

## MENSAJE DE LA JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 1996 - 1998

Quiso el azar que la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna para el período 1996-1998, asumiera sus funciones en la celebración del cuadragésimo aniversario de esta sociedad y del año jubilar de la ilustre Universidad del Zulia, institución que nos obsequió su brillo tutelar durante el desarrollo del IX Congreso Venezolano de Medicina Interna, escenificado en la ciudad de Maracaibo del 21 al 25 de mayo del presente año. Esa feliz coincidencia de fechas hará imperecedero el recuerdo de tan magnífica jornada, pero también más severo el compromiso del equipo directivo integrado por los Dres. Ramón Castro Alvarez (Presidente), Mario Ogni C. (Vicepresidente), Luis Chacín Alvarez (Secretario General), Trina Navas Blanco (Secretaria de Actas), Héctor Marcano (Tesorero), Vanel Machuca (Bibliotecario) y Rito Prado, Adjounian Haroutian, César Cuadra, Fredy Pereira y Marino Ruiz (Vocales).

El IX Congreso de Medicina Interna resultó exitoso, no sólo por la masiva asistencia, sino también por la excelente calidad científica de los diversos temas y trabajos presentados, así como de la ponencia central sobre la Investigación en Medicina Interna. Durante el mismo, se otorgó categoría de miembros honorarios a los Dres. Augusto León, John Noble, Jerome Osheroff, Bartolomé Celli y Patricio López Jaramillo. Por tan importante logro, felicitamos al Comité Organizador del Congreso Dres. César Cuadra Molina (Presidente), Florencio Jiménez, Izzi Blitz, Morela de Farías, Humberto Valbuena y Soledad Briceño.

La nueva Junta Directiva Nacional, consciente de la responsabilidad adquirida, se propone en su gestión de los próximos dos años, redoblar esfuerzos para luchar tenazmente como un equipo armónico donde destaque la labor de conjunto y no las individualidades, donde la confraternidad y el respeto mutuo hagan más placentero el diario quehacer en la difícil tarea de obtener lo mejor en beneficio de la sociedad y de nuestros pacientes. Con mucho orgullo vamos a difundir las bondades de la Medicina Interna y el perfil del Médico Internista, labor ésta iniciada por nuestros fundadores y continuada tesoneramente por todas las Juntas Directivas Nacionales y de los diversos capítulos, con formas y estilos diferentes pero con un objetivo común: mantener en alto la bandera de la Medicina Interna. No se trata de un objetivo de autosuficiencia ni de mezquindad, se trata simplemente de hacer justicia a la especialidad y al especialista, a la clínica médica y al jefe nato del Departamento Médico, especie de director de orquesta indispensable para obtener acompasados acordes del concierto médico.

Cuando formalizamos nuestra propuesta en el proceso electoral de este año, una de las prioridades fue realzar el liderazgo del Internista en el Sistema de Salud, ya que vemos con mucha preocupación que éste ha venido mermando progresivamente por diversos factores, llegando hasta el inexplicable hecho de que en algunos hospitales la Jefatura del Servicio de Medicina la ejerce un especialista que no es Internista. Por estas circunstancias, vamos a estar muy atentos ante particu-

---

laridades como esas para hacer la correspondiente denuncia y seguimiento ante los organismos competentes ya que nuestra sociedad es eminentemente científica.

El liderazgo del Médico Internista se recuperará y se estabilizará con su activa participación en la asistencia diaria de sus pacientes, en cursos de actualización, jornadas intercapitulares, jornadas de egresandos, congresos y por su ejercicio docente y de investigación. Por esa razón, vamos a desarrollar toda una programación en ese sentido y también una amplia promoción y divulgación de la utilidad de la Medicina Interna en todos los niveles de atención médica, contando para ello con la publicación de artículos de prensa, entrevistas para radio y televisión, así como también un amplio apoyo al Comité de Redacción de la revista de Medicina Interna, encabezado por su Editor el Dr. Carlos A. Moros Gherzi, con el objeto de incrementar la participación de los internistas y la publicación de sus trabajos de investigación.

Otro aspecto importante de nuestra actividad, será completar y organizar la red de Informática ya adelantada por la Junta Directiva anterior, de forma que tengamos la información biomédica actualizada y de fácil acceso, y que en un futuro cercano, podamos establecer comunicación directa con los capítulos, no sólo para lo concerniente a las actividades científicas y búsqueda de información, sino también para registro de miembros, censos, archivo actualizado de direcciones, pagos y otras actividades propias de tesorería.

Dedicación especial tendremos con la Junta Directiva de cada capítulo ya que es indispensable su actuación como pieza fundamental del equipo y única forma de lograr que nuestra sociedad crezca y se haga presente en todo el ámbito nacional, con actuaciones profesionales, coherentes y bien organizadas, con mensajes claros

y prácticos para la comunidad en materia de salud, lo cual representa otra vía más para promocionar la especialidad y recuperar el liderazgo.

Ante la recién anunciada reapertura de la División de Medicina Interna del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social por parte del Ministro Dr. Pedro Rincón Gutiérrez, la nueva Junta Directiva de la S.V.M.I. se propone continuar estrecha vigilancia para que dicho proceso culmine exitosamente y no se repita el triste episodio conocido por todos, mediante el cual fue anulado el Decreto del Ministro Dr. Manuel Adrianza para la reapertura de la tantas veces mencionada División de Medicina Interna. Pensamos que, hoy más que nunca es de vital importancia para la recuperación de la maltrata política de salud del estado venezolano ya que se encargaría entre otras funciones, de la distribución y utilización racional del valioso recurso humano que representa el Médico Internista egresado de los diferentes cursos de postgrado. La grave situación de nuestros hospitales donde la asistencia de los enfermos es precaria por carencia de recursos mínimos, la presencia de un millón de diabéticos en el país, tasa de mortalidad por enfermedades del corazón de 101 por 100.000 habitantes de los cuales 1.500 muertos por año corresponden a hipertensión arterial en mayores de 60 años y la reconocida capacidad del internista para resolver el 80% de los motivos de consulta más frecuentes, son elementos suficientes para que los diseñadores de políticas de salud del Estado se den cuenta de la extraordinaria ayuda que aportarían los médicos internistas en los tres (3) niveles de atención médica tanto en los aspectos preventivos como curativos.

Con la esperanza de un futuro promisor para la especialidad y para la salud del pueblo venezolano vamos a dar lo mejor de nuestro esfuerzo para alcanzarlo.

## ACTUALIZACION EN ENFERMEDADES HEPATICAS HEPATITIS VIRAL Y CANCER

Rito Prado Pérez\*

La Hepatitis Viral Aguda, es una infección sistémica que afecta predominantemente al hígado, dos de sus agentes etiológicos el virus B y el C (No A No B), y muy especialmente el primero han sido señalados como estructuralmente relacionados a la producción de Hepatitis Crónica, Cirrosis y Cáncer Hepático. Una revisión de lo alcanzado en la investigación del desarrollo del carcinoma hepatocelular como consecuencia de la acción de estos virus en los mecanismos de transformación carcinogénica del hepatocito es fundamental para conocer la magnitud de este problema.

Una asociación positiva entre cáncer hepático y positividad del antígeno de superficie HBsAs fue reportada por Sherlock y colaboradores en 1970<sup>(1)</sup> en 1978 Szmuness<sup>(2)</sup> y colaboradores señalan la prevalencia de la infección por Hepatitis B en el carcinoma Hepático en Chino-Americanos<sup>(3)</sup>. En 1982 Popper y colaboradores comunican la relación entre el Carcinoma Hepatocelular y la infección, con Hepatitis B<sup>(4)</sup>. En el mismo año Beasley publica las consideraciones epidemiológicas de este problema<sup>(5)</sup>. En 1983 Resnick y colaboradores señalan la aparición de carcinoma hepatocelular primario como consecuencia de Hepatitis Post-transfusión No A No B (Hepatitis C)<sup>(6)</sup>. Liaw y colaboradores en China, publican la detección temprana de carcinoma hepatocelular en pacientes con Hepatitis B<sup>(7)</sup>. Druk, Spiladis y Sherlock señalan la asociación entre Hepatitis B y Hepatocarcinoma en

Inglaterra<sup>(8)</sup>. Lifkowitz y Apfel Baum describen casos de displasia hepática y carcinoma hepatocelular en Hepatitis No A No B<sup>(9)</sup>.

La prevalencia de la Hepatitis B a pesar de las medidas de prevención y la aparición de la Hepatitis C, justifican una toma de decisiones severas de Salud Pública dada la elevada incidencia en especial de la Hepatitis B en Latinoamérica, incluida Venezuela entre las más afectadas.

### HEPATITIS B - VIROLOGIA

A partir de 1965, con el descubrimiento por Blumberg y colaboradores del antígeno Australiano, hoy antígeno de superficie (HBsAg) y su relación con la Hepatitis B, facilitó grandemente el estudio etiológico de esta infección. Tres tipos de partículas pueden ser vistas en Hepatitis B, esferas pequeñas de 42mm denominadas partículas de Dane<sup>(10)</sup>, ésta última es el virus completo y las 2 anteriores son proteína viral en exceso (HBsAg) o antígeno de superficie.

El Core de la partícula viral contiene DNA polimerasa, el DNA viral tiene un peso molecular de 1.8 - 2.3 x 106 y tienen una estructura de doble filamento circular. El Core contiene un antígeno (antígeno core) y otro antígeno, el "e" es una proteína de una subunidad de Core.

La tecnología del DNA recombinante ha permitido estudiar la clonación y secuencia del genoma DNA de doble filamento de VHB. El genoma contiene cuatro

---

\* Internista - Expresidente de la SVMIL.

---

formas mayores de lectura abierta de polipéptidos: el gen pre-s y s que codifica la DNA polimerasa, la cual dirige la replicación y reparación del DNA viral. Estos virus no llevan a cabo la replicación de ADN directa sino por transcripción reversa a partir de un ARN intermediario. El gen X que codifica una proteína que tiene participación activa en la transcripción de genes y en la regulación del crecimiento celular, y que pudiera jugar un papel importante en los mecanismos de VHB asociados a carcinogenesis, lo cual no está totalmente definido.

**Diagnóstico Serológico:** tras la infección por VHB, el primer marcador detectable en suero es el HBsAg, su presencia precede a las elevaciones de las aminotransferasas séricas detectables durante toda la fase icterica de la Hepatitis B, persiste hasta 6 semanas después de la infección y ha desaparecido a los 3 meses, persistencia de más de seis (6) meses significa un estado de portador.

Una vez que desaparece el HBsAg, el anticuerpo contra él aparece (Ant. Hbs) en el suero, aproximadamente tres (3) meses después de la infección y persiste; su presencia, señala recuperación e inmunidad, dándole la categoría de anticuerpo protector.

El antígeno del Core (HBsAg) no puede ser detectado en sangre, pero sí su anticuerpo (An. Hbc) altos títulos de IgM anti, HBC ha desaparecido del suero y es encontrado particularmente en los casos de Hepatitis fulminante. Persistencia de IgM anti-Hbc implica enfermedad crónica hepática, usualmente hepatitis activa crónica. Bajos títulos IgM Anti Hbc señalan Hepatitis B en el pasado remoto y altos títulos sin la presencia de Anti-Hbc indica persistencia de la infección viral.

El antígeno e (Hbe Ag) se relaciona con replicación viral e infección, es transitoria en el ataque agudo su persistencia por más de diez semanas, señala desarrollo de cronicidad.

Anti-Hbe es un marcador de baja infectividad, su presencia señala que el paciente ha tenido recuperación completa.

DNA Viral (HBVDNA) es el índice más sensitivo de replicación viral, puede ser obtenido por hibridación molecular; su realización de rutina podría reemplazar a los test para HBeAg<sup>(11-12)</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA DE LA HEPATITIS B

La enfermedad es transmitida parenteralmente o por contacto sexual. Los métodos epidemiológicos han probado la importancia de identificar infección por virus de Hepatitis B y su relación con el carcinoma hepatocelular y en evaluarla efectividad de la vacuna<sup>(13)</sup>. La infección por VHB representa un problema mayor de salud pública para Latinoamérica<sup>(14-15)</sup>. Recientes estimados de morbilidad de la región, señalan 140.000 casos de Hepatitis B Aguda por año, 2/3 de ellos en Suramérica solamente. Más aún, basados en los datos acumulados en Bancos de Sangre, el número total de portadores en Latinoamérica puede exceder de 6 millones incluyendo la Cuenca Amazónica, que comprende extensas áreas de Brasil y parte de Colombia, Venezuela y Perú, representando un verdadero reservorio de alta epidemividad. Datos acumulados de VHB en Latinoamérica sugiere que VHB es la causa de 25 a 67% de los casos de Hepatitis Crónica y también probablemente por 10% a 70% de los casos de carcinoma hepático<sup>(16-17)</sup>.

Existe un estimado de 300 millones de portadores de Hepatitis B en el mundo, porcentaje de portadores varía de 0.1 a 0.2 en Gran Bretaña, USA y Suecia, 3 a 5% en Grecia e Italia, 10 a 15% en Africa y 85% en aborígenes australianos<sup>(18)</sup>.

En zonas de alto porcentaje de infección, es probablemente adquirida de la madre del neonato, pero no por la vía de la vena umbilical, aparentemente más bien en el momento del parto o en el contacto íntimo postnatal, la antigenemia se desarrolla después de los dos (2) meses y tiende a persistir.

Otros grupos de alto riesgo de ser portadores son los homosexuales<sup>(19)</sup>, drogadictos e inyecciones parenterales, cirujanos y personal de hospitales<sup>(20)</sup>, pacientes politransfundidos, trasplantados, de hospitales mentales y de retardos<sup>(21)</sup>. Mundialmente el problema del portador de Hepatitis B se correlaciona con la frecuencia alta de cáncer hepático primario<sup>(5)</sup>. En China donde la mortalidad por cáncer hepático es de alrededor de un 17 por 10.000, el porcentaje de portadores de Hepatitis B es de 7,5 - 14 por cada 100.000. La incidencia de HBsAg positivo es mayor en los pacientes con carcinoma hepático comparado con una población control a aquellos con otros tumores. Un estudio prospectivo realizado en Taiwan mostró que personas

---

HBsAg positivas tenían 390 veces mayor posibilidad de desarrollar carcinoma hepático que HBsAg negativos<sup>(6)</sup>. Asimismo podemos decir que el riesgo de cáncer hepatocelular es mayor cuando el estado de portador es adquirido en una edad más temprana de la vida.

### **MECANISMOS DE TRANSFORMACION CARCINOGENETICA**

En el paciente Hepatitis B positivo, la integración de la partícula viral con el ADN del huésped puede ser el evento inicial y esto induce cambios en las células y en la expresión genética del VHB, debido o a desarreglos cromosómicos o a mutagénesis insertada<sup>(22)</sup>. La "iniciación" de los hepatocitos infectados podría entonces estar ligado a la regeneración celular como se ha demostrado en carcinogénesis experimental, células con secuencias integradas escapan del efecto citotóxico inmune e interacción con carcinógenos químicos y hormonas podía favorecer la proliferación clonal de esos hepatocitos.

Secuencias de transactivador VHB son encontrados con frecuencia en el ADN derivado de los tejidos del carcinoma hepatocelular en las líneas de células de hepatoma. Un análisis de 26 tejidos con contenido de VHB revelaron que 21 de ellos codificaron y fueron funcionalmente activos<sup>(23)</sup>.

Durante la infección, VHB se recombinan con el DNA hepatocelular en varias formas, esto puede dirigir a reacomodos de las secuencias celulares, como destrucciones, mutaciones o translocaciones y a la activación de genes de crecimiento regulante<sup>(24,25,26,27,28)</sup>. Finalmente VHB soporta la represión de los transactivadores Hbx o Hbs, los cuales usan las vías de ProteinKinasa C dependiente y reactivos intermediarios de oxígeno para la señal de trasducción celular. Los factores activados de transcripción que se unen específicamente a sus correspondientes motivos en los elementos regulatorios de los genes celulares, estimulan la represión de genes, los cuales inducen a mantener la inflamación y la proliferación y pueden por lo tanto manejar el hepatocito infectado hacia una transformación maligna.

### **HEPATITIS C Y SU RELACION CON HEPATOCARCINOMA (HC)**

El VHC es un virus ARN, la viremia es transitoria o

crónica. La infección aguda con VHC es clínicamente silente en aproximadamente 95% de los individuos contaminados, pero en aproximadamente 5% de los pacientes la infección VHC resulta en ictericia. El riesgo de insuficiencia hepática aguda fulminante en pacientes con Hepatitis C icterica es mínimo.

El virus de la Hepatitis C es el primero en ser descubierto por clonaje molecular sin el uso directo de métodos biológicos o biofísicos. Fue primeramente reconocido en 1974 como Hepatitis No A No B, como resultado de transfusiones sanguíneas<sup>(29)</sup>. Tomó luego 15 años identificar este virus exitosamente. La secuencia del primer clon identificado codificó un péptido de 55 aminoácidos que reaccionó con el antisuero de pacientes con Hepatitis No A No B, así la secuencia de un filamento positivo de ARN de alrededor de 10.000 nucleótidos fue denominado genoma<sup>(30)</sup>. La estructura de ARN y la poliproteína tenía propiedades similares al grupo conocido como flavovirus y pestivirus. Consistente en las conocidas funciones de la mayoría de las proteínas de los flavovirus, los tres terminales N de la proteína VHC, son probablemente estructurales (C, E1, E2/NS1) y las cuatro proteínas C terminales (NS2, NS3, NS4, NS5) que funcionan para la replicación viral.

La epidemiología de la Hepatitis, está íntimamente relacionada al porcentaje de pacientes que han sido transfundidos o dializados, adictos a drogas intravenosas y receptores de trasplantes. La transmisión sexual no es frecuente pero puede ocurrir.

En un Trabajo Especial de Investigación (TEI) realizado en el Hospital "Dr. Domingo Luciani", 1993, se encontró que de 87 pacientes estudiados receptores de sangre, de los cuales 46 eran de Hemodialisis, 16 Hematológicos, 17 de Medicina Interna, 4 de Gastro, 16 de Hematología y 4 de Oncología, se encontraron 39 pacientes positivos pertenecientes a los pacientes en Hemodialisis, politrasfundidos o ambos lo cual significó el 44.8% del total estudiado<sup>(31)</sup>.

Después de un período latente medido en décadas (alrededor de 30 años) la infección crónica por VHC puede progresar a Hepatocarcinoma<sup>(32)</sup>. La prevalencia acumulativa de HC en cirróticos está sobre 50%. Recientes estudios de varios países señalan una alta prevalencia de anticuerpos Anti-VHC que varía del 13 al 80% en pacientes con HC<sup>(33, 34, 35, 36)</sup>.

---

El mecanismo de hepatocarcinogenesis e infección crónica C, es desconocido, el genoma de HC no parece contener un oncogene y el virus no se integra con el genoma de huésped. La opinión más conveniente es que el desarrollo de cirrosis hepática puede jugar un rol fundamental en la transformación maligna de los hepatocitos.

Sin embargo, se tiende a especular que el VHC está directamente envuelto en el proceso y que puede incluir un mecanismo de transformación maligna novedoso.

## **ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**

### **HEPATITIS B**

Siendo la hepatitis viral la forma más común de enfermedad viral crónica en el mundo, enormes esfuerzos se han realizado para reducir su incidencia.

Como primera medida, debe realizarse y mantenerse una rutina de investigación de la población aparentemente sana y con especial atención las mujeres embarazadas, especialmente en poblaciones de países en vías de desarrollo. Como parte preliminar de una estrategia para controlar la infección por VHB<sup>(37, 38, 39, 40)</sup>.

Mientras que el estudio de la sangre y sus componentes forman partes de los programas nacionales de cada país para el control de VHB y hepatitis C, el mismo no es extensivo como se quisiera a los grupos de alto riesgo, personal de trabajadores de la salud y menos aún en la población general.

La realización de programas de vacunación es la estrategia más ampliamente asumida en los países latinoamericanos con prioridad de recién nacidos y niños en áreas hiperendémicas del extenso territorio amazónico<sup>(41)</sup>. Las vacunas disponibles tanto la plasmática como la obtenida como resultado de la tecnología del ADN recombinante, usando el antígeno de superficie expresado en células de levaduras, ésta es tan efectiva como la primera y de costo y riesgo menor<sup>(42, 43)</sup>. La protección a largo plazo depende de la respuesta de los anticuerpos, los cuales del 85 - 95 en sujetos jóvenes sanos.

En cuanto al tratamiento el uso de Interferon ha sido encontrado de utilidad en niños con Hepatitis Crónica B, eliminar la replicación del virus, con evidente mejoría en el daño hepático. Óptimas dosis de Interferon para el tratamiento de estos grupos será de 10 MU/2 de superficie corporal 3 veces a la semana por 6 meses. Con este esquema, sucede con los adultos donde tienen peor pronóstico aquellos positivos antígenos e, con un promedio de respuesta entre 10-36% siendo la dosis entre 6 a 18 MU 2 ó 3 veces por semana por 4-6 meses. Sin embargo, aquellos con antígeno e negativo logran una respuesta de alrededor del 50% con menos recaída.

Otras drogas antivirales han sido usadas solas o en combinación con Interferon Alfa, sin lograr resultados halagadores.

### **HEPATITIS C**

El uso de donantes voluntarios en lugar de donantes comerciales de sangre reduce la prevalencia, así como reducir el mínimo el uso de transfusiones de sangre. Si se descarta la sangre de aquellos pacientes con elevación de aminotransferasas mayor de 50 se reducirá en un 30% con una pérdida de donante del -1-3%, las causas usuales de clonación de aminotransferasa han sido el alcohol y la obesidad y sólo el 20% son presuntos portadores de Hepatitis C<sup>(44)</sup>. Las pruebas de marcadores séricos para Hepatitis C han ido mejorando el tiempo o ventana inmunológica de su aparición en el suero permitiendo detectar más fácilmente los portadores.

El tratamiento con Alfa Interferon recombinante ha sido usado en muchos países<sup>(45, 46)</sup>, la dosis recomendable es la de 3 MIU, 3 veces por semana por 6 meses, los porcentaje de respuestas varían entre 17-47% dependiendo de la edad, estado del hígado, la presencia y severidad de otras enfermedades asociadas; sin embargo, el porcentaje de respuesta sostenido es sólo 24%.

Sin duda, la realización de estrategias bien organizadas y definidas permitirán que estos dos virus, el B y C sean controlados al menos parcialmente y eso reduce las consecuencias de su producción de Cirrosis y Cáncer Hepático.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sherlock S, Fox F, Niazi SP et al. Chronic liver disease and primary liver cancer with hepatitis-associated (Australia) antigen in serum. *Lancet* 1970; I:1243.
2. Szmuness W, Stevens CE, Ikram H, et al. Prevalence of hepatitis B infection and hepatocellular carcinoma in Chinese-Americans, *J. Infect. Dis.* 1978; 162:345.
3. Popper H, Gerber MA, Thung SN. The relation of hepatocellular carcinoma to infection with hepatitis B and related viruses in man and animals. *Hepatology* 1982; 2:1S.
4. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma, epidemiologic considerations. *Hepatology* 1982; 2:215.
5. Resnick RH et al. Primary Hepatocellular Carcinoma following non-A-non-B hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1983; 28:908.
6. Liaw et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1986; 90:263.
7. Dunk AA, Spiliadis, Sherlock S, et al. Hepatocellular Carcinoma and the Hepatitis B virus; a Study of British patients, *Q.J. Med.* 1987; 62:109.
8. Lefkowitz JH, Apfelbaum TF. Liver cell dysplasia and Hepatocellular Carcinoma in non-A, non-B Hepatitis. *Arch. Path. Lab. Med.* 1987; III: 170.
9. Machado I, Monzón, Fernández R et al. Hepatitis B virus: A public health problem in Venezuela. *PAOH bulletin* 1985; 19:176.
10. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australian antigen-associated Hepatitis. *Lancet* 1970; y 695.
11. Lieberman et al. Detection of Hepatitis virus DNA directly in human serum by a simplified molecular hybridization test. *Hepatology* 1983; 3:285.
12. Scotto J. et al. Detection of hepatitis B virus DNA in serum by a single spot hybridization technique. *Hepatology* 1983; 3:279.
13. London WT, Blumberg BS. Comments on the role of epidemiology in the investigation of hepatitis B virus. *Epidemiologic reviews* 1985; 7:59.
14. Fay O.: Hepatitis B in Latin America: Epidemiological pattern and eradication strategy. *Vaccine* 8 (suppl):s100, 1980.
15. Hadler SC, Fay OH, Pinheiro F, et al. La hepatitis en las Américas, informe del grupo colaborador de la OPS, *Bol. of Sanit. Panam.* 1986; 100:330.
16. Hepatitis vírica en la región. *Bol of Sanit Panam.* 1986; 100:330.
17. Reports PAHO ad hoc Committee on viral hepatitis PAHO/WHO technical documents 1985-1990.
18. McMahon BJ et al. A comprehensive program to reduce the incidence of hepatitis B virus infections and its sequelae in Alaskan natives. *Lancet* 1987; II: 1134.
19. Schreeder MT, et al. Hepatitis B in homosexual men: prevalence of infection and factors related to transmission. *J. Infect dis.* 1982; 146:7;.
20. Rosenberg et al. Viral hepatitis; an occupational hazard to surgeons. *J. Am. Med. Assoc.* 1973; 223:395.
21. Krugman et al. Viral hepatitis B: studies on natural history and prevention reexamined *N Eng Med* 1979; 300:101.
22. Brechot C, Pourcel C, Louise A, et al. Presence of integrated hepatitis B virus DNA in cellular DNA of hepatocellular carcinoma. *Nature* 1980; 286:533.
23. Sluter et al. Integrated hepatitis B virus x and pre S/S sequences derived from human hepatomas encode functionally active transactivators. *Oncogene* 1994; 9:3335-44.
24. Dejean et. al. Hepatitis B integration into a sequence homologous in a hepatocellular carcinoma. 1986; 322:70-2.
25. De he H et al. A novel steroid. Thyroid hormone receptor related gene in human hepatocellular carcinoma. *Nature.* 1987; 330:667-70.
26. Wang et al. Hepatitis B integration in a cyclin gene A in hepatocellular carcinoma. *Nature.* 1990; 343:555-7.
27. Meyer et al. A chromosome 17:7 translocation is associated with a hepatitis virus DNA integration in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1992; 15:665-71.
28. Gerbes AL, Caselman WH, Point mutations of the P53 gene human hepatocellular carcinoma and aflatoxins. *Hepatology* 1993; 19:312-15.
29. Alter HJ, et al. The emerging pattern of posttransfusion hepatitis. *Am J. Med Sci.* 1975; 27:329-24.
30. Choo QI et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991; 88:2451-5.
31. Herrera C, León R. Incidencia y estudio clínico en la Hepatitis C, en un Hospital General en Pacientes Politransfundidos (TEI), para optar al grado de especialista en Medicina Interna UCV, 1993.
32. Gerber MA. Relation of Hepatitis C virus to Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 1993; 17(Suppl 3): S108-11.
33. Bruix, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; II: 1004-6.
34. Colombo M, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; II: 1006-8.
35. Hasan F, et al. Hepatitis C associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990; 12:589-91.
36. Saito H, et al. Hepatitis C virus is associated with the development of hepatocarcinoma. *Proc. Natl. Acad. USA,* 1990; 87:6547-9.
37. Torres J, Machado I. Special aspects of hepatitis B virus and delta virus infection in Latin America. *Infections Disease Clinics of North America.* March 1994; Vol 8, N° 1.
38. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis-Semin. *Liver Dis.* 1991;11:73.
39. Palmer-Beasley R. Hepatitis V immunizations strategies. *Document WHO/EPI/GEN.* 1988; 88-55:1.
40. Progress in control of viral hepatitis. *Bull WHO,* 1988; 66:443.
41. Wheelley, et al. Hepatitis B. Vaccine in the prevention of perinatally transmitted virus infection *J. Med. Virol.* 1990; 30:113.
42. Brown SE, et al. Antibody responses to recombinant and plasma derived hepatitis B vaccines. *Br. Med J.* 1984; 288:270.
43. Stevens CE, et al. Yeast recombinant hepatitis B vaccine. *JAMA* 1987; 257:2612.
44. Riedman LS, et al. Evaluation of blood donors with elevated alanine amino transferase levels. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107:137.
45. Di Bisceglie AM, et al. Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321:1506-10.
46. Davis, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321:1501-6.

## CONTROVERSIAS SOBRE LA SEGURIDAD DE LA NIFEDIPINA

*Pedro Monsalve\*, Nelson Simonovis\*\**

Los médicos a nivel mundial y la opinión pública han sido sorprendidos respectivamente por la aparición de una serie de publicaciones en la literatura médica y por informes de prensa y televisión donde se plantean interrogantes sobre la seguridad de drogas de amplia utilización en la práctica cotidiana como la nifedipina.

El 23 de junio de 1995, en la Conferencia Mundial sobre Control de la Hipertensión realizada en Ottawa, Furberg planteó "que aunque los antagonistas de calcio son excelentes para disminuir la presión arterial, no existía documentación de que estos agentes redujesen el riesgo de las principales complicaciones cardiovasculares de la hipertensión como ACV y ataques cardíacos". El 11 de noviembre de 1989 se publicó en el *British Medical Journal*<sup>(1)</sup> un metanálisis donde se evaluó el efecto de los bloqueantes de canales de calcio en el infarto agudo de miocardio y en la angina inestable concluyéndose que dichas drogas no reducen el riesgo de infarto inicial o recurrente no tampoco reducen la mortalidad cuando se administran rutinariamente a pacientes con dichas patologías. Ya para entonces las casas farmacéuticas fabricantes de dichas drogas advertían a los usuarios que los antagonistas de calcio no debían utilizarse en las fases agudas del infarto de miocardio. Más recientemente Furberg y Psaty publicaron un metanálisis titulado: "Nifedipina, incremento de la mortalidad en pacientes con cardiopatía coronaria relacionada a la dosis"<sup>(2)</sup>. En dicho artículo los autores conclu-

yen que en pacientes con enfermedad coronaria, el uso de nifedipina de acción corta en dosis moderadas a altas causaría un incremento en la mortalidad total y que no existe documentación adecuada de seguridad del uso de estas drogas a largo plazo. En el mismo artículo se hacen inferencias a los organismos controladores como FDA para que se considerase si las dosis moderadas a altas deberían excluirse de las indicaciones aceptadas hasta que se demostrase que son efectivas y seguras. También plantean que estos efectos podrían extrapolarse a otras dihidropiridinas y otros bloqueantes de canales de calcio así como también cuando se prescriben para otras patologías diferentes a la cardiopatía isquémica como la hipertensión.

Estas informaciones sobre un posible incremento de mortalidad asociada al uso de nifedipina y otros calcio antagonistas han causado profunda preocupación tanto en la comunidad médica, como entre pacientes en tratamientos con dichos fármacos, ya que se trata de drogas que están entre las más frecuentemente utilizadas en diversas patologías médicas como angina vasoespástica, angina estable crónica, angina inestable, fenómeno de Raynaud y en hipertensión arterial sistémica, donde numerosos estudios han demostrado su efectividad<sup>(3)</sup>.

Por esta razón hemos decidido hacer una revisión crítica e imparcial del mencionado artículo, así como de otros artículos relacionados con el tema, a fin de poder asumir una actitud responsable y ética ante nuestros pacientes quienes son el interés primario de nuestra vida profesional y plantearemos tanto el punto de vista del Internista especializado en hipertensión arterial como el de Internista epidemiólogo clínico.

Al menos dos formas de metanálisis existen: 1) Meta-

\* Profesor Asistente. Cátedra de Clínica Médica "B" Dpto. de Medicina. Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela.

\*\* Jefe de la Cátedra de Clínica Médica "A". Dpto. de Medicina Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela.



---

nálisis metodológico: estudio mediante el cual se evalúan críticamente la validez de los estudios de investigación básicamente a través de los sesgos cometidos en los mismos; y, 2) Metanálisis con énfasis en el poder estadístico de los datos de diferentes estudios analizados, descuidando los sesgos cometidos en los mismos. El artículo de Furberg y Psaty puede enmarcarse en esta segunda forma. Sus afirmaciones están basadas en la tabla de mortalidad donde se resume los resultados de los ensayos clínicos con nifedipina en pacientes con infarto de miocardio y angina inestable y en una curva de dosis respuesta del uso de nifedipina en mgrs y su relación con el incremento de la mortalidad expresada en una razón de riesgo. En dicha tabla el autor resume el número de pacientes y el número de controles utilizados en cada ensayo clínico controlado, agrupados según la dosis de nifedipina recibida y con ello pretende evidenciar que a través de un coeficiente de heterogeneidad significativo para un valor determinado por el autor, los ensayos clínicos evaluados son comparables, salvando así, la crítica de la no comparabilidad de los mismos. Aun admitiendo la veracidad de esta afirmación, la razón de riesgo (Risk Ratio) expresados en forma puntual y de intervalos con 95% de confianza, no validan científicamente esta afirmación, pues si bien es cierto que la razón de riesgo puntualmente excede el valor de 1 en todos los estudios, los límites de confianza, que para nosotros los clínicos, expresarían la verdadera fortaleza de la asociación entre la variable nifedipina y el aumento de la mortalidad, contradice la afirmación anterior, puesto que en todos los trabajos citados por el autor a excepción de aquellos en los que se utilizó una dosis superior a 80 mgs/día y en el análisis de los subtotales, todos los intervalos de confianza están por debajo y por encima de 1 lo cual clínicamente significa que el uso de la nifedipina comparada con el placebo en unos casos tiene un efecto protector y en otros casos tiene un efecto deletéreo, y estadísticamente que los datos son inestables y la significancia no queda demostrada. Por otra parte al analizar el intervalo de confianza del grupo de trabajo donde fue utilizada una dosis de 80 mgs/día demuestra que un intervalo que oscila entre 1.36 y 5.90 es demasiado amplio en comparación con los intervalos de confianza de los estudios precedentes implicando una mayor incertidumbre en la credibilidad del hecho y que en estos trabajos, valores extremos en los resultados están ocasionando sesgo que pueden invalidar la veracidad científica de los mismos. Cuando esto sucede, un buen investigador debe profundizar en la razón que motiva estos hallazgos inusuales lo cual fue omitido por Furberg.

Esto explica porque Opie<sup>(4)</sup> en su nota editorial "Nifedipina y Mortalidad, graves defectos en el dossier", en el reanálisis del estudio de Furberg y Psaty demuestra claramente en una tabla que en ningún caso, excepto en los subtotales, estuvieron comprendidos entre 1 y mayor de 1; y a diferencia de las cifras de Furberg, en la tabla de Opie sus intervalos de confianza son muchos más estrechos, demostrando así una mayor confiabilidad de su análisis.

Finalmente, en la curva de dosis respuesta donde Furberg señala el aumento de riesgo de mortalidad dependiendo de la dosis de nifedipina aunque, estadísticamente incuestionable, resulta clínicamente irreal, puesto que un verdadero aumento de riesgo de mortalidad acontece sólo con dosis que habitualmente no usamos en la práctica clínica cotidiana (dosis superiores a los 80 mgs/día). Quizás por las razones antes expuestas, Furberg dedica mayor cantidad de páginas a explicaciones fisiopatológicas que justifiquen la asociación entre nifedipina e incremento de mortalidad coronaria, puesto que de su artículo no se desprenden evidencias científicamente sólidas que confirmen sus supuestas conclusiones.

Concluido este análisis bioestadístico con correlación clínica del trabajo de Furberg, seguidamente pasaremos a analizar los elementos de sesgo clínico-farmacológicos, no considerados por Furberg, lo que estaba necesariamente obligado a realizar para poder validar las conclusiones de los artículos en los cuales basa su metanálisis.

El infarto agudo de miocardio no es una indicación aceptada para nifedipina y por el contrario, hoy día es una contraindicación para el uso de dicho fármaco. Trabajos experimentales que datan desde 1979 como el de Selwyn et al<sup>(5)</sup> demostraron experimentalmente que el peligro de la hipotensión inducida por nifedipina es que aumenta el daño isquémico miocárdico y el tamaño del infarto y que dicho efecto es dosis dependiente.

En 1984 Muller et al<sup>(6)</sup> demostraron que la nifedipina no reducía el tamaño del infarto y no impide la necrosis en los pacientes con amenazas de infarto. Esta y otras publicaciones similares determinaron que el infarto agudo de miocardio no fuera una indicación para nifedipina, por lo que desde entonces y hasta la fecha no se emplea dicho fármaco en pacientes con esa entidad. Este sería el primer sesgo que encontramos en el metanálisis en cuestión: se está evaluando el uso de nifedipina en una condición clínica para la cual su indicación no está aprobada, antes bien, está contraindicada.

Por otra parte los autores del metanálisis no explican en una forma clara cuáles fueron los métodos utilizados para determinar qué artículos incluir en la revisión, no pudiéndose excluir que la selección y evaluación de los artículos primarios estuviesen libres de sesgo intereses particulares de los autores.

Los metanálisis son más útiles si la población evaluada es homogénea. La muestra de pacientes analizada no parece homogénea ya que en 12 de los estudios se evaluó la droga en pacientes con infarto agudo de miocardio, en 3 estudios los pacientes tenían angina inestable y en un estudio eran pacientes con angina estable de los cuales una tercer parte tenían antecedentes de haber sufrido infarto de miocardio. Por lo tanto el metanálisis no estudió una población general de pacientes con enfermedad coronaria sino un grupo heterogéneo de pacientes con diversos síndromes coronarios agudos, con diversidad de factores de riesgo y por supuesto condición clínica implicando grupos pronósticos diferentes. El hallazgo de que dosis altas de nifedipina fueron deletéreas en pacientes con infarto agudo de miocardio y angina inestable, pudiera no ser aplicable a pacientes con angina estable y angina de Prinzmetal.

Otro sesgo resulta del hecho que no todos los grupos controles recibieron el mismo tipo de medicación. En algunos estudios el grupo control recibió placebo, pero en otros recibieron Beta-bloqueantes lo que representa una co-intervención con efectos indudables sobre la patología de base, complicándose así la interpretación del metanálisis.

En 11 de los estudios, la nifedipina se administró en forma de cápsulas de acción rápida y en 5 no había información sobre la formulación administrada. Es bien sabido que las diversas formulaciones farmacéuticas tienen farmacocinética y farmacodinamia diferente y en consecuencia pueden tener diversos efectos clínicos.

También el momento en que se analiza la evolución de los pacientes en relación con la del infarto produjo sesgo en los resultados. Conclusiones fundamentales de los autores del metanálisis reposan en los resultados del estudio de Muller, et al. En dicho estudio se observó que la mortalidad a los 14 días fue mayor en el grupo que recibió nifedipina que en el grupo que recibió placebo (7.5% vs 2.3%) lo que resultó estadísticamente significativo. Sin embargo, la mortalidad a los 6 meses no mostró diferencia significativa entre el grupo nifedipina y placebo (10.8% - 9% en el grupo nifedipina vs 11.4% en el grupo control). Los autores sólo reportan el resultado de Muller a los 14 días y no reportan el resul-

tado a los 6 meses; permitiéndole tal ajuste en el momento de evaluar los resultados, sustentar su punto de vista particulares.

Finalmente otro elemento a tomar en cuenta es que el aumento de mortalidad sólo se observó en los pacientes que recibieron más de 80 mgs diarios de nifedipina siendo esta dosis excepcionalmente utilizada en la práctica clínica y mucho menos en pacientes con infarto agudo de miocardio, pero, al mismo tiempo resulta contradictorio que con dosis superiores a 100 mgs diarios el riesgo se reduce (de 2.83 con 80 mgs a 2.22 con más de 100 mgs) y esta paradoja no llamó la atención de los autores.

El análisis del diseño de los ensayos clínicos controlados en los cuales se basaron Furberg y Psaty para su metanálisis y el análisis de los intervalos de confianza con sus respectivas implicaciones clínicas no sustentan la validez de sus afirmaciones en relación al incremento de mortalidad atribuible al uso de nifedipina en pacientes con cardiopatía isquémica. Ha sido nuestro más profundo interés científico, ético y humanístico, alertar a nuestra comunidad médica a mantener en todo momento amplitud de pensamiento y espíritu crítico ante artículos como el de Furberg puesto que sus conclusiones, a nuestro juicio infundadas, implicaría importantes cambios en nuestra práctica médica en la toma de decisiones terapéuticas para el cuidado de nuestros pacientes. Los planteamientos de los autores nos parecen útiles para que los investigadores diseñen estudios prospectivos que aclaren dudas acerca del beneficio terapéutico y la seguridad de los calcio antagonistas, pero no para que los médicos clínicos dejen de utilizar los calcio antagonistas para las indicaciones hoy día aceptadas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Held, PH, Yusuf S, Furberg CG. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *British Medical Journal* 1989; 299:1187-1195.
2. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine -dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326-1331.
3. Ferlinz J. Nifedipine in myocardial ischemia, systemic hypertension, and other cardiovascular disorders. *Ann Intern Med.* 1986; 105:914-923.
4. Opie LH, Messerli FH. Nifedipine and mortality. *Graves Defects in the Dossier.* *Circulation* 1995; 92:1068-1073.
5. Selwyn AP, Welman E, Fox K, et al. The effects of nifedipine on acute experimental myocardial ischemia and infarction in dogs. *Circulation Research* 1979; 44:16-23.
6. Muller J, Morrison J, Stone PH, et al. Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation* 1984; 69:740-747.

## EL INTERNISTA DE PROVINCIA

*Jesús R. Salazar Cordero\**

Cuando hablamos de un internista, centrando la atención sobre el significado de la palabra y la actuación entre los humanos del individuo en referencia, sentimos inquietud por no poder abarcar enteramente la condición semántica apropiada.

Se dice con frecuencia que el internista es el médico que ejerce una medicina integral, pero el término es tan extenso que nos parece mirar una panorámica con límites difuminados en un horizonte incierto.

Siendo acuciosos, nos percatamos de una realidad sorprendente: el individuo que trabaja como internista es diferente según la cronología, su espacio geográfico, su ámbito cultural, su manera de ser, sus relaciones sociales, económicas, políticas, su preparación intelectual, sus aptitudes y actitudes docentes, y la característica de la población que ha de atender. Visualizamos entonces a un ser, a quien se le pide mucho y que como humano tiene sus limitaciones.

Dada esta circunstancia apreciamos cómo médicos inteligentes y de excelente formación, cuando piensan dedicarse a la especialidad madre, dudan, y adoptan posteriormente actitudes neuróticas cuando se les menciona la posibilidad de dedicarse a ella. Otros, aún siendo internistas, se esconden en el rincón profundo y fértil de una especialidad restringida. Es que la inmensidad produce temor, es que la responsabilidad excesiva nos hace sentir incapaces, es que la cobertura sobre una población con morbilidad muy compleja nos coloca en posición conflictiva.

Estamos pintando la especialidad, y el individuo que la ejerce. Nos damos cuenta inmediatamente de la posibilidad que tiene esa persona de variar acorde con los factores enumerados. Así es la Medicina Interna, variable y sorpresiva, extensa y conflictiva, enorme para nuestras mentes limitadas. Debemos adoptar para con ella una humildad seráfica y actuar siempre con la modestia del hombre que aspira su superación permanente.

No es lo mismo el Internista ubicado en los salones de los grandes hospitales en capitales importantes, —ya sabemos de la excesiva y torpe y malintencionada centralización de nuestro país— con todos los recursos habido y por haber, con ductores bien preparados científicamente, con una cibernética facilitadora en la tarea de acopio de datos, que el Internista involucrado desde hace muchos años en la provincia de nuestra hermosa pero problemática república para combatir los mil flagelos, para enfrentar la ignorancia, para sembrar patria.

Hago memoria de las palabras de mi maestro Henrique Benaim Pinto, cuando me disponía a viajar hacia Barcelona: *"Recuerde que Ud. es un paracaidista que ha de caer sobre territorio inexplorado y quizás peligroso..."*. El mismo me visitó posteriormente cada dos o tres meses a fin de apreciar como iba adelantando mi labor.

El y un grupo de maestros internistas madurados, las más de las veces en los aires fríos de Europa, concibieron la idea de formar un grupo de hombres que llevara a la provincia lo que ya Caracas tenía, y fueron sabios y profetas, porque la medicina interiorana mejoró notablemente con ese aporte expandido por los distintos caminos de la patria.

Ahora, desde mi balcón etario observo como los colegas

---

\* Internista. Jefe de Servicio, Hospital Luis Razetti, Barcelona, Edo. Anzoátegui.

— Discurso pronunciado durante las Jornadas Inter capitulares de Oriente, Pto. La Cruz, Nov. 1995.

---

que han trabajado progresivamente dentro de la especialidad y en la provincia, van cambiando con el devenir histórico y socio-político de la zona. He notado como los zapatos se les hacen más lustrosos y la corbata les va creciendo...

***...Y mirando hacia atrás, me veo a mi mismo...***

Hace 34 años, si mal no recuerdo, después de recorrer una carretera de tierra, larga y peligrosa, llegó a Barcelona un joven Internista que en el camino tenía muchas ilusiones agradables y a su término percibió la pobreza de los ranchos, el atraso del sistema sanitario de la ciudad, el caminar pausado de sus viejitos ante el calor agobiante, para luego desplazarse por la pequeña avenida llamada "5 de Julio" donde pululaban los pequeños comerciantes de baratijas, los ventorrillos, los perros y los gatos que eran más de cuatro... Por esa misma ruta llegó al Hospital Luis Razetti (viejo) atravesando un pórtico, donde la pobreza dormía su letargo de centurias, para arribar a un patio central inundado de luz, una perla dentro de la ostra oscura. Más allá, el despacho del Director, para ese entonces el Dr. Luis Bello Valera.

Dentro de esas venerables ruinas que ahora no existen, dada la acción depredadora del hombre y de la historia política local, había voluntad de servicio, había un cúmulo de hombres valiosos que hacían todo lo posible, lo que se debía y lo que no se debía. Iban ellos, y a mi me consta, más allá del deber.

Yo mismo, en la inquietud de los años mozos, les criticaba, pero una vez madurada mi conciencia crítica reconocí que sin ellos la historia hubiese quedado trunca y pudiera haber perecido la raíz del proceso que estamos viviendo.

En sus primeros días de labor se dio cuenta de la organización del Hospital, de las técnicas empleadas en cada Servicio e inició su trabajo como Internista de Provincia, construyendo, como lo han hecho otros especialistas similares del interior del país, el devenir histórico científico de la región. Se forjó conciencia sobre la necesidad de un Internista muy peculiar, con la atención puesta en práctica de las inmensas penurias que le circundaban, con la puesta en práctica de una urdimbre de procedimientos científicos que sustituyeran a los existentes, siempre de acuerdo con las posibilidades y con los insumos que se debían pedir, y exigir, y suplicar continuamente para que los jerarcas de la capital se dieran cuenta de nuestra existencia.

En poco tiempo se vieron los resultados, se organizaron

las reuniones clínicas y después, con la llegada del patólogo, las anatomoclínicas. Y, —retornando a la primera persona—, hicimos cuanto pudimos con técnicas que no parecían estar al alcance de nosotros, pero más pudo la voluntad que la inexperiencia y siempre fuimos saliendo adelante.

Se cumplió el proceso progresivamente ascendente y hoy, a treinta y tres años de iniciado, podemos decir que hemos avanzado bastante porque ya los problemas y los hombres de hoy tienen la corbata larga y los zapatos relucientes.

***Pero, como síntesis de lo expuesto, puedo decir que el Internista, hombre que ejerce la Medicina Interna, lucha siempre con una labor multiforme que depende en gran parte de la evolución socio cultural e histórica de la región donde le toca realizar sus esfuerzos.***

Es un hombre que debe ser **líder** porque la estructura ideológica de su especialidad se lo exige, para mejorar cuanto se debe mejorar pero con dialéctica clara sobre los propósitos perseguidos. Sin tomar la cómoda posición de dedicarse únicamente a leer revistas científicas para estar al día (cuestión poco menos que imposible) con la materia teórica que debe sustentar su acción, sino, enfrentar los diferentes devenires que le aguardan, en la sociedad, en la política, en el aspecto germinal.

***Porque la provincia debe construirse y reconstruirse en cuanto las circunstancias cronológicas así lo exijan. El hombre es el creador del tiempo y cabalga al filo de la navaja sobre sus diferentes expectativas.***

Es necesario que **participe en las actividades gremiales** a fin de que los internistas que ingresen a la región tengan las condiciones apropiadas para ejercer dentro de un marco ético y actúen en un entorno adecuado donde se le defiendan sus prerrogativas como parte integrante del conglomerado médico

Que se defienda la clasificación de la especialidad, acorde con las normas establecidas al respecto a fin de no ser confundida como siempre lo ha sido con otras ramas del saber y se le guarde el respeto debido como especialidad madre.

Que la población conozca su esencia y la idoneidad del hombre que la representa.

---

Debe ser **líder** en la sociedad, guardando una densidad específica que permita su trascendencia sobre el público. Su voz debe ser oída con admiración.

Ahora recuerdo a mi inolvidable amigo y maestro Francisco Herrera Luque, quien me llamó una vez por teléfono para comunicarme que una paciente que vivía en Barcelona, y que en ese momento estaba en su consulta, no me conocía. Era insólito como el único Internista, para ese entonces, no se hubiese hecho sentir en la zona.

**Hombre público**, para que sus opiniones sean oídas por el mayor número de personas posible y tomado en cuenta en las horas importantes del Estado donde resida.

**Humanista**, a fin de ser respetado por los hombres de las distintas ramas del saber.

¡Qué frustrado se debe sentir un paciente ilustrado cuando se enfrenta a un técnico, ignorante en todo lo demás, a la hora de depositar en él su confianza y hasta su vida!

**Filósofo**, para emitir opiniones sobre la vida y la muerte, con dialéctica clara y convincente para sembrar conciencia. Actualizo unas frases de Herrera Luque: *“La medicina en la fragua de una humanidad que despierta entre ruinas, debe ejercer una acción hegemónica, haciendo prevalecer la importancia del hombre sobre los objetos, a diferencia de cuanto vemos en la actualidad dentro de una férrea sociedad de consumo”*. Continuaba Herrera Luque: *...El estar sano o enfermo, el ser dichoso o el dejar de serlo, es la meta primordial, no sólo de médicos sino de los que con él se proponen hacer un mundo diferente. “El hombre debe ser el alfa y omega de todo lo existente”*.

¿Es que no nos hemos encontrado ante un hombre con una angustia existencial? Entonces nos sentimos muy pequeños e incapaces de enfrentar el dolor moral coincidente si no sabemos explorar esos ámbitos que oscilan entre lo visceral y lo divino.

**Sanitarista**, para prevenir los males que aquejan al ser humano y sobre todo, las modificaciones ambientales que puedan afectarlo. Desgraciadamente las fuerzas tecno-políticas del entorno imponen por la vía del poder las pautas para modificar los factores ecológicos y vemos con sorpresa cómo se destruyen las lagunas con sus cargas de peces de infinitas variedades, y la policromía caleidoscópica de sus aves acuáticas, cómo las viviendas campesinas, en uno de los estados más extensos del país tienen dimensiones tan exiguas que

son ejemplos de hacinamiento, “si quien las habita suspira, se empañan las córneas del vecino”, y así trastornan los modos de vivir determinando con sus influencias nocivas reacciones neuróticas y contra-productantes.

Pensemos en los habitantes con bajas condiciones económicas que viven deshidratados crónicamente o por lo menos en sobrecarga biológica provocada por mecanismos forzados de adaptación, dada la constricción del espacio en sus habitaciones y el gran calor ambiental.

Nuestros hombres están acostumbrados a los espacios abiertos, son consumidores permanentes de horizontes. Esas pequeñas casas construidas por los organismos oficiales son generadores de angustia constrictiva.

Porque para muchos no es el hombre lo más importante, es el negocio, es el dinero, es el deshonor.

Una vez traspuesto el frontispicio del Hospital el Internista debe **saber gerenciar**, por cuanto su connotación histórica y acervo científico le llevan a las posiciones de jefaturas, **desde donde debe ejercer y hacer cumplir el ejercicio de una medicina integral, orientar adecuadamente a su grupo sobre los derroteros a seguir, sembrando conciencia escrolástica a fin de formar un cuerpo de doctrina laboral y científico que acumule los conocimientos leídos y aquellos que mediante la experiencia obtenida le den un sello propio al conjunto que lideriza**.

**Así se logra la objetivación y concreción de lo aprendido y de lo ya vivido, puesto en práctica mediante una crítica severa pero con matices de originalidad**.

No podemos aceptar con resignación la influencia fraccionalista de una totalidad que no admite sumas sectoriales para aprehenderla en su esencia, pues el hombre constituye indefectiblemente un conjunto indivisible. Lo contrario es conducirlo a la confusión, con el peligro evidente de ser en la naturaleza un objeto más.

Debe ser **maestro**, porque la docencia es su norte. En efecto, los hospitales son instituciones que, además de atender al hombre enfermo, deben conservar las presentes generaciones médicas y paramédicas formando, las subsiguientes para un futuro mediano e inmediato.

En efecto, la docencia es un tipo muy especial de comunicación mediante el cual un emisor de mensajes impacta la mente de los receptores. Así se transmiten los conocimientos de la humanidad a través de los tiem-

---

pos. Dada esta circunstancia, la idea se hace inmortal.

***Enseñar  
es hablar con todos  
sin excepciones degradantes.***

***Es  
servir  
con buena intención  
sobre la palma de la mano.***

***Es  
cobrar inmortalidad  
al precio del infinito.***

***Es tender lazos que unen.***

En los hospitales no puede faltar la docencia o dejaría de ser el Hospital en su concepción más pura y humanitaria.

**Formar a los médicos noveles es para el Internista un reto.**

Hemos vivido nosotros con perplejidad la rápida evolución de un médico recién graduado, cuando en pocos meses mejoran su praxis, su formación científica y construyen para sí una conciencia moral adecuada a la digna profesión que representan.

Mientras paso revista a mis pacientes en el Hospital donde laboro, observo a muchos pacientes de piel bronceada, pequeños de estatura, pómulos salientes, cabello liso, pelo escaso, ojos rasgados, signos todos que me sugieren la presencia aborigen, entonces me inquieta la sensación de soledad, la mirada que nunca se cruza con la de nosotros, la actitud de evasión a la realidad. Parece como si pensarán en un pasado lejano y esta situación me trae a la conciencia la historia de nuestros indios:

Toronoima, el primer caudillo de Oriente y del Nuevo Mundo, después de vencer a los españoles en Guanta, Aldea de Maracapana, invadir por mar y con sus piraguas a la Isla de Cubagua, cayó mediante el engaño en manos de Gonzalo de Ocampo y fue empalado y exhibido en el mástil de un navío a la vista de todos los aborígenes de la costa, una manera especial de crucifixión que habían reservado para nuestros indígenas. Su muerte desencadenó una guerra de ciento sesenta años desde la costa oriental hasta el Orinoco, cuando terminó la resistencia con la tenaz persecución hecha por los frailes.

Ese episodio y muchísimos otros ubicaron al indio frente a los demás con un telón de desconfianza, de agresividad y en muchos casos de miedo, sentimientos que

despertaron, no hay duda, el odio del indio. Y para comprenderlo es necesario saber su historia, transponers al pasado y darle la mano del presente.

Es otro reto del Internista provinciano cuando se encuentra delante del hombre raíz de nuestra progenie.

Los sufrimientos del aborigen son tan hondos y sumergidos en lo ancestral que obligan a escudriñar el interior de la humanidad. No debemos olvidar el alto porcentaje de población aborigen que vive en nuestro estado y el elevado índice de apellidos indígenas existentes identificando un hombre de la etnia en estado de pureza o un mestizaje recientemente adquirido.

**El Internista de provincia debe conocer la historia.**

Es evidente que las regiones interioranas requieren una Medicina Antropológica que establezca relación médico paciente y no médico-máquina-paciente. La máquina debe ser un auxiliar útil pero no una manera de desnaturalizar y convertir el hombre enfermo en objeto y al médico en simple técnico, muy cargado de dinero pero de poca trascendencia.

**Ahora nos detendremos a reflexionar un poco:  
¿Es posible esa labor para un hombre?**

Cuando un médico de las especialidades dedicadas a campos restringidos está en período de formación se siente seguro de la labor a realizar, porque tiene límites específicos, siendo su labor buena y confiable en cualquier parte y en cualquier época porque con sus conocimientos, al día, siempre se desempeñarán dentro de un marco reducido, factible de dominar que, si bien, cambiante y progresivo tendrá una ruta bien trazada. El Internista, en cambio, no tiene donde ni cuando, siendo su labor en extensión cuanto su dinámica cerebral pueda soportar, acorde con las circunstancias planteadas, con la profundidad de sus conocimientos y con la vía impuesta por la razón. Percatándose de lo factible de realizar a fin de pedir ayuda, por demás frecuente, a quienes disponen de los conocimientos y técnicas adecuados para secundarle.

En el área del conocimiento recibe los mensajes de cada una de las disciplinas médicas, que debe ordenar y jerarquizar adecuadamente para utilizarlos dentro de una praxis coherente que no le lleve a la confusión.

Privará entonces su conciencia ética para calcular extensión y profundidad sin perder la continuidad necesaria con las diferentes especialidades.

---

Pero la cronología y la historia, cuando actúa como “avanzado” en territorios de baja densidad poblacional, determinarán su aventura por caminos inexplorados cuando se trata de defender la vida de un hombre que le necesita urgentemente. Y en esos eriales hemos transitado casi todos nosotros.

Recuerdo haber realizado investigación de campo dentro de un bote, dirigiéndonos hacia playas lejanas, investigación clínica con el auxilio de las historias patográficas y de la presencia del hombre enfermo y reflexión filosófica cuando se me han planteado instancias relacionadas con la verdad y su antonimia, con la vida y la muerte.

Para cerrar la máquina del tiempo, recuerdo haber visto la evolución ontogénica de muchos colegas que han pasado por nuestros servicios de Medicina, la transformación gremial del Colegio de Medicina y la lenta pero progresiva evolución de la conciencia sanitaria, social y política de nuestra población, por ello mientras caminaba dejé la corbata a un lado y mis zapatos gastados perdieron el brillo.

***La Medicina Interna y su cuerpo de doctrina, para ser plásticos y concretar un concepto abstracto, parecen un gran “soma ameboide” que crece volumétricamente en cuanto las partes que le constituyen se desarrollan, guardando una unidad funcional e indivisible, con pseudópodos que se elongan para ocupar todos los espacios que puedan quedar vacíos, sufriendo y soportando las modificaciones que le impone el medio ambiente a fin de preservar su integridad.***

**En una ocasión me preguntaron: ¿Cómo ve el médico de la capital de la República a los Internistas de Provincia?**

Después de guardar el tiempo necesario para la meditación, dije: ...como a unos compañeros de estudios o de trabajo que un día se fueron a buscar aventuras y cual monjes dispuestos a fundar asentamientos, se dedicaron a sembrar doctrinas, regalar abalorios y convertir personas hacia una cultura médico-sanitaria. Allí, en intenso sincretismo cultural influenciaron y fueron influenciados por los hombres y por el medio ambiente.

Como producto de toda esa transformación somos observados con mirada oblicua, a fin de ayudarnos en cuanto sea posible o de recriminar nuestros errores. Pero todo depende del observador. Humildemente pido que

nos vean como un médico que se internó en la provincia para trabajar duro y llegar a poseer las cualidades del hombre que he reseñado con anterioridad.

Todo este problema obedece a la **Otredad**. Porque los factores arriba reseñados han modificado la personalidad médica de nosotros y nos han configurado de manera diferente, con un rol de vida disímil al que tendríamos de estar en la capital de la República, con valores extraños para nuestros colegas del centro, y creo que con tantas facetas no coincidentes somos vistos por ellos como “otros”. Pero ese ser distinto es lo que hace a la vida interesante y marca las cualidades inherentes a cada grupo.

Lo importante es la tolerancia mutua y el respeto que siempre nos hemos tenido, especialmente dentro del universo de la Medicina Interna, donde, a pesar de las diferencias cualitativas reseñadas tenemos muchas cosas que compartir y mucho futuro por construir. Creo firmemente en que esas variantes aludidas siempre existirán en las diferentes áreas geográficas y serán motivo de intercambio entre hermanos de especialidad, eso sí, manteniendo la mirada horizontal...

***Luego me interrogaron acerca de cómo ven al Internista los hombres de las diversas ramas de las especialidades médicas e hice para contestar esa pregunta una pequeña encuesta en un universo aceptable.*** Dentro de los hospitales nos ven como coordinadores, docentes, eje de la atención médica a nivel de la hospitalización y en general, desearían que fuésemos líderes asistenciales. En algunos hospitales se ha cumplido esta premisa y el Internista es aceptado con esas funciones por demás dignas de sentirse orgulloso.

En las clínicas en cambio, siendo un producto de la urdimbre capitalista, cada especialidad en ejercicio tiene un sello personal y las relaciones del especialista con el Internista variarán con tan crecido número de factores que hace impredecible cualquier conclusión al respecto. En un centro privado resulta muy difícil que se cumplan aquellas palabras el Maestro Enrique Benaím Pinto: ***En el ejercicio de una medicina ideal, ningún paciente debería dejar de ser visto por un Internista.*** Pienso que en los hospitales esa aseveración puede ser una realidad. En el nuestro, estamos cercanos, muy cercanos a ese objetivo.

Ahora traigamos a la pantalla de la conciencia el entorno geográfico que, en esta región oriental, puede influir sobre el Internista que ha tenido la suerte de ejercer su

---

especialidad en la provincia: Desde Paria hasta la desembocadura del Unare la tierra, ansiosa de mar, anida en su epidermis depósitos de sal que configuran las famosas salinas y de cuando en cuando hay bosques que acercándose a las playas vienen a lavar el pie de los árboles en la fresca esmeralda del mar de los caribes. Los ríos Manzanares, Neveri o Guatapanare, Clarines, Unare y otros traen al Océano su mensaje aluvional. La luz del sol es tan intensa que reverbera en la salina y en la arena produciendo vibraciones en la atmósfera que deforman las imágenes sumergidas en el calor.

El mar que en Cubagua y en Paria y en Araya es impetuoso, serena su carácter cuando unos islotes emergentes y en gran número configuran una guardia de honor frente a las playas y hacen heterogénea la homogeneidad del verdiazul celeste.

Hacia el sur están las inmensas llanuras y las mesetas de piel rojiza. Pero siempre dominan los espacios...

Las montañas no quisieron crecer y relativamente bajas muestran sus lomos cansados, castigados por los vientos alisios. Y desde sus cimas se miran los espacios...

En esta naturaleza pródiga, el Internista tiene la amplitud necesaria para el pensar, la profundidad de los mares indispensable para saber cuanto quieren decirle los corales, el calor intenso de la ebullición de la sangre y los caminos del viento que no tienen donde ni cuando...

¿Quién puede negar la influencia de los factores naturales del entorno sobre la estructura psicológica del hombre y en la manera como los sentidos captan los estímulos para configurar su propia realidad?

Si el pintor ve en el paisaje variaciones cromáticas que otros hombres no ven, si el músico capta la música en el silencio de la caída de una hoja, el médico procesa en la auscultación los ritmos ancestrales del hombre y por ello menciona un lum-duc y habla de soplos recordando

al viento o de frotos por querer expresar el ruido de los cuerpos cuando, teniendo solución de continuidad desean, en afán imposible, ser uno sólo.

Nuestro hombre común con su proceso de mestizaje a cuesta, habla en voz alta, rápido y cambiando generalmente la "r" por la "l". Voz fuerte que debe vencer el ruido de las olas y ganar las distancias para la comunicación con el hombre de las lejanías, allá en los potreritos comunicativo, servicial, pero agresivo cuando debe defender sus fueros.

Si por el aluvión genético vamos hacia atrás a lo largo de la senda del tiempo, encontraremos al hombre callado, silente, que algunas veces consume horizontes, otras, proyecta su vista en el suelo como queriendo buscar el espíritu de los que se fueron, y siempre una tristeza ancestral le acompaña. O quizás desea verse los pies para saber cuanto ha caminado en la historia.

Si tomamos el camino contrario a los vientos alisios que proceden del noreste, la piel se va pigmentando progresivamente para perseguir el ritmo del tambor y una vez llegados a la Península de Paria las narices se achatan, el cabello se riza y imponentes los cuerpos de las hembras y atléticas las siluetas de los varones.

Todos ellos tienen una manera de ser y un modo de expresarse que los internistas de la provincia oriental hemos descifrado leyendo la relación humana de cada día y hojeando la historia que muchas veces no está escrita, el humo negro y agorero de la playa del frente, la tradición oral y el espíritu bermejo de los duendes.

Hace treinta y tres años un Internista se vino de Caracas para visitar la tierra de sus bisabuelos, hoy, sus zapatos están gastados pero aún sigue caminando.

***Hoy  
sentado sobre una piedra  
para lograr el descanso  
observo un mundo donde las huellas  
se duermen en los caminos.***

Jesús R. Salazar Cordero  
Guanta, 14 de octubre de 1995.



## ELEVACION SERICA DE LA CREATINQUINASA Y SUS ISOENZIMAS EN ENFERMEDAD PULMONAR NEOPLASICA\*

Lucy Dagher Abou\*\*, Mery Moretti Loreto\*\*, Salvatore Verlezza\*\*

### RESUMEN

Se ha considerado a la Creatinquinasa (CK) y su isoenzima BB (CK-BB) como marcadores séricos tumorales. El objetivo fue establecer la relación entre estadio y tipo histológico de cáncer pulmonar (CP), con elevación de CK e isoenzimas. Se realizó un estudio observacional, transversal (Marzo-Septiembre 1995), con tres grupos de pacientes de Medicina Interna, Neumonología y Cirugía de Tórax, de cuatro hospitales de Caracas, constituidos por 20 sanos, 20 con enfermedad pulmonar benigna y 48 con CP, sin daño cerebral, muscular o cardíaco. Se determinó la CK total por método enzimático y las isoenzimas por electroforesis en gel de agarosa. La elevación de la CK total, mostró asociación altamente significativa con CP, estadio avanzado de la enfermedad y adenocarcinoma pulmonar. La presencia de CK-BB se relacionó con estadio avanzado de CP y adenocarcinoma pulmonar. Concluimos que la CK y la CK-BB pueden ser consideradas como marcadores tumorales para CP.

**Palabras clave:** Creatinquinasa e Isoenzimas. Cáncer Pulmonar, Marcador Tumoral.

### ABSTRACT

Serum Creatine Kinase (CK) and Creatine Kinase BB Isoenzyme has been used as serum tumor markers. The objective of this work was an attempt to establish the relationship among clinical stage and histological grade of lung cancer and elevation of serum concentration of CK and CK isoenzymes. Three groups of patients were studied: 20 healthy subjects, 20 with benign lung disease and 48 with lung cancer without brain, muscle and heart disease. CK was determined by enzymatic method while isoenzymes by agarose electrophoresis. There was a significant correlation between high levels of CK and advanced stage of lung adenocarcinoma – high levels of CK-BB were also correlated with advanced stage of lung cancer. CK and CK-BB should be considered as potential serum markers for lung cancer.

**Key words:** Creatinekinase (CK), CK Isoenzymes, lung cancer, tumor markers.

### INTRODUCCION

La principal motivación para la selección de este tema como Trabajo Especial de Investigación, fue la observa-

ción de dos pacientes con valores séricos elevados de Creatinquinasa (CK), sin daño miocárdico muscular cerebral, cuyo motivo de consulta fue pérdida de peso. Uno de ellos, de 75 años de edad, con estudio radiológico patológico y con serología para Histoplasmosis positiva, falleció al mes de hospitalización y la autopsia reveló un adenocarcinoma de pulmón. El segundo caso era un paciente de sexo masculino de 58 años de edad, con radiografía de tórax anormal y con resultado de fibrobroncoscopia negativo para malignidad. Permaneció

\* Trabajo ganador de la Primera Mención Honorífica de las XIII Jornadas de Egresados de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (1995).

\*\* Postgrado de Medicina Interna, UCV. Hospital General del Oeste "José Gregorio Hernández". Caracas, Venezuela.

---

hospitalizado durante 45 días, egresó en contra de la opinión médica y falleció a los pocos días en otro centro hospitalario, donde se le realizó una autopsia, la cual reportó adenocarcinoma de pulmón. Las similitudes entre ambos cuadros clínicos, y de sus resultados de laboratorio (en ambos se reportó elevación de la CK) despertó nuestra curiosidad y nos llevó a indagar sobre una posible relación entre los niveles séricos de CK y la enfermedad pulmonar neoplásica. A partir de este momento emprendimos una exhaustiva revisión de la literatura existente sobre el tema.

En los últimos treinta años, la observación de los valores séricos elevados de la CK, eran interpretados como una evidencia de daño del miocardio, del músculo esquelético o del sistema nervioso central (SNC). Igualmente el aumento de los valores séricos de la isoenzima CK-MB fue considerado como un marcador de isquemia miocárdica aguda<sup>(1)</sup> y los valores séricos de isoenzima CK-BB e isoenzima CK-MM reflejaban lesiones cerebrales y musculares, respectivamente<sup>(2)</sup>.

Las elevaciones de los valores séricos de las isoenzimas CK-MB, CK-BB y variantes de la CK, han sido reportadas en una gran variedad de neoplasias, en ausencia de daño miocárdico, muscular o cerebral. Así, el hallazgo de Feld y Witte (1977)<sup>(3)</sup>, quienes observaron en el suero de 9 de 19 pacientes con carcinoma de próstata estadio D, había un marcado incremento de la actividad de la isoenzima CK-BB. En base a esto, decidieron hacer un seguimiento de los pacientes para determinar si la actividad de la isoenzima CK-BB tenía valor predictivo en el diagnóstico, el pronóstico o el monitoreo de la terapia. También Alexander (1980)<sup>(4)</sup>, reportó el caso de un paciente de 69 años de edad, con un estadio D de cáncer de próstata, que fue admitido con diagnóstico de (infarto del miocardio) IM, documentado electrocardiográficamente y por un aumento de los valores de la isoenzima CK-MB, refiriendo una persistente elevación de la isoenzima CK-MB, aún en el cuarto y quinto día después del IM. En este paciente se demostraron elevaciones de la isoenzima CK-BB, sin evidencia de daño cerebral. Alexander propuso que la elevación persistente de las fracciones CK-MB y CK-BB, pudieran ser indicio de una secreción ectópica de éstas por el tumor. En 1984, Stein y Dalal<sup>(5)</sup>, reportaron un caso similar, con elevación de las isoenzimas CK-MB y CK-BB detectadas por inmunoinhibición. El paciente falleció y en la autopsia

no había evidencia de IM, esto se consideró como una evidencia de que el cáncer de próstata era responsable de la síntesis de ambas isoenzimas. El suero del paciente fue reexaminado por electroforesis y se encontró que sólo la isoenzima CK-BB estaba marcadamente elevada. La isoenzima CK-MB se encontraba dentro de los límites normales, en este caso no se atribuyó la elevación de la isoenzima CK-BB a síntesis paraneoplásica. En base a estos reportes, Eng et al (1990)<sup>(6)</sup>, asociaron varios tipos de tumores a valores elevados de CK; resaltando que, sólo la CK-BB se eleva en los distintos tipos de neoplasia. Muchos de estos tumores eran adenocarcinomas: de pulmón, de próstata, colorrectal, ovárico, hepático o mamario, observándose además, el carcinoma pulmonar de células pequeñas con elevada frecuencia.

Coolen et al (1976)<sup>(7)</sup>, después de las observaciones iniciales de niveles séricos la isoenzima CK-BB, en dos pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas, realizaron un estudio en donde reportaron 11 pacientes con este tipo histológico de neoplasia e isoenzima CK-BB elevada en suero, en ausencia de metástasis en SNC. En 1981, Gazdar et al<sup>(8)</sup>, midieron los niveles de isoenzima CK-BB por electroforesis en el suero de pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas y encontraron valores séricos elevados de ésta en 16 de 41 pacientes (39%), con enfermedad extensa, pero en ninguno de un total de 26 pacientes con enfermedad limitada.

En 1984<sup>(9)</sup>, Carney et al, midieron niveles de isoenzima CK-BB sérica, por radioinmunoensayo, en 105 pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar de células pequeñas, no tratados previamente. De ellos, 42 con estadio limitado y 63 con enfermedad extensa. La isoenzima CK-BB sérica, estuvo elevada en un 41% (26 de 63 pacientes con enfermedad extensa), mientras 1 de 42 pacientes con enfermedad limitada tenía la isoenzima CK-BB elevada en suero. La sobrevida de los pacientes con isoenzima CK-BB normal pretratamiento, fue significativamente mejor que en pacientes con isoenzima CK-BB elevada. Ellos concluyeron que las determinaciones de CK podrían ser de valor al estimar el grado de diseminación del tumor, pronóstico y monitoreo de la respuesta a la terapia, en el carcinoma pulmonar de células pequeñas. Sugirieron incluso, que la significación pronóstica de la isoenzima CK-BB como biomarcador, podría tener un efecto independiente del estadio de

---

la enfermedad, lo cual no ha sido demostrado con otros biomarcadores.

En 1985, Kurzt y colaboradores<sup>(10)</sup>, reportaron cuatro pacientes con enfermedad metastásica por carcinoma pulmonar de células pequeñas, pero con estudio radiológico no concluyente. El diagnóstico correcto fue inicialmente sugerido por un aumento marcado de la isoenzima CK-BB, por métodos de electroforesis. De estos cuatro casos, ninguno tenía metástasis en SNC, lo que indicaba que la elevación de la isoenzima CK-BB con enfermedad metastásica diseminada, podría ser más común que lo que realmente se reconoce y podría servir, prospectivamente, como ayuda diagnóstica en un número seleccionado de pacientes.

En 1986, Gibson y Schnur<sup>(11)</sup>, reportaron un caso de un paciente masculino de 65 años, con diagnóstico conocido de adenocarcinoma de pulmón metastásico, con signos sugestivos de insuficiencia cardíaca congestiva, con una CK en 198 U/L y una relación de CK-MB/CK-total >50%. En este caso dos características de la CK contradecían el diagnóstico de necrosis miocárdica:

1. La isoenzima CK-MB sólo representaba un 25-40% de la CK miocárdica, por lo que una fracción de CK-MB aparente de 50%, no pudo provenir del corazón en el contexto de una discreta elevación de la CK-total.
2. No hubo ni elevación, ni descenso de la CK, como se ve en el IM.

En 1985<sup>(12)</sup>, Batandier et al midieron por su espectrofotometría la CK y separaron las isoenzimas por métodos electroforéticos, en el suero de un paciente de 60 años con diagnóstico de carcinoma pulmonar de células pequeñas. El procedimiento evidenció una elevación inicial (pretratamiento) de CK-total y de isoenzima CK-BB, con una disminución progresiva de los valores séricos, a medida que se realizaba el tratamiento quimioterápico; posteriormente el cáncer primario hizo metástasis y, simultáneamente, ascendieron nuevamente los valores de CK-total e isoenzima CK-BB.

En 1987, Usui et al<sup>(13)</sup> determinaron CK e isoenzimas, por radioensayo, en pacientes con enfermedad pulmonar neoplásica y obtuvieron valores séricos elevados de

isoenzimas CK-BB, en 70% de los pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas. Los autores concluyeron que los valores séricos de isoenzima CK-BB se incrementan de acuerdo a la progresión del estadio clínico de la enfermedad pulmonar neoplásica.

En un estudio multicéntrico prospectivo, Jacques et al (1988)<sup>(14)</sup>, concluyeron que la CK-BB tenía la más alta correlación en relación a la predicción de la respuesta al tratamiento y sobrevida cuando la compararon con el Antígeno Carcinoembrionario y la Neuroenolasa Específica.

Ishiguro et al, en 1990<sup>(15)</sup>, midieron los niveles séricos de isoenzima CK-BB, antes de la quimioterapia, en 35 pacientes con neuroblastoma, usando inmunoensayo enzimático. El 60% (21 de 35 pacientes) tenían la isoenzima CK-BB elevada y la extensión de la enfermedad se asoció con un aumento de la incidencia de isoenzima CK-BB incrementada.

Recientemente en 1993 Lillie et al<sup>(16)</sup>, investigaron el papel de la CK en la enfermedad pulmonar neoplásica, y refirieron que existe una relación directa entre el crecimiento de las células tumorales y la expresión de la CK-BB, y que los niveles aislados de CK tienen un importante papel en el crecimiento tumoral. Para llegar a estas conclusiones, evaluaron el efecto de la Ciclocreatina (Ccr) en el crecimiento de las células tumorales en vivo y en vitro (la Ccr es un análogo de la creatina, es fosforilada por la creatina originando una molécula con propiedades termodinámicas y cinética distintas de la CK). Demostraron que en vivo y en vitro la Ccr es un agente antitumoral.

Todas estas observaciones, en donde predominaron los reportes de casos aislados, relacionaron la elevación de la CK-total y niveles de CK-BB, con estadios avanzados y respuesta terapéutica. Estos hallazgos sustentan el planteamiento inicial de nuestro trabajo, acerca de la probable existencia de una relación entre la CK y sus isoenzimas CK-BB, como marcador tumoral.

La CK es el eje central de la función mitocondrial. Es un generador de energía celular. Está unida a los tejidos en donde su fisiología depende de una fuente adaptable de energía, se le vincula a la fosforilación oxidativa que ocurre en la mitocondria del músculo

esquelético, cerebro y corazón. Cada uno de estos tejidos produce una isoenzima diferente de CK<sup>(2)</sup>.

La CK es un dímero compuesto por una sub-unidad M y una sub-unidad B. Por métodos electroforéticos se han encontrado tres isoenzimas citosólicas de CK: CK-BB (que migra hacia el ánodo), CK-MM (que migra hacia el cátodo) y CK-MB (entre las bandas BB y CK-MM)<sup>(6)</sup>.

La CK-MM predomina en los músculos esquelético (entre un 98 y 100%) y cardíaco. La CK-MB es más específica para el miocardio, el cual contiene un 5-50% de la CK-total en forma de CK-MB, comparada con menos de un 2% de la CK-MB en el músculo esquelético<sup>(3)</sup>. La CK-BB se ha determinado en muy bajas concentraciones en tejidos del tracto gastrointestinal, útero gestante, riñón y un caso especial es la CK-BB que se encuentra en el tejido cerebral. En estratos del cerebro humano se ha encontrado que contiene entre un 22 y 70% de isoenzima CK-BB<sup>(2)</sup>.

La aplicación clínica más frecuente de la determinación sérica de la isoenzima CK-MB, es en adultos y utilizada en el diagnóstico de IM o en un amplio sentido para la diferenciación de la lesión miocárdica de la del músculo esquelético<sup>(17)</sup>. En individuos sanos no debe detectarse la isoenzima CK-BB en suero, dado que la barrera hematoencefálica inhibe el libre flujo de esta proteína al suero. Sólo en casos donde haya daño en la barrera hematoencefálica, la actividad de la CK-BB originada en el cerebro se reflejará en el suero<sup>(2)</sup>. La producción de la CK-BB ectópica se asocia a diferentes neoplasias humanas<sup>(6,18,19)</sup> y ya desde 1985 se le cataloga como un marcador tumoral sérico neuroendocrino<sup>(20,21,22)</sup>.

Los principales métodos para la determinación de las isoenzimas son *electroforesis*, *cromatografía por intercambio iónico* y *métodos inmunológicos (inmunoprecipitación y radioinmunoensayo)*<sup>(6)</sup>. Los métodos *electroforéticos* son considerados los más específicos<sup>(17)</sup>.

La mayor parte de los laboratorios clínicos, utilizan los ensayos de actividad por inmunoinhibición, este método puede ser fácilmente automatizado y por lo tanto efectivo en términos de costos. El análisis enzimático realizado por inmunoinhibición, es una medida aceptable de la isoenzima CK-MB, dada por un suero que sólo contiene isoenzima CK-MM e isoenzima CK-MB, y los

niveles de isoenzima CK-BB son muy bajos o no detectables; en algunas situaciones, cuando hay cantidades significativas de isoenzima CK-BB presente en el suero, se mide una isoenzima CK-MB elevada por artefacto, por lo tanto es importante que los clínicos estén atentos a estas limitaciones para evitar el riesgo de un diagnóstico errado en situaciones donde la isoenzima CK-BB, esté presente en suero<sup>(2,5,17)</sup>.

Los laboratorios que utilizan ensayos de inmunoinhibición pueden reportar fracciones de isoenzima CK-MB falsamente elevadas en pacientes con fracciones de isoenzima CK-BB. Una cantidad relativamente pequeña de la CK-BB puede conducir a un aumento significativo de la isoenzima CK-MB. Los ensayos de inmunoinhibición reportan los valores de la isoenzima CK-MB, doblando la actividad de la sub-unidad B, como producto de una reacción de hibridización<sup>(5,17)</sup>.

Existe un acuerdo general con respecto a lo que se considera que un *marcador tumoral sérico "ideal"* debería poseer: debe ser *sensible*, es decir, anormal en un alto porcentaje de pacientes con la enfermedad en cuestión, al igual que *específico*, es decir, negativo en la gran mayoría de pacientes sin la enfermedad. El *valor predictivo* de la prueba debería ser suficiente como para suplantarlo o contribuir significativamente, con la información dada por las investigaciones para estadiar una enfermedad neoplásica dada<sup>(8)</sup>. En base a esto nos surgió la siguiente **interrogante**: ¿Puede ser considerada la elevación de los valores séricos de CK y sus isoenzimas, como un marcador tumoral en la enfermedad pulmonar neoplásica? Con la finalidad de responder la inquietud anterior formulamos la siguiente **hipótesis**: si en el curso de la enfermedad pulmonar neoplásica la CK y sus isoenzimas se elevan, **entonces** podrían ser consideradas como marcadores tumorales al asociarse con estadio y tipo histológico de enfermedad pulmonar neoplásica. Para verificar esta hipótesis establecimos en nuestro estudio, dos variables, la **variable independiente**: la enfermedad pulmonar neoplásica (estadio y tipo histológico) y la **variable dependiente**: la CK y sus isoenzimas.

Los objetivos del presente trabajo son:

### Objetivo General

Demostrar la relación entre la elevación de la CK-total y sus isoenzimas y enfermedad pulmonar neoplásica.

## Objetivos Específicos

- 1 Fundamentar el uso de la CK-total y sus isoenzimas CK-BB como marcador tumoral para:
  - a. Correlacionar con estadio y tipo histológico de enfermedad pulmonar neoplásica.
  - b. Indicar pronóstico.
2. Determinar sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la CK-total y CK-BB en enfermedad pulmonar neoplásica.

Es importante señalar que al indagar sobre el uso de la CK y sus isoenzimas en el área metropolitana de Caracas, encontramos que, rutinariamente, las mediciones enzimáticas de CK, se realizan por métodos de inmunoinhibición; no se dispone de métodos de electroforesis de las isoenzimas de CK. Observamos además que sólo se le da relevancia a la relación CK-MB/CK-total, y se descuida la relación de la CK-total con sus otras isoenzimas. En base a lo antes mencionado, consideramos que la importancia de nuestro trabajo radica en la necesidad de sensibilizar al clínico acerca de la importancia de la determinación de CK y sus isoenzimas, a través de métodos electroforéticos, cuando exista sospecha que la elevación de la CK total y de la isoenzima CK-MB (por métodos habituales de inmunoinhibición), no se deba a daño miocárdico, muscular y/o cerebral.

## POBLACION Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, desde el mes de marzo de 1995, hasta el mes de septiembre de 1995.

## SELECCION DE CASOS

La muestra estuvo integrada por 88 pacientes de 4 centros hospitalarios: Hospital General del Oeste (consulta externa y hospitalización del servicio de Medicina Interna), Hospital Oncológico Padre Machado (consulta externa de los servicios de Neumonología y Cirugía de Tórax), Hospital Universitario de Caracas (hospitalización del servicio de Neumonología) y Hospital José Ignacio Baldó (hospitalización y consulta externa de los servicios de Neumonología y Cirugía de Tórax) previo

consentimiento de los pacientes con conocimiento de causa y aprobación del Comité de Ética.

Se revisaron las historias médicas, y se seleccionaron 3 grupos de pacientes. Uno con enfermedad pulmonar maligna y dos grupos controles constituidos por pacientes con enfermedad pulmonar benigna y pacientes sanos.

## CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Se elaboró un protocolo en el cual se consignaron los siguientes datos: identificación, número de historia, ubicación, edad, sexo, diagnóstico histológico, estadio TNM<sup>(23)</sup>, valores séricos de CK-total e isoenzimas.

### Criterios de inclusión:

#### *Pacientes con Enfermedad Pulmonar Benigna*

Se incluyeron sólo pacientes cuyo único diagnóstico era de enfermedad pulmonar benigna, sin evidencia de afectación de otros órganos o sistemas.

#### *Pacientes con Enfermedad Pulmonar Neoplásica (CP).*

Se seleccionaron los pacientes con:

- a. Diagnóstico histológico de enfermedad pulmonar neoplásica ya realizado.
- b. Pacientes ya estadiados, según la clasificación TNM que, posteriormente para fines de análisis estadístico fueron clasificados como enfermedad localizada y avanzada. Los pacientes con enfermedad pulmonar neoplásica (clasificada según TNM como estadio IV), fueron considerados como enfermedad pulmonar neoplásica avanzada. El resto de los pacientes con enfermedad pulmonar neoplásica clasificada en estadio entre 0 y IIIb, fueron considerados como portadores de enfermedad pulmonar neoplásica localizada<sup>(15,24)</sup>.

### Criterios de exclusión

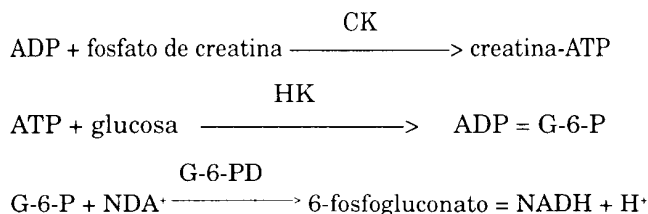
Se excluyeron a todos aquellos pacientes con antecedentes o diagnóstico actual de enfermedad o daño miocárdico, muscular o del SNC.

También fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con diagnóstico histológico de enfermedad pulmonar neoplásica, pero que hubieran sido sometidos a radioterapia, quimioterapia o a resección quirúrgica del tumor.

## METODO

Una vez seleccionados los pacientes se les asignó un número, el cual coincidía, respectivamente, con el número de protocolo y el de los tubos de ensayo correspondientes. Posteriormente se procedió a la toma de una muestra de sangre venosa (12 cc), y se introdujeron 6 cc de la misma, en 2 tubos de ensayo asignados a cada paciente. Luego 15-20 minutos, se centrifugó la muestra. A continuación estas muestras se almacenaron a una temperatura entre 2 a 6°C, durante 48 horas y se congelaban a -20°C después de las 48 horas y hasta 2 semanas contadas a partir de la toma de la muestra, de acuerdo a las indicaciones especificadas en el Catálogo N° 3042, TITAN GEL CK. Las muestras congeladas, fueron descongeladas a temperatura ambiente.

La determinación cuantitativa de la actividad total de la CK en suero, se realizó por el método enzimático comercialmente disponible (Ciba Corning Diagnostics Corp. Oberling, Ohio 44074), según el siguiente principio: la CK cataliza la fosforilación del difosfato de adenosina (ADP) en presencia de fosfato de creatina para formar trifosfato de adenosina (ATP) y creatina, en una reacción dependiente de pH, catalizada por la hexoquinasa (HK), al ATP forma fosforilatos de glucosa para producir ADP y glucosa-6-fosfato (G-6-P). La G-6-P catalizada por la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), es oxidada a 6-fosfogluconato con la reducción concomitante de NAD a NADH. La proporción de formación de NADH, medida a 340 nm, es directamente proporcional a la actividad de CK en la muestra de suero. N-acetil cistina provee un reactivador para CK; monofosfato de adenosina (AMP) y pentafofosfato de diadenosina son añadidos para inhibir la interferencia de quinasa de adenilato en la reacción:



Los valores normales utilizados para la determinación de CK-total fueron para hombres entre 15 y 105 U/L y para mujeres entre 10 y 80 U/L, a 30°C.

Una vez obtenido el valor de la CK-total, se procedió a determinar las isoenzimas de la CK en gel de agarosa, tanto cualitativa como cuantitativamente, con el sistema de electroforesis del sistema de Helena (Helena Labs., Beaumont, TX 77704 - Cat. N° 3042). **Principio:** Las isoenzimas de la CK se separan de acuerdo a su movilidad electroforética en gel de agarosa. Después de la separación, las placas son incubadas con el reactivo para isoenzimas TITAN GEL CK. Este reactivo utiliza la misma reacción antes descrita. Los resultados se interpretan de la siguiente forma: La isoenzima CK-BB (CK1) es la que se moviliza más rápidamente, y es usualmente anódica; la CK-MM (CK3) se moviliza más lentamente y corresponde a la banda catódica y; la CK-MB (CK2) migra entre la CK-MM y la CK-BB.

La inspección cualitativa de la placa de isoenzima de CK se realizó en un ambiente oscuro, con una fuente de luz ultravioleta de alta calidad. Inmediatamente después se realizó la evaluación cuantitativa, para lo cual se colocó la placa de isoenzima CK en un densitómetro modo fluorescente (HELENA EDC), que calcula automáticamente e imprime el porcentaje relativo y los valores absolutos de cada banda. Los valores normales esperados fueron: CK-MM=97-100%, CK-MB=0-3% y CK-BB=0%.

Finalmente, una vez completados los protocolos de cada uno de los casos incluidos en el estudio, los datos se vertieron en una base de datos, y posteriormente se tabularon e introdujeron en el *paquete estadístico S-PLUS*, haciendo uso de técnicas de estadística descriptiva (promedios, porcentajes, diagramas de caja, etc.) y Prueba Exacta de Fisher para el análisis de tablas de contingencia de 2x2.

## RESULTADOS

De los 88 pacientes incluidos, 20 eran *controles sanos* (10 hombres y 10 mujeres), con edades comprendidas entre 19 y 83 años, y una edad promedio de 59,60 años. Otros 20 eran pacientes con *enfermedad pulmonar benigna* (10 mujeres y 10 hombres), con edades comprendidas entre 20 y 80 años y una edad promedio de 54-90

años. Los 48 restantes eran pacientes con *enfermedad pulmonar neoplásica* (25 hombres y 23 mujeres), con una edad promedio de 58,79 años y edad mínima y máxima de 19 y 85 años, respectivamente.

Nueve pacientes (18,75%) pertenecían al estadio TNM IIIa, 15 pacientes (31,25%) IIIb y veinticuatro (24) pacientes (50%) al estadio IV. Se clasificaron a los estadios IIIa y IIIb, como enfermedad localizada; y al estadio IV, como estadio avanzado <sup>(15,24)</sup>.

Todos los pacientes *sanos* presentaron niveles normales de CK-total, con un valor mínimo de 12 U/L y un valor máximo de 51 U/L, con un valor medio de 22,5=95 U/L.

Todos los pacientes con *enfermedad pulmonar benigna* presentaron niveles normales de CK-total, con un valor mínimo de 12 U/L y un valor máximo de 70 U/L. El valor medio fue de 36,30 U/L.

Los 48 pacientes con *enfermedad pulmonar neoplásica*, presentaron valores de CK-total comprendidos entre 7 U/L y 510 U/L, y un promedio de 81,63 U/L. La distribución de pacientes por tipo histológico se muestra en el Cuadro 1.

Adicionalmente, puede apreciarse que los únicos pacientes que presentaron CK-total elevada (>80 U/L) fueron aquellos con enfermedad pulmonar neoplásica, motivo por el cual tomamos este valor como un punto de corte, ya que todos los pacientes que tenían valores de CK-total >80 U/L, no presentaron enfermedad pulmonar neoplásica (falsos positivos).

Estas observaciones permiten concluir que la presencia de una CK-total elevada (>80 U/L) indicaría la presencia de una enfermedad pulmonar neoplásica. Los datos proporcionan la siguiente tabla:

|                                      | Con EPN | Sin EPN |
|--------------------------------------|---------|---------|
| CK-total <80 U/L                     | 12      | 0       |
| CK-total >80 U/L                     | 36      | 40      |
| ENP = Enfermedad Pulmonar Neoplásica |         |         |

Según esto, valores altos de CK-total están asociados a la presencia de enfermedad pulmonar neoplásica, con

## CUADRO 1

### CLASIFICACION DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR NEOPLASICA POR TIPO HISTOLOGICO Y CK-TOTAL SERICA

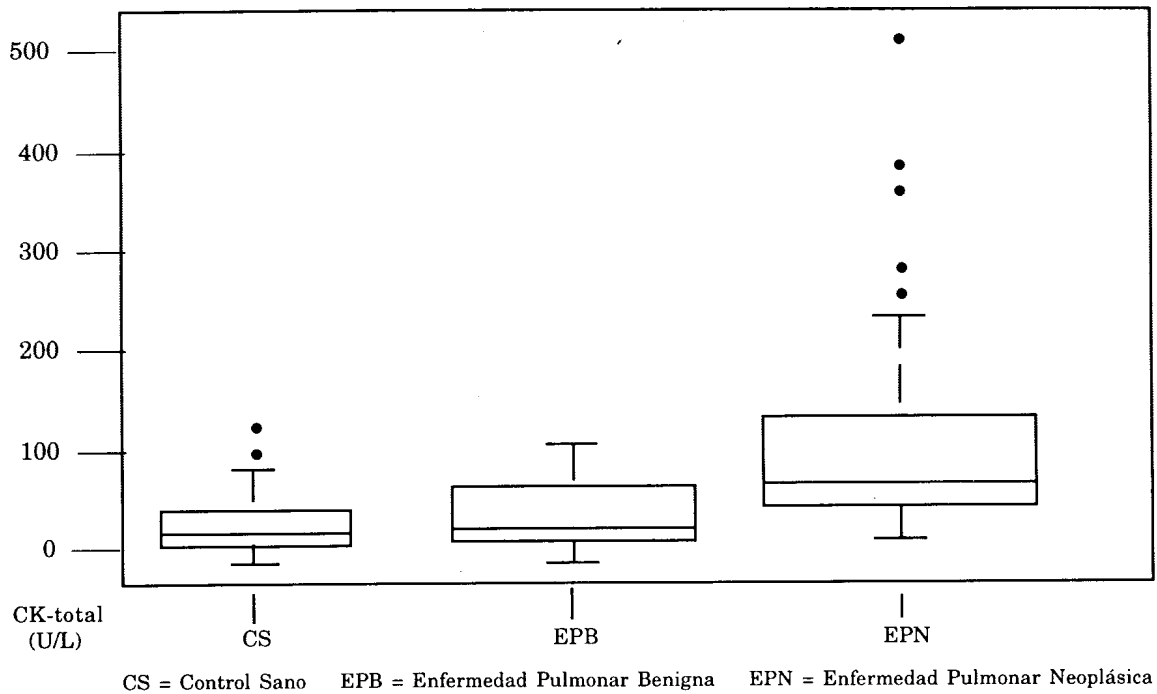
| TIPO HISTOLOGICO | CASOS        | CK-TOTAL > 80 U/L |
|------------------|--------------|-------------------|
| Adenocarcinoma   | 21 (43,75%)  | 9                 |
| Células pequeñas | 15 (31,25%)  | 2                 |
| Epidermoide      | 9 (18,75%)   | 0                 |
| Células grandes  | 2 (4,17%)    | 0                 |
| Teratoma         | 1 (2,09%)    | 1                 |
| TOTAL            | 48 (100,00%) | 12                |

En el Gráfico 1 se muestran los diagramas de caja para los niveles de CK-total de los tres grupos de pacientes. Puede verse en el gráfico que si bien las medianas son semejantes, el tercer cuartil es mayor para el grupo con enfermedad pulmonar neoplásica.

una relación altamente significativa ( $p=0,0004$ , Prueba Exacta de Fisher). Con una sensibilidad del 25%, una especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 100%.

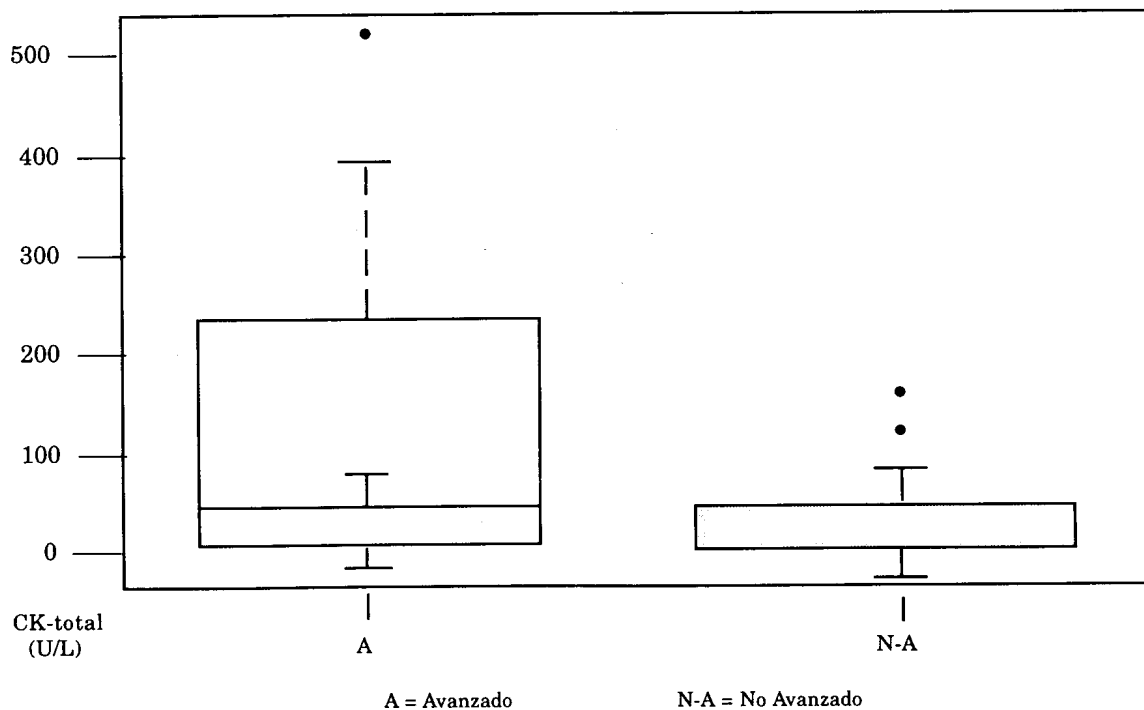
**GRAFICO 1**

**DIAGRAMAS DE CAJA, PARA LOS GRUPOS DE PACIENTES  
SEGUN VALORES SERICOS DE CK-TOTAL**



**GRAFICO 2**

**DIAGRAMAS DE CAJA PARA PACIENTES CON EPN DE ACUERDO A ESTADIO  
(AVANZADO Y NO AVANZADO)**





El Gráfico 2 muestra los diagramas de caja para pacientes con enfermedad pulmonar neoplásica, pero separados según estadio: avanzado (A) y no avanzado (N-A). Se observa que valores elevados ( $>80$  U/L) de CK-total son más frecuentes en aquellos pacientes que presentan un estadio avanzado de la enfermedad (47,83%, comparado con un 4% de los pacientes en estadio-avanzado).

Se observaron 12 pacientes con CK-total  $>80$  U/L, de los cuales 9 eran adenocarcinoma de pulmón, 2 carcinoma pulmonar de células pequeñas y 1 teratoma pulmonar (Cuadro 2). Evidenciándose un valor de  $p=0,0117$  (por Chi cuadrado), siendo estadísticamente significativa la relación entre la elevación de la CK y adenocarcinoma de pulmón; con una sensibilidad de 42,85%, una especificidad de 88,88% y un valor predictivo positivo de 75%.

Ninguno de los pacientes de los grupos controles (sanos y con enfermedad pulmonar benigna), presentaron niveles séricos de isoenzima CK-MB, ni de isoenzima CK-BB. En cambio en el grupo de pacientes con enfermedad pulmonar neoplásica, se observó la presencia de CK-BB en 13 pacientes, mientras que la CK-MM y la CK-MB, permanecieron dentro de los rangos normales.

De los 13 pacientes con CK-BB presente en suero, 11 (84,62%) se presentaron en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón. (Cuadro 2).

**CUADRO 2**

**PRESENCIA DE CK-BB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR NEOPLASICA SEGUN TIPO HISTOLOGICO**

| Tipo Histológico | Casos | CK-BB |
|------------------|-------|-------|
| Adenocarcinoma   | 21    | 11    |
| Células pequeñas | 15    | 1     |
| Epidermoide      | 9     | 0     |
| Células grandes  | 2     | 0     |
| Teratoma         | 1     | 1     |

Esto confirma la hipótesis inicial de que la presencia de CK-BB en pacientes con enfermedad pulmonar neoplásica, está asociada al adenocarcinoma de pulmón.

Los datos obtenidos proporcionan la tabla de contingencia siguiente:

|          | ADC | OTROS |
|----------|-----|-------|
| CK-BB    | 9   | 2     |
| NO CK-BB | 10  | 25    |

La presencia de CK-BB está asociada con el tipo histológico de enfermedad pulmonar neoplásica, con una relación estadísticamente significativa ( $p=0,008$ , Prueba Exacta de Fisher). En particular observamos que 11 de 13 casos (84,62%) que presentan CK-BB corresponden a adenocarcinoma de pulmón, por lo tanto podemos concluir que la CK-BB puede ser utilizada como marcador tumoral para adenocarcinoma de pulmón. Con una sensibilidad de 52,38%, una especificidad de 92,59% y un valor predictivo positivo de 84,62%.

Para pacientes con *adenocarcinoma de pulmón* se obtuvo la siguiente tabla de contingencia:

|          | Avanzado | No Avanzado |
|----------|----------|-------------|
| CK-BB    | 9        | 2           |
| NO CK-BB | 4        | 6           |

Por tanto existe evidencia de que la presencia de CK-BB en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, está asociada a estadios avanzados de la enfermedad, con una  $p=0,08$ , con un nivel alfa de 0,1 (Prueba Exacta de Fisher). En efecto, 9 de los 13 pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado (69,23%) presentan CK-BB, mientras que en pacientes con adenocarcinoma de pulmón no avanzado, la CK-BB está presente sólo en el 25% de los casos (2 de 8). Con una sensibilidad de 69,23%, una especificidad de un 75% y un valor predictivo positivo de 81,81%.

## DISCUSION

En el presente estudio se obtuvo una distribución de enfermedad pulmonar neoplásica, por tipos histológicos,

siendo el más frecuente el adenocarcinoma de pulmón (43,75%) el cual representa 40% en las estadísticas mundiales<sup>(25)</sup>. Le siguió en segundo lugar el carcinoma pulmonar de células pequeñas con un 31,25% (25% en la literatura). El carcinoma pulmonar epidermoide que hasta 1993, era considerado el más frecuente<sup>(25,26)</sup> ocupó el tercer lugar con un 18,75%, en comparación al 17% que describe la literatura.

Se ha propuesto que la CK y su isoenzima CK-BB se consideran marcadores séricos tumorales para enfermedad pulmonar neoplásica<sup>(10,20,21,26)</sup>. Su corroboración por técnicas de microscopía electrónica en neoplasias pulmonares, ha permitido ubicar a la CK-BB dentro de los gránulos del tipo neurosecretor, catalogando así a la isoenzima CK-BB como un marcador neuroendocrino<sup>(20)</sup> para cáncer de pulmón.

La utilidad clínica de un marcador tumoral debería comprobarse en una o más de las siguientes áreas<sup>(6,27,28)</sup>:

1. Identificar enfermedad subclínica (despistaje).
2. Diagnóstico: diferenciar una neoplasia de una enfermedad benigna, o particularmente, un determinado tipo de neoplasia de otros tipos de cáncer.
3. Pronóstico: predecir que respuesta tendrá un paciente a la terapia, recidiva, tiempo de sobrevida, o estadio de la enfermedad.
4. Monitoreo: la valoración repetida permitirá detectar tempranamente signos de recidiva o enfermedad residual, así como signos de actividad de la enfermedad o progresión.

En base a esto se ha sugerido que la CK sea considerada como un marcador tumoral. En el presente trabajo los resultados que sustentan esta afirmación son: La CK estuvo elevada en un 25% de pacientes con cáncer de pulmón (sensibilidad: 25%) y ausente en los pacientes sin la enfermedad (especificidad: 100%), con un valor predictivo positivo de 100%.

Desafortunadamente no existe un marcador sérico "ideal", sin embargo, existe un acuerdo en las características que éste debería poseer. En el caso de la CK, su elevación no está reportada en estadios iniciales de las neoplasias pulmonares<sup>(6,9,10,16,21)</sup>, asociándose su elevación con estadios avanzados de cáncer pulmonar.

En 48 pacientes con neoplasia pulmonar observamos un total de 23 con estadio avanzado de cáncer de pulmón, 11 de los cuales tenían CK>80 U/L, con una sensibilidad de 47,83%, especificidad de 96% y un valor predictivo de un 91,66%, lo que quiere decir que en una población determinada, el 91,66% de los pacientes con enfermedad pulmonar neoplásica y CK elevada, se encuentran en un estadio avanzado de la enfermedad.

Esto no significa que los valores elevados de CK puedan sustituir los procedimientos habituales de estadiaje, sino sólo su elevación debería orientarnos sobre la necesidad de evaluar al paciente más exhaustivamente, para descartar metástasis a otros órganos y de esta forma ubicarlo en un estadio más avanzado. Refuerza este planteamiento, el hallazgo de Coolen et al, (1979)<sup>(7)</sup>, quienes sostienen que existe una relación inversa entre el nivel de la CK-total y el grado de malignidad.

Sin embargo, debe tomarse en cuenta que una posible limitación de la CK, como marcador de enfermedad pulmonar neoplásica, es que, al igual que otros marcadores tumorales, también se presenta en otros cánceres primarios relacionados a la presencia de adenocarcinomas y los tumores neuroendocrinos en general. Se estima que la elevación de la CK en estos tumores es de 20 a 30%<sup>(4,6,22)</sup>.

Se encontró una correlación, estadísticamente significativa, entre la elevación de la CK-total y el adenocarcinoma de pulmón, con una  $p=0,0117$ , lo que nos permite afirmar que la CK elevada está directamente relacionada con la presencia de adenocarcinoma de pulmón, con una sensibilidad de 42,85%, una especificidad de 88,88% y un valor predictivo positivo de un 75%.

Llama la atención que la isoenzima CK-BB se detectó principalmente en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, observando que de 21 pacientes con adenocarcinoma de pulmón, 11 evidenciaron CK-BB (52,38%) cuando lo que se describe es de un 10-37% de CK-BB para este tipo histológico<sup>(9,11,13,21)</sup>. De los 15 pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas sólo 1 presentó CK-BB, a pesar de que la bibliografía sobre el tema establece que la relación entre la isoenzima CK-BB y carcinoma pulmonar de células pequeñas va desde un 26-80%<sup>(26,9,10,13,16,20,21,22)</sup>.

La CK-BB es un marcador, y se asocia con más frecuen-

cia al carcinoma pulmonar de células pequeñas. A nivel molecular, la microscopía electrónica muestra una doble membrana con un núcleo denso y gránulos del tipo neurosecretor presentes en la mayoría de las células tumorales del carcinoma pulmonar de células pequeñas; las técnicas de inmunoinhibición permitieron evidenciar una serie de marcadores neurales: L-dopa-decarboxilasa, cromogranina A, enolasa neurespecífica, CK-BB, bombesina, calcitonina, neurofilamentos y Leu 7. Estos hallazgos permiten suponer que el carcinoma pulmonar de células pequeñas, es un tumor de células neuroendocrinas y está asociado a los síndromes neuroendocrinos en un 80%. Una proporción de los carcinomas que no son carcinoma de células pequeñas (especialmente en ADC), expresaron un amplio rango de marcadores neuroendocrinos<sup>(20,22)</sup>, lo que explicó así la presencia de CK-BB en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón, la cual fue estadísticamente significativa ( $p=0,08$ , con un nivel alfa de 0,1) cuando se compara con los otros grupos histológicos, con una sensibilidad de 84,61%, una especificidad de 71,42% y un valor predictivo del 52,38%.

Como podemos ver en el Cuadro 3, de 22 casos con enfermedad avanzada 11 pacientes presentaron CK-BB en suero, con una sensibilidad del 50%, una especificidad del 92,30% y un valor predictivo positivo de 84,62%. De los pacientes con enfermedad pulmonar neoplásica no avanzada (22 pacientes), 2 presentaron CK-BB. Esta diferencia estadísticamente significativa, ( $p=008$ ), nos permite afirmar que la presencia de KC-BB se asocia con enfermedad pulmonar neoplásica avanzada. Así mismo observamos que el mayor número de casos de CK-BB presente se concentra en el tipo histológico de

adenocarcinoma de pulmón. De los 13 CK-BB detectados en el suero de los pacientes, 11 aparecieron en pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de pulmón, este dato tiene una sensibilidad del 52,38%, una especificidad del 92,59%, y una  $p=0,0008$ .

Estos resultados confirman los hallazgos de los diversos trabajos, los cuales concluyen que la CK-BB es útil para monitorear el curso clínico de la enfermedad<sup>(9,13)</sup>.

En 1981, Gazdar et al<sup>(8)</sup>, documentaron que el 39% de los pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas en estadio avanzado, presentaron CK-BB y ninguno con estadio limitado, presentó CK-BB en suero. Todos los pacientes en estadio avanzado, no presentaban metástasis cerebral demostrable.

Igualmente, Carney et al<sup>(9)</sup>, demostraron la elevación de CK-BB en 41% de pacientes con metástasis, comparados con un 2% de pacientes con enfermedad pulmonar neoplásica localizada.

Anteriormente, en 1978 Coolen et al, no observaron niveles de CK-BB en estadios tempranos<sup>(7)</sup>.

En base a estos antecedentes y los resultados del presente trabajo de investigación, la isoenzima CK-BB debería ser considerada como marcador tumoral al quedar evidenciada su correlación con estadios avanzados de la enfermedad y tipo histológico (adenocarcinoma).

Basados en estos datos y en las implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas de la CK antes mencio-

### CUADRO 3

#### PRESENCIA DE CK-BB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR NEOPLASICA SEGUN ESTADIO

| Tipo Histológico | Avanzada | CK-BB/avanzada | No avanzada | CK-BB/No avanzada |
|------------------|----------|----------------|-------------|-------------------|
| Adenocarcinoma   | 12       | 9              | 9           | 2                 |
| Células pequeñas | 6        | 1              | 9           | 0                 |
| Epidermoide      | 2        | 0              | 7           | 0                 |
| Células grandes  | 1        | 0              | 1           | 0                 |
| Teratoma         | 1        | 1              | 0           | 0                 |

nada, y en vista de que anualmente se hacen más de 100.000.000 de determinaciones de la CK en el mundo entero, se consideró que su elevación debe ser estudiada una vez descartada la presencia de IM y/o daño muscular o cerebral; este procedimiento permitirá excluir la presencia de neoplasias y, una vez documentada la CK0-BB ésta orientará la búsqueda de metástasis. Es importante enfatizar que la CK-BB no sustituye los métodos convencionales para estadiar neoplasias.

## CONCLUSIONES

1. La elevación de la CK total está asociada a enfermedad neoplásica.
2. El tipo histológico correlacionado con la elevación de la CK es el adenocarcinoma de pulmón.
3. La presencia de CK-BB en suero está asociada al adenocarcinoma de pulmón y estadios avanzados (metástasis).

## RECOMENDACIONES

1. Tener presente la posibilidad de CP en aquellos pacientes con elevación de CK-total, sin evidencia de daño cardiovascular, muscular o cerebral.
2. Realizar estudios adicionales para descartar metástasis, en pacientes con CK-total elevada y CP en estadio localizado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Apple FS.: Acute Myocardial Infarction and Coronary Reperfusion. Serum Cardiac Markers for the 1990s. Clin Chem 1992; 97(2):217-26.
2. Lang H., Ed. Creatine Kinase Isoenzymes Pathophysiology and Clinical Application. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1981.
3. Feld RD, Witte DL. Presence of Creatine Kinase BB Isoenzyme in Some Patients with Prostatic Carcinoma. Clin Chem 1977; 23(10):1930-2.
4. Alexander RL. Case Report: Changes in Creatine Kinase

Isoenzymes After Myocardial Infarction in a Patient with Prostatic Carcinoma. Clin Chem 1980; 26(5):661-3.

5. Stein BS, Dalal FR. Creatine Kinase Isoenzymes and Prostatic Carcinoma: Metastatic Disease or Acute Myocardial Infarction? J Urol 1984; 132:142-3.
6. Eng Ch, Skolnick AE, Come SE. Elevated Creatine Kinase and Malignancy. Hosp Pract (off ed) 1990;126-30.
7. Coolen RB, Pragay DA, Nosanchuk JS, Belding R. Elevation of Brain-type Creatine Kinase in Serum from Patients with Carcinoma. Cancer 1979; 44(4):141-8.
8. Gazdar AF, Zweig MH, Carney DN, Van Steirteghen AC, Baylin SB, Minna JD. Levels of Creatine Kinase and its BB Isoenzyme in Lung Cancer Specimens and Cultures. Cancer Res 1981; 41:2773-7.
9. Carney DN, Zweig MH, Ihde DC, Cohen MH, Makuch RW, Gazdar AF. Elevated Serum Creatine Kinase BB Levels in Patients with Small Cell Lung Cancer. Cancer Res 1984; 44:5399-403.
10. Kurtz KJ, Nielsen RD. Serum Creatine Kinase BB Isoenzyme as a Diagnostic Aid in Occult Small Cell Lung Cancer. Cancer 1985; 56(3):562-6.
11. Gibson GR, Schnur GA. Creatine Kinase-MB. Elevation in a Patient with Adenocarcinoma of the Lung. JAMA 1986; 256(8):1035.
12. Batandier C, Brambilla E, Nagy H, and Brambilla C. Isoenzyme Pattern of Enolase, Creatine Kinase in Small Cell Lung Cancer Patients. Chest 1987; 92:189-90.
13. Usui A, Fujita K, Imaizumi M, Abe T, Inoue K, Matumoto S, Kato K. Determination of Creatine Kinase Isoenzymes in Sera and Tissues of Patients with Various Lung Carcinomas. Clin Chim Acta 1987; 164:47-53.
14. Jacques G, Beppler G, Holle R, et al. Diagnostic Value of Pretreatment Carcinoembryonic Antigen, Neuron-specific Enolase, and Creatine Kinase-BB Levels in Sera of Patients with Small Cell Lung Cancer. Cancer 1988; 62:125-34.
15. Ishiguro Y, Kato K, Akatsuka H, Ito T. The Diagnostic and Prognostic Value of Pretreatment Serum Creatine Kinase BB Levels in Patients with Neuroblastoma. Cancer 1990; 65(9):2014-9.
16. Lillie JW, O'Keefe M, Valinski H, Allen H, Lee M, Kaddurah-Daouk R. Cyclocreatine (1-Carboximethyl-2-iminoimidazolidine) Inhibits Growth of a Broad spectrum of Cancer Cells Derived from Solid Tumors. Cancer Res 1993; 53:3172-8.

- 
- 
17. Lang H, Wurzburg U. Creatine Kinase, an Enzyme of Many Forms. *Clin Chem* 1982; 28(7):1439-47.
  18. DeLuca M, Hall N, ice R, Kaplan NO. Creatine Kinase Isoenzymes in Human Tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 1981; 99(1):189-95.
  19. Strom S, Bendz R. Serum Creatine Kinase Isoenzymes in Patients with Advanced Malignant Disease. *Acta Med Scand* 1983; 213:289-94.
  20. Sutton UK. Small-cell Lung Cancer. *Lancet* 1995; 345:1285-9.
  21. Strauss GM, Skarin AT. Use of Tumor Markers in Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8(3):507-32.
  22. Johnson BE. Biologic and Molecular Prognostic Factors - Impact on Treatment of Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 1995; 107(6):287S-90S.
  23. Mountain CE. A new International Staging System for Lung Cancer. *Chest* 1986; 89(4):225S-33S.
  24. Johnson B. Management of Small-cell Lung Cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14(1):173-86.
  25. Minna J. Neoplasms of the Lung. In Isselbacher K, Branwald J, Wilson J, Martin J, Fauci A, Kasper D, editors. *Hamson's Principles of Internal Medicine* New York McGraw-Hill, 1994; 1221-9.
  26. Rubenstein E, Federman DD, editors. Respiratory Tract and Head and Neck Cancer. In: *Scientific American Medicine*. New York: Scientific American, Inc, 1994; 1-35.
  27. George SL. Statistical Considerations and Modeling of Clinical Utility of Tumor Markers. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8(3):457-70.
  28. Bates SE. Clinical Applications of serum Tumor Markers. *Ann Intern Med* 1991; 115(8):623-38.

# TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

REVISION DE LA CASUISTICA DE 5 AÑOS (1989 - 1993)

Julio S. Castro\*, Santiago Bacci I.\*, Mario Comegna\*

## RESUMEN

Se revisaron los casos de TBC extrapulmonar en un servicio de medicina interna en el período comprendido entre 1989-1993. Se encontraron 15 casos que llenaron los criterios de selección encontrándose predominancia del sexo masculino (66%); la edad promedio para la manifestación pleural fue de 27,8 años y para las no pleurales 39,6 años. La manifestación pleural fue la más frecuente (66%). La simultaneidad de focos fue un fenómeno frecuente (7 casos). Se observó una alta frecuencia en la relación pulmonar/extrapulmonar en el período estudiado, con una tendencia al aumento sobre todo en la forma extrapulmonar. Los estudios histológicos fueron la herramienta diagnóstica más importante.

**PALABRAS CLAVE:** Tuberculosis, tuberculosis extrapulmonar.

## ABSTRACT

They were revised the cases of extrapulmonary tuberculosis in an internal medicine ward between 1989-1993. They were found 15 cases that filled the selection criteria; being found predominance of the male sex (66%); The average age for the pleural manifestation was of 27,8 years and for the not pleural forms 39,6 years; The pleural form was the more frequent (66%). The simultaneity was a frequent phenomenon (7 cases). It was observed a high frequency in the pulmonary/extrapulmonary relationship in the time studied, with a trend to increase above all in the extrapulmonary form. The tissues studies (biopsy) were the more helpful diagnostic tool.

**KEY WORD:** Tuberculosis Extrapulmonary. Tuberculosis.

## INTRODUCCION

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública en el mundo y Venezuela no es la excepción. A pesar de que los datos generales o universales reportan que la incidencia general de la tuberculosis pulmonar venía en descenso hasta 1989 los casos reportados de SIDA con TBC multirresistente modificaron esa tendencia hasta ese momento descendente. La incidencia de tuberculosis extrapulmonar se ha mantenido estable lo que genera, al menos desde el punto de vista matemático, que los casos de tuberculosis extrapulmonar respecto a la tuberculosis pulmonar, en

general vaya en aumento, o por lo menos lo veamos con mayor frecuencia.

Los reportes sobre tuberculosis extrapulmonar son variables y dependen de datos tales como: características geográficas, étnicas, e inclusive enfermedades de base, por lo tanto las estadísticas son algo disímiles.

Reporte en otros países con diferentes grupos poblacionales, reportan un porcentaje de tuberculosis extrapulmonar respecto a la incidencia general que oscilan entre 11,3%<sup>(1)</sup> hasta un 37%<sup>(2)</sup>, estas características probablemente obedecen a la diferencia entre las poblaciones estudiadas.

En Venezuela los datos sobre tuberculosis extrapulmonar, desde el punto de vista de morbilidad, actualmen-

\* Servicio de Medicina III. Hospital Vargas. Caracas-Venezuela.

te son limitados<sup>(3)</sup>, por lo cual es difícil extrapolar datos estadísticos a datos de incidencia poblacional altamente importantes. Finalmente la aparición del SIDA en la década de los 80', suponía la modificación de patrones de presentación de algunas enfermedades, sobre todo las que tienen que ver con el sistema inmunológico, como son la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.

Por estas razones se plantea el estudio de tuberculosis extrapulmonar en un servicio de Medicina Interna. Si bien se entiende que ésta representa un universo bien limitado, nos puede dar una idea de las causas por las cuales se hospitalizan pacientes con tuberculosis extrapulmonar, cómo se trata y cuál es realmente el pronóstico de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y qué relación tiene con los pacientes con SIDA.

## POBLACION Y METODOS

Se revisaron historias de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina III del Hospital Vargas de Caracas, desde Enero del año 1989 hasta Diciembre del año 1993, codificado según el código internacional cuyo diagnóstico era específico para tuberculosis extrapulmonar en cualquiera de sus manifestaciones.

Los criterios utilizados para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar fueron los siguientes:

1. Cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.
2. Biopsia positiva con granulomas caseosos con o sin visualización BAAR.
3. Clínica sugestiva de esta enfermedad con prueba terapéutica positiva que no fuera imputable a ningún otro tipo de tratamiento.

Se revisaron las historias utilizadas y se transcribieron los datos uno por uno en un formato diseñado especialmente para este trabajo (anexo).

Respecto a las medidas estadísticas, se utilizaron las medidas de promedio simple, medidas de tendencia central y porcentaje simple.

## RESULTADOS

1. Se encontraron 15 casos de TBC extrapulmonar que reunieran los criterios de ingreso al protocolo, de estos 10 (66.6%) lo representaron varones y 5 (33.3%) fueron hembras.

2. Respecto a la edad, se encontró una edad promedio de 34.6 años (SD 15.6). Para TBC pleural el promedio de edad fue 39.5 años y para las otras formas 27.8 años.
3. Se determinó la frecuencia absoluta del evento tanto para TBC pulmonar como extrapulmonar encontrándose en ambos casos una tendencia al aumento (cuadro 1).

**CUADRO 1.-  
DISTRIBUCION POR AÑOS DE TBC (P) Y TBC  
EXTRAPULMONAR - SERVICIO DE MEDICINA III**

| Años  | Número | TBC - P | TBC - EP | %    |
|-------|--------|---------|----------|------|
| 1988  | 2      | 0       | 2        | 100  |
| 1989  | 2      | 2       | 0        | 0    |
| 1990  | 8      | 5       | 3        | 60   |
| 1991  | 10     | 7       | 3        | 33.3 |
| 1992  | 10     | 8       | 2        | 25   |
| 1993  | 17     | 10      | 7        | 70   |
| TOTAL | 47     | 32      | 15       | 40.6 |

Fuente: Arch. Hospital Vargas. Años 89-93.

4. En lo referente a localización se encontró (ver cuadro 2) que predominaba la localización pleural (10) y le seguían meníngea (2), peritoneal (2) y ganglionar, ovárica, esplénica y vertebral con 1 caso respectivamente.

**CUADRO 2.-  
DISTRIBUCION POR LOCALIZACION DE  
TBC EXTRAPULMONAR  
Servicio de Medicina Hospital Vargas**

| Localización | Número | %   |
|--------------|--------|-----|
| Pleural      | 10     | 66  |
| Meníngea     | 2      | 13  |
| Peritoneal   | 2      | 13  |
| Ganglionar   | 1      | 6.6 |
| Ovárica      | 1      | 6.6 |
| Esplénica    | 1      | 6.6 |
| Vertebral    | 1      | 6.6 |
| TOTAL        | 15     | 100 |

Fuente: Arch. Hospital Vargas.

5. Respecto a las localizaciones se encontró simultaneidad en 7 casos (ver cuadro 3) y como presentación única en 8 (53%).

**CUADRO 3.-  
TBC EXTRAPULMONAR, LOCALIZACIONES  
SIMULTANEAS  
Servicio Medicina III - Hospital Vargas**

| Localizaciones             | Número   |
|----------------------------|----------|
| Pleuro-Pulm.               | 2        |
| Pleuro-Ganglionar          | 1        |
| Ganglio-Pulmonar           | 1        |
| Vertebro-Pulmonar          | 1        |
| Meningo-Peritoneal         | 1        |
| Perit-ovario-bazo-pulmonar | 1        |
| <b>TOTAL</b>               | <b>7</b> |

Fuente: Arch. Hospital Vargas, 89-93.

**CUADRO 4  
TIPO DE ESTUDIO DIAGNOSTICO SEGUN  
LOCALIZACION  
Servicio Medicina III. Hospital Vargas**

| Tipo Dx      | Número    | %          |
|--------------|-----------|------------|
| Biopsia      | 10        | 66.6       |
| - Pleural    | 7         | 70         |
| - Peritoneal | 2         | 20         |
| - Ganglio    | 1         | 10         |
| Clínico      | 5         | 33.3       |
| <b>TOTAL</b> | <b>15</b> | <b>100</b> |

Fuente: Arch. Hospital Vargas, 89-93.

6. Se pudo establecer la positividad de antecedentes epidemiológicos positivos (contactos domiciliarios) en 4 casos (todos pleurales). Asimismo sólo se observó en el grupo de estudio un solo paciente con SIDA (ganglio-pulmonar).
7. En lo concerniente a método diagnóstico se obtuvo que en 10 casos (66%) el diagnóstico fue establecido por biopsia, de éstos 7 fueron pleurales (2 granulomas, 5 granulomas y BAAR), 2 peritoneales (2 BAAR y granulomas) y 1 ganglionar (BAAR y granuloma); se diagnosticaron clínicamente 5 casos.
8. Respecto al grupo de TBC pleural que fue el más numeroso (ver cuadro 5), se encontró que 7 tenían Bx positiva, 2 cultivo positivo (dato que no fue utilizado para Dx por lo tardío) y 3 casos fueron de diagnóstico clínico.

**CUADRO 5.-  
TIPO DE ESTUDIO DIAGNOSTICO PARA TBC PLEURAL  
Servicio Medicina III. Hospital Vargas.**

| TBC Pleural                  | Número | %  |
|------------------------------|--------|----|
| Biopsia (BAAR y/o granuloma) | 7      | 70 |
| Clínico                      | 3      | 30 |
| Microbiológico               | 2      | 20 |

Fuente: Arch. Hosp. Vargas 89-93.

9. En lo referente a estudios complementarios (ver cuadro 6) se encontró que la Rx de tórax resultó anormal en 13 de los 15 casos, donde 11 reportaron derrame pleural y 2 infiltrado en vértices. Igualmente se encontró que el 100% de los casos de TBC pleural presentaron trombocitosis mayor de 300.000. Asimismo, se reportaron 7 casos con PPD mayor de 10mm (ver cuadro 7), y 4 casos con PPD 0mm.

**CUADRO 6  
ALTERACIONES EN Rx DE TORAX PARA  
TBC EXTRAPULMONAR  
Servicio Medicina III - Hospital Vargas**

| Patrón Rx       | Estudios  | %          |
|-----------------|-----------|------------|
| Rx Anormal      | 13        | 86.6       |
| Derrame Pleural | 11        | 73.3       |
| Infiltrado      | 2         | 13.3       |
| Rx Normal       | 2         | 13.3       |
| <b>TOTAL</b>    | <b>15</b> | <b>100</b> |

Fuente: Arch. Hospital Vargas. 1989-1993

**CUADRO 7  
VALOR DE PPD EN TBC EXTRAPULMONAR  
Servicio Medicina III Hospital Vargas**

| PPD                | Número    | %          |
|--------------------|-----------|------------|
| 0 mm               | 4         | 30.7       |
| 0-10 mm            | 0         | 0          |
| Más de 10 mm       | 7         | 53.8       |
| Inf. no disponible | 2         | 15.3       |
| <b>TOTAL</b>       | <b>13</b> | <b>100</b> |

Fuente: Arch. Hospital Vargas 89-93.

## DISCUSION

1. Hay pocos datos sobre incidencia de TBC extrapulmonar en Venezuela. Morón y col<sup>(3)</sup>, reportan 107 casos de 10 años revisando toda la casuística hospi-



talaria; otros estudios foráneos<sup>(6, 7, 1)</sup> reportan gran variabilidad en número de casos presentados, no obstante, la extrapolación de casos hospitalizados hacia prevalencia en población general, siempre es difícil<sup>(8)</sup>. Respecto a la distribución por sexo, nuestro estudio (ver resultados) está de acuerdo con otros de este tipo y esto probablemente esté relacionado con factores étnicos, laborales, etc.

2. En lo referente a la edad, observamos que el promedio es bastante bajo comparando con el promedio de otras enfermedades crónicas<sup>(6)</sup> y más aún para las formas no pleurales donde encontramos un promedio de 27,8 años, hecho éste reseñado por otros autores<sup>(7)</sup>.
3. Respecto al antecedente de contacto se encontró positividad en 30%, lo cual puede considerarse elevado si se tiene en cuenta que se tomó como positividad para este renglón, contactos en línea directa ascendente, descendiente o lateral en primer grado y que haya vivido con el paciente con el Dx, y de estos casos todos corresponden a TBC pleural.
4. En lo concerniente a localización, hay que destacar dos aspectos: el primero, que en otras series<sup>(1, 3, 8)</sup> se reporta la incidencia mayor para localización genitourinaria, linfática, pulmonar. En nuestro estudio el primer lugar lo ocupa la patología pleural y no hay casos reportados de TBC urinaria, esto probablemente esté relacionado con el tipo de pacientes que ingresa al servicio de Medicina Interna (la mayoría agudos) y que por otro lado, con la dificultad del diagnóstico de dicha patología y su presentación polimorfa.

El otro aspecto que debe mencionarse es la simultaneidad de los focos, sólo un estudio reporta 12%(8) de simultaneidad y en nuestra revisión se encontró un 47% de focos múltiples y de éstos 4/11 casos 36%) corresponden a foco pulmonar.

5. A pesar de la tendencia mundial de disminución de la incidencia de TBC pulmonar (hasta el año 1989), hay reportes parciales que indican un aumento o al menos, un estancamiento de la incidencia de TBC, esto es probablemente debido a la disminución en la eficacia de la lucha antituberculosa en Venezuela y por otra parte a la inserción del SIDA en el espectro de la TBC. Como resultado de esto, muy probable, es que observáramos un incremento del número de casos en nuestro servicio de Medicina

Interna tanto para TBC (p) como para las presentaciones extrapulmonares.

6. Respecto a los métodos de diagnóstico, se observa que la biopsia de tejidos específicos fue el método más utilizado, 10 casos (66%) y el resto fue de diagnóstico clínico dejando de lado otros métodos de diagnóstico: cultivos, esputo, etc., sobre todo por la poca especificidad de ellos en TBC extrapulmonar o por lo tardío de sus resultados (cultivo). Otras series<sup>(3, 8)</sup> muestran valores similares respecto a métodos diagnóstico y hacen la acotación de la necesidad de métodos rápidos, específicos y sensibles tanto para el diagnóstico de TBC (p) como extrapulmonar, las cuales para el momento actual ya se disponen serológicas<sup>(5, 12)</sup>, inmunoserológicas<sup>(5)</sup>, e inmunogenéticas
7. Respecto a los estudios paraclínicos se deben destacar tres aspectos: el primero, que la presentación de la Rx anormal fue alta 13/15, si bien otros estudios nacionales<sup>(1, 11)</sup> reportan hasta 40% de anormalidad en Rx de tórax, esto probablemente está relacionado con dos fenómenos: 1) la alta incidencia de TBC pleural; 2) la alta incidencia de simultaneidad pulmonar a otras localizaciones.

El segundo aspecto, en la interpretación del PPD se encontró 7/10 casos con PPD mayor de 10 mm, y 4 casos con PPD anérgico y ningún caso con rangos intermedios; otros autores ya han mencionado la relativa poca especificidad del PPD como método diagnóstico en nuestro medio e inclusive, el reporte no poco casual de PPD anérgico con TBC diseminada<sup>(8, 6, 14)</sup>.

El tercero, fue la observación de trombocitosis (más de 300.000 plaquetas) en el 100% de los casos de TBC pleural, probablemente reflejando reacción inflamatoria aguda.

8. Finalmente se destaca la baja frecuencia (1 caso) de pacientes HIV con TBC extrapulmonar, siendo este hallazgo comparable con otros estudios<sup>(2, 4, 6, 16, 17, 18)</sup>, sobre este particular cabría la reflexión: a qué se deberá, que siendo el bacilo tuberculoso un germen endémico en nuestro medio, porqué la incidencia de pacientes con SIDA y TBC es tan baja comparado con otros reportes<sup>(9, 15)</sup>. Sin embargo, la aparición de brotes epidémicos de Mycobacterium Tuberculosis multirresistente en pacientes con HIV en ciudades como Miami y New York hacen necesario un mejor estudio de nuestra realidad en relación a la sensi-

---

bilidad del M. Tuberculosis a las drogas de elección en Venezuela.

## CONCLUSIONES

1. Se encontró predominio de sexo masculino en cuanto a número de casos.
2. La localización pleural fue la más frecuente. 10 casos (66%).
3. La simultaneidad de focos, 7 casos, representó un espectro importante dentro de la patología extrapulmonar.
4. Se observa una alta frecuencia (15 casos) de TBC extrapulmonar, respecto a pulmonar (32 casos) para los años estudiados (1989-1993).
5. Se observa, igualmente, una tendencia al aumento tanto en la presentación pulmonar como extrapulmonar en los cinco años estudiados.
6. Respecto a los métodos diagnósticos sigue siendo la biopsia y la sospecha clínica los pilares en el diagnóstico de TBC extrapulmonar, a la vez que se hace patente la necesidad de otros estudios más efectivos y rápidos para este diagnóstico.
7. Llama la atención, respecto a los estudios paraclínicos, la alta frecuencia de alteración de Rx de tórax como apoyo diagnóstico, igualmente la presencia sistemática de trombocitosis importante de TBC pleural.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dolberg OT, et al.: Extrapulmonary tuberculosis. In: An Immigrant Society. Rev. Inf D. 1991; 13:177-179.
2. Simón H. Extrapulmonary TB. Harvard Medical School. Course of Infectious Disease. 1993.
3. Morón O, Wuani, H, Rios A, et al. Tuberculosis extrapulmonar. Experiencia de 10a. en el Hospital el Vargas, Caracas. Arch. Hosp. Vargas, 1989; 31:9-14.
4. Da Costa N., Gracia L, López Y, et al. SIDA, Revisión de casuística. Arch. Hospital Vargas 1992; 34:125-130.
5. Diagnostic Standards and Classifications of Tuberculosis. Am. Rev. Respi. Dis. 1990; 142:725-735.
6. Menta JB, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis. A comparative analysis with pre AIDS Era. Chest, 1991; 99(5):N 1134-1138.
7. Reider HL. Extrapulmonary Tuberculosis in VS. Am Rev Resp. Dis. 1990; 141(2):346-351.
8. Weir M. Extrapulmonary Tuberculosis. Am J of Med. 1985; (79):467-477.
9. Braum M. AIDS and Extrapulmonary TB. In VS. Arch Internal Med. 1991; 150:1913-1926
10. Alvarez S, McCabe GF. Extrapulmonary TB Revisited Medicine (Baltimore) 1984; 63:25.
11. Kaan A, Konnat D. Clinical and Roetgenographic Spectrum of Pulmonary Tuberculosis in the Adult. Amer J. Med 1977; 62:631-638.
12. Berger HW, Mejia E. Tuberculosis Pleurisy. Chest. 1973; 63:88-92.
13. Von Shilling J, Aleman C. La Frecuencia de TBC en 630 autopsias consecutivas. Arch. Hosp. Vargas, 1960; 2(2):235-247.
14. Huebner R, Shein M. The tuberculin skin test. Clin Inf dis. 1993; 17:986-75.
15. Murillo J, Castro K. AIDS in Latinoamerica. In: Clinics of Infectious Diseases. 1994; pp. 45-52.
16. Ogly E, Parejo J, Tróccoli M.: Tuberculosis extrapulmonar. Análisis clínico. Med Intern (Caracas) 1985;1(2):96-101.
17. Wuani, H.: Algunos aspectos de la tuberculosis ganglionar en Venezuela. Presentación de 70 casos. Arch. del Hosp. Vargas, 1960; 2(2):201-207.
18. Angelli, M.:Tuberculosis pulmonar. Med. Intern. (Caracas) 1990; 6(3-4):89-93.

## SINDROME SHOCK TOXICO SEMEJANTE REPORTE DE UN CASO

Isidro Delgado R.\*, Adolfo Acosta F.\*\*

### RESUMEN

*Nosotros describimos un paciente con lesiones espontáneas ulcerosas, en sacabocado, localizadas en la región escapular derecha, septicemia e infección por Streptococcus Pyogenes.*

*El paciente presentó los signos y síntomas siguientes: fiebre, vómito, mialgias, desorientación, complicado con derrame pericárdico purulento, derrame pleural, meningitis, endoftalmitis ojo derecho.*

*Recuperándose después de la terapia antimicrobiana empleada inicialmente; Vancomicina- Tobramicina, vía endovenosa, posteriormente cambiada a Penicilina Cristalina al obtener los resultados de hemocultivo.*

**PALABRAS CLAVES:** *Streptococo Pyogens - Grupo A.  $\beta$  hemolítico, Derrame pericárdico, Septicemia, Meningitis y Endoftalmitis.*

### ABSTRACT

*We describe a patient presenting ulcerous lesions localized in right scapular region, septicemia and infection by Streptococcus Pyogenes.*

*The patient presented those signs and symptoms: fever, vomiting, myalgia, disorientation, pericardial effusion, without deficits focal neurological, pleural effusion, meningitis and in the right eye endophthalmitis.*

*The patient's recovery was after of therapy used at the beginning including: Vancomycin Tobramycin intravenous, posteriorly it was changed to Penicillin G after that blood cultures showed positive results.*

**KEY WORDS:** *Streptococcus Pyogenes - Grupo A. Beta-hemolytic streptococci - Streptococcal Pyrogenic Toxins, Effusion Pleural, Effusion Pericardial, Endophthalmitis.*

### INTRODUCCION

El Streptococo Pyogenes o Estreptococo del grupo A, es un agente común de la faringe y de la piel, a menudo las infecciones causadas por el microorganismo son relativamente benignas. La infección por esta bacteria puede conducir a secuelas no supurativas como fiebre reumática, Glomerulonefritis post-estreptocócica, pudiendo tener un curso fulminante<sup>(2)</sup>. Es un agente causante de

impétigo, erisipela, fascitis necrotizante, miositis, fiebre puerperal, bacteriemias, eritema nodoso<sup>(1, 2, 3)</sup>.

Las toxinas del pyogens, tipo A.B.C. son productos extracelulares que se encuentran en aproximadamente 90% de los Estreptococos aislados.

Nosotros presentamos un caso con infección por Estreptococo  $\beta$  hemolítico grupo A el cual presentó enfermedad multisistémica; postulamos que la enfermedad fue mediada por toxinas del Estreptococo del grupo A.

La mortalidad en enfermos hospitalizados con bacterie-

---

\* Médico Internista, Hospital Clínica Vista Alegre.

\*\* Médico Internista, Intensivista. Hospital Clínica Vista Alegre.

---

mia se ha reducido del 72% antes de la llegada de la penicilina al 7%. Aunque Wales e Ireland, durante el período 1975 a 1984 sugieren la mortalidad de 24%, los trabajos revisados presentan el Schok como el mejor predictor de la mortalidad.

Estudios previos han enfatizado la importancia de factores predisponentes: tumores sólidos, abuso de drogas intravenosas y diabetes, pero no son factores pronósticos importantes<sup>(6)</sup>.

Nos llama la atención del caso reportado, el cuadro clínico de Bacteriemia causada por Streptococo grupo A, demostrado por hemocultivo positivo; sin presentar resistencia a la antibioticoterapia usual empleada en un paciente sin trastorno inmunológico previos, ni inmunodeprimido; donde por interacción agente patógeno-Huésped, sumándose cambios en el patrón de infección del Streptococo Pyogens, evolucionó a enfermedad invasiva con posterior recuperación total del paciente, dejando como secuela amaurosis en el ojo derecho.

## CASO

En agosto de 1994, ingresa a la Emergencia del Hospital Clínica Vista Alegre, en la ciudad de Caracas, paciente masculino de 69 años, jubilado, de oficio Albañil, asintomático hasta el 15 de agosto de 1994, con lesiones ulcerosas en sacabocados de un diámetro de 0,5 cm, con secreción serosa rodeada de área de eritema, en número de 5, localizada en la región escapular derecha, en diferentes grados de evolución.

El 29 de agosto de 1994, presentó hipertemia, debilidad generalizada asociándose tos seca.

El 30 de agosto de 1994, presenta Ortopnea. Es referido a emergencia el 03 de septiembre de 1994.

## Examen Físico:

TA, 100/60 mm Hg. Fc.115 X', Fr. 40 X'. Regulares condiciones compromiso del sensorio, Gasglow 13 puntos, Ao = 4; Rm = 5; Rv = 4; Polipneico, Taquicárdico. Tolera decúbito dorsal.

**O.R.L.:** Ojo derecho conjuntiva bulbar congestiva.

## CARDIOPULMONAR:

Ruidos cardíacos rítmicos regulares R4 Izquierdo sin galope, elevación del pulso venoso yugular. Sonidos respiratorios disminuidos en ambas bases pulmonares, crepitantes en base pulmonar izquierda.

## PIEL:

Se evidenciaron en región posterior del tórax derecho, úlceras circulares con secreción serosa más signos de flogosis, absceso región interdigital mano derecha.

**ABDOMEN:** Blando deprimible sin visceromegalia.

**GENITALES:** Sin lesiones aparentes.

**NEUROLOGICO:** Fuerza muscular grado 4 en los cuatro miembros, tonomuscular conservado.

## TRATAMIENTO

Se inició antibioticoterapia:

Vancomicina 500 mg cada 6 horas  
vía endovenosa.

Tobramicina 75 mg c/d 12 horas  
vía endovenosa.

En vista de evidencia de sepsis se decide su traslado a la Unidad de Terapia Intensiva el 4 de septiembre de 1994. Los estudios paraclínicos reportaron:

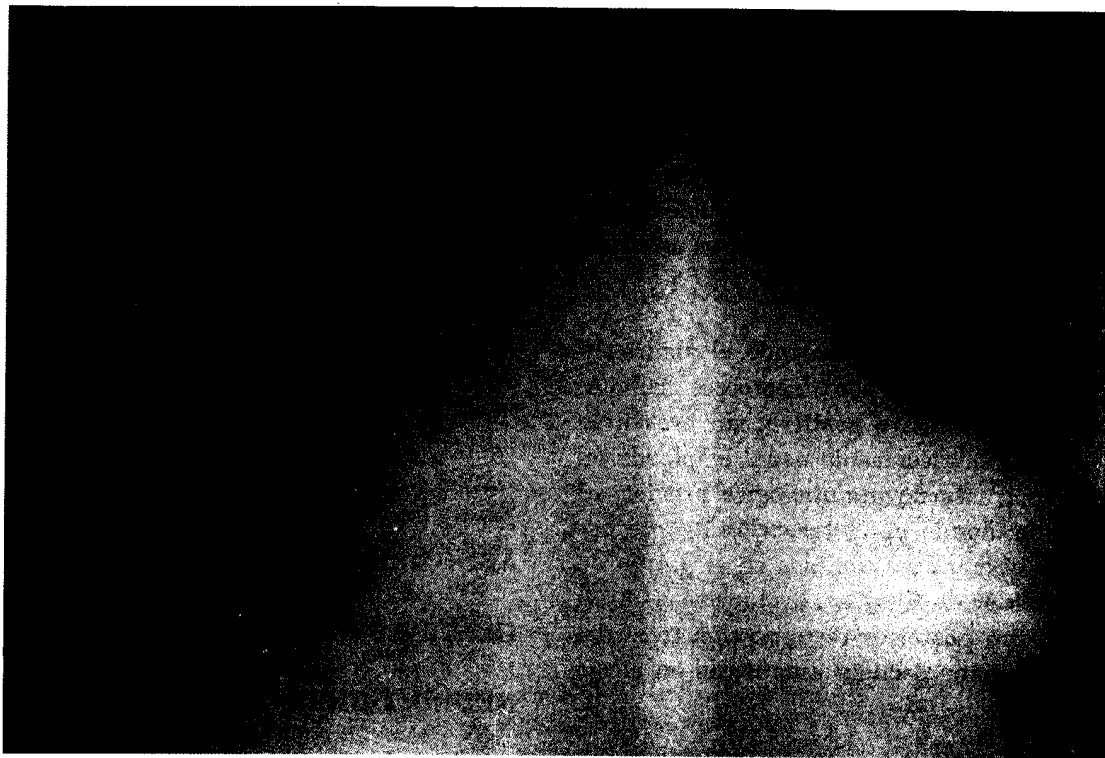
Rx de Tórax 4 de septiembre de 1994: Imagen nodular base derecha 1 x 1 cms, cardiomegalia gigante.

Derrame pleural izquierdo.

No signo de H.V.C.P. No congestión hiliar.  
(Figuras 1 y 2).

---

**FIGURA 1**



**FIGURA 2**



**TABLA 1**  
**VALORES DE LABORATORIO Y HEMODINAMICOS EN PACIENTES CON BACTERIEMIA POR ESTREPTOCOCCO DEL GRUPO A.**

| Indice                     | 02-09-94 | 03-09-94 | 04-09-94 | 05-09-94 | 13-09-94 |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Glóbulos Blancos (por mm3) | 13.100   | 17.000   | 12.000   | 8.900    | 10.300   |
| Hematocrito                | 44       | 41       | 39       | 34,8     | 34,1     |
| Hemoglobina (g/dl)         | 13       | 13       | 12,1     | 10,4     | 10,2     |
| Plaquetas mm3              |          | 171.000  | 155.000  | 171.000  | 357.000  |
| Urea mg/dl                 | 46       | 112      | 49       | 22       | 13.6     |
| Creatinina mg/dl           |          | 1,3      | 2,7      | 0,81,0   | 1,1      |
| SGPT UL                    | —        | 120      | —        | —        | —        |
| SGPT UL                    | —        | 48       | —        | —        | —        |
| PVC cms H2O                | —        | —        | 10 cm    | 6 cm     | —        |
| VSG 1ª hora                | 90       | —        | —        | —        | 75       |
| 2ª hora                    | 110      | —        | —        | —        | 125      |
| PH                         | 7,53     | 7,58     | 7,53     | 7,51     | —        |
| Pco2 (mm hg)               | 27,5     | 21,6     | 27,5     | 33,2     | —        |
| Po2 (mm hg)                | 54,8     | 57,5     | 54,8     | 74,2     | —        |
| Hco3 (mml/L)               | 23,3     | 20,2     | 23,3     | 26,3     | —        |
| T.Co2(mmol/L)              | —        | 20,9     | 24,2     | 27,3     | —        |
| BE (mmol/L)                | 3,4      | 1,8      | 3,1      |          | 4,8      |
| Sodio (mmol/L)             | —        | 129      | 140      | 145,5    | —        |
| Potasio (mmol/L)           | —        | 4,17     | 4,1      | 3,94     | —        |
| Cloro (mmol/L)             | —        | 94       | 98       | 105      | —        |

**Ekg:** 3/9/1994: Rs/Fc. 115X'/ Pr. 0,16 / Qrs 0,08/  
Qt 0,40 / 60°.

Por la evidencia radiológica y sospecha clínica de derrame pericárdico masivo, se realiza ecocardiograma.

#### CONCLUSION:

Derrame pericárdico anterior y posterior mayor a 1.500 cc.

Signos de derrame masivo caracterizado por bamboleo cardíaco<sup>(11)</sup>.

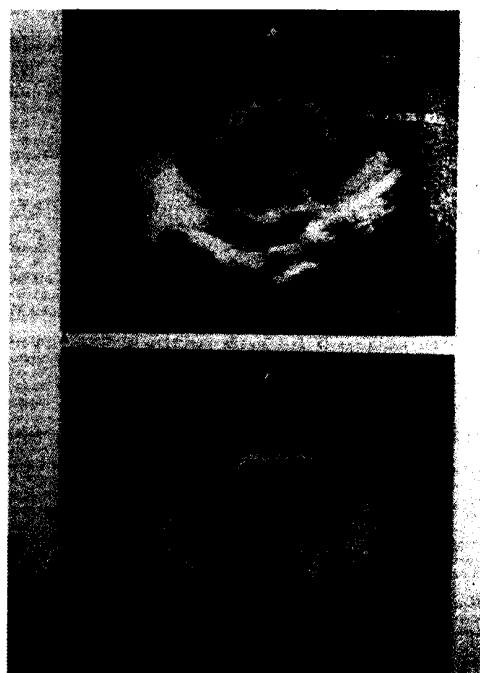
Colapso diastólico V.D(11). Signos de derrame pericárdico con taponamiento cardíaco. (Fig. 3)

Ausencia de colapso respiratorio de vena cava inferior.

Derrame Pleural Izquierdo.

Ultrasonido abdominal: Hígado, vesícula, vías biliares, páncreas, retroperitoneo, ambos riñones de morfología normal.

**FIGURA 3**



### **Cultivo Líquido Pleural. 5 de septiembre de 1994.**

Coloración Gram no se observaron leucocitos, polimorfo-nucleares, bacterias ausentes, en el cultivo no se observó crecimiento bacteriano a las 48 horas 08/09/94.

**Líquido Pericárdico:** Purulento citología grado I.

**Cultivo: Streptococo  $\beta$  hemolítico grupo A.**

El 7 de septiembre de 1994, evolución general y local satisfactoria; sin embargo, persisten trastornos cognitivos que ameritaron evaluación del S.N.C, motivo por el cual se practicó punción lumbar diagnóstica, enviándose muestra para estudio Citoquímico y Citomorfológico.

#### **L.C.R. del 7 de septiembre 1994:**

Caracteres Físicos: Líquido turbio.

Color: xantocrómico.

Ph = 8

Contaje celular 100 cts/mm<sup>3</sup>

PMN 79% mononucleares 21%.

#### **Examen Químico**

Glucosa mg 46% (Vn 90 - 80 mg %)

Proteínas totales 57 mg/dl Vn 15 - 45 mg/dl.

Clouros 121 mmol/L Vn 118 - 132 mmol/L

Pandy +

Nonne Appelt: negativo

Nonne Weichbront: negativo

Hemocultivo 05/09/94

### **DISCUSION**

Durante la era antibiótica, la mayoría de los reportes de bacteriemia por *Streptococo* del grupo A enfatizaron que los pacientes usualmente eran ancianos, alcohólicos, diabéticos con tumores sólidos, enfermedades del tejido conectivo o habían recibido tratamiento con drogas citotóxica, esteroides o irradiación<sup>(4)</sup>.

Todd y colaboradores mencionaron el shock tóxico producido por el *Estafilococo*. desde entonces más de 1.000 casos han sido reportados en adultos en el Centro para el control de enfermedades infecciosas.

La mayoría de los casos fueron observados en mujeres menstruando, siendo el microorganismo aislado el *Estafilococo Aureus*<sup>(3)</sup>.

Wiloughby y Greenber en 1983 sugirieron que el *Estreptococo Pyogens* produce toxinas con propiedades biológicas similares a la toxina del Shock Tóxico y podrían ser responsables del síndrome Shock Tóxico Semejante<sup>(3)</sup>.

Un aminoácido homólogo está presente en el 50% aproximadamente entre la exotoxina pirógena tipo A y la enterotoxina B *Estafilocócica*.

Las tres toxinas pirogenéticas son proteínas con propiedades físicas y químicas variables.

El peso molecular de la Toxina Tipo A es de 26.000, Tipo B 21.900, Tipo C 13.200. Aunque las toxinas son inmunológicamente distintas, ellas tienen propiedades tóxicas de interés que incluyen pirogenicidad, aumentan la susceptibilidad a Shock letal y daño a los tejidos tales como hígado, miocardio en conejos y otros modelos de animales<sup>(3)</sup>.

Es de notar en el paciente reportado su estado saludable previo, completamente asintomático antes de su enfermedad.

El *Estreptococo  $\beta$  hemolítico* del grupo A fue aislado de la fase aguda de la enfermedad a partir de hemocultivos. Resaltando un corto período de incubación, síntomas sistémicos, fiebre, vómitos, confusión mental, dolor de cabeza, coma.

El *Estreptococo* del grupo A pudo causar daño por algunos de los siguientes mecanismos:

- 1) Invasión Tisular
- 2) Mecanismo Inmunológico
- 3) Producción de Toxinas

Se evidencia Invasión Tisular con enfermedad multisistémica, con los siguientes órganos involucrados: sistema nervioso central, pulmón, sistema cardiovascular, piel, ojo.

Con respecto al mecanismo inmunológico: no se tiene evidencia de enfermedad de colágeno ni alteración de inmunoglobulinas, sustentado por los resultados negativos de electroforesis de proteínas y pruebas de determinación de ANA, AntiDNA.

Es bien conocido que el *Estreptococo* causa enfermedad

mediada por toxinas como la fiebre escarlatina y puede elaborar una variedad de toxinas las que pueden causar injuria solas o en sinergismo con otros productos y componentes celulares.

Llama la atención que un paciente con lesiones ulcerosas en sacabocado localizadas en piel, evolucione a un cuadro clínico con derrame pleural izquierdo no bacteriano por evidencia de cultivo de líquido pleural, pericarditis que evolucionó a derrame pericárdico masivo purulento, siendo necesario de emergencia punción pericárdica colocándose catéter intrapericárdico continuo, manteniéndose por 5 días, obteniéndose volumen final de dos litros; el resultado de cultivo de líquido pericárdico fue *Streptococo*  $\beta$  hemolítico del Grupo "A". Pensamos que el derrame pleural es consecuencia de irritación pleural por contigüidad.

Siendo notorio en el paciente trastornos de conciencia, lo que hizo tomar la decisión de realizar punción lumbar con extracción de líquido cefalorraquídeo, cuyo resultado de estudio citomorfológico resultó ser bacteriano, concluyéndose en meningitis bacteriana.

Finalmente infección conjuntival en ojo derecho estudiada por oftalmología, diagnosticando endoftalmitis, ameritando tratamiento antibacteriano intraocular con aminoglucósido.

El *Streptococo*  $\beta$  hemolítico del grupo A todavía es un organismo con remarcable sensibilidad a la penicilina; es de notar en este caso, que el *Streptococo* reportado fue sensible a los antimicrobianos utilizados en un paciente no inmunodeprimido.

Es importante diagnosticar eficazmente la infección en tejidos superficiales tales como: erisipelas, celulitis, dado que estas infecciones pueden ser controladas con antimicrobianos, a lo que es sensible este agente patógeno. Por el contrario fascitis necrotizante, piodermitis, es mandatorio la intervención quirúrgica con debridamiento y drenaje en el absceso.

En nuestro caso el agente patógeno penetró a través de la piel, originando lesiones ulcerosas en sacabocado de diferentes formas de presentación.

En la literatura revisada no encontramos casos con referencia a infecciones ocasionadas por *Streptococo* del grupo A, con derrame pericárdico masivo, meningitis, endoftalmitis cursando con infección invasiva, dejando como secuela pérdida de la visión por ojo derecho, recuperación total del paciente, siendo sus condiciones actuales satisfactorias.

## BIBLIOGRAFIA

1. Chisten - R. Moser R. and Nettel K. Fulminant Group A *Streptococcal* Infections. Report of two case. *Kil Wochenschr* 1990; 68:427-430.
2. Bartter T, Dascal A, Carrol K, Curley F. Toxic Strep Syndrome. *Arch Inter Med* 1988; 148:1421-1424.
3. Lawrence A, et al. Clinical and Bacteriologic Observations of a Toxic Schock-Like Syndrome due to *Streptococcus Pyogens*. *The New England Journal of Medicine*, 1987; 3(317):146-149.
4. Barg N, et al. Group A *Streptococcal* Bacteriemia in Intervenuous Drug Abusers. *The American Journal of Medicine* 1985; 78:569-573.
5. Smith C, et al. Septic shock in the intensive care unit, Hillbrow Hospital Johannesburg. *SAAAMJ* 1991; 80:181-183.
6. Cruickshank et al. Fatal *Streptococcal* Septicaemia. *Br Med J*. 1981; s282:1944-1945.
7. De-Groot-V. Stempeis N, Tassignon M. Endogenous pnenmococcal endophalmitis after splenectomy: Report of two cases. *Bull - Sol - Beige - Ophtalmol*, 1992; 243:147-151.
8. Francis J, Warren R. *Streptococcus Pyogens* Bacteriemia in Cambridge. A review of 67 episodes. *QJM, New series* 1988; 256(68):603-613.
9. Goepel et al. Fulminant *Streptococcus pyogenes* infection. *Br. Med J*. 1980; 281:1412-1413.
10. Braman S, Donat W. Explosive Pleuritis. Manifestation of Group. A  $\beta$  Hemolytic. *Streptococcal* Infection. *The American Journal of Medicine*. 1986; 81:723-726.
11. Gaworlewska E, Colman G. Changes in the Pattern of infection caused by *Streptococcus Pyogenes*. *Epidem. Inf.* 1988; 100:s257-269.
12. Hagan A, De María. Clinical Applications of two Dimensional Echocardiography and Cardiac Doppler. Little Brown (Boston/Toronto). Second Edition. 1989; Cap. 11:347-371.



## **COMPRESION RADICULAR CERVICAL POR UNA ANOMALIA DE LA ARTERIA VERTEBRAL: REPORTE DE UN CASO**

*Jesús M. Delgado Aristimuño\*, Petra Hernández Acosta\*\*, Marcos F. Gonzalez Merlo\*\*\**

### **RESUMEN**

*Un Asa anormal de la arteria vertebral extracraneal es hipotéticamente la causa posible de la compresión en las raíces cervicales inferiores, que se ha asociado con una neuralgia cervicobraquial. Se describe el caso de una mujer de cuarenta años afectada de un síndrome de compresión neurovascular de raíces C5-C6-C7 derechos.*

### **ABSTRACT**

*An abnormal loop of the extracranial vertebral artery can be a cause of compression of the lower cervical roots. It has been associated with cervicobrachial, neuralgia. A case is described of a forty year old woman with a neurovascular compression of the right C5-C6-C7 roots.*

---

### **INTRODUCCION**

La compresión radicular por una anomalía de la arteria vertebral (AV), es una rara causa de neuralgia cervicobraquial. A continuación reportamos un caso inusual de un asa de la AV extracraneal, comprimiendo las raíces de C5-C6-C7. Los casos reportados previamente y nuestro caso presentado sugiere algunas consideraciones respecto a la clínica, neuro-radiológica y herramientas quirúrgicas de compresiones neurovasculares por anomalías de la AV extracraneal.

### **REPORTE DE UN CASO**

#### **Historia Clínica**

Una mujer de cuarenta años de edad fue admitida en la consulta de Reumatología del Hospital Luis Razetti de Barcelona-Venezuela, para evaluación y manejo de una neuralgia cervicobraqueal. Desde septiembre de 1993, ella había experimentado, sin factor desencadenante, dolor en hombro derecho de leve intensidad, persistente, que refiere como cansancio, exacerbado con el ejercicio y atenuado con el reposo, irradiado a brazo derecho y codo, acompañado de acro parestesia en 2do. y 3er. dedos. Desde febrero de 1995, pérdida de conocimiento en tres oportunidades, precedida de vértigos subjetivos, de inicio súbito de 30 segundos de duración aproximadamente, recuperación espontánea, con meses de diferencia entre un episodio y otro, siendo el último en septiembre de 1995.

Además, dolor semejante a descarga eléctrica que as-

---

\* Residente de Postgrado de Medicina Interna. Dpto. de Medicina Interna. Hospital Luis Razetti, Barcelona, Edo. Anzoátegui.

\*\* Jefe del Servicio de Reumatología. Dpto. de Medicina Interna. Hospital Luis Razetti, Barcelona, Edo. Anzoátegui.

\*\*\* Jefe del Dpto. de Medicina Interna. Hospital Luis Razetti, Barcelona, Edo. Anzoátegui.

ciende por el cuello hasta el occipucio, de inicio súbito, de pocos segundos de duración, que cede espontáneamente, sin desencadenantes aparentes. Había antecedentes de Hipertensión Arterial sistémica desde hacía 10 años, tratada con Enalapril, e hipotiroidismo de un año de evolución sin tratamiento. No tenía historia de injuria cervical previa.

Al examen físico se evidencia dolor y limitación a la movilización del cuello y de miembro superior derecho. El Electromiograma reveló evidencias que señalaban bloqueo parcial de conducción motora de ambos nervios medianos a nivel distal, compatible con Síndrome de túnel carpiano bilateral de predominio derecho. Existía además compromiso radicular C5-C6-C7 derechos de leve a moderada intensidad. Otro estudio electromiográfico reportó una irritación a nivel de C6 derecho, tomando el ganglio sensorial sin producir denervación.

El Eco-Doppler reportó trayecto irregular con 15% de obstrucción por ateromas excéntricos que ocasionan un flujo turbulento en un tercio proximal de la carótida común derecha. El angiograma de la AV, mostró anomalía en su trayecto, que formaba asas irregulares.

## DISCUSION

Algunos autores han expresado reservas respecto al concepto de compresión microvascular<sup>(1)</sup>, la revisión de la literatura revela muchas situaciones de compresión neurovascular, producida por variaciones anatómicas y lesiones de la AV extracraneal. La mayor parte de los casos previamente reportados incluyen lesiones compresivas traumáticas y no traumáticas, aneurismas y pseudoaneurismas, fístulas arteriovenosas, diseciones y penetración anormal de la duramadre<sup>(6, 11, 14-16)</sup>.

Existe un número pequeño de reportes de ectasias y tortuosidades de la AV documentadas<sup>(8)</sup>. Shama et al<sup>(18)</sup>, reportó una anomalía ectática congénita sintomática de la AV, que no pasaba a través del agujero transversal del atlas, sino que atravesaba la duramadre antes del arco posterior de C1; la anomalía fue asociada con una neuralgia occipital causada por compresión vascular de la raíz de C2. Vicentelli et al<sup>(21)</sup> presentaron el caso de una tortuosidad anormal de la AV, comprimiendo la unión cervicomedular y el nervio espinal<sup>(21)</sup>. Anderson et al<sup>(3)</sup> y Slover et al<sup>(19)</sup> describieron una gran y tortuosa AV, comprimiendo las raíces cervicales. Roy-Camille et al<sup>(17)</sup> presentaron un Asa ampliando el foramen transversal

del axis y comprimiendo la raíz de C2. Gatti et al<sup>(9)</sup>, reportaron una arteria megadolicovertebral, ampliando el agujero intervertebral en C4-C5 y comprimiendo la raíz de C5. La incidencia de estas anomalías y lesiones no son del todo despreciables. En una serie de 300 angiogramas vertebrales, Tokida et al<sup>(18)</sup> encontraron un 2%-3% en la tasa de incidencia.

En la revisión de la presentación clínica de las anomalías compresivas de la AV, encontramos una amplia gama de síndromes neurológicos distintos. Las anomalías de amplios segmentos de la AV produce neuralgia glossofaríngea, torticollis espasmódica, neuralgia occipital, Síndrome de Horner, disfagia y sensación de masa faríngea<sup>(6, 15, 16, 18)</sup>. Anomalías sintomáticas de los segmentos más bajos se presentan como una neuropatía del plexo braquial<sup>(6, 8, 16, 18)</sup>. Clínicamente, la neuralgia cervicobraquial producida por compresión vascular pareciera estar caracterizada por la falta de factores desencadenantes, la alta frecuencia de acroparestesia y disestesias de los dedos, en casos raros déficit neurológico y la ausencia de recrudescencia nocturna<sup>(2, 5, 8, 9, 17)</sup>.

Algunos test radiológicos están disponibles para detectar y caracterizar la compresión neurovascular. Las anomalías de la AV pueden producir suficiente ampliación del agujero intervertebral como para ser visto en las radiografías estándar.

La radiografía simple puede también presentar la erosión de estructuras adyacentes, defecto óseo con espolones y esclerosis marginal<sup>(4, 9, 11, 17, 18)</sup>.

La TAC es el método más eficiente para evaluar el origen de una compresión radicular<sup>(7)</sup>. La tortuosidad de la AV puede presentarse en la TAC, como una masa de tejido hiperdenso ampliando el agujero intervertebral y/o el foramen transversal. La infusión de material de contraste produce un intenso y homogéneo realce de la foramina<sup>(7, 8, 11)</sup>. La mielografía y la mielografía tomográfica computarizada son necesarias para delinear los bordes y la extensión de las compresiones dural y radicular<sup>(7)</sup>. La RM puede ser menos eficiente que la tomografía axial computarizada en la detección de lesiones foraminales<sup>(12)</sup>. La angiografía vertebral es el test diagnóstico que confirma la naturaleza vascular de la compresión y puede dar la información terapéutica.

La angiografía y la RM Angiográfica pueden ser requeridas en todos los casos cuando se sospecha de una compresión de origen vascular<sup>(8, 9, 17, 18, 21)</sup>.

Aproximaciones quirúrgicas directas hacia la AV pueden ser difíciles por su trayecto en el estrecho canal óseo, un plexo venoso periarterial extenso y el riesgo de isquemia vértebro basilar e infarto<sup>(6)</sup>. La AV puede ser abordada fácilmente por vía anterolateral. La exposición de la arteria puede ser realizada por la remoción del margen anterior del foramen transverso<sup>(15,20)</sup>.

En la revisión de las opciones terapéuticas, la laminectomía descompresiva, la ligadura arterial, los clips aneurismales, revascularización arterial, reconstrucción arterial por injerto venoso autólogo, reparación directa de la AV, aneurismorrafia, balones intravasculares y descompresión vascular, han sido usados para tratar las anomalías de la AV<sup>(6,11,15,16,18,21)</sup>.

El método de elección en el tratamiento de la tortuosidad compresiva de la AV es la descompresión vascular y la interposición de material no reabsorbible para eliminar la compresión pulsátil<sup>(18,21)</sup>.

## CONCLUSION

Si estamos en presencia de un paciente con neuralgia cervicobraquial de presentación atípica, debe sospecharse de una compresión de raíces cervicales de origen vascular, en cuyo caso los estudios radiológicos deben incluir la angiografía vertebral. El tratamiento quirúrgico definitivo está orientado a la descompresión vascular.

## BIBLIOGRAFIA

- Adams CBT. Microvascular compression: An alternative view and hypothesis. *J. Neurosurg*, 1989; 57:1-12.
- Aimard G, Charles N. Cervicobrachial neuralgia: Diagnostic problems in neurology. *J. Neurodiol.* 1992; 19:149-153.
- Anderson RE, Shealy CN. Cervical pedicle erosion and rootlet compression caused by tortuous vertebral artery. *Radiology* 1970; 96:537-538.
- Bonneville JF. Plain Radiography in the evaluation of cervicobrachial neuralgia. *J. Neuroradiol*, 1992; 19:160-166.
- Bouvier M. Clinical semiology of common cervicobrachial neuralgia. *J. Neuroradiol*, 1992; 19:146-148.
- Detwiler K, Godersky JC, Gentry L. Pseudoaneurism of the extracranial vertebral artery Case report. *J. Neurosurg* 1987; 67:935-939.
- Dietemann JL, Romero C, Allal R, Gangi A, Tajahmady T. CT, myelography in the evaluation of common cervicobrachial neuralgia. *J. Neuroradio* 1992; 19:167-176.
- Duthel Robert, Tudor Comel. Cervical root compression by a loop of the vertebral artery: Case report. *Neurosurgery* 1994; 35:140-142.
- Gatti JM, Juan LH, Bironne P, Giowski J. Elargissement d'un trou de conjugaison cervical par une mégadolichoartère vertébrale. *Presse Med* 1983; 12:2056.
- George B, Laurian C. Impairment of vertebral artery flow caused by extrinsic lesions. *Neurosurgery* 1989; 24:208-214.
- Kikuchi K, Kowada M. Nontraumatic extracranial aneurism of the vertebral artery. *Surg Neurol* 1983; 19:425-427.
- Louail C, Bouamama A, Caille JM. MRI and cervicobrachial. *J. Neuroradiol* 1992; 19:177-190.
- Paul GA, Shaw C-M, Wray L. True traumatic aneurysm of the vertebral artery. Case report. *J. Neurosurg* 1980; 53:101-105.
- Rahimizadeh A, Sabouri-Daylami M, Amir-Moezi N, Haddadian K. Traumatic aneurism of the cranial vertebral artery. *Neurosurgery* 1986; 19:628-629.
- Reyes RA, Moser FG, Sachs DP, Boehm FH. Direct repair of an extracranial vertebral artery pseudoaneurism: Case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1990; 26:528-533.
- Ross DA, Oisen WL, Halbach V, Rosegay H, Pitts LH. Cervical root compression by a traumatic pseudoaneurism of the vertebral artery: Case report. *Neurosurgery* 1988; 22:214-217.
- Roy-Camille R, Thierge M, Metzger J. Exploration d'une lacune de l'axis chez une patiente cervicalgique. *Presse Med* 1982; 11:453-454.
- Shama RR, Parekh HC, Prahbu S, Gurusinge NT, Bertolis G. Compression of the C2 root by a rare anomalous ectatic vertebral artery. Case report. *J. Neurosurg* 1993; 78:669-672.
- Slower WP, Kiley RF. Cervical vertebral erosion, caused by tortuous vertebral artery. *Radiology* 1965; 84:112-114.
- Verbiest H. La chirurgie antérieure et latérale du rachis cervical. *Neurochir (suppl 2)*, 1970; 18:1-212.
- Vicentelli F, Caruso G, Rabehanta PB, Rey M. Surgical treatment of a rare congenital anomaly of the vertebral artery: Case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1991; 28:416-420.