

MENSAJE DE LA JUNTA DIRECTIVA NACIONAL

CELEBRACION DE LAS XIII JORNADAS DE EGRESANDOS Y ENTREGA DEL PREMIO "DR. CARLOS ALBERTO MOROS GHERSI" AL MEJOR TRABAJO ESPECIAL DE INVESTIGACION EN MEDICINA INTERNA 1995

El día Viernes 24 de Noviembre de 1995, en el auditorio del Hospital José Gregorio Hernández de Los Magallanes de Catia, se celebró una vez más (durante trece años ininterrumpidos) uno de los magnos eventos de nuestra S.V.M.I.; las Jornadas de Egresandos de los Postgrados de Medicina Interna. Concurrieron esta vez quince (15) Trabajos Especiales de Investigación, (TEI), realizados por graduandos de los siguientes Hospitales: Angel Larralde de Valencia (1); Domingo Luciani del Llanito (1); Hospital José Gregorio Hernández (4); Hospital Vargas (5); Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo (4), y (2) Maternidad Concepción Palacios (Residencias Programadas de Postgrado No Universitaria reconocida por la S.V.M.I.).

En un ambiente lleno de juvenil entusiasmo y de grandes expectativas, y bajo la excelente coordinación de la Doctora Trina Navas, se llevó a cabo una de las Jornadas más coloridas y emotivas en la historia de la S.V.M.I., bajo la presencia de las autoridades del Hospital anfitrión, así como de destacados Internistas Profesores Universitarios, Residentes e Internos y familiares de los graduandos. Como motivo principal de este evento estuvo la decisión de la Junta Directiva de La S.V.M.I., de otorgar el nombre de Carlos Alberto Moros Gher si al Mejor Trabajo Especial de Investigación de estas Jornadas, rindiéndose así un merecido

homenaje a quien ha sido uno de los más grandes luchadores por el desarrollo de nuestra especialidad. Para él tuvo la Doctora Eva Essenf eld de Sekler Expresidente de nuestra S.V.M.I. las siguientes palabras escritas en un poster en su honor:

"Otro nombre no podía llevar este premio, el Doctor Moros Gher si tiene en su persona todas las virtudes que un ser humano y un médico Internista pueda concebir. Además, su gestión como Rector de la Universidad Central de Venezuela, enalteció a nuestra Alma Mater, dignidad que se merece siendo una autoridad en el campo de la Educación Médica, como autor de innumerables Trabajos en esta área, los cuales constituyen obligada consulta de referencia a quienes incursionan en este campo de la opinión médica.

El Doctor Moros Gher si ha sido un infatigable luchador por la Medicina Interna habiendo desempeñado la presidencia de la S.V.M.I., durante los períodos 1984-86 y 1986-88. En su primer período se fundó la Revista "Medicina Interna", de la cual es así Editor desde 1985. Nunca el Doctor Moros Gher si se ha alejado de nuestra Sociedad, a pesar de sus múltiples compromisos y siempre está dispuesto a oír y aconsejar con su inconfundible inteligencia y sentido del humor.

Nuestro Hospital de Los Magallanes de Catia, se siente honrado de ser la sede de estas XIII Jornadas de Egresandos de Postgrado de Medicina Interna y felicita al Doctor Moros por tan merecible homenaje".

La Jornada estuvo pletórica de excelentes presentaciones audiovisuales, demostrando los avances de la investigación médica tanto básica como clínica en el vasto campo de la Medicina Interna, estos TEI fueron realizados con verdaderos sacrificios y heroicos esfuerzos, tomando en cuenta las grandes limitaciones que para la investigación médica produce la grave situación económica de nuestro país, lo que nos da gran esperanza para un futuro promisorio. Para el análisis y premiación de los mismos se designó un Jurado Calificador de alto nivel Presidido por el Doctor Luis Martínez Iturriza e integrado además por los Doctores Régulo García Machado, Eddie Kaswan, Miguel Giannoni e Israel Montes de Oca, destacados internistas de nuestro país quienes en sobre cerrado llegaron a conclusiones de veredicto final otorgando el 1^{er} Premio "Dr. Carlos Alberto Moros Ghersi", a un Trabajo del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" titulado "Efecto del Misoprostol en la Prevención de la Nefrotoxicidad Inducida por Indometacina", cuyos autores fueron los Doctores Antonella Marcotulio y Juan José Rasines, del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Se entregaron así mismo dos (2) Menciones

Honoríficas siendo la 1^{ra}. titulada "Elevación Sérica de la Creatinquinasa y sus Isoenzimas en Enfermedad Pulmonar Neoplásica", cuyas autoras fueron las Doctoras Lucy Dhager y Mery Moretti, del Hospital de Los Magallanes de Catia, y la 2^{da}. titulada "Niveles Séricos de Proteína C Reactiva y Oxido Nítrico en Gestantes Normales y con Diferentes Estados Hipertensivos del Embarazo, cuya autora fue la Doctora Jenny Garmendia, del Servicio de Medicina Interna de la Maternidad Concepción Palacios. Además se confirió una Mención Especial a la mejor Exposición Audiovisual la cual recayó en el Trabajo titulado "Enalapril, Efectos sobre la Proteinuria y el Control Metabólico de la Glicemia en Diabéticos Tipo II Normotensos", de las Doctoras Virginia Salazar y Marta Sánchez, del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", quienes recibieron un Premio consistente en un año de las Clínicas Médicas de Norteamérica donado por Laboratorios Merck (Alemania).

El evento se extendió hasta horas de la tarde y mantuvo en suspenso a los asistentes hasta que el Presidente del Jurado dio a conocer su veredicto. Se procedió a la premiación y luego el Doctor Moros Ghersi, después de entregar el Primer Premio de las Jornadas. Nos deleitó con un emocionante y denso discurso donde puso de relieve una vez más su impecable elocuencia y calidad oratoria, cerrando con broche de oro una tarde de bellos acontecimientos científicos.

SIGNIFICADO DEL PULSO VENOSO ESPONTANEO EN LA RETINA

Iván Martín V*, Mario Patiño*

El hallazgo del pulso venoso espontáneo en una o varias venas retinianas en un porcentaje apreciable de la población mundial, ha sido un fenómeno que se viene estudiando desde finales del siglo pasado. Su etiología ha sido explicada mediante diversas teorías. Con el estudio de la incidencia del pulso venoso espontáneo en pacientes y en la población general, se llegó a comprender su mecanismo de producción, y ha llegado a ser un instrumento clínico de despistaje en el campo de la neurooftalmología. Antes de entrar en su importancia clínica se deben considerar algunos aspectos.

CIRCULACION DEL OJO

La arteria oftálmica se ramifica en la arteria central de la retina, dos o tres arterias ciliares posteriores y varias ciliares anteriores. Las arterias ciliares posteriores se ramifican en arterias ciliares posteriores cortas y dos arterias ciliares largas. Las arterias ciliares cortas atraviesan la esclerótica y forman la capa coriopatilar la cual es muy densa y rica en vénulas y arteriolas. La sangre venosa retinal es drenada por la vena central, que deja el ojo a través del nervio óptico y drena en el seno cavernoso.¹

La presión en las arterias que entran en el ojo es de 65 a 70 mm Hg en posición erecta; en decúbito dorsal aumenta esta presión. Es esencial para el mantenimiento de continuo de la circulación ocular que la presión arterial sea mayor que la capilar, la capilar mayor que la venosa, y la venosa mayor que la presión de la cámara del ojo. Cuando la presión intraocular se eleva, el sistema circulatorio es comprimido.²

MECANISMO DE PRODUCCION DEL PULSO VENOSO ESPONTANEO

Se han propuesto diversas teorías que explican el mecanismo de producción del pulso venoso espontáneo, pero el más aceptado es el siguiente:

Duke-Elder² demostró que las venas que pasan a través de las diferentes capas del ojo poseen una presión de aproximadamente 17 mm Hg, ligeramente mayor que la presión intraocular de 15 mm Hg, lo cual les permite no colapsar. Durante la sístole la sangre se precipita a presión, a través de las arterias ciliares cortas, dentro del tejido vascular de la coroides distendiéndolo. Este aumento transitorio de la presión es transmitida al cuerpo vítreo con el consiguiente aumento de la presión intraocular ayudado por la estructura semirrígida de la esclerótica. Cuando la presión intraocular alcanza un nivel suficiente para superar la presión hidrostática venosa, origina el colapso momentáneo que dá la impresión de un verdadero latido. Otro

* Cátedra Clínica y terapéutica Médica "B". Departamento Médico Docente. Escuela de Medicina "Luis Razetti". Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

factor, es que existe una menor presión en las venas del disco óptico debido a que cuando la sangre pasa de vasos con un diámetro total mayor a otro de menor calibre aumenta la velocidad de flujo y disminuye la presión (efecto Venturi); es el caso de las venas retinianas, las cuales poseen un diámetro total mayor que la vena central retiniana. Por último, existe una disminución del tejido de sostén a nivel de los vasos en el disco óptico, que hacen a éstos más sensibles a los cambios de presión intraocular³ (Figura 1).

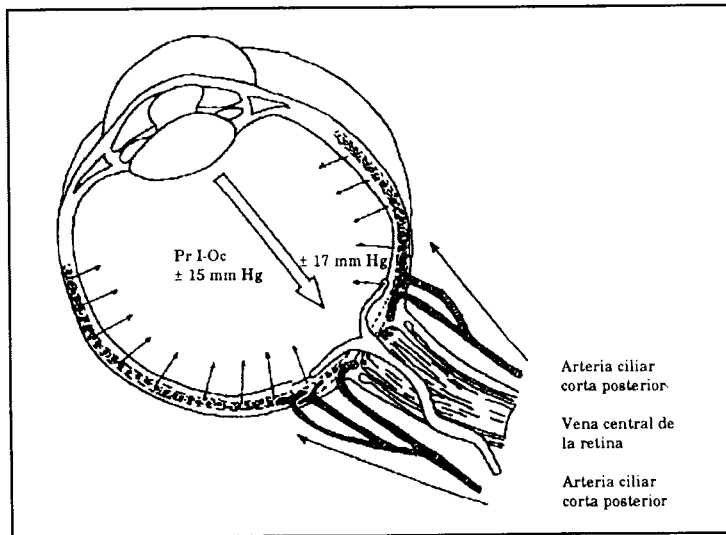


Figura 1. Mecanismo de producción del pulso venoso espontáneo.

En el estudio de Lorentzen de 344 ojos examinados 279 (81%) mostraron PVE y 65 (19%) no tuvieron PVE. En el 72% de las personas fue en ambos ojos. El PVE estuvo más ausente en los hombres (12%) que en las mujeres (9%). Obtuvo un promedio de presión intraocular en ojos con PVE presente 0,6 mm Hg mayor que en ojos con PVE ausente.⁴

En el estudio de Levin el PVE estuvo presente en el 92,9% de las mujeres y en el 83% de los hombres. La presión sanguínea tuvo un promedio de 128/81 mm Hg.⁵

FISIOPATOLOGIA DE LA ABOLICION DE PVE

El mecanismo mediante el cual el pulso venoso es abolido durante el aumento de la presión intracraneana ha sido explicado satisfactoriamente de la siguiente manera:

En el estudio de 40 autopsias de nervios ópticos de pacientes con papiledema, Fry encontró que en la mayoría de los casos hubo compresión de la vena central de la retina.¹⁰ Anteriormente se había descrito al espacio intravaginal como una extensión del espacio subaracnoideo que sigue al nervio óptico en el globo ocular, en ese espacio la vena central de la retina está sometida a compresión externa por la presión subaracnoidea. En la hipertensión endocraneana la presión subaracnoidea vence la existente en la vena y se produce colapso de la misma; esto ocasiona el estasis de la vena central por arriba de la obstrucción, con el consecuente aumento de presión intravascular, la cual puede superar a la presión intraocular, lo que lleva a su vez a la desaparición de las pulsaciones. Cushing y Bordley demostraron este fenómeno aumentando la presión intracraneana mediante la administración de una solución salina en el espacio subdural, lo que ocasionaba obliteración del pulso venoso espontáneo¹ (Figura 2).

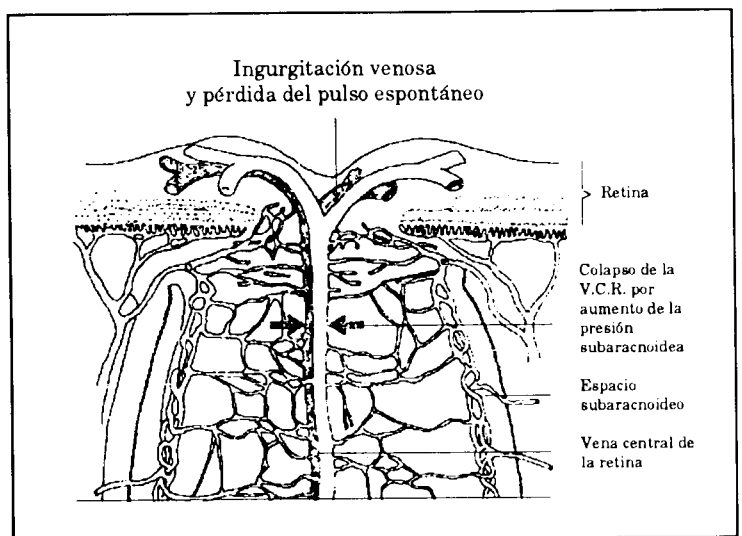


Figura 2. Fisiopatología de la pérdida de pulsaciones venosas.

Otra utilidad en la observación el pulso venoso es la planteada por Engel, quien encontró diferencias en las características del pulso venoso entre un ojo uno y el otro en 4 pacientes que referían molestias oculares diversas y que luego desarrollaron glaucoma. Describe el pulso en el ojo afectado como más "saltón" que el del ojo normal y con una constricción más marcada. Concluye que este cambio en la morfología de las pulsaciones entre ambos ojos, puede ser un signo temprano de glaucoma.¹¹ Sin embargo, el hallazgo de este signo no ha sido reportado por otros autores, lo que coloca en entredicho su utilidad clínica.

SIGNIFICADO DE LA ABOLICION DEL PVE

Walsh examinó las pulsaciones en la vena central de la retina durante el incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo en 10 pacientes con valores normales de presión intracraneana y con PVE presente. El aumento de presión se logró al impedir la salida de sangre de las venas oculares por compresión Yugular. Se observó la obliteración del pulso venoso a un valor promedio de presión de líquido cefalorraquídeo de 204 ± 25

mm H₂O y la aparición de éste nuevamente a un promedio de presión de 201 ± 25 mm H₂O; sin embargo, se encontró pulsaciones en pacientes con presión intracraneana de hasta 236 mm H₂O.⁶

Levin observó la ausencia del pulso venoso en el 100% de 33 pacientes con hipertensión endocraneana sin papiledema y en 10 con papiledema. Un subgrupo de 9 pacientes con hipertensión endocraneana causada por tumor cerebral principalmente, que debían ser sometidos a punciones lumbares fue examinado y se encontró en 4 de ellos, obliteración del pulso venoso espontáneo a presiones superiores de 190 mm H₂O y su posterior aparición a presiones iguales o inferiores a ésta. De los 29 pacientes encontrados con pulso venoso previo a la punción lumbar, ninguno presentó valores de presión intracraneana superiores a 180 mm H₂O.⁵

Ambos autores coinciden con los resultados encontrados en otras investigaciones⁷ y concluyen que el hallazgo de pulso venoso espontáneo en el fondo de ojo con el oftalmoscopio simple, es un indicador confiable que nos permite descartar aumentos significativos de la presión intracraneana.

TABLA I

**INCIDENCIA DEL PULSO VENOSO ESPONTANEO (PVE)
En población elegida al azar⁴**

Autor	Año	Nº de personas examinadas	PVE presente	%
Reis ⁴	1932	123	21	16%
Sobanski ⁴	1936	80	32	40%
Redslob ⁴	1946	180		75%
Weinstein & Forgács ⁴	1947	100	50	50%
Schulte ⁴	1948	100		36%
Lawaetz ⁴	1962	227	205	74%
Ford & Sarwar ⁴	1963	5006		14.7%
Lorentzen ⁴	1970	172	150	87%
Levin ⁵	1978	146	128	87.6%

Promedio 53.3%

Incidencia de PVE en 8 series revisadas

El edema de papila es un signo característico observado en la hipertensión endocraneana y la desaparición del pulso venoso espontáneo es un fenómeno que procede al desarrollo de papiledema; Alezzandrini afirma que éste no se encuentra presente en el primer estadio clínico del edema de papila, y este estadio a su vez resulta muy difícil de diagnosticar hasta para un observador experto por los escasos cambios que sufre el disco óptico en el edema incipiente; en estos casos la abolición del pulso venoso es considerado un signo que ayuda a establecer el diagnóstico.^{9,13} Este signo, aunque confiable es objetable, ya que se han reportado pacientes con cifras de hipertensión y papiledema que presentaban pulso venoso retiniano espontáneo.^{12,5}

El hallazgo de pulsaciones nos aleja la posibilidad de hipertensión endocraneana, en pacientes en los que se sospecha, por otros síntomas, de aumento de presión intracraneana. Por otro lado, existe una cantidad de población apreciable en los que el pulso venoso espontáneo está ausente y no se observan valores elevados de presión intracraneana, por lo que se concluye que su ausencia no determina necesariamente aumento de presión intracraneana. El dato que tiene valor es la desaparición de pulso espontáneo en pacientes que previamente se demostró su presencia.^{5,6,3}

No se ha encontrado relación entre la presión arterial sistémica y el pulso venoso espontáneo en la retina, sin embargo, se debe considerar que en los trabajos consultados se trabajó en personas con cifras de presión arterial dentro del rango de normalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hart, Moses. "ADLER. Fisiología del ojo". Octava edición. Buenos Aires, Argentina. Edit. Médica Panamericana. 1988, pp 201-204, 530-535.
2. Duke-Elder WS. The venous pressure of the eye its relationship to the intraocular pressure. *J Physiol* 1926; 61:409-418.
3. Muci M, Rafael. "Semiología del fondo de ojo". Trabajo de ascenso. Escuela de Medicina "J.M. Vargas". Original, pp 170-2.
4. Lorentzen SE. Incidence of spontaneous venous pulsation in the retina. *Acta Ophthalmol* 1970; 48:765-770.
5. Levin, B. The clinical significance of spontaneous pulsations of the retinal vein. *Arch Neurol* 1978; 35:37-40.
6. Walsh T, Garden J, Gallagher B. Obliteration of retinal venous pulsations during elevation of cerebrospinal-fluid pressure. *Am J Ophthalmol* 1969; 67: 954-956.
7. Willianson-Noble FA. Venous Pulse. *Trans Ophthalmol. Soc UK* 1952; 72:317-327.
8. Ford M, Sawar M. Features of a clinically normal optic disc. *Br J Ophthalmol* 1963; 47:50-52.
9. Alezzandrini AA. En Mortera Dantas, A. Editor "Tratado de Neuroftalmología". Barcelona, España. Edit Jims 1984; pp 373-379.
10. Fry WE. The pathology of pilledema: An examination of 40 eyes with special reference to compression of the central vein of the retina. *Am J Ophthalmol* 1931; 14: 874-883.
11. Engel S. Venous pulsation as a symptom of early glaucoma. *Am J Ophth* 1946; 29: 1446.
12. Van Uitert, R.L. and Eisenstadt, M.L. Venous pulse not always indicative of normal intracranial pressure (Letter. *Arch Neurol* 1978; 35: 550.
13. Walsh, Thomas. "Neuro-ophthalmology". Clinical Signs and Symtoms". Edit Lea & Febiger. Philadelphia. Second Edition, 1985, pp 17-19.

EL FUTURO DE LA MEDICINA INTERNA

Ramón Castro A.*

Hablar acerca del futuro de la Medicina Interna es un reto particularmente interesante y de compleja dificultad, por cuanto se trata de un ejercicio casi mágico del pronóstico de una especialidad de campo amplio, madre de la clínica médica, cuyo alcance y trascendencia va mucho más allá de la presencia enferma. Su evolución histórica comienza en la más remota antigüedad, con la práctica de la medicina misma, pero su aparición formal y el origen de su nombre se ubica en Alemania, alrededor de 1880, con el término **Innere Medizin**, para destacar la práctica médica basada en los avances, para la época, de la fisiología, bacteriología, bioquímica y fisiopatología, así como también la necesidad de un entrenamiento propio y especial para adquirir conocimientos y habilidades que le permitieran excluir científicamente las manifestaciones externas de las enfermedades;¹ desde entonces ha sido brillante y fructífero su aporte en el campo de la investigación, de la docencia, del ejercicio médico cotidiano en los 3 niveles de atención y en el aspecto psico-social y comunitario; desde entonces mantiene su vigencia y generosa tutela intelectual para la visión de conjunto y jamás de la suma de órganos, a pesar de las múltiples vicisitudes ocurridas a lo largo del tiempo, muchos de ellos derivados de lo confuso de su nombre. Sin embargo, como señala el Dr. Carlos Moros Ghersi: "el término Medicina In-

terna, si bien no es de fácil comprensión por el público, no obedeció a un esquema etimológico, sino que tuvo y tiene un carácter fenomenológico de extrema importancia en su historia, y no hay otra denominación, por más que sea de fácil percepción por la colectividad, que exprese lo que en definitiva es y ha sido la Medicina Interna, y su máximo intérprete el Médico Internista".³

En Venezuela, así como también en muchos otros países, la Medicina Interna ocupa destacada posición en las prioridades de especialistas que tienen los sistemas de salud;⁴ siendo una especialidad general, posee características que le permiten amplia aceptación de su recurso humano en los retos que tienen planteados los sistemas de salud, y al igual que en el pasado y en el presente, sigue siendo fundamental para organizar los equipos de salud en el futuro.

El futuro de la Medicina Interna como ciencia estará regido según la conducta y doctrina filosófica que mantengan los médicos internistas, así como también por la influencia de aspectos socio-económicos de cada región y de cada país.

En un artículo reciente del American College of Physicians,⁵ se destaca que la Medicina Interna y la población de pacientes están cambiando. La necesidad de atención para los pacientes se está incrementando y cambiando de cuidados de corta estancia a cuidados de enfermedades de larga estancia y de pacientes hospitalizados a pacientes de cuidados ambulatorios; se-

* Médico Internista, Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo

ñalan además que han sido dramáticos y rápidos los avances e innovaciones ocurridas en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades y en la organización y rescate de los servicios de cuidados de salud; hay un considerable crecimiento de la necesidad de médicos de cuidados primarios, particularmente de médicos como los Internistas Generalistas que son capaces de analizar y resolver enfermedades complejas de pacientes con afectación de múltiples órganos; sin embargo los pacientes, los estudiantes de medicina, los diseñadores de políticas públicas y los Internistas (por sí mismos) tienen inquietud o malestar al definir el Internista Generalista y su rol.³⁻⁵ Toda esta gama de planteamientos e inquietudes a las puertas del siglo XXI y en países tan desarrollados como los Estados Unidos, muestran con claridad que la problemática de la especialidad en esas latitudes, es similar a la muestra y las diferencias posiblemente estén más relacionadas con la alta tecnología, los cuantiosos recursos económicos y adecuada política de salud de esos países; ese análisis comparativo permite, por otra parte, destacar la vigorosa y persistente lucha que a través de muchísimos años ha venido desarrollando la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, por medio de Foros, Conferencias, artículos de prensa y muy especialmente con la Ponencia Central de sus Congresos, en donde se ha realizado un estudio detallado de las bases doctrinarias de especialidad, de su utilidad, de los beneficios de su armónica interrelación con la Medicina General, Medicina Familiar y subespecialistas, así como también de sus proyecciones futuras apuntaladas por el gran desarrollo de la tecnología biomédica y de las nuevas tendencias derivadas de ellas y del principio fundamental de la Medicina Interna, es decir, la visión holística de ser humano, todo ello bajo la érgida formación académica de los postgrados universitarios de la especialidad.

Para reforzar las ideas antes expresadas, debemos insistir en la necesidad de continuar utilizando la fuente inagotable de propuestas que significa la Ponencia Central de los Congresos Venezolanos de Medicina Interna, manteniendo siempre la bandera de que es y seguirá siendo una especialidad imprescindible en los diferentes cuidados médicos en salud pública, tal como su postula en el excelente trabajo del Dr. Israel Montes de Oca, a propósito del III Congreso, celebrado en

la ciudad de Cumaná en 1984;⁶ según el autor es una especialidad de servicio, es decir, aporta magníficos beneficios cuando se utiliza en cualquier sistema de atención médica y por sus características es un recurso académico e institucional imprescindible para obtener una magnífica asistencia médica para la comunidad.

Para Venezuela la visión futurista de la Medicina Interna debe estar matizada por el optimismo y dirigida a la obtención de un cambio de las políticas de salud del Estado para lograr que el médico Internista sea tomado en cuenta como el líder natural del equipo de salud, con el fin de producir los mejores beneficios para la comunidad, actuando armónicamente con los subespecialistas y médicos de Familia.

El Internista Generalista y el subespecialista habrán de tener mucho en común para desarrollar una labor fructífera.⁵⁻⁷

- 1) Deben constituir una pareja inseparable y complementaria, para proveer cuidados de salud a la población de adultos.
- 2) Ambos son entrenados en una disciplina caracterizada por dedicación a tiempo completo,⁸ cuidadosa y detallada proximidad a problemas complejos; esa formación común generará un médico de capacidad pluripotencial, capaz de adaptarse a los cambios necesarios para cada tipo diferente de cuidados de salud.
- 3) La distinción entre un Internista Generalista y un subespecialista puede ser estrecha, especialmente en países desarrollados donde en un cierto momento, un Internista subespecialista puede asumir la responsabilidad completa en la atención de un enfermo que amerite procedimientos o técnicas especiales, como sería el caso de nefrópatas que requieren hemodiálisis; en otras circunstancias es el Internista Generalista, debidamente entrenado en procedimientos de su especial interés, quien asume ese rol, y esto es meta de futuro cercano en nuestro país; para lo cual es indispensable introducir modificaciones a nivel educativo y asistencial, que permitan "evitar distorsiones en

la formación del médico del año 2000", tal como fue discutido exhaustivamente en la ponencia del IV Congreso de Medicina Interna, celebrado en la ciudad de Valencia en 1986.

La Medicina Interna del futuro, con el Internista Generalista como líder del equipo de salud debe mantener su acción integradora y coherente en los tres niveles de atención y está llamado a desarrollar una gran labor con el Médico Familiar, en el primer nivel de atención y ambulatorio, ya que será capaz de cumplir funciones de consultor en los problemas, cuya complejidad no permita solución adecuada y rápida; también pudiera actuar como asesor o supervisor del subsistema, como educador y como enlace entre el nivel de cuidados primarios y los otros niveles que funcionan en el área del hospital.⁵⁻⁹⁻¹⁰

En los cuidados secundarios, la Medicina Interna del futuro continuará realizando su valioso aporte a nivel de instituciones, donde se requiere de recursos diagnósticos y terapéuticos de mayor envergadura, así como también de acciones preventivas y de rehabilitación. En los cuidados terciarios también mantendrá posición de vanguardia, como lo ha venido haciendo desde hace mucho tiempo, al utilizar su juicio clínico para emplear racionalmente la alta tecnología que caracteriza a este nivel, al interrelacionarse con otras especialidades y al participar activamente en emergencia y cuidados intensivos, lo cual viene a representar otro aspecto de tendencia futurista en el vasto campo de la Medicina Interna, tal como se desprende de importantes observaciones señaladas por Cavallin en un artículo publicado en la *Revista Medicina Interna*,¹¹ cuando expone que los niveles de atención y etapas de asistencia en esas áreas requieren de una amplia formación integral y de adecuada capacitación en destrezas técnicas, y es en esas circunstancias cuando la presencia del internista se hace sentir al coordinar el grupo de médicos dedicados a la atención de urgencias. Y además, para el Internista es más fácil ampliar sus conocimientos hacia áreas específicas de la Medicina Crítica, que para otros especialistas con menor formación integral. Criterio similar publica el Dr. López Gómez, desde 1985, en lo referente a las unidades de cuidados intensivos,¹² haciendo énfasis en la subutilización del internista en esa área, aún desde el punto

de vista administrativo. No podemos dejar de mencionar que en los últimos 10 años la Medicina de Urgencia y Cuidados Intensivos ha experimentado notables avances en diagnóstico y terapéutica sobre todo por acción del desarrollo de la ingeniería biomédica, así como también la formación de especialistas en esos campos es un hecho bien conocido, pero también es indiscutible la vigencia presente y futura de la Medicina Interna, tanto en urgencia como en cuidados intensivos.

En el nivel de hospitalización, la Medicina Interna como ciencia y el Internista como actor principal seguirán demostrando eficiencia y eficacia indudables mediante una calificada y humanitaria asistencia médica al paciente afecto de procesos agudos y crónicos, tal como se evidenció en el trabajo coordinado por el Dr. Gonzalo Pérez Delgado, con motivo del VI Congreso de Medicina Interna, en donde los pacientes encuestados, en alto porcentaje respondieron positivamente a las preguntas formuladas con relación a la información aportada por su médico, atención del mismo, tratamiento suministrado, etc.¹³

La búsqueda permanente de soluciones para atacar los problemas de salud a nivel mundial, se ve plasmada en la Declaración de Alma-Ata,¹⁴ donde la propuesta es ofrecer salud para todos y alcanzarla para finales de este siglo, pero ello sólo será posible, como apunta el Dr. Moros Gherzi, "mediante la transformación de los sistemas nacionales de salud, para que éstos adquieran características de equidad, eficiencia, cobertura universal y participación social; tiene una especial connotación y representa un profundo cambio que, basado en la atención primaria, estableció como requisito la necesidad de una verdadera descentralización. Fue así como surgieron los Sistemas Locales de Salud (SILOS), que comprenden una población determinada, un área geográfica definida y una unidad técnico-administrativa".¹⁵

Para el adecuado funcionamiento de los SILOS se requiere de una cabal ejecutoria de los niveles de atención, ya que esto va a garantizar la jerarquización de los servicios, según su complejidad y su ubicación, de acuerdo a los recursos disponibles y según el acceso y tipo de problemas a resolver.

El Primer Nivel es ambulatorio, oportuno, sin distinción de edades, sexo, ni motivo de consulta.

El Segundo Nivel es ambulatorio y hospitalario y allí si se diferencian los problemas, según la edad, sexo y motivo de consulta.

El Tercer Nivel de atención es preferentemente hospitalario y eventualmente ambulatorio, aplicándose procedimientos diagnósticos y terapéuticos especiales.

Una buena capacitación del personal y una adecuada dotación del primer nivel, redundarán en una menor referencia de pacientes a niveles superiores, igualmente una elevada capacidad resolutoria de los dos primeros niveles redundará en eficiencia y eficacia de los 3 niveles, dando así apoyo decisivo a los propósitos de los SILOS de equidad, calidad y eficiencia. De esta manera, la medicina ambulatoria adquiere gran importancia y se convierte en pilar fundamental de los SILOS, así como también la Medicina Interna va a contribuir extraordinariamente en su desarrollo y eficiencia como parece vislumbrarse desde ahora, teniendo la firme esperanza de que estos planes se puedan consolidar y mejorar en el futuro, según la interacción del Ministerio de Sanidad y sus hospitales, con el decidido apoyo de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y mejor aún, con la reapertura de la Dirección de Medicina Interna del Ministerio de Sanidad, inexplicablemente cerrada desde los inicios de la década del setenta,¹⁶ actualizada nuevamente por decreto en la Gaceta Oficial, bajo la gestión del Ministro Dr. Manuel Adrianza, en 1991, pero insólitamente inoperante en el momento actual, ya que no ha vuelto a funcionar y ni siquiera se ha designado al Director;¹⁷ ¹⁸ esta irregularidad lejos de producirnos depresión nos ha estimulado para continuar luchando por su reapertura y funcionamiento pleno, convencidos como estamos que habrá de jugar un papel decisivo en la excelencia de la Medicina Interna del futuro en nuestro país.

La influencia que vienen ejerciendo los postgrados de Medicina Interna, desde su inicio en 1959, sobre el aspirante a especialista en Medicina Interna y sobre el ya formado Internista, ha sido decisiva para dar respuesta a las necesidades sanitario-docente-asis-

tenciales del país¹⁹ y constituye base firme para alcanzar relevantes metas en el futuro, que permitan la estabilización definitiva del sistema de salud, como lo hace presumir el hecho de que en Venezuela ya existen 17 cursos de postgrado en Medicina Interna²⁰ que, con un elevado nivel académico, se han dedicado a la preparación del Internista Generalista que el país necesita para superar la crisis de salud que amenaza con extenderse más allá del año 2000.

Cuando se piensa en el futuro de la Medicina Interna en Venezuela, hay un hecho preocupante, a pesar de todo lo positivo de su balance histórico, y es lo relacionado con el elevado índice de fuga de Internistas recién egresados de nuestros postgrados hacia las subespecialidades, fenómeno éste que ha sido bastante parejo en diversas sedes y que se estima alrededor del 70%;¹⁸⁻²⁰ también está ocurriendo en Estados Unidos, pero evidentemente por diferentes razones, y ya con estrategias claras de cómo atacar el problema partiendo de la premisa de que su sistema de salud requiere por lo menos de 50% de Generalistas.²¹⁻²²

Cuando se analizan las causas del problema en Venezuela, no hay ninguna duda que los más importantes son: (1) carencia de una política de salud formalmente operativa; y (2) crisis económica actual;²³ una de las soluciones importantes que se han planteado al mencionado problema es la modificación de los currículos en la Residencia Docente del Postgrado de Medicina Interna, para lograr obtener la transformación requerida en el entrenamiento del Internista del futuro, y así adecuarlo mejor a la realidad política-social y económica del país; en tal sentido el VIII Congreso de Medicina Interna, dedicó su Ponencia Central a esta actividad, surgiendo innovadoras propuestas para modificar algunos objetivos del postgrado, como serían: (1) cognoscitivos (conocimientos e información); (2) habilidades y destrezas; y (3) actitudes; de esta manera se ha planteado énfasis especial en adolescencia, patología médica del embarazo, evaluación integral del anciano, imagenología, medicina ocupacional, procedimientos diagnósticos, informática, unidades de Medicina Interna, soporte nutricional, metodología de la investigación, etc. Se consideró también la posibilidad de establecer el cuarto año, con la finalidad de que el estudiante dedique este tiempo a un área de su espe-

cial interés, reafirmando habilidades, destrezas o metódica, sin perder el perfil característico del médico Internista;²⁴ para continuar en armonía con lo propuesto y adaptados a la visión futurista de la especialidad, nuestro último Congreso (1994), se encargó en su Ponencia Central de la Medicina Ocupacional, donde nuevamente se apreció el aspecto pluripotencial del Internista, cuya acción en los planes de salud de las empresas, se traduce en mejoría de la calidad de atención y ahorro de recursos humanos y económicos.²⁵

Se ha tratado de resumir la proyección futura de la Medicina Interna, bajo la luz orientadora de los postgrados y las actividades de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, en el marco académico de las diversas universidades nacionales, que se han esforzado contribuyendo por diferentes vías en el proceso de mejoría de la situación de salud de la población (sistemas locales de salud, atención primaria, rediseño curricular, etc.).²⁶

La Medicina Interna del futuro estará signada por los grandes avances tecnológicos, para mejorar el espectro diagnóstico y terapéutico, y su ejecutor, el Internista Generalista, con su juicio clínico y sus amplios conocimientos científicos y humanísticos sabrá indicarlos e interpretarlos correctamente, para dar a su paciente y a la comunidad en general el más noble aporte y la mejor relación costo-beneficio, *¡como siempre ha sido y seguirá siendo!*

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bean, W.B. Occasional notes: origin of the term "Internal Medicine". *New Engl. J. Med.* 1982;306:182-183.
2. Beason. P.B. One hundred years of American Internal Medicine. *Ann. Intern. Med.* 1986;105:436-444.
3. Moros Ghersi, C.A. La concepción fenomenológica en el origen del nombre Medicina Interna. *Med. Int.* 1987;3 (1-2):3-11.
4. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. La Medicina Interna una especialidad prioritaria en los retos que tienen planteados los sistemas de salud. *Med. Int.* 1986; 2-4:203-204.
5. American College of Physicians. The role of the future general internist defined. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121(8):616-622.
6. Montes de Oca, I. La Medicina Interna: una especialidad imprescindible en los diferentes cuidados médicos en Salud Pública, en: Moros Ghersi, C.A. Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. Ediciones del Rectorado. Universidad Central de Venezuela. 1984. p. 85.
7. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Medicina Interna y sub-especialidades. Editorial. *Med. Int.* 1986; 2(1):9-10.
8. Martínez Iturriza, L. El Curso de Postgrado de Medicina Interna del Hospital Central de las Fuerzas Armadas "Dr. Carlos Arvelo". *Salus Militae.* 1987; 12(1-2):3-10.
9. Montes de Oca, I. El Internista y los cuidados primarios. *Med. Int.* 1985; 1(3):149-151.
10. López, J.E.; Marcano, M. Integración del equipo de salud en el ambulatorio. Interrelación entre el Internista, subespecialista y otros integrantes del equipo de salud. Formación académico-asistencial del Internista en el ambulatorio. *Medicina Interna.* 1988.
11. Cavallin, E. El Internista en los Servicios de Emergencia. *Med. Int.* 1986; 2(1):34-35.
12. López Gómez, L.E. Papel del Médico Internista en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med. Int.* 1985; 1(4):230-231.
13. Pérez Delgado, G.; Castro Alvarez, R.; Boccardo, C.; Troccoli, M.; Salazar, E.; Pacheco, E. Eficiencia y eficacia del Internista en los niveles de atención, investigación y docencia. Nivel hospitalización. *Med. Int.* 1990; 6(3-4):108-112.
14. Declaración Alma-Ata. Conferencia OMS/UNICEF. Sept. 1978.
15. Moros Ghersi, C.A. El Internista y los Sistemas Locales de Salud (SILOS). *Med. Int.* 1991; 7(3-4):99-104.
16. Moros Ghersi, C.A. La subespecialización en Medicina Interna y el Currículo de los Cursos de Postgrado en Venezuela. *Med. Int.* 1990; 6(1-2):27-32.
17. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. La Dirección de Medicina Interna del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Editorial. *Med. Int.* 1991; 7(3-4):77-78.
18. Moros Ghersi, C.A. Perspectivas de la Medicina Interna ¿Más generalistas? *Med. Int.* 1994; 10(1):12-14.
19. Moros Ghersi, C.A. La educación de Postgrado de Medicina Interna en Venezuela. Planificación de los Cursos de acuerdo a las perspectivas de la función del Internista en Los nuevos modelos de la atención de la salud. *Med. Int.* 1986; 2(1):11-26.
20. López Gómez, L.E. El Internista del año 2000. Memorias del VIII Congreso Venezolano de Medicina Interna. Puerto Ordaz. 1994.
21. Christakis, N.; Jacobs, J.; Messikome, C. Change in self-definition from specialist to generalist in a National Sample of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121(9):669-675.
22. American college of Physicians. A national health work force policy. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121(7):542-546.
23. Graterol, L.F.; Castro, R.; Blanco, G.; López, G. Medicina Interna: Visión de la especialidad por parte del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". *Med. Int.* 1993; 9(4):145-151.
24. Prado, R.; Castro, A.; R. Hacia una transformación de los currículos en las perspectivas de las funciones del Internista. *Med. Int.* 1993; 9(1):15-18.
25. Castro, R. El Internista, la Medicina Interna y la Medicina Ocupacional. *Med. Int.* 1994; 10(2):62-64.
26. Muñoz Armas, S.; Oletta, J.F. Rol de la Universidad en la situación de salud de la población. El caso de la Universidad Central de Venezuela. *Med. Int.* 1994; 10(1): 7-11.

MUSCULO Y DIABETES. ENSAYO PRELIMINAR CON CAPTOPRIL

María de Lourdes Briceño*, Sonia H. Torres*, Héctor J. Finol*, Noelina Hernández Rojas*

RESUMEN

Se estudiaron 7 pacientes diabéticos tipo I con el fin de establecer las características de los capilares y las fibras del músculo esquelético, y el efecto de la administración durante 8 semanas del inhibidor de la enzima convertidora Captopril.

Se mantuvo a los pacientes con el mismo tratamiento que tenían. Se midieron los niveles de hemoglobina glucosilada al comienzo y a los 3 meses de iniciar el estudio. Se tomó biopsia del músculo cuádriceps para análisis con microscopía de luz y electrónica. El grupo experimental recibió el Captopril en dosis de 12,5 mg cada 12 horas, a diferencia del grupo control que no recibió nada adicional al tratamiento de la diabetes. La biopsia muscular se repitió después de 8 semanas.

En ambos grupos se observó un aumento de la capacidad oxidativa de las fibras musculares mediante la reacción histoquímica de la diaforasa de la nicotinamida adenina denucleótido reducido. Los capilares musculares alterados no se modificaron en su morfología y hubo una tendencia a la disminución del índice capilar por fibra. Los niveles de hemoglobina glucosilada disminuyeron en los dos grupos, por lo cual los resultados no se pudieron atribuir solamente al Captopril.

Palabras claves: Diabetes Mellitus, músculo esquelético, capilares, inhibidor de la ECA, fibras musculares.

ABSTRACT

Skeletal muscle fiber types and capillaries were studied in 7 patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus (IDDM) and the effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Captopril was assessed.

Patients were kept with the same medical treatment and 12.5 mg twice a day Captopril was added to the treatment in 3 of them for 8 weeks.

Cuadriceps muscle needle biopsy was performed at the beginning and after 8 weeks. Glycosilated hemoglobin was determined at the start of the study and after 3 months. Only 4 patients ended the study, 3 with and 1 without Captopril. In all of them oxidative capacity in skeletal muscle fibers was increased; this was shown with the diaphorase of reduced nicotinamide adenine dinucleotide histochemical reaction. Altered capillaries and atrophic fibers were shown in all patients before and after the study. Capillaries per fiber and capillary density tended to decrease in the second biopsy, Glycosilated hemoglobin levels decreased in all patients. The size of the sample and the uniformity of improvement do not allow to attribute the results only to the administration of Captopril.

Key words: Diabetes Mellitus, skeletal muscle, capillaries, muscle fiber, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

* Servicio de Endocrinología - Hospital Miguel Pérez Carreño - Instituto de Medicina Experimental - Facultad de Medicina - U.C.V.

INTRODUCCION

La microangiopatía es considerada como la principal causa de incapacidad y muerte en la Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID) aunque sobre el origen y tratamiento de ésta, permanecen muchos puntos por aclarar.¹

Esta microangiopatía está caracterizada por un engrosamiento de la membrana basal y cambios característicos en su permeabilidad debidos a trastornos en la producción y distribución de sus componentes.²

Las medidas del grosor de la membrana basal capital del músculo cuádriceps han probado ser un medio muy sensible para detectar microangiopatía diabética debido a que el 90% de los adultos con diabetes mellitus presenta hipertrofia significativa de ésta.¹

Se ha dado mucha importancia al aumento de la permeabilidad capilar como causa del daño tisular y se piensa que esto puede estar más en relación con la integridad comprometida de las células endoteliales.³ Sobre este punto, se han formulado numerosos ensayos terapéuticos en los últimos años, para tratar de intervenir sobre el aumento de la permeabilidad capilar.⁴

En cuanto al uso de los inhibidores de la enzima convertidora en diabetes mellitus, específicamente el Captopril, se ha encontrado una disminución de la microalbuminuria a niveles normales,^{5,6,7,8} lo cual ha llevado a seguir investigando sus efectos en otros tejidos en pacientes diabéticos tipo I.^{9,10}

Se ha sugerido en varios estudios que el Captopril mejora la sensibilidad a la insulina.^{11,12,13} Esto podría suceder a través del aumento del flujo sanguíneo en el músculo esquelético o la acumulación de bradikinina.¹⁴ Otra explicación es que podría producir una liberación más eficiente de insulina.

En base a estos conocimientos previos, se planteó la administración de Captopril a pacientes diabéticos tipo I que asistieran a control ambulatorio sin complicaciones severas aparentes de la enfermedad, para tratar de establecer sus efectos sobre las fibras y los capilares del músculo esquelético.

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron los pacientes diabéticos tipo I que acudieron a la consulta del Servicio de Endocrinología del Hospital Miguel Pérez Carreño de mayo de 1992 a mayo de 1993.

Los criterios de inclusión tomados en cuenta fueron: 1) Pacientes con DMID. 2) Edad comprendida entre los 18 y 40 años. 3) Control médico periódico por el Servicio de Endocrinología. 4) Aceptación por parte de los pacientes para la realización de la biopsia de músculo. 5) Aceptación por parte de los pacientes de tomar la medicación propuesta y acudir a control. 6) Buen estado general.

Se excluyeron los pacientes con: 1) Ingesta de otros medicamentos vasodilatadores. 2) Hipertensión arterial. 3) Presencia de arteriopatía severa demostrada por necrosis distal o amputaciones. 4) Hipercolesterolemia. 5) Falta de cumplimiento de tratamiento. 6) Diagnóstico de miopatía.

La evaluación inicial incluyó los datos que se resumen en la Tabla I. A los 7 pacientes escogidos se les tomó una muestra de sangre para determinar la hemoglobina y ese mismo día, se les practicó una biopsia por aguja en el músculo cuádriceps del miembro inferior derecho.

Cuatro pacientes prosiguieron el estudio, de los cuales, 3 pacientes escogidos por azar recibieron Captopril a una dosis de 12,5 mg cada 12 horas por vía oral durante 8 semanas, además de tratamiento con insulina, mientras que sólo uno recibió tratamiento con insulina y el Captopril.

Luego de 8 semanas, se le practicó a los 4 pacientes la segunda biopsia en el mismo músculo, en una zona cercana a la de la primera biopsia, pero no superpuesta. Estos pacientes fueron seguidos durante 3 meses manteniendo igual tratamiento, para luego repetir la determinación de hemoglobina glucosilada, con lo cual se concluyó el estudio.

Las biopsias se tomaron en el vasto lateral del músculo cuádriceps femoral derecho, para lo cual se utilizó

Tabla I

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico
Nº 1	F	19	DM dx a los 9 años de edad por cifras de glicemia de 450 mgs% y polifagia, poliuria y polidipsia.	10 años
Nº 2	F	19	DM dx a los 16 años de edad por Cetoacidosis diabética.	3 años
Nº 3	F	24	DM dx a los 11 años de edad por Cetoacidosis diabética.	13 años
Nº 4	F	26	DM dx a los 20 años de edad con inicio progresivo de la sintomatología.	6 años
Nº 5	M	30	DM dx a los 29 años de edad por clínica de poliuria, polidipsia y cetoacidosis en una oportunidad.	1 año
Nº 6	M	19	DM dx a los 10 años de edad. Cetoacidosis en tres oportunidades	9 años
Nº 7	F	33	DM dx a los 14 años de edad por Cetoacidosis diabética.	19 años

la aguja de Bergström de 5 milímetros de diámetro. La muestra obtenida se dividió en dos, una parte para el análisis de microscopía de luz^{15,16} y la otra para microscopía electrónica.¹⁷

Las reacciones histológicas e histoquímicas realizadas fueron:

- 1) Adenosin-trifosfatasa (ATPasa) a diferentes pH para diferenciar los tipos de fibras.¹⁸
- 2) Nicotinamida adenina dinucleótido reducido-diaforasa (NADH-d), como marcador de la capacidad oxidativa.¹⁹
- 3) α - Glicerofosfato deshidrogenasa (α - GPD), como marcador de la capacidad glicolítica de la fibra.²⁰
- 4) Hematoxilina-Eosina, para precisar la morfología de las fibras musculares y detectar patología.

- 5) Reacción de Schiff previa digestión con amilasa (PAS-amilasa) para visualizar los capilares.²¹

En todos los pacientes se hicieron las siguientes determinaciones en los cortes de músculo y en las fotografías de éstos:

- 1) Clasificación de los tipos de fibra y su porcentaje.
- 2) Area promedio de las fibras, mediante el uso de un planímetro para medir el área total en estudio:

$$\text{Area promedio de las fibras en } \mu\text{m}^2 = \frac{\text{Area total}}{\text{N}^\circ \text{ de fibras en el área}} + \frac{\text{Aumento de la foto}}{\text{X 1.000.000}}$$

- 3) Índice de capilar por fibra:

$$\frac{\text{Capilares totales del centro del área} + \text{La mitad de los capilares de la periferia}}{\text{N}^\circ \text{ total de fibras}}$$

4) Densidad capilar:

$$\frac{\text{Capilares del centro del área} + \text{La mitad de los capilares periféricos}}{\text{Área total}} \times \text{Aumento de la foto}$$

- 5) Capacidad oxidativa de las fibras, expresada por los porcentajes de fibras alta, mediana o escasamente teñidas con NADH-diaforasa.
- 6) Capacidad glicolítica de las fibras, expresada por los porcentajes de fibras alta, mediana o escasamente teñidas con α - GPD.
- 7) Análisis morfológico de la fibra con Hematoxilina-Eosina.
- 8) Análisis morfológico de los capilares con la reacción de PAS-amilasa.
- 9) Estudios de Inmunofluorescencia directa para Inmunoglobulina G humana, según la técnica de Titford.²²
- 10) Microscopía electrónica.

Como el tamaño de la muestra era muy pequeño no se hizo análisis estadístico, excepto cuando los resultados para los 4 pacientes eran similares, en cuyo caso se hizo el análisis de t pareada entre los resultados de la primera y segunda biopsia. Se consideró que un resultado era significativo cuando $P < 0.05$. Los cambios en los porcentajes de fibras sólo se tomaron en cuenta cuando eran mayor de un 10%, ya que éste es el error de dicho método.¹⁵

RESULTADOS

A continuación se muestran los resultados obtenidos en la primera biopsia para los 7 pacientes y en la segunda biopsia para los 4 pacientes que continuaron el estudio (Nº 4, 5, 6 y 7).

Los pacientes Nº 1, 2 y 3, no pudieron seguir en el estudio por motivos ajenos a la investigación. De los 4 pacientes que prosiguieron hasta el final, los pacientes Nº 4, 5 y 6, tomaron el Captopril en dosis de 12,5 mg vía oral cada 12 horas, mientras que el paciente Nº 7 no tomó este medicamento (Tabla II). Los pacientes

Tabla II

VALORES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y TRATAMIENTO CON CAPTOPRIL

Paciente	Hemoglobina Glucosilada		Tratamiento con Captopril
Nº 1	9%		No
Nº 2	16%		No
Nº 3	18%		No
	Inicio estudio	Final estudio	
Nº 4	13,2%	12,0%	Si
Nº 5	10,3%	6,6%	Si
Nº 6	18,0%	12,4%	Si
Nº 7	13,0%	11,0%	No

Tabla III

CLASIFICACION DE LAS FIBRAS POR LAS REACCIONES HISTOQUIMICAS
DE ATPasa, NADH-d y α-GPD

Paciente	ATAasa			NADH-diaforasa			GPD			
	I	IIA	IIB	IIC	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja
Nº 1	48%	29%	24%		52%	19%	29%	60%	18%	22%
Nº 2	61%	26%	8%	5%	64%	25%	11%	38%	38%	24%
Nº 3	46%	35%	19%		58%	8%	35%	68%	15%	19%
	<p style="text-align: center;">Ira. Biopsia 2da. Biopsia Ira. Biopsia 2da. Biopsia Ira. Biopsia 2da. Biopsia</p>									
	I	IIA	IIB	IIC	A	M	B	A	M	B
Nº 4	32%	178%	51%		40%	31%	29%	35%	26%	39%
Nº 5	45%	37%	17%	1%	45%	43%	12%	38%	30%	32%
Nº 6	39%	50%	10%	1%	48%	34%	17%	1%	24%	27%
Nº 7	37%	27%	36%		39%	39%	22%	39%	38%	23%
Controles	I	IIA	IIB	IIC						
Torres et al ¹⁶	29 + 16,	43 + 14,	28 + 22		15%	30%	73%	18%	9%	60%
					15%	25%				

que recibieron el Captopril no presentaron ningún tipo de complicación atribuible al medicamento.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes que fueron seguidos durante 3 meses se mantuvieron en buenas condiciones.

Los valores de hemoglobina glucosilada al comienzo y al final del estudio aparecen en la Tabla II. Como puede verse, la hemoglobina glucosilada disminuyó en todos los pacientes, aunque en uno solo, el N° 5, llegó a valores normales.

En la Tabla N° III se muestran los tipos de fibras musculares determinados con las reacciones de la ATPasa. La proporción de fibras tipo I no varió mayormente entre la primera y la segunda biopsia, sin embargo, en 3 de los pacientes hubo un aumento de fibras IIA a expensas de las IIB. El porcentaje de fibras con alta capacidad oxidativa aumentó significativamente en los 4 pacientes que siguieron el

estudio hasta el final y este aumento fue más marcado en los pacientes que recibieron Captopril (Tabla III). La proporción de fibras con alta capacidad glicolítica, la cual estaba elevada en la primera biopsia, disminuyó ligeramente en el paciente no tratado con Captopril, mientras que no varió significativamente en el grupo tratado (Tabla III).

En la Tabla IV se muestran los resultados de la medición del área promedio de las fibras musculares. Si bien el diámetro aumentó en dos pacientes y disminuyó en los otros dos, el promedio del grupo no varió (4.044 ± 496 en la primera biopsia y 4.333 ± 1774 en la segunda biopsia). En cuanto a la capilaridad se encontró una tendencia a disminuir, tanto en el índice de capilar por fibra, como en la densidad capilar (Tabla IV).

Aunque los índices numéricos de los capilares no fueron diferentes a los de los individuos normales, se encontraron capilares morfológicamente alterados, perceptibles aún a la microscopía de luz. Esto se ilustra

Tabla IV

AREA DE LAS FIBRAS, INDICE CAPILAR / FIBRA Y DENSIDAD CAPILAR

Paciente	Area de las fibras		Indice de capilar/fibra		Densidad capilar	
	Ira. Biopsia	2da. Biopsia	Ira. Biopsia	2da. Biopsia	Ira. Biopsia	2da. Biopsia
N° 1		2529 Mm ²		1,56		619 / mm ²
N° 2		1727 Mm ²		1,90		1100 / mm ²
N° 3		4463 Mm ²		1,82		408 / mm ²
N° 4	4240 Mm ²	25.15,5 Mm ²	1,23	0,70	291/mm ²	278,85/mm ²
N° 5	3879 Mm ²	6041 Mm ²	1,67	1,32	433/mm ²	219,22/mm ²
N° 6	3448 Mm ²	5655 Mm ²	1,16	1,76	337/mm ²	311,56/mm ²
N° 7	4607 Mm ²	3118,4 Mm ²	2,26	1,01	492/mm ²	324,19/mm ²
Controles Torres et al ¹⁶	3958 ± 1012		1,49 + 0,20		367 + 74	

Tabla V

CARACTERISTICAS DE LOS CAPILARES CON LA REACCION DE PAS-AMILASA Y DE LAS FIBRAS CON HEMATOXILINA-EOSINA

Paciente	Coloración de PAS-Amilasa		Coloración de Hematoxilina-Eosina	
Nº 1	Algunos capilares anormales, redondeados y ocluidos		Fibras normales	
Nº 2	La mayoría de los capilares alterados		Todas las fibras pequeñas	
Nº 3	Algunos capilares anormales		Fibras atróficas triangulares	
	1ra. Biopsia	2da. Biopsia	1ra. Biopsia	2da. Biopsia
Nº 4	Capilares normales	Algunos capilares normales y otros anormales	Músculo normal	Músculo normal
Nº 5	Capilares normales	Capilares normales	Músculo normal	Músculo normal
Nº 6	Capilares anormales	Capilares anormales	Fibras atróficas triangulares en el centro de fibras normales	No se ve atrofia de las fibras
Nº 7	La mayoría de los capilares anormales	La mayoría de los capilares anormales	Fibras normales	Algunas fibras atróficas.

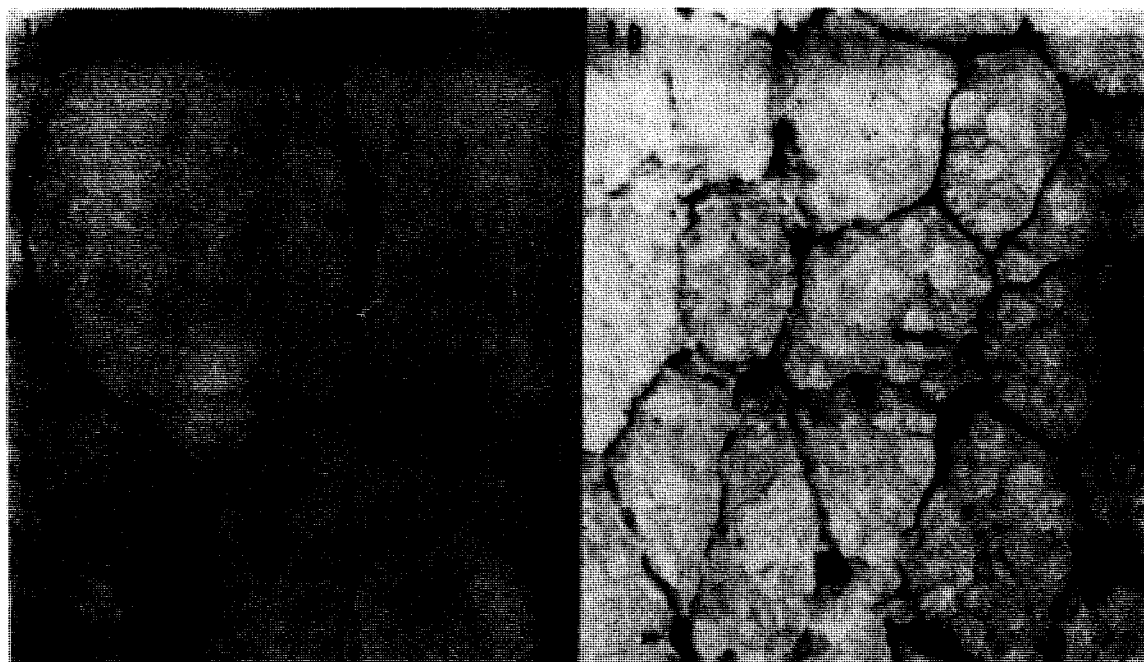


Figura 1. Corte transversal del músculo cuádriceps teñido con la reacción de PAS-amilasa para visualizar capilares.
 1A: Sujeto control, no diabético. Nótese la forma alargada (C) o triangular (punta de flecha) de los capilares. Aumento 1.730 X.
 1B: Segunda biopsia del paciente 7. Nótese capilar redondeado (C), ocluido (flecha) y engrosado (punta de flecha). Aumento 865 X.

Tabla VI

RESULTADOS DE LA INMUNOFUORESCENCIA EN LA PRIMERA BIOPSIA Y DE LA MICROSCOPIA ELECTRONICA EN AMBAS BIOPSIAS

Paciente	Inmunofluorescencia	Microscopia electrónica	
Nº 1	Negativa		
Nº 2	Fuertemente positiva		
Nº 3		Capilares con luz ocluida. Membrana basal muy engrosada y delaminada. Fragmentos de pericitos. Atrofia de fibras musculares. Mitocondrias anormales	
		Primera Biopsia	Segunda Biopsia
Nº 4		Capilares con membrana basal engrosada, atrofia de fibras musculares con desaparición de miofibrillas. Mitocondrias anormales	
Nº 5	Ligeramente positiva		Capilares ocluidos. Mitocondrias anormales en el pericito. Sistema Retículo Sarcoplásmico dilatado
Nº 6	Fuertemente positiva		Capilar de aspecto normal aunque con membrana basal engrosada. Algunas fibras musculares con daño. Retículo Sarcoplásmico dilatado.

en la Figura 1, en la cual se muestran las fotografías de capilares normales (1A) y de capilares redondos, engrosados, con aspecto de nudos (1B). Sin embargo, en algunos casos tal como se reporta en el paciente 5 (ver Tablas V y VI), sólo la microscopía electrónica reveló la presencia de capilares alterados.

Igualmente, la microscopía de luz no permitió detectar anomalías en las fibras musculares de algunas muestras, como en la primera biopsia del paciente Nº 4, ni en la segunda biopsia del paciente Nº 6, en las cuales se evidenció patología al estudio con el microscopio electrónico, coexistiendo fibras alteradas con fibras de apariencia normal.

Las alteraciones musculares halladas se ilustran en la Figura 2 que corresponde a la primera biopsia del paciente Nº 4. La atrofia muscular se manifestó por el sarcolema festoneado y la desaparición de miofibrillas. En algunas fibras se encontró el núcleo en posición central y desaparición casi total de la estructura miofibrilar; el sistema retículo sarcoplásmico se encontró dilatado en algunos casos y también se evidenció abundancia de gránulos de lipofucsina.

En cuanto a los capilares, en todas las muestras que pudieron ser examinadas ultraestructuralmente se encontró el ensanchamiento de la membrana basal y generalmente dicha membrana estaba delaminada. La

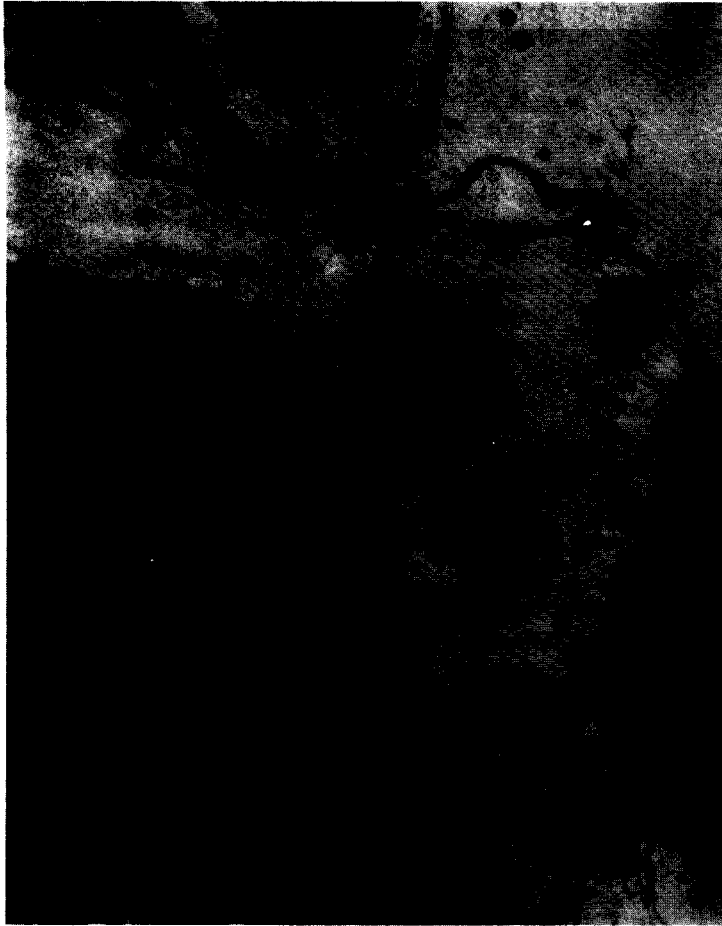


Figura 2. Microfotografía del músculo cuádriceps de la primera biopsia del paciente N° 4. En (C) capilar con membrana basal engrosada (M) y delaminada (punta de flecha). Pericito (P). Fibra muscular atrofica con pérdida de miofibrillas (F). Membrana festoneada de fibra con ligera atrofia (flecha). Aumento 9,000 X.

luz del capilar frecuentemente estuvo ocluida. El endotelio presentó prolongaciones hacia la luz del vaso en algunos casos y la densidad electrónica de sus células era irregular. Los pericitos también presentaron signos de degeneración como cambios de densidad electrónica y modificaciones en las mitocondrias y otros organelos (ver Figura 2).

En algunas muestras se pudo hacer la determinación de inmunoglobulinas por inmunofluorescencia, encontrándose la presencia de anticuerpos en 3 de los 4 pacientes estudiados (Tabla VI).

DISCUSION

En el estudio presentado, debido al tamaño de la muestra, no se pueden establecer conclusiones sobre el efecto del Captopril en las fibras y capilares del músculo estriado de pacientes con DMID. Sin embargo, a pesar de esta limitación se plantea la discusión de los hallazgos obtenidos, ya que sirven de base para investigaciones posteriores.

En cuanto al control metabólico, se observó disminución de los niveles de hemoglobina glucosilada en los 4 pacientes que prosiguieron el estudio. Es posible que esta mejoría en las cifras de hemoglobina glucosilada esté más en relación con un mejor cumplimiento de la insulino terapia y de los cuidados generales de la enfermedad. Sin embargo se han descrito previamente efectos metabólicos beneficiosos del Captopril sobre la utilización de glucosa,^{11,12,13} e inclusive se han atribuido a un aumento del flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético, lo cual aumentaría la utilización de glucosa por el músculo.^{10,12}

El aumento de proporción de fibras tipo IIA a expensa de las IIB se puede considerar un parámetro de mejoría en estos pacientes, ya que las fibras tipo IIA tienen una mayor capacidad oxidativa que las IIB. Este hallazgo coincide con el aumento de la capacidad oxidativa que se obtuvo en los 4 pacientes, mientras que la capacidad glicolítica permaneció sin cambios.

El hallazgo de inmunofluorescencia positiva, lo cual coincide con otros estudios²³ sugiere que el daño a la fibra muscular sea de origen inmunológico, al menos en algunos casos.

La tendencia a la disminución en los índices capilares no es fácil de explicar. Es posible que al haber una mejoría, haya eliminación de capilares anormales y que en el lapso estudiado, no hayan sido reemplazados aún por capilares normales.

Si bien las lesiones musculares han sido encontradas en casos de amiotrofia diabética,¹⁷ la existencia del daño

muscular sin evidencia clínica de atrofia, no había sido descrita en pacientes diabéticos tipo I, lo cual es un hallazgo relevante en el presente estudio.

El estudio de los capilares con microscopía de luz, aunque es un método eficaz para realizar las mediciones y observaciones descrita, mostró casos (por ejemplo el paciente N° 5) donde los capilares se ven morfológicamente normales, pero que al estudiarlo con la microscopía electrónica se encuentran alterados. Igualmente sucedió con las lesiones de las fibras musculares, las cuales en algunos casos no fueron detectadas por la microscopía de luz. Esto hace recomendable que en lo posible, las biopsias de músculo estriado sean procesadas también para el estudio ultraestructural.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Siperstein, M.D. Diabetic microangiopathy, genetics, environment and treatment. *Am. J. Med.*; 1988; 85 (Suppl. 5A): 119-30.
2. Boyd, R B., Burke, J.P. et al. Significance of capillary basement membrane changes in diabetes mellitus. *J. Am. Pediatr. Med. Assoc.*; 1990; 80: 307-13.
3. Williamson, J.R., Kilo, C. Capillary basement membranes in diabetes. *Diabetes*. 1983; 32 (Suppl. 2): 96-100.
4. Morelli, E., Loon N. et al. Effects of converting enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopath. *Diabetes*. 1990; 39:76-82.
5. Matheisen, E.R, Hommel, E. et al Efficacy of Captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin-dependent diabetic patients with microalbuminemia *B.M.J.* 1991; 303:81-7.
6. Cook, J. Daneman, D. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy to decrease microalbuminuria in normotensive children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Pediatr.* 1990;117: 39-45.
7. Dunn, M.J. The roles of angiotensin II and prostaglandins in the regulation of the glomerular filtration of albumin. *J. Hypertens. Suppl.* 1990; 8: 47-52.
8. Wiegman, J.B., Herron, K.G. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on renal function and albuminuria in normotensive type I diabetic patients. *Diabetes* 1992; 41: 62-7.
9. Jackson, W.E.; Holmes, D.L. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and diabetic retinopathy. *Ann Ophthalmol.* 1992; 24:99-103.
10. Cameron, N.E., Cotter, M.A. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in streptozotol-diabetic rats. *Diabetologia.* 1992; 35: 12-8.
11. Alkharouf, J. Nalinikumari, K. et al. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on the metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6: 337-43.
12. Donnelly, R. Angiotensin converting enzyme inhibitor and insulin sensitivity: metabolic effects in hypertension, diabetes and heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20 (Suppl. 11): 538-44.
13. Berne. C. Metabolic effects of ACE inhibitors. *J. Inter. Med (Suppl.)* 1991; 735: 119-25.
14. Kodama, J. Katayana, S. et al. Effect of captopril on glucose concentration. Possible role or augmented post-prandial forearm blood flow. *Diabetes Care.* 1990; 1109-11.
15. Torres, S.H., Mijares, H. et al. La biopsia muscular como ayuda para la orientación del entrenamiento de atletas. *Archivos de Medicina del Deporte.* 1989; 6: 153-8.
16. Torres, S.H., Almeida, D. et al. Skeletal muscle changes with training in patients with coronary artery disease. *J. Cardiopulmonary Rehabil.* 1990; 10: 271-8.
17. Márquez, A.; Torres, S.H. et al. Capillary alterations and mononuclear cell infiltrate in a case of diabetic amyotrophy. *Acta Cient. Venez.* 1989; 40:251-3.
18. Brooke, M. Kaiser, D. Muscle fiber types: How many and what kind? *Arch Neurol.* 1970; 23: 369-79.
19. Novikoff, A., Shin, W. et al. Mitochondrial localization of oxidation enzymes, staining results with two tetrazolium salts. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1961; 9: 47-61.
20. Wattenberg, L. Leong. J. Effects of co-enzyme Q 10 and menadione on succinate dehydrogenase activity as measured by the tetrazolium salt reduction. *J. Histochem. Cytochem.* 1960; 8: 296-303.
21. Andersen, P. Capillary density in skeletal muscle of man. *Acta Physiol. Scand.* 1975; 95: 203-5.
22. Titford, M. Basic immunofluorescence in the histology laboratory. *Lab. Medicine.* 1979; 10: 775-81.
23. Cohn, R.H.; Maner, S.M. et al. Immunofluorescence studies of skeletal muscle extracellular membranes in diabetes mellitus. *Lab Invest.* 1978; 39:13-6.

EFFECTO DEL MISOPROSTOL EN LA PREVENCIÓN DE LA NEFROTOXICIDAD INDUCIDA POR INDOMETACINA*

Antonella Marco-Tullio Colleta**, Juan José Rasines González**, Alfredo Martínez Conde**

RESUMEN

El uso de desinflamatorio no esteroideos (DINE) inhibe la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras renales alterando el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular, pudiendo producir falla renal aguda en pacientes nefrópatas o con factores de riesgo asociados.

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1, que utilizado en estudios experimentales y clínicos ha demostrado propiedades nefroprotectoras, evitando así el deterioro funcional y los cambios hemodinámicos intrarrenales nefastos por el uso de DINE como la indometacina. Lo novedoso de este trabajo, a diferencia de los estudios clínicos similares hasta el momento, radica en que todos los pacientes incluidos, no presentaban nefropatía previa ni factores de riesgo que los hicieran proclives a desarrollar nefrotoxicidad por desinflamatorios.

El propósito de este estudio es demostrar si el uso de misoprostol previene las alteraciones funcionales renales producidas en pacientes sin nefropatía y sin factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad por el uso de indometacina a corto plazo (10 días).

Se estudiaron 35 pacientes (17 hombres y 18 mujeres) ingresadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" por artropatías dolorosas inflamatorias; en un trabajo aleatorio, prospectivo, doble ciego, comparado con placebo.

Los pacientes se distribuyeron al azar en dos grupos. El grupo 1 recibió indometacina, 50 mg V.O. TID, más misoprostol, 200 Mg V.O. TID, y el grupo 2, indometacina a la misma dosis y placebo. Los parámetros paracéntricos utilizados para evaluar la función renal u nefrotoxicidad aguda fueron: tasa de filtración glomerular (depuración de creatinina sensibilizada con cimetidina) y proteinuria en 24 horas, antes y después del tratamiento. Treinta pacientes concluyeron el estudio.

En el grupo 1 se observó que la depuración de creatinina promedio al final del estudio aumentó con respecto a la inicial en un 13,1% (de 107,7 a 121,8 cc/min/1,73 m²) (p<0,001), mientras que en el Grupo 2 la misma disminuyó en un 14,5% (de 112,75 a 96,4 cc/min/1,73 m²) (P=0,001). La proteinuria no varió en ningún grupo (p>0,05).

Se concluye, que el misoprostol previno en pacientes sin nefropatía previa ni factores de riesgo asociados, la disfunción renal ocasionada por la indometacina, en el tratamiento a corto plazo de artropatías inflamatorias dolorosas.

Palabras claves: Función renal - Desinflamatorio no esteroideos (DINE), - Misoprostol.

* Trabajo especial de investigación ganador del Premio "Dr. Carlos A. Moros Gherzi" de las Jornadas de Egresados de la SVMI 1995

** Curso Postgrado de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", UCV.

ABSTRACT

The use of NSAIDS inhibits the synthesis of renal vasodilator prostaglandins, changing the plasmatic flow and the glomerular filtration rate, which could lead to acute renal failure in renal patients or with associated risk factors.

Mysoprostol is a synthetic analogue of the prostaglandin E1. When it has been used in experimental and clinical studies, renoprotective properties have been found avoiding the functional impairment and the hemodynamic changes caused by NSAIDS.

The purpose of this study is to demonstrate the possible renoprotective effect of mysoprostol in patients receiving indomethacin.

Patients and methods: 35 subjects, who had painful arthropaties were randomly divided in two groups: group I was treated with indometacin and mysoprostol and group II received indometacin an placebo.

Renal function and nephrotoxicity were measured by glomerular filtration rate and 24 hr. proteinuria, before and after treatment.

Results: In group I, creatinine-clearance increased at the end of the study by 13% ($p < 0,001$), while in group II, it diminished by 14,5%. proteinuria remained unchanged.

Conclusion: Mysoprostol protected the kidney against the damaging effects of indometacin, in patients without neproathy and without risk factors.

Key words: *Renal function, NSAIDS, Mysoprostol.*

INTRODUCCION

Las drogas desinflamatorias no esteroides (DINE) constituyen un grupo heterógeno de compuestos, con frecuencia no relacionados químicamente, que comparten ciertas acciones terapéuticas y efectos colaterales. La indometacina fue introducida en 1963 para el tratamiento de la artritis

reumatoidea y trastornos relacionados; tiene propiedades desinflamatorias, analgésicas y antipiréticas importantes, semejantes a la de los salicilatos. La propiedad analgésica es distinta al efecto desinflamatorio y existe evidencia de acción central periférica.¹⁻³

La indometacina es un inhibidor poderoso de la ciclooxigenasa, enzima clave en la formación de prostaglandinas, también inhibe la motilidad de los leucocitos polimorfonucleares. Es absorbida con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal después de su administración oral, tiene circulación enterohepática y un 10 a 20% se excreta sin modificación por la orina, en parte por secreción tubular.¹⁻³

El uso crónico de indometacina puede llevar a la aparición de efectos tóxicos o secundarios en varios aparatos y sistemas, tales como, úlceras gastroduodenales, gastritis erosiva,¹⁻³ trastornos hematopoyéticos, reacciones alérgicas, lesión del cartílago articular por inhibición de la síntesis de glicosaminoglicano,⁴ insuficiencia renal aguda, etc.

A nivel renal la indometacina, al igual que otros DINE, inhibe la producción de prostaglandinas, vasodilatadoras que se oponen a la acción vasoconstrictora del tromboxano A₂ y de los leucotrienos.^{5,6}

Esto ocasiona cambios hemodinámicos intrarrenales significativos, que llevan entre otras cosas, a la disminución: del flujo plasmático renal, tasa de filtración glomerular y la excreción de sodio y agua.⁴⁻⁶ Estas alteraciones pueden ocurrir en forma aguda, incluso pocas horas después de su administración.^{6,7} Raras veces estos cambios agudos se deben a la instalación de una lesión orgánica, tal como, nefritis intersticial o glomerulopatía. Es decir, en la mayoría de los casos la falla renal, la cual inicialmente es reversible al suspender los DINE,^{5,11} se debe a la depleción de prostaglandinas intrarrenales.^{4,5,16,12,13,14,15}

Las prostaglandinas son eicosanoides que se forman a partir de ciertos ácidos grasos poliinsaturados (ácido araquidónico) que han sido detectados en casi todos los tejidos y líquidos orgánicos; su producción aumenta en respuesta a diversos estímulos y producen un amplio espectro de efectos biológicos.

La biosíntesis de los eicosanoides está regulada en forma estrecha y se produce en respuesta a una amplia variedad de estímulos químicos, físicos y hormonales. El ácido araquidónico al ser liberado, se metaboliza rápidamente a productos oxigenados, por acción de varios sistemas enzimáticos diferentes, incluyendo ciclooxigenasas y lipooxigenasas. Es importante resaltar que se conocen dos tipos de ciclooxigenasas (COX) llamadas COX1 y COX2.¹⁷

La COX1 está presente y en abundancia en todos los tejidos y es la encargada de la síntesis de prostaglandinas que intervienen en procesos fisiológicos. Ej: en el riñón, mucosa estomacal, tono vascular, motilidad visceral, etc. En cambio la COX2, aparece sólo en los procesos inflamatorios y su síntesis es dependiente de macrófagos, linfocitos, endotelio, etc.

Por tanto, hoy en día, la mirada de los investigadores está dirigida a desarrollar inhibidores selectivos de la COX2 y evitar así gran parte de los efectos colaterales conocidos.

Las prostaglandinas inhiben el efecto hidrosmótico de la hormona antidiurética y modulan la absorción de cloruros por el asa de Henle. Por lo tanto, en presencia de DINE se incrementa la absorción de sal en el túbulo proximal y disminuye la excreción de agua libre, lo cual puede provocar retención de sodio extravascular, edema e hiponatremia y pueden interferir por tanto en el control de la presión arterial.^{4,5,6,9,10,18}

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 y la primera prostaglandina registrada para la prevención de la úlcera gastrointestinal producida por la ingesta de DINE^{1,2,3,20,19} ya que, por su mecanismo de acción, disminuye la secreción de ácido clorhídrico, aumenta la producción de moco y bicarbonato y aumenta el flujo sanguíneo de la mucosa.^{1,2,3,20,19} También se conoce su acción sobre el músculo liso uterino. A este nivel produce contracciones por lo que ha sido utilizado ampliamente, por vía oral o intravaginal, en el área obstétrica (aborto terapéutico, inducción del parto, etc.).^{19,20}

El misoprostol es bien tolerado por vía oral, se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y se con-

vierte en ácido misoprostol con una vida media de 30 a 60 minutos. El mayor efecto adverso es la diarrea, la cual se presenta en un 10% de los pacientes pero suele ser autolimitada.^{20,19}

Hallazgos recientes sugieren que el efecto protector del misoprostol sobre el tracto gastrointestinal ante la acción de los DINE puede extenderse a otros tejidos y a otros estímulos nocivos incluyendo aquellos mediados por la interleukina 1 (IL1), factor de necrosis tumoral alfa (FNT) y endotoxinas.⁴ Numerosos estudios han comprobado que actúa como mediador en varios eventos reguladores de la cascada inmunológica, por lo que, episodios de dolor e inflamación pueden ser controlados por la administración del mismo.²¹

Estudios realizados en ratas han demostrado que el tratamiento con misoprostol triplica la tasa de filtración glomerular mientras el flujo plasmático renal y la resistencia vascular no varían. En cultivos de células tubulares renales sometidas a hipoxia y reoxigenación se observó disrupción de la membrana apical y pérdida de microvellosidades; estos cambios no fueron observados en células tratadas con misoprostol;²² aunque el mecanismo exacto de acción no se conoce. Estos estudios demuestran que las prostaglandinas protegen las células epiteliales del túbulo renal de la hipoxia, independientemente de los factores hemodinámicos o de la respuesta inflamatoria.²² Este efecto citoprotector puede ser un fenómeno generalizado, ya que ha sido previamente demostrado en el epitelio gastrointestinal.

Hay tres cuadros de lesión renal descritos con el uso de los DINE:

1. **Insuficiencia renal aguda mediada hemodinámicamente:**

Se relaciona con la dosis y se desarrolla casi exclusivamente en pacientes predispuestos y con una historia de ingesta crónica de DINE, no se asocia a daño estructural y suele ser reversible. Los pacientes predispuestos son aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, edad avanzada,^{5,10,18,14,13,9} depleción del volumen intravascular e insuficiencia renal, en los cuales la acción de las prostaglandinas e insuficiencia

renal, en los cuales la acción de las prostaglandinas vasodilatadoras son necesarias para mantener la perfusión renal.^{4,5,6,7,18,12,13,15,16,17}

2. Nefritis intersticial aguda:

En una forma rara de toxicidad renal que ocurre usualmente después de 2 a 18 meses de uso continuo de DINE,^{5,6} se recupera al suspenderlo; se presume que es de origen alérgico, no se relaciona con la dosis de DINE. Puede acompañarse o no de síndrome nefrótico con falla renal no oligúrica. A diferencia de otras nefritis intersticiales inducidas por drogas no se asocia a eosinofilia.^{5,6,9,10,23}

3. Nefritis intersticial crónica:

Es la clásica nefropatía por analgésicos, se puede asociar a necrosis papilar y se presenta cuando hay ingesta crónica (dosis acumulativa),^{5,6,8,9,10,17,25,24} de analgésicos combinados (2-3 kg), usualmente no es reversible. Su patogénesis no está bien establecida pero se cree que existe una acumulación medular de metabolitos tóxicos que inician un ciclo de disminución de flujo sanguíneo medular y lesión, que progresa de manera centrífuga. Se caracteriza por: proteinuria moderada o baja, piuria estéril, cefalea,⁴ dolor crónico no específico, hipertensión, anemia, dispepsia, necrosis papilar y cáncer de vejiga. Predomina en mujeres.

Nefropatía asociada a la ingesta crónica de DINE es un problema de salud del siglo XX; el abuso de dichos medicamentos resulta en un aumento en la morbimortalidad por: enfermedad renal (insuficiencia renal), aterogénesis prematura y enfermedad cardiovascular. A esto se le ha denominado el "Síndrome analgésico".²⁶

En los pacientes con cuadros dolorosos articulares es muy frecuente el uso de DINE y a menudo ocurre deterioro de la función renal sin manifestaciones clínicas objetivas. Pocos trabajos publicados han demostrado que el uso de un análogo de las prostaglandinas, el misoprostol, puede prevenir o reducir dicho deterioro.^{4,7,13,14,21,27}

En base a lo expuesto anteriormente, en el presente trabajo se pretende demostrar que el misoprostol puede prevenir la toxicidad renal producida por los DINE, tomando como prototipo la indometacina, en pacientes sin patología renal ni factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad.

Esta última característica de los pacientes hace al trabajo original, ya que estudios anteriores se realizaron en pacientes con deterioro de la función renal, en cirróticos con ascitis, hipertensos o cardiopatas.^{7,14,27}

La función renal será evaluada, por medio de la medición de la tasa de filtración glomerular, utilizando para ello un parámetro confiable como es la depuración de creatinina sensibilizada con cimetidina.^{28,29}

El uso de la creatinina como marcador de la filtración fue reportado en 1926. Un 20 a 30% de la excreción de creatinina se realiza por secreción tubular por un proceso activo que transporta cationes orgánicos. Para que la creatinina sérica sea reflejo sólo de la creatinina filtrada por el riñón y por lo tanto de la función real del paciente, se utilizan otros cationes orgánicos como cimetidina, trimetropin, etc, los cuales compiten con la creatinina bloqueando su secreción tubular. En el presente estudio se utilizó la depuración de creatinina sensibilizada con cimetidina como un parámetro confiable de medición de la tasa de filtración glomerular (28-33). Igualmente se determinó en todos los pacientes la proteinuria en 24 horas.

OBJETIVOS

Determinar si el misoprostol previene la nefrotoxicidad inducida por la indometacina en base a la depuración de creatinina sensibilizada con cimetidina y a la excreción de proteínas en orina de 24 horas en pacientes sin patología renal de base, ni factores de riesgo par el desarrollo de nefrotoxicidad.

POBLACIÓN Y METODOS

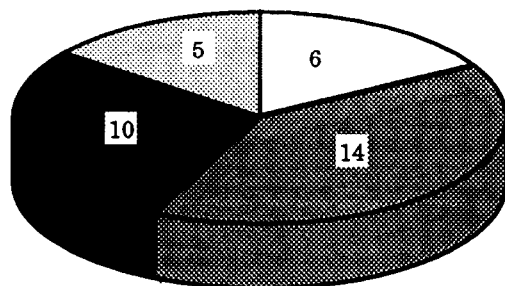
El presente trabajo se realizó con pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital

Tabla I

**PACIENTES CON ARTROPATIAS
DOLOROSAS INFLAMATORIAS
INGRESADOS AL PROTOCOLO
DE INVESTIGACION**

Diagnóstico de ingreso	Nº de pacientes
Osteoartritis severa	6
Artritis reactiva	14
Artritis reumatoidea	10
Artritis por cristales	5

REPRESENTACION GRAFICA



Fuente: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo - Servicio de Medicina Interna

Militar Dr. Carlos Arvelo. El mismo fue auto-financiado.

1. PACIENTES

Ingresaron al protocolo de investigación 35 pacientes, 17 hombres y 18 mujeres con un edad promedio de 40,3 años, en un rango de 18 a 60 años, sin nefropatía ni factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad. Consultaron y se hospitalizaron en nuestro servicio por artropatías dolorosas inflamatorias de diversas etiologías (ver Tabla N° I). Completaron el estudio 30 pacientes.

Se distribuyeron al azar en dos grupos (1 y 2). A los pacientes se les permitió la selección de uno de dos sobres (A y B), y automáticamente se asignaron a uno de los dos grupos. Durante la realización del protocolo de estudio, ni los investigadores ni los pacientes conocían la composición de las dos drogas por ser físicamente idénticas. Sólo el tutor conocía la composición de las mismas.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Ausencia de nefropatía conocida, es decir, pacientes con función renal normal (depuración de creatinina mayor o igual a 80 cc/min y proteinuria menor de 150 mg en orina de 24 h).³⁴
- Edad menor o igual a 65 años.
- Ingresado por artropatía inflamatoria dolorosa.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Hepatopatía conocida.
- Diabetes Mellitus.
- Hipertensión arterial (sistólica mayor o igual a 140 mmHg y diastólica mayor o igual a 90 mmHg o presión arterial media > o igual a 80 mmHg).
- Antecedentes de enfermedad úlcero-péptica.
- Ancianos (edad > o igual a 65 años).
- Embarazadas y/o lactando.
- Depuración de creatinina en orina de 24 h menor de 80 cc/min.
- Proteinuria en orina de 24 h mayor o igual a 150 mg.
- Anemia.
- Alteraciones de la coagulación.
- Asma bronquial.
- Hipersensibilidad a la aspirina o a cualquier DINE.
- Pacientes con alteraciones psiquiátricas.
- Epilepsia.

2. MEDICAMENTOS UTILIZADOS

Grupo 1: Indometacina + misoprostol

Grupo 2: Indometacina + placebo.

Indometacina: 50 mg vía oral cada 8 h por 10 días

Misoprostol o placebo: 200 µg vía oral cada 8 h por 10 días durante el tiempo de administración de la indometacina.

3. DETERMINACION DEL FUNCIONALISMO RENAL

Depuración de creatinina con cimetidina (400 mg V.O. BID), administrado desde 48 h antes de la recolección de la orina de 24 h y hasta su culminación.²⁸⁻³³ La depuración se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Dep Cr} = \frac{\text{Vol Ur} / 1440 \times \text{Cr Ur}}{\text{Cr S}} \quad (\times 0,86 \text{ en mujeres})$$

Posteriormente fue corregida en base a 1,73 m² de superficie corporal.

Proteinuria en 24 h, la misma se determinó al inicio y al final del tratamiento; la cuantificación de proteínas se realizó a través del método turbidimétrico por precipitación de albúmina al reaccionar con el ácido sulfosalicílico al 3%; la turbidez es medida fotométricamente a 450-620 nm cuya sensibilidad es de 10 a 25 mg/lt.

Se consideró una muestra adecuada de orina en 24 h cuando el volumen era mayor o igual a 1200 cc.

4. PRESION ARTERIAL MEDIA (PAM)

La PAM (presión sistólica – Presión diastólica + 1/3 Presión diastólica) fue determinada diariamente en todos los pacientes durante el estudio. Se consideró como PAM normal aquella < a 80 mmHg tomando como base que se considera HTA según el criterio del Joint

National Committee V cifras tensionales mayores o iguales a 140/90 mmHg.³⁵

5. LABORATORIO

Se determinó en todos los pacientes al inicio y al final del tratamiento los siguientes parámetros:

- Hematología completa.
- Glicemia, BUN, creatinina.
- Electrolitos séricos.
- Transaminasas, LDH, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada, proteínas totales y fraccionadas.
- PT y PTT.
- Orina.
- Heces (sangre oculta).

6. ANALISIS ESTADISTICO

Se obtuvo la diferencia de las medias muestrales apareadas dependientes (intragrupo) e independientes (intergrupo) utilizando la T de Student con un nivel de significancia de 0.05.

RESULTADOS

De los 35 pacientes del estudio, 3 no se incluyeron (2 mujeres y 1 hombre) por recolección de volumen de orina en 24 h menor de 1200 cc.

Dos pacientes (1 hombre y 1 mujer) fueron retirados por incumplimiento del tratamiento.

De todos los pacientes estudiados ninguno tuvo que ser retirado por efectos colaterales. Se observaron efectos secundarios menores en 11 de ellos (8 mujeres y 3 hombres) caracterizados por orden de frecuencia en: epigastralgia, cefalea, diarrea, náuseas; todos de leve intensidad, la epigastralgia y la cefalea fueron observadas en los pacientes del Grupo 2, y la diarrea en los pacientes del Grupo 1. Ver Tabla N° II.

Los dos grupos eran comparables y no presentaron diferencia estadística con respecto a características físicas (ver Tabla N° III), depuración de creatinina sensibilizada y proteinuria inicial, e igualmente a los

Tabla II	
REACCIONES ADVERSAS PRESENTADAS POR LOS PACIENTES DURANTE EL ESTUDIO	
Efectos colaterales	Nº de pacientes
Epigastralgia	6
Cefalea	3
Diarrea	2
Totales	11

Fuente: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo - Servicio de Medicina Interna

Tabla III		
CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES		
	Grupo 1	Grupo 2
Edad (\bar{x}) (años)	42,2	38,5
Edad (Rango) (años)	18 - 59	19 - 60
Superficie Corporal (m ²)	1,86	1,67
Sexo (Femenino)	9	5
Sexo (Masculino)	6	10
P.A. Media (antes tratamiento) mmHg	74,14	70,70
P.A. Media (después tratamiento) mmHg	72,70	69,90

Fuente: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo - Servicio de Medicina Interna

parámetros de laboratorio señalados anteriormente ($p > 0,05$).

El perfil general de laboratorio (hematología completa, glicemia, BUN, creatinina, electrolitos séricos, funcionalismo hepático, PT, PTT, orina y sangre oculta en heces) no mostró alteraciones al final del tratamiento.

Comparando la proteinuria final (al terminar el tratamiento) en ambos grupos con la obtenida inicialmente, no se observaron diferencias estadísticas significativas ($p > 0,05$). Ver Tabla N° IV) y Gráfico 1.

Con respecto a la tasa de filtración glomerular (depuración de creatinina sensibilizada con cimetidina) al final del tratamiento, ésta disminuyó en promedio un 14,5% en el Grupo 2 (de 112,75 a 96,4 cc/min/1,73 m²) comparada con el Grupo 1 en el cual se observó todo lo contrario, es decir, la depuración aumentó en un 13,1% (de 107,7 a 121,8 cc/min/1,73 m²). Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Ver Tabla V y Gráfico 2.

En lo que respecta a la PAM, no se observaron modificaciones significativas ni antes ni después del tratamiento en ambos grupos ($p > 0,05$). Ver Tabla VI y Gráfico 3.

DISCUSION

En base a los resultados obtenidos, podemos observar que en los pacientes del Grupo 2 hubo una disminución significativa de su depuración de creatinina sensibilizada (14,5%) en apenas 10 días de tratamiento, comparado con el grupo que recibió misoprostol ($p < 0,001$). Weir y colaboradores²⁷ fueron los primeros en demostrar los efectos beneficiosos del misoprostol (200 µgQID) en la prevención y minimización de los cambios provocados por la indometacina sobre la función renal, en un grupo de mujeres normotensas sanas e hipertensas. Hallazgos interesantes son los observados en el Grupo 1 que recibió misoprostol, ya que la depuración de creatinina experimentó un incremento de un 13,1% en promedio, al final del estudio. La explicación más probable de este efecto beneficioso observado, según estudios clínicos publicados recientemente,^{4,7,12,13,14,21,27} se debe al aumento del flujo plasmático renal y tasa de filtración glomerular que ejercen las prostaglandinas a nivel renal.

En los grupos estudiados, la proteinuria no sufrió cambios significativos. Es probable que, por el poco tiempo de utilización de la indometacina, no ocurrieron los cambios estructurales necesarios para el incremento de la misma. La explicación anterior está basada en la publicación de sendos estudios clínicos recientes,^{5,8} en los cuales hacen una revisión extensa

Tabla IV

VALORES ABSOLUTOS Y PROMEDIOS DE PROTEINURIA EN 24 h EN LOS DOS GRUPOS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

	Grupo 1			Grupo 2		
	XA	XD	XA-XD	XA	XD	XA-XD
1	0.00	12.43	- 12.43	0.80	9.40	- 8.60
2	0.00	0.00	0.00	43.00	26.13	16.87
3	43.80	33.40	10.40	50.80	17.10	33.70
4	12.30	26.79	- 14.49	37.24	0.00	37.24
5	0.00	0.00	0.00	0.00	46.23	- 46.23
6	48.00	31.50	16.50	43.00	79.50	- 36.50
7	1.80	13.10	- 11.30	19.30	0.00	19.30
8	55.20	50.80	4.40	39.70	27.00	12.70
9	0.00	20.90	- 20.90	5.40	0.00	5.40
10	13.75	17.16	- 3.41	0.00	9.27	- 9.27
11	8.46	19.76	- 11.30	0.00	0.00	0.00
12	8.41	0.00	8.41	0.00	0.00	0.00
13	28.12	26.01	2.11	34.20	29.20	5.00
14	33.60	39.79	- 6.19	0.00	2.77	- 2.77
15	57.00	45.50	11.50	0.00	0.00	0.00
	310.44	337.14	- 26.70	273.44	246.60	26.84
Media	20.70	22.48	- 1.78	18.23	16.44	1.79

XA = Valor antes del tratamiento (mg/24 h)
 XD = Valor después del tratamiento (mg/24 h)
 (-) = Aumento de proteinuria
 (+) = Disminución de proteinuria

Gráfico 1

Comparación de los valores promedio de la proteinuria en 24 h en los grupos 1 y 2, antes y después del tratamiento



p > 0,05

Fuente: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo - Servicio de Medicina Interna

Tabla V

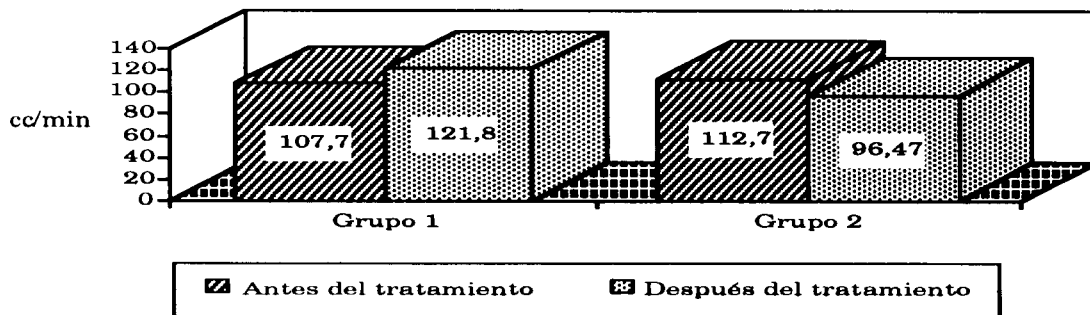
VALORES ABSOLUTOS Y PROMEDIOS DE DEPURACION DE CREATININA SENSIBILIZADA CON CIMETIDINA EN LOS DOS GRUPOS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

	Grupo 1			Grupo 2		
	XA	XD	XA-XD	XA	XD	XA-XD
1	85.33	108.21	- 22.88	130.7	108.9	21.80
2	90.06	91.08	- 1.02	105.5	84.2	21.30
3	89.03	99.12	- 10.09	143.2	124.6	18.60
4	91.36	127.84	- 36.48	129.0	115.9	13.10
5	90.66	119.88	- 29.22	94.0	84.5	9.50
6	138.29	141.82	- 3.53	137.0	115.1	21.90
7	113.54	118.27	- 4.73	82.0	72.5	9.50
8	158.97	167.62	- 8.65	99.0	77.1	21.90
9	120.64	131.95	- 11.31	82.6	67.7	14.90
10	78.38	87.55	- 9.17	108.6	100.8	7.80
11	127.85	136.18	- 8.33	115.3	97.1	18.20
12	105.00	113.23	- 8.23	159.7	135.2	24.50
13	112.78	117.98	- 5.2	80.0	64.2	15.80
14	125.26	136.96	- 11.7	82.3	67.6	14.70
15	88.37	129.46	- 41.09	142.4	131.7	10.70
	1615.52	1827.15	- 211.63	1691.3	1447.1	244.20
Media	107.70	121.81	- 14.11	112.75	96.47	16.28

XA = Valor antes del tratamiento (cc/min/1,73 m²)
 XD = Valor después del tratamiento (cc/min/1,73 m²)
 (-) = Aumento de la depuración
 (+) = Disminución de la depuración

Gráfico 2

Comparación de los valores promedio de la depuración de creatinina sensibilizada con cimetidina en los grupos 1 y 2 antes y después del tratamiento



p > 0,001

Tabla VI

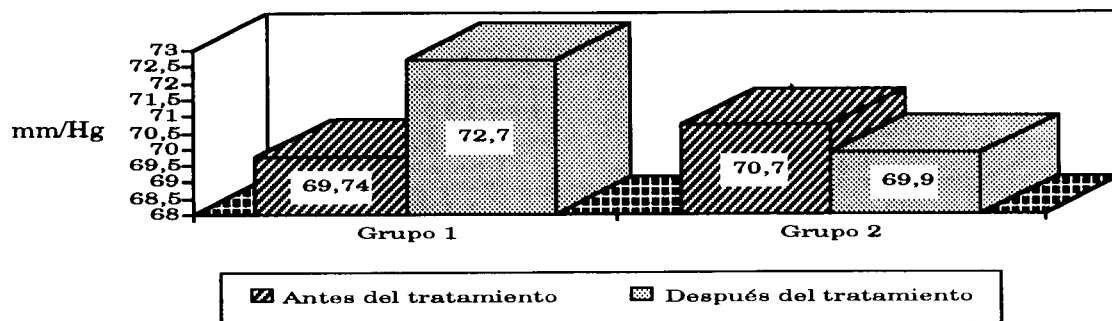
VALORES ABSOLUTOS Y PROMEDIOS DE PRESION ARTERIAL MEDIA EN LOS DOS GRUPOS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

	Grupo 1			Grupo 2		
	XA	XD	XA-XD	XA	XD	XA-XD
1	62,00	73.30	- 11.30	73.30	80.00	- 6.70
2	73.30	73.30	0.00	66.60	66,00	0.60
3	75.00	80.00	- 5.00	63.30	66.00	- 2.70
4	66.00	66.00	0.00	73.30	66.00	7.30
5	73.30	73.30	0.00	66.60	63.00	3.60
6	66.00	73.30	- 7.30	73.30	73.30	0.00
7	66.00	66.00	0.00	73.30	63.00	10.30
8	73.30	73.30	0.00	73.30	80.00	- 6.70
9	73.30	66.00	7.30	76.30	76.30	3.00
10	66.00	73.30	- 7.30	73.00	66.00	7.00
11	73.30	73.30	0.00	73.30	73.30	0.00
12	73.30	73.30	0.00	73.00	66.00	7.00
13	66.00	73.30	- 7.30	73.30	73.30	0.00
14	66.00	73.30	- 7.30	66.60	66.60	0.00
15	73.30	80.00	- 6.70	63.30	73.30	- 10.00
	1046.10	1091.00	- 44.90	1061.80	1049.10	12.70
Media	69.74	72.73	- 2.99	70.79	69.94	0.85

XA = Valor antes del tratamiento (mmHg)
 XD = Valor después del tratamiento (mmHg)
 (-) = Aumento de la presión
 (+) = Disminución de la presión

Gráfico 3

Comparación de los valores promedio de la presión arterial media en los grupos 1 y 2 antes y después del tratamiento



p > 0,05

sobre el uso crónico de los DINE en pacientes reumáticos y con síndromes dolorosos diversos y su papel nefrotóxico a largo plazo. En esos estudios dan gran importancia a la proteinuria relacionada con el uso de los DINE.

En relación a la Presión Arterial Media, no hubo modificaciones significativas durante el tiempo de tratamiento en ambos grupos, posiblemente por el corto tiempo de tratamiento (10 días) y además porque los pacientes eran normotensos. Se ha reportado que los DINE pueden descompensar las cifras tensionales en el paciente hipertenso con su uso crónico,^{5,6,9,10,27,36,37} y también a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.^{5,10,13,38}

De los 30 pacientes que participaron en el estudio sólo 11 (36%) presentaron efectos secundarios menores, autolimitados, bien tolerados y no ameritaron que fueran excluidos del estudio. Se presentó diarrea leve en 2 pacientes del grupo con misoprostol (Grupo 1). Este es el efecto colateral más frecuentemente reportado en pacientes que reciben este tipo de medicamento, generalmente es autolimitada y en algunos casos es necesario reducir la dosis.^{19,20} Los otros 9 pacientes que presentaron efectos secundarios, fueron 6 con epigastralgia y 3 con cefalea, ambos efectos pueden ser perfectamente explicados por el uso de indometacina.

Las prostaglandinas de la serie E han demostrado tener propiedades inmunorreguladoras^{12,21} y citoprotectoras^{4,21,22} en base a esto, es probable que el misoprostol no sólo provenga el daño renal agudo mediado hemodinámicamente por la depleción de prostaglandinas intrarrenales asociado a DINE, sino que también intervenga de manera favorable en la prevención de nefritis intersticial aguda, la cual se presume que es de origen alérgico y que también está asociada a la ingesta crónica de DINE.^{5,6,9,10,23}

Es importante destacar que no sólo a nivel renal y gástrico actúa el misoprostol, ya que hay estudios que demuestran el efecto reversible que tiene sobre la destrucción del cartílago articular producida por disminución de la síntesis de glicosaminoglicano como consecuencia del uso de los DINE.⁴ La combinación de misoprostol y DINE sería beneficiosa para los pacientes con artritis reumatoidea, ya que se ha observado disminución del efecto tóxico del DINE sobre el metabolismo del cartílago.^{3,10}

Según estudios clínicos publicados recientemente, esta disfunción renal aguda ocasionada por desinflamatorios no esteroideos es reversible después que se suspende la utilización de los mismos.^{5,6,7,8,9,10,11} No obstante existe el riesgo potencial de falla renal aguda, con alta morbimortalidad en pacientes de riesgo (nefrópatas, cirróticos y cardiópatas).^{5,6,9,14,18}

En relación al efecto nefroprotector del misoprostol se ha podido demostrar recientemente,⁷ que su efecto hemodinámico renal es dosis-dependiente siguiendo una curva dosis-respuesta en forma de campana. Es decir se comparó el efecto agudo de varias dosis de misoprostol (100, 200, 400 y 800 µg), administrada simultáneamente con una dosis de 50 mg de indometacina, en pacientes cirróticos bien compensados. El estudio concluye que la mejor dosis-respuesta en forma aguda se logró con 200 µg. Este efecto beneficioso de aumento del flujo plasmático renal, tasa de filtración glomerular y natriuresis duró alrededor de una hora. Un efecto contrario, es decir, negativo o deletéreo, se observó con la dosis de 800 µg, aparentemente a esta dosis el misoprostol ejerce un efecto vasoconstrictor intrarrenal.

CONCLUSIONES

1. La depuración de creatinina sensibilizada con cimetidina es un parámetro confiable para evaluar el funcionalismo renal, reflejando de forma fidedigna la tasa de filtración glomerular. Es un procedimiento práctico, poco costoso y de gran utilidad clínica.
2. En los pacientes tratados con indometacina y placebo durante 10 días se observó una disminución promedio de la depuración de creatinina del 14,5%, la cual tuvo significancia estadística ($p=0.001$).
3. En los pacientes tratados con indometacina y misoprostol se observó, por el contrario, que la depuración de creatinina aumentó en forma significativa (13,1%), $p<0.001$, al final del tratamiento.
4. En ambos grupos no se observó variación en la proteinuria en 24 h, con el tratamiento a corto plazo utilizado en el estudio.

5. La presión arterial media no experimentó cambios significativos en ambos grupos de estudio durante los 10 días de tratamiento.
6. Su pudo demostrar que en pacientes sin nefropatía previa y sin factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad, la indometacina ocasionó disfunción renal a corto plazo.
7. El misoprostol previno en pacientes sin nefropatía previa ni factores de riesgo asociados, la disfunción renal ocasionada por la indometacina, durante el tratamiento a corto plazo de artropatías inflamatorias dolorosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Zfass-AM; McHenry-L Jr; Sanyal-AJ. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal lesions: prophylaxis and treatment. *Gastroenterologist* 1993 ; 1(2): 165-9.
2. Delmas P, Lambert R, Capron M. Misoprostol in the prevention of gastric erosions caused by nonsteroidal antiinflammatory agents. *Rev Rheum Ed Fr* 1994; 61(2):126-31.
3. Ballinger A- Cytoprotection with misoprostol: use in the treatment and prevention of ulcers. *Dig Dis* 1994; 12(1):37-45.
4. Skield M. Anti-inflammatory drugs and their effects on cartilage synthesis and renal function. *Eur-J-Rheumatol-Inflamm* 1993;13(1):7-16.
5. Report of a meeting of Physicians, University of Texas Medical School at Houston; Hermann Hospital and Texas Heart Institute at St Luke's Episcopal Hospital, Houston, Texas, USA Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs *Lancet* 1994; 344:515-8.
6. Murray M, Brater D. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu-Rev-Pharmacol-Toxicol* 1993; 33:435-65.
7. Wong F, Massie D, Hsu P, et al. The dose-dependent effect of misoprostol on indomethacin-induced renal disfunction in well compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(9):1465-70.
8. Baisac J, Henrich W. Nephrotoxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Miner Electrolyter Metab* 1994; 20(4):187-92.
9. Adam O, Vetter C, Kerkoff C, Scholondorff D. Renal side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Med Klin* 1994; 89(6): 305-11.
10. Aronoff G. Nonsteroidal antiinflammatory drug induced renal syndromes. *J Ky Med Assoc* 1992; 90(7):336-9.
11. Shankel S, Johnson D, Clark P, Shankel T, O'Neil W. Acute renal failure and glomerulopathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern. Med* 1992; 152(5): 986-90.
12. Downie W. Prostaglandins and NSAID in the kidney. *J Rheumatol Suppl* 1991; 28:19-21.
13. Toto R. The role of prostaglandins in NSAID induced renal disfunction. *J. Rheumatol Suppl* 1991; 28:22-5.
14. Antillon M, Cominelli F, Lo S, Moran M, Somberg K, Reynolds T, Zipser R. Effects of oral prostaglandins on indomethacin induced renal failure in patients with cirrhosis and ascites. *J Rheumatol Suppl* 1990; 20:46-9.
15. Simon L, Basch C, Young D, Robinson D. Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal disfunction. *Br J Rheumatol* 1992; 31(1):163-8.
16. Fullerton T, Sica D, Blum R. Evaluation of the renal protective effect of misoprostol in elderly, osteoarthritic patients at risk for nonsteroidal antiinflammatory drug induced renal disfunction. *J Clin Pharmacol* 1993; 33(12):1225-32.
17. Hayllar J, Bjarnason I. NSAIDs, COX-2 inhibitors, and the gut. *Lancet* 1995; 346: 521-22.
18. Wong F, Massie D, Hsu P, Dudley F. Indomethacin induced renal disfunction in patients with well compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104(3):869-76.
19. Collins P. Misoprostol: discovery, development and clinical applications. *Med Res Res* 1990; 10(2):149-72.
20. Campbell W. Autacoides derivados de lípidos: eicosanoides y factor activador plaquetario. *Las bases farmacológicas de la terapéutica de Goodman y Gilman* 1991; 8va ed: pp. 588-623.
21. Shield M. Misoprostol: new frontiers; benefits beyond the gastrointestinal tract. *Scand J Rheumatol Suppl* 1992; 92:31-52.
22. Paller M., Manivel C. Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect. *Kidney Int* 1992; 42(6):1345-54.
23. Koselj M, Kveder R, Bren A, Rott T. Acute renal failure in patients with drug induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1993; 15(1): 69-72.
24. Segasothy M., Samad S., Zulfigar A, Bennett W. Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am-J-Kidney-Dis* 1994; 24(1):17-24.
25. Perneger T., Whelton P., Klag M. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331(25):1675-9.
26. Nanra S. Analgesic nephropathy in the 1990s - an Australian perspective. *Kidney-Int-Suppl* 1993; 42:886-92.
27. Weir MR, Klasser DK, Hall PS, et al. Minimization of indomethacin-induced reduction in renal function by misoprostol. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 729-35.
28. Roubenoff R, Drew H, Moyer M, Petri M, Whiting Q, Hellmann D. Oral cimetidine improves the accuracy and precision of creatinine clearance in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1990; 113(7):501-6.
29. Hilbrands L, Artz M, Koene R. Cimetidine improves the reliability of creatinine as marker of glomerular filtration. *Kidney Int* 1991; 40(6):1171-6.
30. Oslen N, Ladefoged S, Feld B, Fogh Andersen N, Jordening H, Munck O. The effects of cimetidine on creatinine excretion, glomerular filtration rate and tubular function in renal transplant recipients. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49(2):155-9.
31. Pachon J, Lorber M, Bia M. Effects of H2 receptor antagonists on renal function in cyclosporine treated renal transplant patients. *Transplantation* 1989; 47(2):254-9.
32. Ishigami M, Sezai Y, Shimada Y, Marda T, Yabuki S. Effects of famotidine, a new h: histamine H2 receptor antagonist, on renal function. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1989; 31(6):687-91.
33. Van Acker B, Koomen G et al. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992; 340:1326-9.
34. Harrison's. Principles of Internal Medicine Thirteenth. Edition 1994, vol 2:2493.
35. Carbajal HA. Optimal blood pressure and high normal blood pressure in La Plata; Argentina. *Can J Cardiol* 1994; 10(7): 749-52.
36. Mac Farlane L, Orak D, Simpson W. NSAIDs, antihypertensive agents and loss of blood pressure control. *Am Fam Physician* 1995; 51(4):849-56.
37. Pope J, Anderson J, Felson D. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153(4):477-84.
38. Gottlieb S, Robinson S, Krichten C, Fisher M. Renal response to indomethacin in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70(9):890-3.

SARCOMA DE KAPOSI CLASICO. METASTASIS PULMONAR EN RELACION A UN CASO INMUNOCOMPETENTE

Eva Essenfeld de Sekler*, Claudio Garay C.**, Ervin Y. Essenfeld***

RESUMEN

El Sarcoma de Kaposi define una lesión reticuloendotelial angiogénica que se presenta como lesión marrón púrpura principalmente en extremidades inferiores por debajo de las rodillas o en región peribucal, cuya forma de presentación clásica epidemiológicamente afecta a edades avanzadas, a diferencia de los observados en pacientes con algún grado de inmunocompromiso.

Desde el punto de vista epidemiológico se conocen cuatro tipos de Sarcoma de Kaposi, a saber: Clásico, Africano Endémico, Epidémico relacionado al SIDA y al asociado a Terapia Inmunosupresora.¹

Es un tumor que predomina en el sexo masculino con una relación 10:1, que se ha documentado principalmente al Sur y al Este de Europa y Africa. Se han propuesto etiologías vasculares e infecciosas, siendo esta última la más aceptada, involucrando al Herpes virus o al Citomegalovirus.

El compromiso pulmonar por Sarcoma de Kaposi es excepcional. Se han informado 6 casos, 5 de ellos con

algún grado de inmunocompromiso, bien sea por patología relacionada al SIDA o por inmunosupresión post quimioterapia de trasplante renal.²

Hemos podido documentar un caso de compromiso pulmonar de Sarcoma de Kaposi en pacientes inmunocompetente,² por lo que el presente caso en cuestión sería el segundo caso reportado bajo tales condiciones.

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi - Metástasis - Inmunodiagnóstico.

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma is an angiogen reticulo-endothelial lesion, with occurs in advanced age and different of those seen in immunocompromised patients.

The pulmonary involvement by Kaposi's sarcoma is exceptional. Six cases have been reported, and five of them had some degree of immunosupresion.

We report here a case of pulmonary Kaposi's sarcoma present in an immunocompetent patient.

Key words: Kaposi - Methastasis - Immunodiagnosis.

* Médico Internista, Especialista II, Hospital José Gregorio Hernández, Los Magallanes. Profesora Clínica Médica - Facultad de Medicina. UCV.

** Cursante del 3^{er} Año, Postgrado de Medicina Interna, Hospital José Gregorio Hernández. UCV

*** Anatomopatólogo.

DESCRIPCION DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 75 años de edad, quien ingresó al Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández" de Caracas en Marzo de 1991 con un tumor en la porción interna del tercio superior de pierna derecha, por debajo de la rodilla, de 1x1 cm, rojiza, de crecimiento lento de 6 meses de evolución hasta Diciembre de 1990, cuando presentó crecimiento abrupto (20x20 cm) y rotura espontánea con desarrollo de lesión abscedada el 15/02/91. Se le realizó Gammagrama Oseo que evidenció lesión osteoblástica en la porción inferior del fémur y en la cabeza de la tibia, por lo que se realizó resección y poda tumoral que reportó Sarcoma de Kaposi. Presentó recidiva de la lesión en el área quirúrgica y se decidió efectuar amputación supracondílea de miembro inferior derecho el 24/04/91, evolucionando satisfactoriamente y siendo egresado sin complicaciones.

Recibimos al paciente en el Servicio de Medicina Interna el 20/10/94 refiriendo debilidad progresiva y pérdida de peso no cuantificada de varios meses de evolución, acompañado de aumento de volumen y eritema bimaleolar de pierna izquierda, lo cual cedió espontáneamente al tercer día de evolución.

Para el momento de su ingreso se realizó evaluación radiológica de tórax que reveló 2 imágenes radioopacas supradiaphragmáticas izquierdas de bordes netos, de igual densidad a la cardíaca, sin evidencia de derrame, con pinzamiento diafragmático ipsilateral. Así mismo, 2 imágenes de iguales características a nivel de porción horizontal y descendente de la aorta e infiltrado biapical; por lo que se decidió mantener en hospitalización para estudio (Figura 1).

Se realizó biopsia y coloración inmunohistoquímica, resultando compatible con Sarcoma de Kaposi metastásico a Pulmón.

No había antecedentes de TBC, micosis pulmonar o neumoconiosis, hábito tabáquico de 120 paquetes/año y abuso de alcohol hasta 1991.

ESTUDIOS PARACLINICOS

Hematología		Química Sanguínea	
Glóbulos Blancos	23,6 k/UL	Glicemia	90 mg%
Segmentados	49%	BUN	11,9
Linfocitos	16%	Creatinina	0,3 mg%
Eosinófilos	35%	ALT	7,1 U/L
Hemoglobina	10,4 g/dl	AST	13,9 U/L
Hematocrito	33,6%	Bilirrubina Total	0,5 mg/dl
VCM	80 fl	Bilirrubina Dir.	0,2 mg/dl
HCM	24,8 pg	Bilirrubina Ind.	0,3 mg/dl
Plaquetas	304000	Proteínas Totales	6,2 g/dl
		Globulinas	2,8 g%
		Albumina	3,3 g%
		Acido Urico	3,2 mg%
		Fosfatasas Alc.	82 U/L
		Colesterol	137 mg%
		TGL	107 mg%

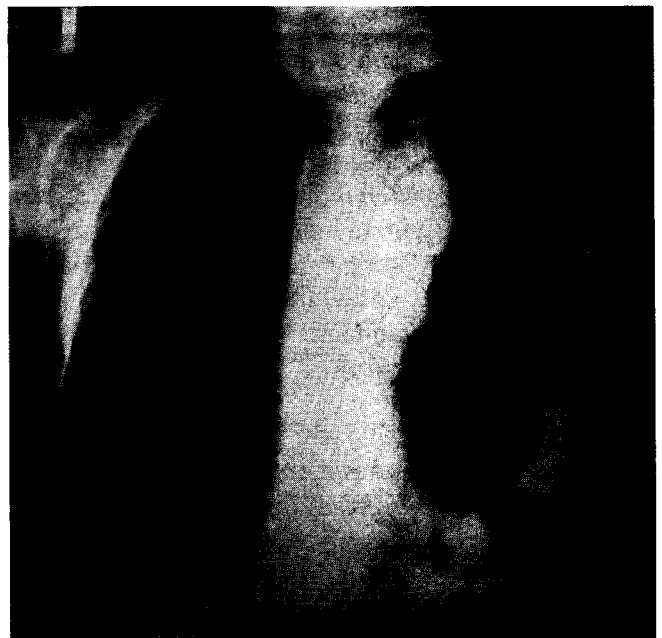


Figura 1 Rx de Tórax P-A

HIV: No Reactivo (microelisa) (en las 3 hospitalizaciones previas).

Antígeno Prostático específico: 3,26 ng/ml V.N.: 0-4 ng/ml.

Serología para Hongos: Negativo para Histoplasma, Paracoccidioides, Coccidioides y Aspergillus

Estudio Endoscópico Digestivo Superior e Inferior: Normales.

Ultrasonografía Abdominal: Normal.

Biopsia 1 (22/04/91): Lesión tumoral de aspecto cerebriode con áreas blanquecinas grisáceas y pardo rojizas que abarca desde plano cutáneo hasta el músculo aponeurótico. Diagnóstico: Tumor fusocelular maligno de estirpe mesenquimal. Fibrohistiocitoma Maligno en Miembro Inferior Derecho.

Biopsia enviada al Instituto de Anatomopatología de la Universidad Central de Venezuela (04/03/91): Diagnóstico: Sarcoma de Kaposi.

TAC de Miembro Inferior Derecho (Año 1991): LOE que se origina en plano subcutáneo, plano posterior que parece corresponder a proceso neoproliferativo de origen sarcomatoso que desplaza planos musculares sin origen en estos.

TAC Abdominal (Año 1991): Imágenes trabeculares residuales a nivel basal pulmonar. Calcificaciones marginales Aorto-Iliacas. Nódulos adenopáticos retroperitoneales inguinales no definitivos de patología.

TAC de Tórax (Noviembre 1991): Derrame pleural en hemitórax izquierdo de disposición encapsulada con engrosamiento pleural parietal y mediastínica, con presencia de nódulos pleurales que ocupan la casi totalidad de hemitórax izquierdo (patrón Mt) que condiciona atelectasia pasiva del pulmón. Adenomegalias contralaterales en mediastino anterior y medio con probable Mt en glándula suprarrenal.

Biopsia Pleural + Coloración Inmunohistoquímica (30/10/94): Células Neoplásicas con positi-

vidad focal a factor VIII y negativos para queratina, antígeno epitelial de membrana, desmina y proteína S100. Hallazgos histológicos e Inmunohistoquímicos compatibles con "Sarcoma de Kaposi Metastásico de Pulmón".

DISCUSION

Se tomaron 8 fragmentos de tejido pleural por abordaje transtorácico a nivel del 7° espacio intercostal derecho en su porción posterior, previa asepsia del sitio de abordaje.

Se procedió a fijar los fragmentos en formol al 10% para su traslado a nivel de anatomopatología donde se coloreó con hematoxilina-eosina (Figura 2) y posterior-

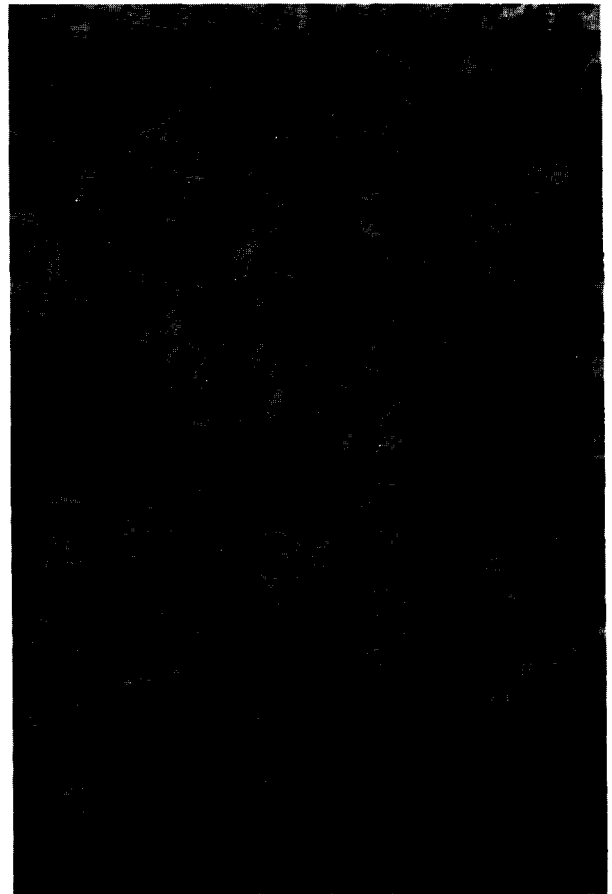


Figura 2. Coloración con Hematoxilina-Eosina. Atipias y Núcleos Hiperocrómicos.

mente se realizó coloración inmunohistoquímica (Figura 3) con factor VIII, queratina, AMA desmina y proteína S100, para su ulterior interpretación.

El estudio histopatológico evidenció en la coloración de Hematoxilina-Eosina abundantes atipias celulares con núcleos hiperocrómicos y células en huso conocidas como "Spindle cell" en la bibliografía (Figura 2). Un estudio americano presentado por Friedman en 1993 evidenció que esta forma de presentación en el Sarcoma de Kaposi representó el 32% de 50 casos estudiados de este tipo de tumor³ y permitiendo establecer que independientemente del subtipo histológico (Mixto, Spindle, Hemangiomaso o Linfangiomaso) no existió correlación estadística con el grado de atipia y número de mitosis, así como establecimiento del pronóstico de acuerdo al patrón histológico.

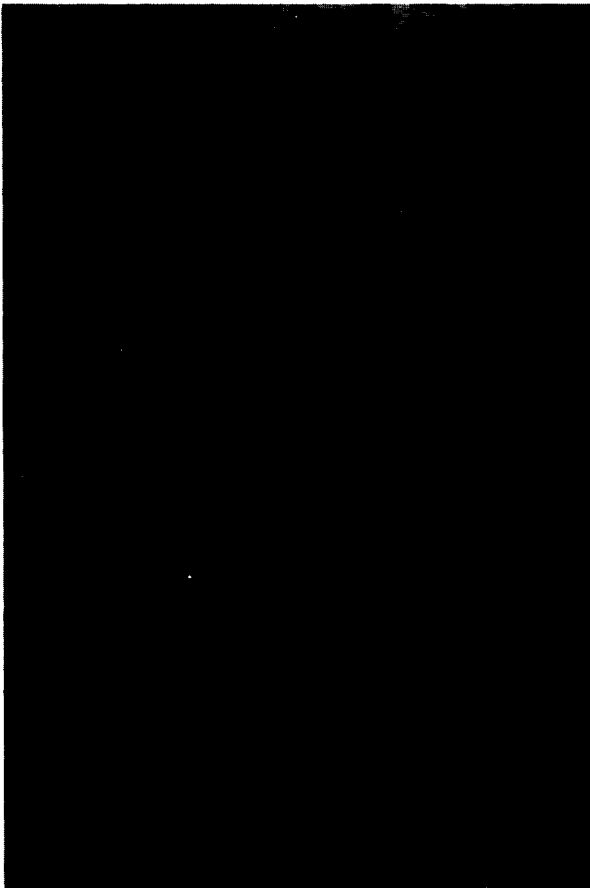


Figura 3. Coloración Inmunohistoquímica.
Factor 8 Positivo.

El Sarcoma de Kaposi Clásico afecta generalmente a hombres de edad avanzada con afectación principalmente de miembros inferiores, tal como es el caso descrito; sin embargo, resulta excepcional el hallazgo de metástasis pulmonar por este tipo de tumor en un paciente inmunocompetente. Un estudio publicado por Stein en 1994 permitió recopilar 15 casos de Sarcoma de Kaposi no relacionados con SIDA durante un período de 14 años (1978-1992) seguidos por 50 meses, demostrando en 4 de ellos la evolución a una forma de compromiso linfoproliferativo y uno falleció por sepsis relacionada con progresión de la enfermedad; concluyendo en general una buena evolución en esta forma de presentación,⁴ todos estos pacientes conservaron una adecuada inmunidad celular y humoral.

Las Metástasis Pulmonares del Sarcoma de Kaposi Clásico sólo han sido demostradas por Atman en el año 1984, solamente se habían reportado seis casos desde su descripción en 1908 hasta 1984, de una metástasis pulmonar por Sarcoma de Kaposi, pero los previos a éste tenían algún componente de inmunocompromiso celular y/o humoral.¹ Se han podido detectar casos aislados de Sarcoma de Kaposi por inmunosupresión debido a quimioterapia y/o terapia esteroidea, uno de ellos con compromiso pulmonar.⁵

Sin embargo, es menester considerar que la confirmación diagnóstica de Sarcoma de Kaposi debe realizarse con inmunohistoquímica que permita demostrar la positividad del endotelio vascular al factor VIII (Figura 3). Los hallazgos histológicos con Hematoxilina-Eosina no pueden diferenciar entre Sarcoma y Carcinoma Sarcomatoide del Pulmón. El componente sarcomatoso de este tipo de tumores consiste en células en huso que asemejan a su fibrohistiocitoma maligno,⁶ hallazgo histológico que fue uno de los planteados en la biopsia de miembro inferior derecho del paciente, la inmunocoloración del componente carcinomatoso del pulmón reacciona de manera intensa a la keratina y a la cromogranina A, elemento éste ausente en nuestro caso.

Otro estudio demostró que una forma de presentación del carcinoma de células en huso puede simular las características del Sarcoma de Kaposi con numerosos eritrocitos extravasados entre las células tumorales

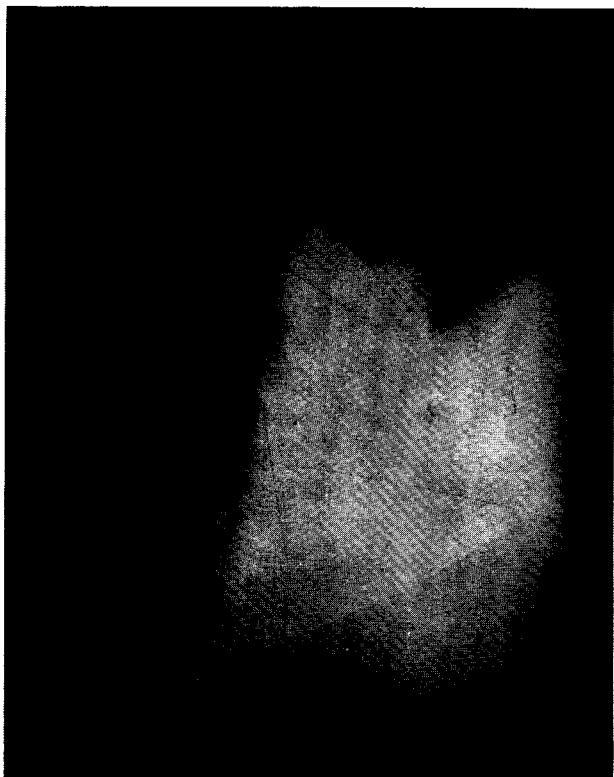


Figura 4. Rx de Tórax P-A - Atelectasia Masiva.

en huso,⁷ lo que obliga entonces a la realización de la inmunocoloración para poder establecer el diagnóstico diferencial.

No evidenciamos que se hubiese realizado este importante procedimiento histopatológico anteriormente, en ninguna de la bibliografía revisada, así como tampoco en los resúmenes revisados del Medline.

EVOLUCION DEL CASO

El paciente presentó desarrollo de una disnea progresiva que ameritó la hospitalización en una oportunidad adicional. Se inició esquema de radioterapia local, considerado como el tratamiento de elección en los casos de Sarcoma,⁸ sin embargo, se presentó una atelectasia masiva (Figura 4) que obligó a suspender el tratamiento (1.500 rads). El paciente falleció por insuficiencia respiratoria el 01/02/95.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Irattner A, Hoda K. The appearance of Kaposi's sarcoma during corticosteroid therapy. *Cancer*. 1993; 2: 1779-1793
2. Atman KH, Nadler L, Mark EJ. Primary Kaposi's sarcoma of the lung in an immunocompetent 32 years old heterosexual white man. *Cancer*. 1984; 54: 1696-8
3. Freidman - Birtbaum R, Bitterman-Deutsch O. Classic and iatrogenic Kaposi's sarcoma. Histopathological patterns as related to clinical course. *Am J Dermatopathol*. 1993; 15: 523-7
4. Stein ME, Kantor A, Spencer D, Bezwoda WR. Classical Kaposi's sarcoma in Caucasians in Africa; experience at the Johannesburg Hospital (1978-1992). *Dermatology*. 1994; 188: 182-7
5. Margolius L, Stein M, Spencer D, Bezwoda WR. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients; experience at Johannesburg Hospital. *S. Air Med. J*. 1984; 84: 16-27
6. Rainosek DE, Ro JY, Ordonez NG, Kulaga AD, Ayala AG. Sarcomatoid carcinoma of the lung. A case with atypical carcinoid and rhabdomyosarcomatous components. *Am J Clin Pathol*. 1994; 102: 360-4.
7. Nappi O, Glassner SD, Swanson PE, Wick MR. Biphasic and monophasic sarcomatoid of the lung. A reappraisal of carcinosarcomas and spindle-cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 1994; 102: 331-40.
8. Stein M, Kantor A, Spencer D, Lakler R, Ruff P, Dale J. Radiation therapy in an elderly African population with Kaposi's sarcoma. *Tumori*. 1994; 80: 139-40.