico posible para *Streptococcus pneumoniae*; 1 paciente (5%) con hemocultivo positivo para *Acinetobacter* spp (gram negativo) y un 35% no hubo crecimiento bacteriano ni aerobios ni anaerobios.

En el anexo N° 1 observamos los cambios en los parámetros en líquido pleural en 9 pacientes a quienes se realizó toracentesis seriada de acuerdo a si presentaba cualquiera de lo siguiente: aumento de glóbulos blancos en sangre periférica aún recibiendo antibioticoterapia, aumento del tamaño del derrame pleural, fiebre recurrente; no ameritando tubo de tórax ninguno de estos pacientes, evidenciándose mejorías en todos los parámetros bioquímicos y físicos del líquido pleural y con cultivos negati-

vos; sin ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en cada paciente en forma individual.

DISCUSION

El tratamiento de los derrames pleurales paraneumónicos ha sido hasta ahora controversial.

Sin embargo se ha establecido que aquellos derrames pleurales paraneumónicos que cumplen por lo menos uno de los siguientes criterios debería colocarse un tubo de tórax en forma inmediata para su resolución:

- Presencia de pus o cultivo positivo en líquido pleural.
- LDH > 1000 IU/L.
- Glicemia < 40 mgr/dl.
- PH $< 7,0$

La decisión de tratar quirúrgicamente o sólo con antibióticos o cualquiera de estos pacientes sigue siendo difícil. Lith²³ encontró que la mayoría de estos pacientes (90%) no ameritó tubo de tórax ni toracentesis seriada.¹⁷

Viana²⁷ recomendó inmediato drenaje con tubo de tórax en todo paciente con derrame paraneumónico que tuviera en líquido pleural un conteo blanco > 15000 cel/mm³ y una albúmina $> 3,0$ gr/100 ml.

La Sociedad Americana Torácica²⁵ recomendó inmediato drenaje con cualquiera de los siguientes criterios:

- Presencia de pus.
- Gram positivo.
- Glucosa < 50 mg/dl.
- PH $< 7,20$.

En aquellos pacientes que tienen en líquido pleural un ph entre 7,0 y 7,20 y niveles de LDH alrededor de 1000 IU/L representan un verdadero problema; algunos consideran que es necesario la inmediata toracostomía y otros dicen que es innecesario.

En esta publicación ninguno de los 8 pacientes (40%) con derrame paraneumónico complicado ameritó toracostomía para su resolución. En 9 de 20 pacientes con pleuroneumonía hubo necesidad de repetir la toracentesis entre 24-72 horas obteniendo mejorías en las variables del líquido para la segunda toracentesis: aumento del PH, aumento de glucosa, disminución de LDH (anexo N° 1); aunque no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa antes y después de la primer toracentesis, lo que nos podría sugerir que en esta población de

Cuadro N° 6			
PACIENTES CON PLEURONEUMONIA EXUDATIVA SEGUN COMPLICACION Y TEST DE COLESTEROL EN LIQUIDO PLEURAL			
Colesterol > 60 mgr/dl	No complicado	Complicado	Total
Positivo	9	(X) 8	17
Negativo	3	0	3
Sensibilidad	100%		
Especificidad	25%		20

(X) = $P > 0,05$

Cuadro N° 7			
PACIENTES CON PLEURONEUMONIA EXUDATIVA SEGUN COMPLICACION Y TEST DE ALBUMINA EN LIQUIDO PLEURAL			
Albúmina > 3 gr/100ml	No complicado	Complicado	Total
Positivo	6	(X) 2	8
Negativo	6	6	12
Sensibilidad	25%		
Especificidad	50%		20

(X) = $P < 0,05$

9 pacientes seguramente no necesitaba toracocentesis seriada para su resolución.

En nuestra serie no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los niveles de glóbulos blancos en sangre, pico máximo de temperatura y días de hospitalización entre los derrames pleurales complicados y no complicados; concuerdan con lo descrito por Light en 1980.¹¹

De igual manera, no encontramos diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en cuanto a duración en días respecto a elevación de glóbulos blancos, fiebre y duración de la hospitalización, igualmente establecido por Berger en 1990.¹⁹

Poe y Col en 1991,¹⁴ en un estudio prospectivo con 91 pleuroneumonías exudativa encontró que la coloración de Gram positiva en líquido plural no tenía ninguna diferencia estadísticamente significativa entre derrames pleurales complicados y no complicados ($p > 0,05$) con una sensibilidad bastante baja (10%) y especificidad muy alta (96%).

Nosotros encontramos una sensibilidad tan baja como la de Poe y Col, un 13% y moderada especificidad del 67%, sin ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos; lo que probablemente nos esté diciendo que esta prueba es de poco valor para decidir colocar un tubo de tórax a determinado paciente con derrame pleural paraneumónico complicado. También Poe y Col para ese ensayo demostró que los niveles de LHD si tenían valor para la toracostomía con conducta terapéutica, ya que tuvieron una moderada sensibilidad del 44% pero una alta especificidad del 92% y con diferencia estadísticamente significativa demostrada ($p < 0,05$); nosotros encontramos resultados algo similares respecto a la sensibilidad (13%) y especificidad (100%), aunque no demostramos ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($p > 0,05$); tal vez este resultado puede ser explicado en la diferencia en el número de las muestras entre los 2 ensayos.

La prueba de glucosa en líquido pleural obtuvo una moderada utilidad en la decisión de colocar un tubo de tórax en el ensayo de Poe y Col, con una sensibilidad del 25% y una especificidad del 33% y sin diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,10$), en cambio nosotros encontramos una sensibilidad del 50% y una especificidad del 100% y se estableció diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$); lo que demuestra que en esta población el test de glucosa probablemente sea útil para decidir colocar un tubo de tórax en pleuroneumonía exudativa, aunque en nuestra serie de 20 pacientes con un 40% de derrames complicados ninguno ameritó tubo de tórax, tal vez se necesite más de un criterio en conjunto para decidir en un momento a quien colocarle un tubo de tórax o que el tratamiento definitivo

de estos pacientes sea individualizado donde estaría interviniendo otras variables no tomadas en consideración en este ensayo (estado inmunológico, bacteriología, nutrición, etcétera).

De la misma forma encontramos que la prueba de pH en líquido pleural (cuadro N° 5) obtuvo una sensibilidad del 38% y una especificidad del 100% sin ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($p < 0,05$). Similares resultados obtuvo Poe y Col en su ensayo.

Nos propusimos tratar de obtener otros parámetros en líquido pleural que nos permita decidir en una forma más confiable si colocar un tubo de tórax o no; para ello utilizamos la prueba de colesterol con unos niveles de > 60 mgr/dl como criterio de complicación; establecido por Romero y Col²² en 1993 como criterio de neumonía exudativa y obtuvimos una alta sensibilidad (100%) y baja especificidad (25%), sin ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pleuroneumonía complicada y no complicada, probablemente esta prueba sea de gran utilidad para la diferenciación entre exudado y trasudado (sensibilidad del 100%) pero de poca utilidad en la toma de decisión a la hora de colocar un tubo de tórax al menos en este ensayo. No encontramos ninguna publicación previa sobre la utilidad del colesterol en líquido pleural para derrames paraneumónicos complicados.

La prueba de albúmina no varió respecto a otros ensayos, baja sensibilidad (25%) y mediana especificidad (50%) sin ninguna diferencia estadísticamente significativa; en contradicción con lo que recomendó Viana²⁷ donde establece que niveles > 3 gr/dl en líquido pleural se debe colocar tubo de tórax; al menos en este ensayo no demostramos utilidad alguna con esta prueba para decidir tal conducta. Con lo reportado por otros ensayos prospectivos y lo encontrado en esta publicación, creemos que cada paciente debe ser individualizado en el momento, para decidir si colocar o no un tubo de tórax para la resolución de neumonías exudativas.

Atendiendo entre otros parámetros si:

- Aumento del derrame pleural.
- Loculación y organización del derrame demostrado por ecosonografía o tomografía.
- Fiebre recurrente después de haber iniciado antibioticoterapia.
- Ascenso en la cuenta blanca en la sangre aún con antibioticoterapia.
- Niveles establecidos en líquido pleural de complicación: $\text{pH} < 7$, LDH > 1000 IU/l; glucosa < 40 mgr/dl; pus o gram 0 cultivo positivo en líquido pleural.
- Bacteriología establecida.

Cuadro N° 8

**BACTERIOLOGIA SEGUN PORCENTAJE Y COMPLICACIONES EN 20 PACIENTES
CON PLEURONEUMONIA EXUDATIVA**

Etiología	Total	%	Ausente líquido	Presente líquido	Complicado	No complicado
Streptococo pneumoniae	12	 60	0	1	0	0
Definitivo	2	10	0	1	0	1
Probable	4	20	4	0	3	1
Posible	6	30	4	1	1	5
Acinetobacter spp	1	 5	1	0	0	1
Desconocida	7	 35	0	0	0	0
Total	20	 100	9	3	4	8

De tal forma sigue siendo hasta ahora controversial la decisión de colocar tubo de tórax de acuerdo a parámetros bioquímicos en líquido pleural.

En sólo 65% de esta serie se pudo obtener indicio del agente etiológico responsable, de ello el 60% correspondió probablemente a *Streptococo pneumoniae*, ya que sólo en un 10% se pudo establecer en forma definitiva mediante hemocultivo (Cuadro N° 8) un 20% como etiología probable y un 30% como posible para *Streptococo pneumoniae*; en 1 paciente (5%) se demostró *Acinetobacter* spp (gram - negativo) y un 35% de la serie no hubo desarrollo bacteriano. Vemos que no hay diferencia con otras publicaciones²⁸ respecto a la bacteriología, donde sólo tenemos con certeza un 10% de neumonía con derrame por *Streptococo pneumoniae*; aunque probablemente en esta publicación haya mayor porcentaje de gérmenes gram - negativo que lo encontrado. Otros ensayos^{11,19,28,14} han publicado mayor número de gérmenes gram - negativo y anaeróbicos con poca incidencia para *Streptococos pneumoniae*. Tal vez estos resultados contradictorios se deben al gran número (35%) de neumonías con derrames en esta serie donde no se demostró bacteriología, probablemente porque gran parte de ellos (45%) venían recibiendo antibioticoterapia antes de la primera toracocentesis, otro factor a tomar en cuenta es que este trabajo fue realizado con pleuroneumonía extrahospitalarias donde sabemos que el germen más frecuente sigue siendo el *Streptococo pneumoniae* y en otras publicaciones no especifican si el origen es extra o intrahospitalarias.

También tenemos que mencionar que la mayoría de estos cultivos fueron realizados dentro de nuestras instituciones hospitalarias, donde sabemos no cuentan con los materiales suficientes para los cultivos respectivos de anaerobios; los

cuales son responsables en gran parte de neumonías con derrames en los últimos 40 años.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. En esta publicación, en la totalidad de los derrames paraneumónicos tanto complicados como no complicados, la resolución fue sólo con la administración de antibióticos.
2. Los criterios de complicación (LDH > 1000 IU/l, glucosa < 40 mg/dl, ph < 7,0, albúmina > 3 gr/100 ml y colesterol > 60 mg/dl) son de poca utilidad para decidir toracostomía por sí solos.
3. Todo paciente con derrame paraneumónico complicado debería ser evaluado y tratado en forma individual y no establecer en forma rígida mediante criterios preestablecidos si con un resultado en la primera toracentesis colocan un tubo de tórax.
4. No demostramos en este ensayo que haya diferencia estadísticamente significativa entre los derrames paraneumónicos complicados y los no complicados respecto a: conteo blanco en sangre, pico máximo de fiebre, días de hospitalización.
5. Tampoco quedó demostrado diferencia estadísticamente significativa entre la edad y la duración en la elevación de glóbulos blancos en sangre entre los dos grupos.
6. Probablemente las toracentesis seriadas no sean de gran utilidad en el tratamiento de nuestros pacientes.

7. En la mayoría de estas pleuroneumonías están implicadas gérmenes gram positivos (60%).

De acuerdo a nuestras conclusiones recomendamos lo siguiente:

1. Continuar estudios prospectivos a largo plazo para determinar con mayor confiabilidad si los parámetros bioquímicos, físicos y biológicos en líquido pleural son de utilidad para decidir conducta terapéutica.
2. Tratar de individualizar, por los momentos, a cada paciente en base a: clínica, laboratorio, hallazgos en líquido pleural, bacteriología, radiología.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bartlett JG, Finegold SM. Anaerobic infections of the lung and pleural space. *An Rev Resp Dis.* 1974; 110: 56-77.
2. Bartlett JG, Thadepalli H, Garbach SI, et al. Bacteriology of empyema. *Lancet.* 1974; 1: 338-40.
3. Good JA, Taryle DA, Maulitz RM, et al. The diagnostic value of pleural fluid ph. *Chest.* 1980; 78: 55-9.
4. Potts DE, Levin DC, Sahn SA. Pleural fluid ph in parapneumonic. *Chest.* 1976; 70: 328-31.
5. Pine JR, Hollman JL. Elevated pleural fluid ph in proteus mirabilis empyema. *Chest.* 1983; 84: 99-111.
6. Miller RS, Sahn SA. Chest Tubes. *Chest.* 1987; 91: 258-64.
7. Light RW, McGregor MI, Luchisinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of trasudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972; 77: 507-513.
8. Hamn H, Brahan U, Bohnner R, et al. /cholesterol in pleural effusions: A diagnostic aid. *Chest.* 1987; 92: 296-302.
9. Valdes L, Pose A, Suarez J, et al. Cholesterol: A useful parameter for distinguishing between pleural exudates and trasudates. *Chest* 1991; 99: 1907-2102.
10. Roth BJ, Omeara TF, Cragun WH. The Serum effusions albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest.* 1990; 98: 546-549.
11. Light RW, Girard WN, Jenkinson SG, et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69: 507-11.
12. Stare DD, Federle MP, Goodman PC, et al. Differentiating lung abscess and empyema. Radiography and computed tomography. *AJR* 1983; 141: 163-67.
13. Asbaugh DG. Empyema Thoracis. Factors influencing morbidity and mortality. *Chest* 1991; 98: 1162-1165.
14. Poe RH, Natthew G, Marin MD. Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy decortication in parapneumonic effusions. *Chest* 1991; 100: 963-67.
15. Griner PH, Mayenski RJ, Mushlin AI, et al. Selection and interpretation of diagnostic test and procedure principles *Ann Inter Med* 1981; 94: 565-70.
16. Potts DE, Taryle DA, Sahn SA. The glucose ph relation ship in parapneumonic effusions. *Arch Inter Med* 1973; 138: 1378-80.
17. Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonic. *Ches* 1978; 74: 170-73.
18. Light RW, McGregor MI, Barr WC Jr, et al. Diagnostic significance of pleural fluid ph and pcos. *Chest* 1978; 64: 591-596.
19. Berger HA, Marganoth M. Immediate drainage is not required for all patients with complicated parapneumonic effusions. *Chest* 1990; 97: 731-35.
20. Joseph MD, Virey Steve, Beck PD, A prospective study of analyse-rich pleural effusions with special reference to analyse isoenzyme analysis. *Chest* 1992; 102: 1455-58.
21. Strange CH, Steven CP, Sahn A. The clinicians perspective on parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1993; 103: 259-61.
22. Romero S, Candela A, Martin C. Evaluation of different criteria for the separation of pleural trasudates from exudates. *Chest* 1993; 104: 399-403.
23. Light RW. Clinical manifestations and useful test in pleural diseases. *Chest* 1983; 106: 225-38.
25. Andrews NC, Parlar EF, et al. Management of nontuberculosis empyema. *Am Rev Respir Dis* 1963; 3: 395-396.
26. Finland M, Barnes MW. Changing ecology of acute bacterial empyema. *J Infect Dis* 1978; 137: 274-279.
27. Viana NJ. Nontuberculosis bacterial empyema in patients with and without underlying diseases. *JAMA* 1971; 215: 69-75.
28. Disease A Mont Paraneumonic effusions and bacterial infections of the pleural Space. *Mayo* 1992: 298-304.

DIABETES MELLITUS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL METABOLISMO DEL CALCIO

José Luis Gouveia, María Teresa Fuentes, Félix Carpio*

RESUMEN

Estudios recientes señalan que alteraciones del metabolismo del calcio pueden encontrarse como factores en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensión Arterial (HTA). El objetivo principal de nuestro trabajo fue: Determinar alteraciones del calcio intracelular en pacientes con DM e HTA. Conformamos cuatro grupos de cinco pacientes del Servicio de Medicina Interna (Hospital General del oeste), entre julio - septiembre 1992: HTA, DM, HTA-DM y control. Del paquete eritrocitario, medimos calcio intracelular, influjo de calcio y calcio-ATPasa, obteniendo lecturas por espectrofotometría directa y absorción atómica. Cuantificamos calcio sérico iónico por electrodos selectivos. Analizamos los resultados utilizando "MEDIA y DS", test "F de Fischer" para la comparación entre grupos, y análisis de regresión lineal dentro del mismo grupo. Calcio sérico iónico, calcio intracelular y calcio-ATPasa, presentaron diferencia significativa en los cuatro grupos. No hubo asociación entre valores de calcio sérico iónico, calcio intracelular y calcio-ATPasa, pero si correlación entre calcio intracelular y calcio-ATPasa.

Concluimos que el metabolismo del calcio intracelular se encuentra alterado en hipertensos y diabéticos, cuyo factor común es una alteración $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$. Los pacientes hipertensos y los diabéticos tienen comportamiento diferente a aquellos con DM más HTA, con respecto al calcio intracelular y calcio-ATPasa.

Palabras claves: Hipertensión Arterial - Diabetes Mellitus - Calcio Sérico.

ABSTRACT

Recent studies have shown that calcium metabolism disturbs may be found as factors in patients with diabetes Mellitus and Arterial Hypertension. The main objective of our work was to determine intracellular calcium disturbs in patients with Diabetes Mellitus and Arterial Hypertension.

We integrated four group of patients composed each one of five patients. The patients were in the Internal Medicine Service at. The General Hospital of the West (Caracas-Venezuela), between July-September 1992: The groups were formed as follows: 1) Group one: Patients with Arterial hypertension. 2) Group two: Patients with Diabetes Mellitus. 3) Group three: Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus and 4) Group four: The Control Group.

We measured in all of them, Intracellular Calcium, Input of Calcium and Calcium / ATPase, obtaining those measures by direct spectrometry and atomic absorption. We quantify serum Calcium by selective electrodes.

We analyse the results using "MEDIA and DS" and the test of Fisher for the comparative study among groups and lineal regression analysis inside the same groups.

Serum ionic calcium, intracellular calcium and Calcium / ATPase presented significative differences among the four groups. There were not associations between ionic calcium, intracellular calcium and Calcium ATPase values, but there was a correlation between intracellular calcium and Calcium ATPase.

We conclude that calcium metabolism is disturbed in patients with Arterial Hypertension and with Diabetes Mellitus, and that the common factor is a disturb of $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{ATPase}$. The Hypertensive patients and diabetic patients have different

* Internistas, Servicio de Medicina Interna, Hospital General del Oeste, Post Grado de Medicina Interna U.C.V.

behavior with respects to Intracellular calcium and Calcium ATP/asa.

Key words: Arterial Hypertension, Diabetes Mellitus, Serum calcium.

INTRODUCCION

La Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus son dos enfermedades frecuentes relativamente a nivel mundial. Su prevalencia aumenta con la edad. Sabemos que en la población diabética la Hipertensión Arterial es dos veces más frecuente, presentándose en los varones en edad temprana con una prevalencia de 33% y 27% en las mujeres.^{1,2}

Se ha considerado que el incremento de las expectativas de vida junto con los cambios de hábitos han dado como resultado un incremento de Diabetes Mellitus no insulino dependiente en muchas áreas geográficas donde la enfermedad está emergiendo como un problema de salud pública.³

Más del 50% de los pacientes diabéticos desarrollan finalmente Hipertensión Arterial siendo los diabéticos tipo II los que desarrollan Hipertensión Arterial Sistémica más frecuentemente, mientras que los diabéticos tipo I se relacionan más con nefropatías.^{4,5}

Como factores comunes a estas dos patologías se encuentra la herencia, aterogénesis y la edad. La coexistencia de Hipertensión y Diabetes se estima en un 20% a un 50% de los casos, lo que hace suponer mecanismos patogénicos comunes.

Debemos anotar que la Hipertensión Arterial Sistémica no debe ser considerada como una patología donde hay cambios hemodinámicos solamente, pues en un 80% está asociada a desviaciones metabólicas como intolerancia a la glucosa o Diabetes Mellitus no insulino dependiente, obesidad, hiperuricemia, hiperlipoproteinemia lo que son igualmente factores de riesgo para la aterosclerosis.⁶

En los últimos diez años varios autores han analizado factores comunes como la hiperinsulinemia y en años recientes las alteraciones en el metabolismo del calcio se han desglosado en cuatro paralelos que son los niveles bioquímicos celulares, las bases clínico-epidemiológicas, el aspecto hormonal del metabolismo de calcio y factores nutricionales.⁷

A nivel celular el calcio funciona como parte de un sistema de segundo mensajero en el cual la célula responde a varios estímulos, así también el calcio es crítico para la función contráctil tanto

del músculo cardíaco como del liso, para la secreción endocrina en general, para la liberación de neurotransmisores que modifican el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica, así como también interviene en la liberación de neurohormonas a nivel renal y adrenal y el sistema renina-angiotensina aldosterona.⁷

Estudios epidemiológicos demuestran consistentemente una relación inversa entre hipertensión y la ingesta de calcio. Se ha demostrado que existen paralelos entre las anomalías del metabolismo del calcio presentes en los pacientes hipertensos y en aquellos que caracterizan la Diabetes Mellitus. A nivel celular Drazmin demostró que la insulina eleva los niveles de calcio libre citosólico en adipocitos de sujetos normales.⁸

En otros reportes de pequeñas muestras, las alteraciones iónicas observadas muestran que hay una disminución intracelular del pH y K⁺ en los pacientes hipertensos y Mg⁺⁺ en los pacientes diabéticos, sin embargo los niveles de calcio intracelular estaban aumentados en la mayoría de los dos grupos de pacientes, no siendo concluyentes las determinaciones de dichos electrolitos en el suero.⁹

Aunque la PTH, calcitonina, vitamina D3 y la ingesta de calcio modulan el metabolismo, el mecanismo de alteración del calcio intracelular no está bien dilucidado y las hipótesis se basan en:

- 1) El calcio intracelular puede alterarse en virtud del cambio de permeabilidad y transporte de membrana.
- 2) Aumento de captación de calcio por el retículo plasmático o estructuras afines intracelulares.

Entre los factores que modifican la permeabilidad y transporte en la membrana celular tenemos:

- Efecto adrenérgico
- La alteración de la bomba Na⁺K⁺ATPASA
- La bomba calcio-ATPASA
- Mecanismos dependientes de insulina y modulados por la calmodulina tal como supone sucede en el eritrocito humano.

Toda la investigación nos ha orientado a plantear que los pacientes hipertensos y/o diabéticos presentan similares alteraciones en el metabolismo del calcio para los cuales se realiza la siguiente investigación tomando en cuenta los siguientes objetivos:

OBJETIVOS GENERALES

- a) Determinar la incidencia de los trastornos del metabolismo del calcio en los pacientes hipertensos y/o diabéticos.

- b) Precisar su significancia estadística y prevalencia.
- c) Precisar su utilidad para estudios epidemiológicos en grandes series.
- d) Determinar su valor predictivo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Observar el tipo de alteración presente.
- b) Determinar la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de los métodos empleados.
- c) Realizar futuras proyecciones preventivas y/o terapéuticas.

POBLACION Y METODOS

El grupo estudiado se obtuvo de pacientes que ingresaron a hospitalización en el Servicio de Medicina en el período comprendido del primero de julio al treinta de septiembre del año 1992, fueron distribuidos en cuatro grupos de acuerdo a cada patología a estudiar equitativamente:

- 1) Pacientes control (sin enfermedad ni historia de Hipertensión Arterial y/o Diabetes Mellitus).
- 2) Pacientes con Hipertensión Arterial.
- 3) Pacientes con Diabetes Mellitus.
- 4) Pacientes con Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus.

Ninguno de estos pacientes en el momento de la inclusión tenían descompensación hemodinámica o metabólica severa. Se les realizó anamnesis integral dando importancia a los datos personales, antecedentes de enfermedades, tratamientos anteriores, historia familiar, diagnóstico clínico y exámenes paraclínicos que fueron recogidos en una encuesta preelaborada, cumpliendo los criterios de inclusión los cuales fueron:

- 1) Haber padecido trastornos del calcio.
- 2) No haber tomado calcio, vitamina D o calcitonina.
- 3) No haber tomado inhibidores de la ECA, antagonista del calcio, diuréticos, agentes agonistas o antagonistas colinérgicos ni adrenérgicos en los últimos tres meses.
- 4) No tener nefropatías.
- 5) Mayor de 18 años.
- 6) No estar embarazada ni post-parto menor de un año.
- 7) No presentar dislipidemia severa, anemia, ni haber recibido transfusiones recientes.
- 8) Índice de Masa Corporal menor del 20%.
- 9) No estar en post-operatorio reciente ni manifestar descompensaciones metabólicas ni hemodinámicas.

Posteriormente fueron notificados los pacientes de la investigación en la cual iban a ser incluidos, previo a su consentimiento, se les extrajo muestras de sangre de 20 a 30 cc. en ayunas, conservadas bajo refrigeración con anticoagulante y procesadas antes de las 24 horas. En el laboratorio del Instituto de Biología Experimental fueron sometidos a centrifugación a velocidad máxima por 10 minutos separándose el plasma y el paquete eritrocitario.¹⁰

La fracción celular se sometió a un lavado y aislamiento del eritrocito según el método de Beutler et al.,¹¹ con obtención definitiva del paquete de eritrocitos que fue destinado a tres pruebas:

- a) Determinación de calcio intracelular inicial, según el método de Levy et al.¹²
- b) Determinación del calcio intracelular posterior a incubación (influxo del calcio), permeabilidad al ión, según el método de Waller et al.¹³
- c) Ensayo del calcio ATPASA, según el método de Luly et al.¹⁴

Las lecturas se practicaron por espectrofotometría directa y de absorción atómica según el método de Levy et al.¹²

Los registros obtenidos se promediaron y se tabularon de acuerdo cada grupo asignado.

La muestra de plasma se sometió a congelación a -80 grados centígrados y se practicó determinación de calcio con electrodos selectivos para calcio.^{15,16}

Se promediaron las diferentes lecturas obtenidas y se tabularon los datos de acuerdo a cada grupo asignado.

Los resultados se analizaron estadísticamente utilizando la media aritmética y la desviación estándar, análisis de varianza de las medias muestrales en forma aleatoria, aplicando test estadístico la F de Fischer para comparación entre grupos y análisis de regresión lineal dentro del mismo grupo.

RESULTADOS

Se conformaron cuatro grupos de cinco pacientes cada uno. Participaron 13 hombres y 7 mujeres, con un promedio de edad de 59 años y con Ds de 17.61. En el grupo control todos los pacientes fueron de sexo masculino (Tabla 1).

Del procesamiento de las muestras y análisis estadístico de las mismas se obtuvieron los siguientes resultados:

- 1) Los valores de creatinina sérica no presentaron diferencias estadísticamente significativas, $P:0,0087$ entre los cuatro grupos, ni entre los grupos de hipertensión arterial, diabetes mellitus y diabetes mellitus e hipertensión arterial $P:0,0144$. (Tabla 2 y Gráficos 1 y 2).
- 2) La CHCM presentó un promedio de medias de 30.73. (Tabla 3 y Gráficos 3 y 4).
- 3) La determinación del calcio sérico iónico presentó diferencias significativas entre los cuatro grupos estudiados $P:0,8311$ y entre los grupos de diabetes mellitus, hipertensión arterial, y diabetes mellitus e hipertensión arterial $P:0,7019$. Los valores promedio de las medias presentó un valor más alto para hipertensión arterial y más bajo para diabetes mellitus. (Tabla 4 y Gráficos 5 y 6).
- 4) Los niveles de calcio intracelular inicial mostraron diferencias estadísticas significativas en los cuatro grupos $P:0,2095$ y entre diabetes mellitus, hipertensión arterial y diabetes mellitus e hipertensión arterial $P:0,1792$. Con promedio de medias más altas para diabetes mellitus y más baja para el grupo de diabetes mellitus e hipertensión arterial. (Tabla 5 y Gráficos 7 y 8).

Tabla 1

DISTRIBUCION DE PACIENTES

Pacientes	Estado	Edad	Sexo	Creatinina	CHCM
1	Control	81	M	0,89	30,6
2	Control	60	M	0,7	31,2
3	DM	84	F	0,93	28,4
4	DM-HTA	62	M	1,41	31,5
5	DM	45	M	0,9	31,2
6	HTA	71	M	1,2	32,1
7	HTA	70	F	0,93	32,4
8	HTA	58	F	0,74	30,9
9	DM-HTA	53	M	1,49	30,9
10	DM	62	M	0,8	32,7
11	DM	48	M	0,64	31,3
12	HTA	72	F	1,05	30,3
13	Control	51	M	1,05	32
14	DM	66	F	0,73	28,7
15	HTA	91	M	0,6	29
16	DM-HTA	71	F	1,39	31
17	DM-HTA	43	F	0,8	29,8
18	DM-HTA	56	M	1,47	28,4
19	Control	30	M	0,9	31,3
20	Control	19	M	0,74	30,9

Tabla 2

NIVELES DE CREATININA (mg/dl)

	Control	DM	DM-HTA	HTA
	0,89	0,93	1,41	1,2
	0,7	0,9	1,49	0,93
	1,05	0,8	1,39	0,74
	0,74	0,64	0,8	1,05
	0,9	0,73	1,47	0,6
ti	4,28	4	6,56	4,52
Medias	0,856	0,8	1,312	0,904
Desv. standar	0,14	0,1198	0,2892	0,2392

Gráfico 1

Creatinina sérica (mg/dl)

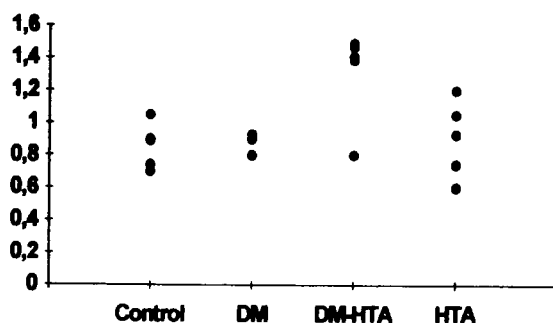


Gráfico 2

Creatinina sérica (mg/dl) Valores medios

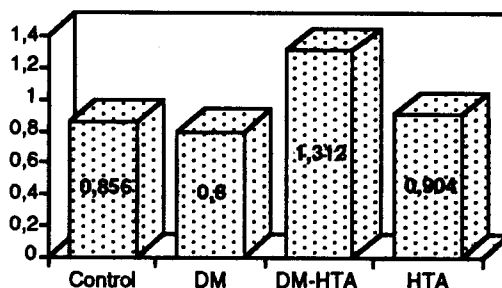


Tabla 3

CHCM (gr/dl)

	<i>Control</i>	<i>DM</i>	<i>DM-HTA</i>	<i>HTA</i>
	30,6	28,4	31,5	32,1
	31,2	31,2	30,9	32,4
	32	32,7	31	30,9
	31,3	31,3	29,8	30,3
	30,9	28,7	28,4	29
ti	156	152,2	151,6	154,7
Medias	31,2	30,44	30,32	30,94
Desv. standar	0,52344	1,8447	1,2397	1,3831

Tabla 4

CALCIO SERICO (mM)

	<i>Control</i>	<i>DM</i>	<i>DM-HTA</i>	<i>HTA</i>
	18,5	15,34	42,3	56,84
	35,97	35,38	44,25	50,3
	30,46	47,22	21,15	45,96
	56,44	35,08	46,56	30,85
	31,49	38,5	22,35	21,02
ti	172,86	171,3	176,61	20,994
Medias	34,57	34,3	35,32	40,99
Desv. standar	13,8282	11,6814	12,4881	14,6988

Gráfico 3

CHCM (gr/dl)

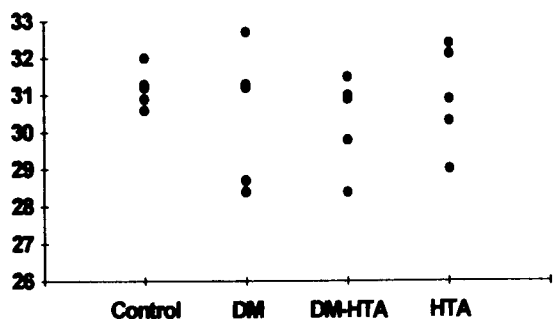


Gráfico 5

Calcio sérico (mM)

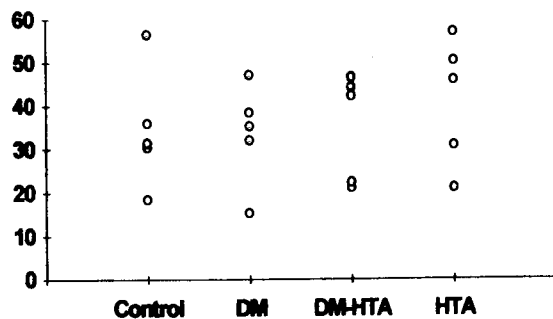


Gráfico 4

**CHCM (gr/dl)
Valores medios**

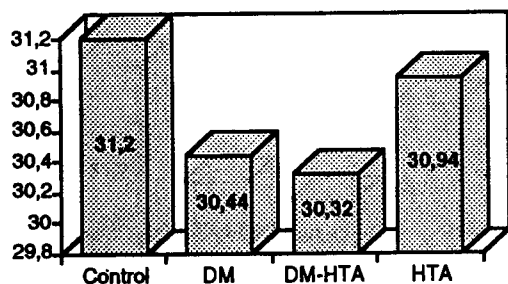


Gráfico 6

**Calcio sérico (mM)
Valores medios**

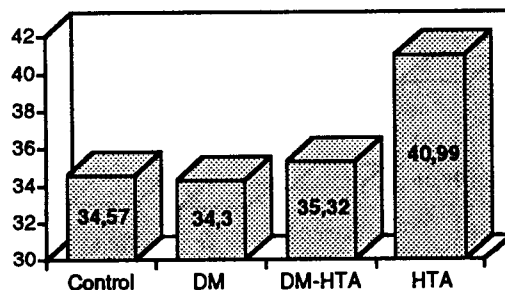


Tabla 5

CALCIO INTACELULAR INICIAL (uM/ml)

	Control	DM	DM-HTA	HTA
	1,622	4,044	1,234	2,687
	3,605	4,911	2,631	2,117
	1,842	3,786	2,07	1,08
	3,022	2,655	1,91	0,905
	2,217	1,296	1,536	3,194
ti	12,308	16,692	9,431	9,983
Medias	2,46	3,32	1,886	1,9966
Desv. standar	0,8321	1,3967	0,533	0,9945

Tabla 6

VARIACION DE CALCIO INTRACELULAR (mM/h/ml)

	Control	DM	DM-HTA	HTA
	3,18	1,792	2,509	2,754
	3,339	1,591	0,935	2,9
	4,937	6,414	1,579	7,029
	1,318	4,518	0,684	5,102
	0,059	5,584	0,847	6,315
ti	12,833	19,894	6,554	24,1
Medias	2,566	3,9798	1,3108	4,85
Desv. standar	1,8999	2,1955	0,7511	1,946

Gráfico 7

Calcio intracelular inicial (uM/ml)

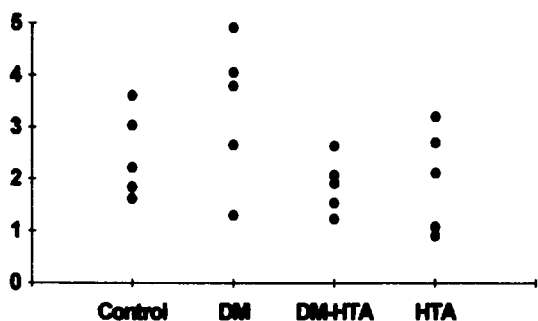


Gráfico 9

Variación de calcio intracelular (uM/h/ml)

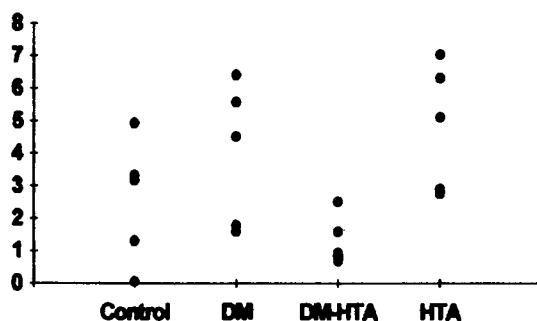


Gráfico 8

**Calcio intracelular inicial (uM/ml)
Valores medios**

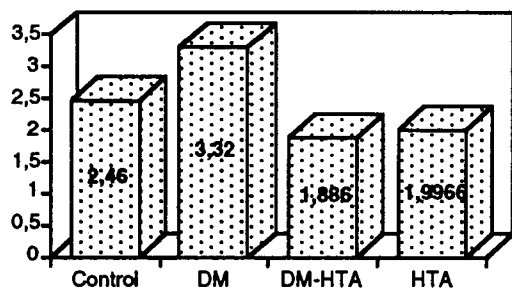


Gráfico 10

**Variación de calcio intracelular (uM/h/ml)
Valores medios**

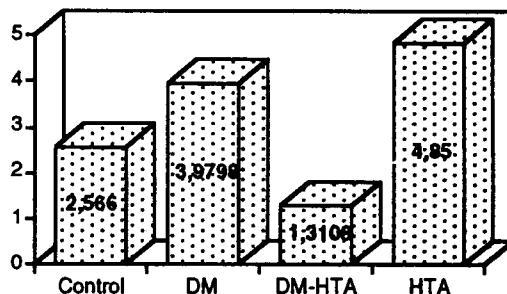


Tabla 7

ACTIVIDAD CALCIO ATP (umol/paq. eritrocito/h)

	Control	DM	DM-HTA	HTA
	5,537	7.707	3,364	2,95
	7,625	5,248	8,578	1,498
	1,455	10,991	4,737	3,756
	5,143	5,358	3,316	4,49
	4,263	5,278	1,455	5,401
ti	24,03	34,582	21,45	18,095
Medias	4,8	6,92	4,9	3,619
Desv. standar	2,2426	2,5061	2,6659	1,4915

Gráfico 11

**Actividad calcio ATP
(umolpi/paq. eritrocitos/hora)**

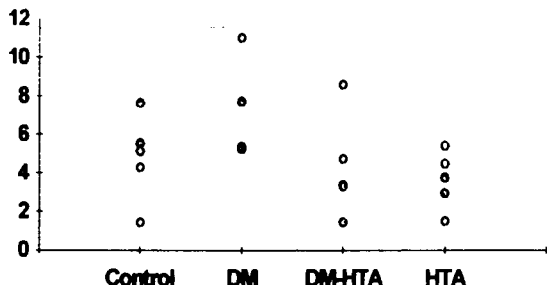
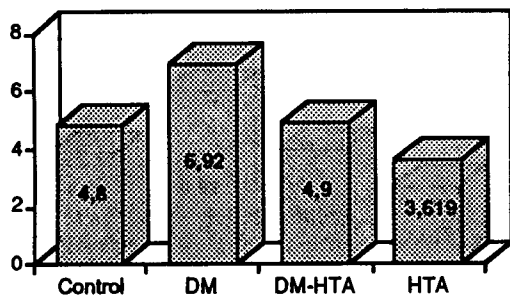


Gráfico 12

**Actividad calcio ATP
(umolpi/paq. eritrocitos/hora)
Valores medios**



- La variación de calcio intracelular (influjo de calcio) a través de la membrana del eritrocito no presentaron diferencias estadísticamente significativas en los cuatro grupos $P:0,0222$ ni entre el grupo de hipertensión, diabetes mellitus y diabetes mellitus e hipertensión arterial $P:0,0104$. Con promedio de medias mayor en hipertensión arterial y más bajo en diabetes mellitus e hipertensión arterial. (Tabla 6 y Gráficos 9 y 10).
- En cuanto a la actividad de calcio ATPASA se observó diferencias estadísticamente significativas en los cuatro grupos $P:0,2492$ y en el grupo de hipertensión arterial, diabetes mellitus y diabetes mellitus e hipertensión arterial $P:0,1570$. Con un promedio de media más alto para diabetes mellitus y más bajo para hipertensión arterial. (Tabla 7 y Gráficos 11 y 12).
- No se observó asociación entre los valores de calcio sérico, calcio intracelular y actividad de calcio ATPASA entre las cinco muestras en cada uno de los cuatro grupos con P mayor a 0,05.
- Se observó correlación entre el calcio intracelular y calcio ATPASA con $R:0,88$, siendo las otras correlaciones no estadísticamente significativas.

DISCUSION Y ANALISIS

En 1985 Modan et al¹⁷ observaron que el 52,9% de los pacientes hipertensos presentaban una curva de tolerancia glucosada alterada.

La asociación epidemiológica y clínica entre insulina, resistencia a la insulina e hipertensión arterial son insuficientes para probar que el metabolismo normal de carbohidratos este relacionado casualmente con hipertensión arterial. No obstante investigadores han elucidado posibles mecanismos por los cuales la insulina pudiera afectar la presión arterial, uno de esos mecanismos está relacionado con el transporte celular de cationes y que la bomba $Na+K+ATPASA$ es sensible a la insulina.¹⁸

Cuando hay una disminución de la sensibilidad tisular a la insulina, la actividad de la bomba $Na+K+ATPASA$ se reduce lo que ocasiona una mayor concentración de calcio intracelular por intercambio con el sodio extracelular.¹⁹

Se ha demostrado que la insulina estimula la actividad de la bomba calcio ATPASA en diferentes tejidos mediada por la calmodulina y la resistencia a la insulina podría llevar a

incrementar el calcio intracelular.²⁰ Estos datos soportan el concepto que la regulación de calcio intracelular por insulina es mediado parcialmente por la bomba Na+K+ATPASA y calcio ATPASA, en los cuales su actividad se encuentra disminuida en estados de resistencia a la insulina y de hipertensión arterial.

En el presente trabajo observamos variaciones de la concentración de calcio iónico sérico, de calcio total intracelular en los glóbulos rojos y de la actividad del calcio ATPASA entre diabetes mellitus e hipertensión arterial, sin diferencias en el influjo de membrana de estos últimos cuando la bomba calcio ATPASA y Na+K+ATPASA estaban inhibidas.

Las mediciones de calcio sérico en hipertensión arterial, evidenciaron promedios más elevados estadísticamente con media 40,99 y DS 14,69 (Tabla 4 y Gráficos 5 y 6), con respecto al grupo de pacientes control y de diabetes mellitus, hallazgos similares a los encontrados por Resnick et al.²¹

En estudios sobre el calcio circulante revelan una relación directa positiva entre calcio e hipertensión arterial,²² los cuales pudieran explicarse por mecanismos de la PTH, Calcitonina y 1,25 dihidróxi-vitamina D3 y más recientemente por el Parathyroid Hypertensive Factor (PHF)^{23,24}, tal como sucede en la hipercalcemia crónica del hiperparatiroidismo primario, que está asociado rutinariamente a hipertensión arterial.

Resnick et al⁷ han observado paralelismo entre anormalidades metabólicas del calcio en pacientes hipertensos y en la Diabetes Mellitus. No obstante, la hipercalcemia diabética está asociada con niveles de calcio sérico bajos-normales y disminución del transporte de calcio duodenal.^{25,26,27}

La insulina puede incrementar la producción renal de 1,25 Dihidroxi-Vitamina D3 y contribuir al desarrollo de alguna forma de hipertensión arterial, así también valores altos de 1,25 Dihidroxi-Vitamina D3 y valores bajos de calcio circulante, es característico de hipertensión arterial con renina baja la cual es la forma de hipertensión arterial más característica del estado diabético.^{28,29,30,31}

Lo antes mencionado se relaciona con la diferencia de calcio sérico observada en los tres estados patológicos de nuestros grupos estudiados y una forma totalmente contraria en cuanto a los valores de calcio intracelular total y actividad de calcio ATPASA cuyos valores se encuentran incrementados en el estado diabético con respecto a la hipertensión arterial. Drazmin inicialmente demostró elevación del calcio libre citosólico en adipocitos de sujetos normales situación que posteriormente se complementó con evidencia de la entrada calcio dependiente de sodio.³²

La hipertensión arterial esencial se asocia con disminución de entrada de calcio y del transporte de calcio a nivel de membrana e incremento o disminución del calcio intracelular total medido por espectrofotometría de absorción atómica.²¹

Engleman y Duhn usando el método flameado de absorción atómica observaron una leve pero no significativa reducción del calcio total, contrariamente a Zidek et al, usando electrodos selectivos para el calcio, reportó incremento de los niveles de calcio intracelular en eritrocitos de pacientes diabéticos. Resultados similares a los obtenidos por Resnick et al.^{33,34,21}

El calcio intracelular incrementado es el más común hallazgo en diabetes mellitus tipo I y II, así como en obesidad e hipertensión arterial, aunque valores normales y disminuidos pueden ser encontrados en algunos tejidos.^{35,36,37,38}

Se observó en nuestro estudio incrementado el calcio intracelular que se acompañó de valores elevados de calcio ATPASA en pacientes diabéticos al contrario de lo observado en los pacientes hipertensos donde había disminución del calcio intracelular y calcio ATPASA, no encontrándose diferencias en el influjo de calcio entre hipertensos y diabéticos.

En diferentes investigaciones con ratas y humanos se ha observado que existen cambios en la membrana de los eritrocitos de los pacientes diabéticos en cuanto al contenido de fosfolípidos y colesterol. Estos cambios pueden ser un factor que intervenga en la regulación de la bomba Na+K+ATPASA.³⁹

Otros autores han reportado alteración de Na+K+ATPASA que ocurre en la enfermedad hipertensiva.⁴⁰ Como sabemos los diabéticos son más susceptibles a desarrollar hipertensión arterial que los sujetos normales, esto se podría explicar por alteraciones bioquímicas que pueden ser comunes tanto en hipertensión arterial como en diabetes mellitus.⁴¹ Sin embargo no existe una información concluyente y evaluable para explicar cual de los múltiples mecanismos de regulación tisular del calcio representan el defecto primario en los diabéticos.

La entrada aumentada de calcio o una disminución de la salida crea una sobrecarga y por lo tanto un aumento de calcio intracelular lo cual podría ser producido bien sea por una alteración a nivel de la bomba Na+K+ATPASA, de la bomba calcio ATPASA, en los intercambios pasivos de calcio y/o en los reservorios intracelulares. La depleción de Magnesio puede también disminuir la actividad de la calcio ATPASA, ya que las dos son enzimas dependientes de estos electrolitos.⁴²

La insulina no tendría un efecto directo sobre la Na+K+ATPASA y el efecto lo tendría sobre la glucosa y el metabolismo del K+,

dicho efecto podría estar disociado donde la acción de uno no tendría repercusión sobre el otro, con la consiguiente disminución de la actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPASA}$, por lo que alteraría el contenido del calcio intracelular lo cual parece corresponderse con los resultados obtenidos en nuestro trabajo de investigación.

CONCLUSIONES

- 1) El metabolismo del calcio se encuentra alterado en los hipertensos y en los diabéticos cuyo factor común suele ser alteración de la bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPASA}$ la cual puede alterarse por efecto de los niveles de Magnesio y efecto de la insulina.
- 2) Se observó una correlación entre los valores de calcio intracelular y calcio ATPASA.
- 3) Los pacientes hipertensos o con diabetes mellitus tienen comportamiento diferente a los pacientes con diabetes mellitus más hipertensión arterial.
- 4) Aunque las pruebas orientan hacia posible conocimiento de prevalencia de las enfermedades de nuestro presente estudio, no se pudo sin embargo determinar con precisión el mecanismo y variabilidad del mismo.
- 5) Aunque nuestros resultados difieren de los encontrados en la literatura de algunos autores sigue siendo este un campo poco conocido.

RECOMENDACIONES

- 1) Al analizar próximos estudios aumentar el tamaño de las pruebas.
- 2) Desglosar cada una de las pruebas.
- 3) Incluir otras variables como Magnesio, insulina y en lo posible muestras de tejido de músculo liso.
- 4) Realizar el estudio en poblaciones controladas y supervisadas y no como investigación epidemiológica en grandes masas de población.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Working group in hypertension and diabetes mellitus. Final report. Arch Intern Med:1987;147: 830-42.
2. Salina I, Borrás M. et al. Hypertension and Diabetes. Med:1989;38;1571-77.
3. Bruno O, Ronal D. et al. National diabetes programs Diabetes Care. 1994;17; 6: 548-56.
4. Levy J, Garvin J. et al. Diabetes mellitus. A disease of abnormal cellular calcium metabolism? Am J. Med: 1994; 96:260-73.
5. Kaplan N, Weidman P. et al. Introduction: Is hypertension a metabolic disease? Arne Heart J. 1993;125;5(2);1485.
6. Horky K. The hypertensive metabolic syndrome. Unir Lek. 1993;39(9);836-43.
7. Resnick L. Calcium metabolism in hypertension and Allied metabolic disorders. Diabetes Care. 1991;14(6);505.
8. Drazmin B. Intracellular calcium insulina secretion and action. Am J Med:1988;85;(suppl 5A);44-58.

9. Resnick LM, Gupta RK. et al. Hypertension and peripheral Insulin resistance: Mediating role of intracellular free magnesium. Am J Hypertens 1990; 3: 373.
10. David M, Dulfilho C. et al. Control of the erythrocyte free Ca^{++} concentration in essential hypertension. 1992; 9(2): 167.
11. Beutler E, Blume K. The removal of leukocytes and platelet from whole blood. J Lab Clin Med 1976; 88: 328-33.
12. Levy LA, Murphy E. et al. Synthesis and characterization of FNMR chelator for measurement of cytosolic free Ca^{++} . Am J Physiol 1987; 252: 441.
13. Waller RK, Johnson WJ. et al. Erythrocyte cytosolic free Ca^{++} and Plasma membrane Ca^{++} ATPASA activity in cystic fibrosis. Cell calcium 1985; 6: 245.
14. Luly P, Baldini P. et al. Insulin effect in vitro on human erythrocyte plasma membrane. Experientia:1981; 37: 431-3.
15. Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes J. Clin Invest. 1970; 49: 318.
16. Muller-Plathe O, Lindenmann K. Ionized calcium versus total calcium. Scand & Clin Lab Invest. 1983; 43 (suppl 165) 71.
17. Modan M, Halkiniah et al. Hyperinsulinemia. Alien between obesity and glucosa intolerance. J Clin Invest. 1985; 75: 809-17.
18. Moore RD, Rabovsky JL. Mechanism of insulin action on resting membrane potential of frog skeletal m.muscle. Am J Physiol. 1979; 236: 249-54.
19. John M, Flack J. et al. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. Am J Med 1991; 91: (suppl 1A) 11-21.
20. Levy J, Zemel Mb. et al. Role of calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. Am J Med 1989; 87: (suppl 6a) 7-16.
21. Resnick L, raj K. et al. Cellular ions in hypertension diabetes and obesity. A nuclear magnetic resonance spectroscopic study. Hypertension. 1991; 17; 6(2): 951-7.
22. Kesteloot H, Geoboen J. CALCIUM and blood pressure. Lancet. 1982; 1: 813-15.
23. Resnick LM, Gupta RK. et al. Intracellular ions in salt sensitive, essential hypertension: Possible role of calcium regulating hormones. Contrib Nephroly in press.
24. Lewanczuk J, Chen A. et al. The effect of dietary calcium on blood pressure spontaneously hypertensive rats may be mediated by parathyroid hypertensive factor. Am J Hypertension. 1990; 3: 349-53.
25. Brinton GS, JuhizIn et al. Hypertension in primary hyperparathyroidism, the role of the renin-angiotensin system. J Clin Endocrinol Metab. 1975; 41: 1025.
26. Fogh-Anderson N, MacMaim P. et al. Serum Calcium fraction in diabetes mellitus. Clin Chem. 1982; 28: 2073-6.
27. Panto JY. Intestinal adaptation to a dietary calcium deficiency in the diabetic rat. Med Sci Res. 1987; 15: 917.
28. Resnick LM. Calcium and vitamin D metabolism in the pathophysiology of human hypertension. Nutrition Proc. 1987; 87: 110-5.
29. Resnick LM, La Ragh JM. et al. Divalent cations in essential hypertension, relations between serum ionized calcium magnesium, and plasma renin activity. N Engl J Med. 1983; 309: 888-91.
30. Resnick LM, Muller FB. et al. Calcium Regulatory hormones in essential hypertension, relation to plasma renin activity and sodium metabolism. Ann Intern Med. 1986; 105: 649-54.
31. Christlieb AR, Kaldan et al. Plasman activity and hypertension in diabetes mellitus. Diabetes 1976; 25:69-73.
32. Gupta M, Innes IR. et al. Characterization of insulin receptors in cardiac sarcolemmal and sarcoplasmic reticular membranes. J Cardiovas Pharmacol. 1971; 10: 259-67.
33. Engelman B, Duhm J. Intracellular calcium of human erythrocytes: relations to sodium transport systems. J Membr Biol. 1987; 98: 79-87.
34. Zidek W, Spieker C. et al. Ca^{2++} ; K^+ ; Ratio and total intracellular calcium in essential and renal hypertension. J Hypertens 1986; 4: 507-10.
35. Inshui H, Umeda F. et al. Changes in phosphoinositide turnover, Ca^{2+} mobilization, and protein phosphorylation in platelets from NIDDM patients. Diabetes 1990; 39: 1561.
36. Studer RK, Ganasi. Effect of diabetes on hormone stimulated and basal hepatocyte calcium metabolism. Endocrinology: 1989; 125: 2421-33.
37. Chan KM, Junger KD. et al. The Effect of streptozocin-induced diabetes on the plasma membrane calcium uptake activity of rat liver. Diabetes: 1984; 33: 1072-7.
38. Levy J, Reid L. et al. Abnormal cell calcium concentration in cultured bone cells obtained from femur of obesity and no-insulin dependent diabetic rat. Calcif Tissue Int: 1989; 44: 131.
39. Juhan-Vague I, Driss F. et al. Abnormalities of erythrocyte membrane lipids in insulin dependent diabetes are improved by short term strict control of diabetes. Clin Hemorh: 1984; 4: 45-59.
40. Garay RP, Dagher G. et al. Inherited defect in Na^+ , K^+ cotransport system in erythrocytes from essential hypertensive patients. Nature Lond: 1980; 284: 281.
41. Finotti P, Palatini P. et al. Reduction of erythrocyte ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPASA}$) activity in type I (insulin-dependent) diabetic subjects and its activation by homologous plasma. Diabetologia: 1986: 623-8.
42. Resh MD. Insulin Action on the $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPASA}$ in: Czedch MP, editor. Molecular basis of insulin action. New York: Plenum Press: 1983: 451-65.

HEPATITIS AGUDA TIPO "A" Y LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, UNA ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE. A PROPÓSITO DE UN CASO

Graciela Zambrano, Trina Navas, Omaira Amador, José Lobo*

RESUMEN

Se presenta el caso de paciente femenina de 15 años de edad con Hepatitis Aguda Tipo "A", con resultado de biopsia de médula ósea que reportó cambios megaloblásticos refractarios a tratamiento. Durante su hospitalización presentó pancitopenia, motivo por el cual se realizó una segunda biopsia de médula ósea que evidenció mielofibrosis, con evolución clínica tórpida acentuándose la pancitopenia y la ictericia.

Posteriormente se realizó una tercera biopsia de médula ósea que reportó leucemia linfoblástica aguda.

Llama la atención la evolución clínica desfavorable y rápida de una patología benigna, así como también los cambios morfológicos secuenciales reportados en las biopsias de médula ósea, motivo por los cuales se trae a discusión el presente caso.

Palabras claves: Hepatitis A, Pancitopenia, Biopsia de Medula Osea, Mielofibrosis, Leucemia Linfoblástica Aguda.

ABSTRACT

The authors present the case of a fifteen years old female patient, diagnosed of Hepatitis "A", in whom bone marrow biopsy reported megaloblastic changes resistant to treatment. During her hospitalization, the patient presented pancytopenia and, because this problem, it was performed another bone marrow biopsy, which showed myelofibrosis. The clinic evolution became torpid, increasing pancytopenia and icterus.

Finally, a third bone marrow biopsy was performed, which reported acute Lymphoblastic Leukemia.

The authors present and discuss this case due to the fast and unfavorable clinic evolution of a benign entity as Hepatitis A, accompanied by pancytopenia and the hematologic morphologic changes reported in the three bone marrow biopsies.

Key word: Hepatitis A, Pancytopenia, Myelofibrosis, Bone marrow biopsy, Acute Lymphoblastic Leukemia.

PRESENTACION DEL CASO

Se trató de paciente femenina de 15 años de edad, sana, natural de Lima Perú, quien ingresó a Venezuela por vía terrestre el 15-11-91, procedente de su país de origen. Inició su enfermedad el 01-12-91, caracterizado por presentar malestar general, hipertermia de 39° C sin horario, precedida de escalofríos y vómitos, post-prandiales de carácter alimentario.

Consultó a facultativo en el Estado Miranda quien indicó tratamiento sintomático a base de Antieméticos y Acetaminofen, a dosis que no fueron precisadas. Al 4to. día de haber iniciado su enfermedad presentó ictericia, coluria sin acolia.

Se ingresó en el Centro Hospitalario del Estado Miranda el 10-12-91, en malas condiciones generales con los siguientes paraclínicos.

BT = 23 mg. %

TGO = 1.008 U/L

FA = 210 U/Lt

BD = 15,6 mg. %

TGP = 822 U/L

PT y PTT prolongados

*Internistas - Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Oeste - Los Magallanes. Postgrado de Medicina Interna U.C.V

También presentó síndrome anémico por lo cual ameritó transfusiones:

HB = -4.3 grm. % Hcto. = 14%

Se realizó frotis de sangre periférica, encontrándose anisocitosis, poiquilocitosis++, fragmentocitosis++, esquistocitosis+++, dianocitosis.

Se practicó una primera biopsia de médula ósea el 17-12-91, encontrándose cambios megaloblásticos, como único hallazgo.

Se descartó drepanocitosis, el anticore no reactivo, Ag. de superficie no reactivo.

Egresó de ese Centro el 10-01-92, persistiendo el cuadro febril y la ictericia. Consultó a facultativo y se realizó ecsonograma abdominal el cual no reportó alteraciones estructurales, siendo referida al Hospital General del Oeste de Caracas, para continuar estudios.

Ingreso al Hospital General del oeste el 26-01-92, en malas condiciones generales con:

TA = 110/70 mmHg Pulso = 80 lat/min
Fr. = 12 rpm Peso = 48 kg
Talla = 1.50 mts IMC = 21.3%
Ictericia de piel y mucosa Hipertermia al tacto
Fondo de ojo normal Orofaringe normal

Cuello: adenopatía 0,5 cms, no dolorosa, no adherida a planos profundos en cadena yugular posterior en número de 1. Pulmón: sin agregados. Corazón: Rs Cs Rs normofonéticos, soplo sistólico II/IV multifocal. Hepatometría: 12 14 16 cms, doloroso superficie lisa con bordes cortantes.

Esplenomegalia grado I. Tacto Rectal: Normal

Conciente, orientada, fuerza muscular, sensibilidad, reflejos OT normales, lenguaje coherente comprensiva.

Laboratorio al Ingreso:

HB: 4.5 grm % HCT: 13.6% Plaquetas: 66.000 mm³
GB: 4.800 mm³ SEG: 37% Linf: 61%
Monocitos: 2%
BT: 6.34 mg % BD: 3.60 mg % BI: 2.74 mg %
TGO: 353 U/L TGP: 311 U/L FA: 276 U/LT
PT: 13 seg. control 16 seg. la paciente

PTT: 26 seg. control 24 seg. la paciente

Fibrinógeno: 199

Glucosa: 83 mg % BUN: 9 mg % Creatinina: 1.1 mg %

Frotis de sangre periférica: Reticulocitos 0.1

Anisocitosis++, Poiquilocitosis+, no se observaron hemoparásitos.

HIV: No reactivo, Ag(s): no reactivo, Anticore: No reactivo

Se realizó aspirado de biopsia de médula ósea.

Se realizó examen de orina simple reportándose reacción ácida, Proteinuria+++, HB = +, células abundantes, pus abundante, bacterias abundantes.

Examen de heces: Quistes y trofozoitos de entamoeba histolítica, Urocultivo: E. Coli, Hemocultivo: Negativo.

Antígenos febriles: No aglutinó. Serología para Hepatitis A positivo = IgM.

Dieciséis días después de su ingreso la paciente presentó signos de anemia aguda sin evidencia de sangrado por orificios naturales, con HB=3 grm %, Hcto=10%, ameritó hemoterapia en base a concentrados globulares.

Se acentuó la Leucopenia = 3.400 mm³, seg = 77%, L = 23%.

Plaquetopenia: 97.000, presentó hipertemia de 39° C sin alteraciones al examen físico.

Se practicó :
Hemocultivo = Negativo Urocultivo = Negativo
Exudado faringeo = Negativo Rx de Tórax = Normal

El resultado de la primera biopsia de médula ósea indicó Mielofibrosis.

El 25 de febrero de 1992 la pancitopenia se acentuó, presentando los siguientes resultados de laboratorio:

HB: 4.6 grms % Hcto: 14% Reticulocitos: 0.1%
GB: 2.600 mm³ SEG: 13/50 L: 37/50

Plaquetas: 28.000 mm³ Dada la evolución, se toma la tercera biopsia de médula ósea.

La paciente evolucionó tópidamente. Inició trastornos de conducta, persistió el cuadro febril y la ictericia, los paracálnicos reportaron:

BT = 9.67 mg % BD = 7.22 mg % BI = 2.45%
TGO = 144 UL TGP = 132 UL FA = 575 UL
PT y PPT prolongados.

Los trastornos de conciencia persistieron por 2 días. Se evidenció sangrado por orificios naturales con hematomas y equimosis múltiples sin asterixis.

Luego presentó convulsiones tónicas con pérdida de la conciencia, Glasgow: AO 2, RV; 1 RM: 6 = 9 puntos, rigidez de nuca, fondo de ojo sin edema de papila sin hemorragia sin exudado. Persistió la hepatoesplenomegalia con las características ya descritas. Reporte de la tercera biopsia leucemia linfoblástica aguda.

La paciente fallece el 20-03-93, en las condiciones descritas.

DISCUSION

En el caso en discusión se presenta un paciente con clínica de ictericia, coluria, sin acolia y estudios paraclínicos compatibles con Hepatitis "A".

Basado que en los países de la América del Sur presentan precarias condiciones sanitarias y poseen altas tasa de infección por este tipo de virus, el viaje por vía terrestre desde Perú hasta el Estado Miranda (zona endémica), probablemente predispuso a la infección viral de la paciente. La hepatoesplenomegalia precede a la ictericia, y la colestasis es más frecuente en la Hepatitis "A", hallazgos clínicos y paraclínicos presentes en la paciente.

En investigaciones realizadas se ha demostrado que en un 20% de los pacientes con esta patología, la ictericia y la TGO pueden permanecer elevadas por más de un mes, lo cual explica el porque seis semanas después de haber iniciado su enfermedad la paciente fue ingresada en nuestro Centro, con esta clínica.

Sin embargo, la descripción clásica de esta patología no se relaciona con la severidad sino con el tiempo de duración.

Aunque es raro, se ha documentado que la Hepatitis "A" puede cursar con agranulocitos, trombocitopenia o pancitopenia; hallazgo presente en esta paciente.

Se considera a la Hepatitis "A" como una forma de infección viral relativamente benigna. Solo en un 6% de los casos la infección cursa con una forma severa, más no fulminante⁷ y que esta es secundaria a la replicación viral.¹¹

En la mortalidad por la Hepatitis "A" se consideran varios índices predictivos, entre ellos la edad y la presencia o no de enfermedades hepáticas previas.^{6,8}

Analizaremos en primer lugar la edad. EL hecho de que la paciente fuese adolescente debería corresponder a un curso clínico favorable. Sin embargo, la evolución severa nos planteó la posibilidad de una enfermedad de base por ejemplo inmunosupresión.

Aunque se describe que en la hepatitis "A" es rara su forma fulminante, en el 6% de los casos⁷ puede evolucionar a encefalopatía hepática, entidad que nos planteamos cuando la paciente presentó trastornos de conducta, sangrado mucocutáneo y pruebas hepáticas alteradas, aunque al hecho de que en las leucemias la infiltración al SNC, también se puede manifestar de la misma forma.¹

Otra entidad nosológica que se consideró en esta paciente fue toxicidad por acetaminofen. Se ha establecido que la dosis tóxica para este medicamento oscila entre 150 250 mg x Kg, apareciendo la clínica 2 a 4 días después de la administración de esta droga y que su forma de manifestarse es parecida al cuadro clínico de la fase aguda de la Hepatitis "A";⁹ partimos del hecho de que la paciente recibió este medicamento en dosis que desconocemos, y que ya se había establecido una lesión hepática por la hepatitis, pudiendo haber aumentado por la ingestión de esta droga, conduciendo finalmente a una hepatitis fulminante.

Tomando en cuenta el resultado de la primera biopsia de médula ósea con la cual nos llegó la paciente se plantea la discusión de anemias megaloblásticas. En los pacientes que predomina la clínica hematológica como en nuestro caso, esta es secundaria a la anemia establecida, en el frotis y médula ósea se muestran alteraciones megaloblásticas incluso se describe que la anemia puede ser tan intensa que el HCTO oscile entre 15 y el 20%.² En los jóvenes se describe que sea secundaria a dieta inadecuada; antecedente presente en esta paciente, acentuada por el viaje y las precarias condiciones económicas durante su permanencia en nuestro país, además con incremento de sus requerimientos ya que se encontraba en la adolescencia² y cursando con una enfermedad severa aguda.⁶ En esta patología el recuento de reticulocitos es bajo, los leucocitos y plaquetas pueden ser normales o estar muy disminuidos si la anemia es intensa. En el frotis se observa como en nuestro caso anisocitosis y poiquilocitosis.

En la anemia megaloblástica la eritropoyesis es ineficaz, cuando esta se hace refractaria puede ser parte de la evolución a leucemia aguda.² Aunque no es frecuente la mielofibrosis se acompaña de ictericia, pérdida de peso, anemia y esplenomegalia; la cual está presente hasta en el 80% de los casos e incluso se describe que esta última puede estar presente años antes del diagnóstico.²

En vista de que la eritropoyesis es ineficaz, al inicio en el frotis se puede observar poiquilocitosis y células fragmentadas, presentes en esta paciente.²

Tan solo en el 20% de los casos se acompaña de leucopenia con elevación de la forma inmadura (blastos) lo cual no estuvo presente en esta paciente.

Al evolucionar la enfermedad como ocurrió en este caso, apareció la trombocitopenia, que puede ser: por producción ineficaz y/o atrapamiento esplénico que tan solo se ve en el 25% de los casos.^{2,5}

La hepatomegalia que se presenta en esta enfermedad puede conducir a alteraciones de las pruebas hepáticas, entre ellas: con fosfatasa alcalina elevada presente en esta paciente.

En una minoría de los pacientes la médula ósea puede presentar fibrosis y estos hallazgos se correlacionan con la esplenomegalia.²

Entre las causas secundarias para discutir el origen de esta mielofibrosis se consideró en primer lugar las leucemias, tomando en cuenta la edad de al paciente.²

La leucemia es consecuencia final de un proceso de múltiples fases. En esta patología se describe una fase pre-leucémica donde la disfunción hematopoyética precede a los hallazgos definitivo de la leucemia.^{1,2}

Esta fase sólo se observa en el 25% de los casos como la primera forma clínica de presentación.

En el caso de la paciente los cambios megaloblásticos hicieron pensar en déficit de folato o de B12, para lo cual recibió prueba terapéutica sin respuesta clínica.

Se ha descrito que cuando esta anemia megaloblástica se hace refractaria, puede ser la forma de presentación de la fase pre-leucémica de la L.L.A.²

Esta establecido que posterior a la fase de fibrosis puede desarrollarse LLA, sin embargo aún no se conoce el mecanismo por el cual se produce este evento.⁵

Está demostrado que la LLA realiza una infiltración al SNC. Esta invasión se manifiesta clínicamente como en nuestro caso por trastornos mentales y convulsiones, los cuales estuvieron presentes en la paciente.²

La PL para la comprobación de dicha infiltración no fue realizada por la trombocitopenia cursante para el momento.

Otra explicación para esta clínica neurológica puede ser el sangramiento intraparenquimatoso secundario a la trombocitopenia.

La presencia de leucemia conlleva a una elevada mortalidad, si a esto le agregamos un cuadro de Hepatitis severa, la mortalidad se eleva a un 85%. Otra consideración que se tomó en cuenta fue, el hecho que en los pacientes con leucemia pueda existir infiltración blástica hepática lo cual conduce a una lesión hepática severa y por lo tanto una evolución tórpida de la Hepatitis e incluso puede llegar a su forma fulminante.¹⁰

Existen estudios donde de 352 pacientes el 36,6% de las formas mielofibrosis evolucionaron a LLA.⁵

CONCLUSIONES

El curso atípico de una infección benigna como la Hepatitis "A" debe hacernos considerar otras patologías de base, en el caso discutido se diagnosticó LLA.

Para finalizar existe la hipótesis de que una infección puede conducir a mielofibrosis y culminar finalmente en leucemia, probablemente esta paciente sería un ejemplo de esta secuencia.³

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. D'Alessio A, Invernizzi R, Bernuzzi S. Transient Aplasia Preceding Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica* 1993; 78 (2): 127-8.
2. Harrison, Wilson, Braunwald, Isselbacher. Principios de Medicina Interna, 12va. Edición.
3. Ireland R, Gillet D, Mieli Vergan. Pre All and A non B Hepatitis infection. *Leuk-Res* 1988; 12 (10): 795-7.
4. Ljunggren KE, Patarroyo ME, Engle R. Viral Hepatitis in Colombia a study of hepatitis of Sierra Nevada de Santa Marta. *Hepatology* 1985; 5 (2): 299-304.
5. Maschec H, Georgii A, Kaloustsi V et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndrome a retrospective study de 352 patient. *Eur J Haematol* 1992; 48 (4): 204-14.
6. Muraoka H. Clinical and Epidemiological study on factor of serious development of viral hepatitis type A. *Nippon-Shokakibyō, Gakkai-Zasshi*. 1990; 87 (6): 1383-91.
7. Palmovic D. Hepatitis A result of Analysis of 3.111 hospitalized patient. *Liyec-Vjens* 1989; 111 (6-7): 194-7.
8. Sorensen JT Gerald k, Bodensteiner D. Effect of age on survival in acute Leukemia 1950-1990. *Cancer* 1993 Sep 1; 72 (5): 1602-6.
9. Vetencourt Rojas, Rafael. Hepatitis in Venezuela. *Gen*. 1985; 39 (2): 81-94.
10. William M Lee. Acute liver failure. *N Eng J Med*. 1993; 16329 (25): 1862-72.
11. Fagan E A, William R. Fulminant Viral Hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46(2): 462-80.