

A LA MEMORIA DEL DR. OSVALDO GARCIA ARENAS CON MOTIVO DEL IX CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA

*Florencio Jiménez**

Hace ya nueve años que falleció el doctor Osvaldo García Arenas, paladín de la medicina interna en el Zulia. Con él laboramos durante veinticinco años en el área docente asistencial.

La muerte prematura se llevó a este médico brillante en el esplendor de su carrera y cuando aún le faltaba camino por andar y dedicarlo a ese apostolado que él supo cumplir en forma muy estricta y con una gran dedicación. Graduado en la muy ilustre Universidad del Zulia en el año de 1955, comienza a dar sus primeros pasos como interno y residente en los diferentes hospitales de nuestro Estado; en lo que sería el inicio de una dilatada carrera como profesor de la Universidad del Zulia durante 30 años, impartiendo docencia de pre y postgrado.

Conocimos al Doctor García Arenas en el año de 1962, cuando llega al país procedente de los Estados Unidos, donde había realizado postgrados de Medicina Interna y de Endocrinología, con ese cúmulo de conocimientos una gran formación académica y las inmensas ganas de transmitírselas a los alumnos de pregrado. Inicia su labor docente asistencial a nivel de la cátedra de Semiología y Clínica Médica en el Hospital Central de Maracaibo; muy estricto y cumplidor de sus deberes como profesor, aprendimos mucho de él en esa primera etapa de sus enseñanzas; traba-

jador incansable, nunca le oímos decir que estaba cansado o agotado, mantenía un gran ímpetu en su labor diaria que la iniciaba muy temprano y la terminaba ya en avanzadas horas de la noche, pero siempre muy sonriente, complacido por la labor cumplida, él nos decía que había que cumplir con la tarea que nos habíamos encomendado, de la atención al paciente.

Fundador del servicio de Medicina Interna en el Hospital General del Sur, al cual le dedicó gran parte de su amor y conocimientos científicos y a nivel de esta unidad, él comienza a desarrollar esa gran labor docente asistencial, al inicio con los alumnos de Semiología y posteriormente a nivel de la cátedra de Clínica Médica, que llega a convertirse en una de las más solicitadas por los alumnos.

Posteriormente funda la residencia de postgrado de Medicina Interna, convirtiéndose así en el formador de varias promociones de Médicos Cirujanos y Médicos Internistas de postgrado. Durante varios años el Doctor García Arenas realizó la evaluación anual de las actividades del servicio de Medicina Interna, con invitados del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, nacionales y locales. En esta evaluación, se realizaba un juicio crítico de las actividades cumplidas en el servicio y de allí sacaban las conclusiones de cómo debía ser el funcionamiento de un servicio de esta naturaleza. Fundador de la Asociación de Damas Voluntarias de Hospitales, agrupación ésta que ha prestado una gran ayuda y colaboración al enfermo, tanto ambulatorio como hospitalizado. Mantuvo una preocupación permanente en

* Profesor Cátedra Clínica Médica. Facultad de Medicina LUZ. Profesor del Postgrado de Medicina Interna del Hospital General del Sur. Maracaibo.

la enseñanza médica del pre y postgrado; y él decía, que el médico egresado de nuestra universidad debía ser un profesional con una visión integral del hombre enfermo y la enfermedad, con una formación básica que le proporcionen conocimientos, habilidad, técnicas y actividades para estudiar la salud del hombre y sus alteraciones, debía ser un médico capaz de enfrentar las demandas crecientes de la comunidad y tener una visión integral del hombre.

García Arenas fue un humanista y antropólogo de la medicina porque él evaluaba al paciente como un ente Bio-Psico-Social y a la salud, como el estado de bienestar físico, psíquico y social que experimenta el hombre.

El Doctor García Arenas mantuvo permanente preocupación por la presentación de trabajos científicos, realización de seminarios, jornadas y eventos científicos que fueran en beneficio de la formación profesional del médico. Intervino en la elaboración de diferentes programaciones: Jornadas, Cursos de Actualización, y Congresos realizados por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna a nivel local y nacional. Presidente del comité organizador del II Congreso Venezolano de Medicina Interna que se realizó en esta ciudad y en este mismo sitio en que nos encontramos en Octubre de 1979 donde presentó la Ponencia: "El Internista en la Enseñanza Médica de Pre-Grado".

Fue coordinador de numerosas mesas redondas, Simposios, Ponencias Centrales, conferencias, tanto a nivel local como nacional, donde los temas centrales eran La Diabetes y las enfermedades del Tiroides, al lado de invitados nacionales y extranjeros. Fundador de la

Sociedad Venezolana de Medicina Interna (Capítulo Zuliano), Abril 1956.

Nos enseñó mucho sobre la Diabetes y las enfermedades Tiroides y la conducta a seguir con estas enfermedades, campo en el cual era un experto.

Al momento de su muerte era Vicepresidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

El Doctor García Arenas fue un verdadero maestro de la medicina de Pre y Postgrado, porque él mostró una preocupación permanente por la enseñanza, nos dio todos sus conocimientos, no fue mezquino, fue un hombre de unos grandes preceptos morales, gran amigo, fiel cumplidor de sus obligaciones familiares para con su esposa, hijos, hermanos, y todo su grupo familiar; con una profunda fé cristiana, amor por nuestra iglesia y para con Dios nuestro Señor, que le permitió enfrentar con mucha entereza las adversidades de la vida, como fue la enfermedad y curación de su hija María Inés y su propia enfermedad y muerte.

Que Dios lo tenga en su gloria, Doctor García Arenas; la Medicina Interna ha perdido uno de sus grandes baluartes, la luz con que iluminó a sus alumnos y amigos seguirá brillando eternamente en las generaciones futuras como ese recordado maestro que tanto quisimos y por cuya desaparición debemos resignarnos.

Aquí estamos todos sus alumnos y amigos, ofreciéndole este sencillo homenaje a su memoria y estamos seguros que usted desde el cielo nos observa sonriente y agradecido.

EL EXAMEN DEL FONDO DEL OJO ESTA VIVO Y SALUDABLE

Rafael Muci-Mendoza*

RESUMEN

El desdén por la semiótica, y por añadidura de la oftalmoscopia, es hijo bastardo de nuevos y confundidos tiempos, en los que el médico se ha visto avasallado por una tecnología cada vez más deshumanizada, que al no comprender, teme, sublima y antepone al juicio clínico ponderado, en detrimento de técnicas semiológicas de exploración, económicas y provechosas, consolidadas en el crisol del tiempo.

Reflexiona el autor acerca de la supuesta muerte de la fundoscopia, o al menos, del peligro de su extinción en hospitales docentes norteamericanos, donde inexplicablemente, liderizado por el internista, parece haber una renuncia a su empleo. Mediante una serie de porqués, se demuestra cómo el procedimiento vive y está saludable, y a través de argumentos incontrovertibles, se defiende su vigencia como sencilla endoscopia de cabecera de imponderables virtudes.

ABSTRACT

Disregard for semiology and into the bargain, for ophthalmoscopy, is a legacy of our confounded modern times. Physicians are striving to keep up with progress and drowning in the depths of a more and more dehumanized technology, which they fear and yet prefer to sound clinical judgement thus tending to abandon "good old" semiologic techniques which have seen settled by time.

The author reflects about the death of funduscopy, or at least, its endangered survival in American teaching hospitals, in the hands of internists who seem to refuse to take profit of this straightforward procedure. Through a series of arguments it is clearly demonstrated that ophthalmoscopy is alive and healthy and its presence as a simple endoscopy of imponderable virtues is reinforced.

"L'ophtalmoscopie, c'est l'anatomie
pathologique faite sur le vivant.
Mieux encore, c'est l'anatomie
pathologique vivant".

Jean Martin Charcot (1825-1893)

En un artículo intitulado Requiem for the Ophthalmoscope, Fred⁽¹⁾, relata su experiencia en un hospital público de Houston (U.S.A.), cierto día en que le fuera presentado el caso de una paciente de 46 años

con una hemiplejía de agudo inicio. Cuando preguntó al residente si le había mirado el fondo del ojo, la respuesta fue negativa. Estimulado por la contestación, indagó en el resto del grupo: Ninguno de los 6 residentes, ni varios internos y estudiantes, portaban un oftalmoscopio. Curioso, emprendió un ciclo de investigación de historias clínicas de su hospital y de otras instituciones docentes públicas y privadas de su localidad, hallando que en una minoritaria proporción de ellas, se hacía algún señalamiento sobre el examen de la retina. Amplió entonces el rango de su pesquisa a hospitales de estados más alejados. A pesar de su carácter docente, la oftalmoscopia no era rutinariamente prac-

* Médico Internista. Neuro-oftalmólogo Clínico. Director de la Unidad de Neuro-oftalmología del Hospital Vargas de Caracas. Cátedra de Clínica Médica B. Escuela de Medicina José María Vargas. Universidad Central de Venezuela.

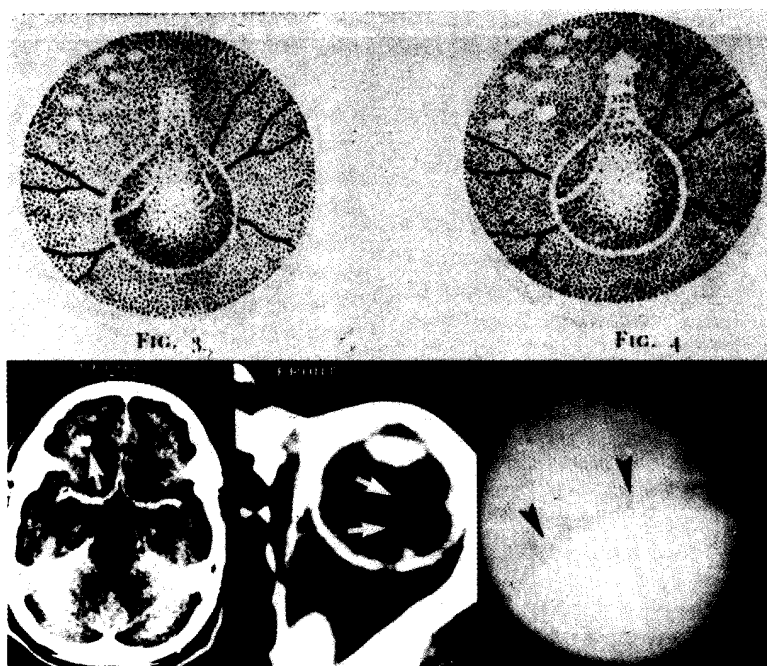
ticada en ellos. ¿Tipificaba este proceder una tendencia nacional? –se preguntaba–. El abandono de la técnica oftalmoscópica por el clínico –pensamos– es un hecho cierto, que refleja a la vez, descuido e ignorancia del docente. ¡No se aprecia ni se transmite aquello que por desconocimiento se desprecia!. Termina Fred su artículo citando al hematólogo Maxwell M. Wintrobe, quien alguna vez escribiera, “...muchos miran, pero pocos ven”, a lo que él agrega, “pocos ven, porque pocos miran”.

Ya en 1976, Wiener y Nathanson⁽²⁾, evaluando la calidad del examen clínico realizado por un grupo de médicos de planta de un hospital docente, consideraron que dentro de los errores por omisión, se encontraba el obviar el examen de la retina. A este respecto, nuestra Medicina Interna puede sentirse orgullosa: Dos señores internistas rescataron para el clínico en Venezuela, el examen del fondo ocular en una época de recalitrante intransigencia, donde el procedimiento era considerado coto celosamente resguardado y reservado para el oftalmólogo. No pocas discusiones y fricciones, costó el atrevimiento de los maestros, Henrique Benaím Pinto

(q.e.p.d.) y Augusto León C., de interesar al moderno internista, en los grandes beneficios de esta técnica diagnóstica. Yo recibí el privilegio de su influencia, adquiriendo impagable deuda de gratitud para con ambos.

¡Pobre del internista que no estimula sus sentidos para ver y descubrir lo encubierto!. El oftalmoscopio para ver la retina, sacia en el clínico el apetito de ver, pues encarna el arquetipo de la concepción anatomoclínica, que se fundamenta en hacer ‘externa’, la ‘patología interna’. Con la invención del oftalmoscopio por Hermann von Helmholtz en 1850, “se crea un nuevo mundo” para la oftalmología clínica, de acuerdo a la acertada expresión de Albrecht von Graefe. Tan solo cuatro años después de la invención, este mismo autor⁽³⁾, describe en el primer volumen de la revista *Archiv für Ophtalmologie* –del cual fuera su primer editor–, el caso de una mujer que sufría de violentas cefaleas y pérdida de la visión de un ojo. El recién creado fundoscopio le permitió ver y describir por la primera vez, un cisticerco libre en la cavidad vítrea y sospechar, con ello, la presencia de otros análogos en el interior del cráneo (figura 1). ¡Un ejem-

FIGURA 1



(Muci-Mendoza) “Externalización” de la patología interna. En el pasado, con sólo la clínica. En el presente, apoyada mediante procedimientos de imágenes. Tope: Dibujo del original artículo de von Graefe⁽³⁾, mostrando un cuerpo vesicular flotando en el vítreo, compatible con un cisticerco celuloso. Base: Remedo de la paciente de von Graefe examinada en el Hospital Vargas de Caracas: Mujer de 18 años, que consultó por cefaleas y pérdida de visión por el ojo izquierdo. Derecha: Retinofotografía de un cisticerco alojado en cavidad vítrea y rodeado de membranas filamentosas. Izquierda: La tomografía computarizada del cerebro, señala calcificación en el lóbulo frontal derecho (flechas); el globo ocular izquierdo, muestra una imagen ovoide hipodensa (flechas), correspondiente al cisticerco vítreo.

plo más hermoso de enfermedad interna exteriorizada por una endoscopia, sería difícil de relatar! Advuértase que era una época donde los médicos dependían tan sólo de su perceptividad y acumen, para diagnosticar a sus enfermos. A pesar de la avalancha tecnológica que nos arrastra irremisiblemente y que no siempre empleamos racionalmente, los internistas debemos aún creer y difundir los poderes diagnósticos de un razonamiento clínico ponderado, cimentado en el relato patográfico escrupuloso y un examen clínico depurado.

¿Por qué entonces el estudio del fondo del ojo en la enfermedad sistémica? Porque es una de las más fáciles, importantes económicas endoscopias de cabecera, aplicable al reconocimiento de las enfermedades internas, y de las oculares propiamente dichas. No es más que una sublime externalización del morbo internalizado. Su capacidad diagnóstica se acrecienta y está en directa relación a la experiencia, meticulosidad e información del observador. Muchas enfermedades sistémicas imprimen su huella en la retina, indeleble o efímera, y en ocasiones, es la primera reconocible.

Luego que Helmholtz anuncia su invención ante la Sociedad Física de Berlín el 17 de diciembre de 1850, su uso es restringido a las enfermedades propias de los ojos. El ímpetu del oftalmólogo norteamericano William Norris, conjuntamente con los esfuerzos de William Thompson (también oftalmólogo), Silas Weir Mitchell (neurólogo) y William Osler (padre de la medicina interna y creador de los patrones modernos de la enseñanza clínica) por popularizar el instrumento, convencieron a la comunidad médica de Filadelfia acerca de la necesidad de una revisión ocular sistematizada y particularmente fundoscópica, en cada paciente. En décadas recientes, sin embargo, debido a la atomización del hombre por arte de las especialidades médicas, en algunos países se ha asistido a un inexplicable abandono de la fundoscopia como lo que es: Un paso más, inapla-
zable, de todo examen clínico metódico, con lo cual se priva al enfermo de este valiosísimo adjunto del diagnóstico.

¿Por qué el fondo del ojo? Porque la retina es el único sitio del cuerpo humano, donde sin rodeos y con mínima preparación física de médico y paciente, en la que puede realizarse una verdadera 'vasoscopia in vivo', un 'no-invasivo sondaje vascular', observando al desnudo un sistema integrado por arteriolas, vénulas y capilares. La importancia de ver y reconocer los cambios

inducidos por las enfermedades que afectan el sistema circulatorio, puede ser fácilmente intuido en un sistema vascular de tipo terminal, suplido por una sola arteria, privado de comunicaciones arterio-arteriales y drenado por una sola vena. En la hipertensión arterial sistémica, el examen del fondo del ojo, aisladamente considerado, puede en algún momento ser, hasta más importante que una determinación solitaria de la presión arterial. El procedimiento proporciona una visión tridimensional del paciente hipertenso, al mostrarnos el daño sufrido por las arteriolas en el pasado, el curso clínico por el cual transita y el pronóstico probable, si las cifras tensionales elevadas, no son abatidas. Ese 'aquí y ahora' que es la fundoscopia, permite poner de manifiesto su forma acelerada o 'maligna', al observarse la presencia de hemorragias, exudados y edema de la papila. La circunstancia de sus presencias, es inequívoca indicación de un daño agravado a los órganos llamados blancos. Adicionalmente, la arterioesclerosis retiniana avanzada, puede correlacionarse con crecimiento de cavidades izquierdas, esclerosis coronaria y aún, arteriosclerosis del sistema vértebro-basilar.

Por su parte, la sangre venosa retiniana es transportada por la vena central de la retina, afluente de las venas oftálmica superior o inferior que desaguan en el seno cavernoso de la base craneal, de forma tal, que enfermedades infecciosas o vasculares en esa localización pueden adquirir expresión en el fondo del ojo (trombosis sépticas o fístulas carótido-cavernosas, directas o durales).

¿Por qué el fondo del ojo? Porque es el único sitio de la economía donde puede visualizarse directamente, un pequeño trozo de sustancia blanca cerebral: Los axones compartimentalizados en las células ganglionares de la retina, que van a formar ese tracto de asociación al que impropriamente llamamos nervio óptico. No en balde, el examen del fondo ocular fue designado cerebrosco-
pia por Bouchut (1876)⁽⁴⁾. Según él, no otra cosa, que la exploración del cerebro mediante la valoración de las lesiones visualizadas en la retina con el oftalmoscopio. Escribió, "en mi opinión, debe ser la cerebros-
copia en la patología del cerebro, lo que son la auscultación y percusión en las enfermedades del pulmón y del corazón, es decir, el medio de descubrir signos físicos, que en unión con otros fenómenos de la enfermedad, dan al diagnóstico mayor precisión". ¡Nada exótico!, pues cerebro y retina comparten similar origen, sus

arterias, sus barreras vasculares, en fin, la autorregulación de su flujo, son similares, así que aquella, no es más que una prolongación al exterior de éste... .

La oportunidad única, de apreciar el curso de las fibras ópticas en su recorrido centrífugo hacia las áreas cerebrales de integración visual, permiten al ojo entrenado reconocer su pérdida focal o difusa, y hasta literalmente dibujados, patrones distintivos y diagnósticos de lesiones del nervio óptico, pre, quiasmáticas o post-quiasmáticas. Adicionalmente, alteraciones del flujo axoplásmico, expresados en sutiles cambios en el patrón estriado de esta singular capa, como es el caso del papiledema y otros edemas de papila y aún, depósitos de material axoplásmico estancados en la retina bajo la forma de exudados algodonosos, resultantes de la oclusión de una arteriola precapilar.

Si la arteria central de la retina o una de sus ramas se obstruye, dado su carácter terminal, la resultante será un infarto retiniano. Podríamos entonces atrevernos a decir, sin pecar de inexactos, que se trata de un accidente cerebro-vascular en miniatura. Mediante un análisis de su apariencia, podremos sospechar su etiología (variados tipos de embolismo, trombosis, deposición de inmunocomplejos circulantes), seguir su curso evolutivo (progresión o regresión) y hasta presenciar, las tendencias reparadoras finales del organismo, manifestadas en forma de vasos colaterales, comunicaciones arterio-venosas o vasos hialinizados.

¿Por qué el fondo del ojo? Porque la primera huella dejada en la retina por una enfermedad sistémica, puede tener la connotación de 'signo rector', ese que evoca un diagnóstico 'd'emblé'. ¿Qué decir por ejemplo, de la observación de un cristal de Hollenhorst –émbolo colesterolico– en una bifurcación arteriolar? Un solo cristal, además de diagnosticar un embolismo ateromatoso, es centinela de una severísima aterosclerosis carotídea, del arco aórtico y aún, sistémica, y pre-nuncio de una catástrofe vascular en el futuro próximo: infarto del miocardio, accidente cerebro-vascular, disección aórtica o insuficiencia cardíaca... ¿Cómo dudar de la inmensa ayuda que la fundoscopia proporciona cuando el elemento bajo sospecha es una endocarditis infecciosa, una candidiasis invasiva o un lupus eritematoso diseminado en actividad, por mencionar sólo algunos? En otros casos, la conjunción de diversas lesiones inespecíficas en sí mismas, paradójicamente, les confiere especificidad, al originar cua-

droso oftalmoscópicos altamente característicos, a tal extremo, que la aislada inspección del fondo, las diagnostica en forma positiva, o al menos, las sugiere. Tal es el caso del fondo en la diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndromes de hiperviscosidad sérica, enfermedad de Takayasu, o hiperlipoproteinemias que se acompañan de lipemia retinalis. ¡Pero... no todo tiene que ser perfecto! Variadas condiciones patológicas, aun peligrosamente avanzadas, nunca llegan a expresarse en él...

¿Por qué el fondo del ojo? Porque es un singular paraje corporal, donde pueden visualizarse directamente, las consecuencias 'in vivo' de una reacción inmunológica de tipo III o fenómeno de Arthus (mediada por inmunocomplejos circulantes): Vasculopatía retiniana oclusiva lúpica, retinopatía por el virus de la inmunodeficiencia humana y quizás, el síndrome de Susac, tipificado por la triada de microangiopatía retiniana, coclear y cerebral. En ellos, el reconocimiento fundoscópico de exudados algodonosos, áreas de no-perfusión capilar o vasos ocluidos, expresan el fenómeno.

¿Por qué el fondo del ojo? Porque el 'signo de los signos semiológicos': El papiledema, pilar semiótico de la hipertensión intracraneal de cualesquier origen, habita en él, alertando al clínico del grave peligro en que podría encontrarse su paciente. Las consecuencias del pronto reconocimiento de la causa, su tratamiento y evolución funcional ulterior, saltan a la vista. Si el oftalmoscopio hubiese sido creado sólo para ver el papiledema, creemos no exagerar al decir, que su invención estaría plenamente justificada.

¿Por qué el fondo del ojo? Porque siendo una humilde endoscopia, se engrandece al permitirnos predecir, los cambios patológicos que están sucediéndose en ese mismo instante, en diversos territorios corporales distantes, aconsejando al clínico, la necesidad de una exploración más detallada de esas áreas. La retinopatía diabética es un ejemplo. Además de proporcionarnos indicación de la severidad patológica de la retina y la cierta posibilidad de ceguera, también sus formas pre-proliferativa y proliferativa, nos advierten de cambios remotos en la macrocirculación coronaria, extra e intracraneal y periférica, y en la microcirculación del riñón y nervios periféricos y autonómicos.

¿Por qué el fondo del ojo? Porque en tiempos babélicos, el médico ha abdicado su rol de sanador físico y espiri-

tual, en favor de una tecnología deshumanizante y avasalladora, que por complicada se hace amenazante, que por temor, sublima, y que por inseguridad en su arte, le adjudica omnipotentes poderes. Como corolario, cada vez más aparatos y técnicas asociados a una ilusión de conocimiento, se interponen en la relación entre médico y paciente. Pues bien, la fundoscopia simbólicamente, parece reivindicar este distanciamiento, pues no existe exploración en medicina, donde el médico y su paciente estén físicamente más cercanos y... ¿por qué no espiritualmente?

Esta cercanía física también le permite aguzar sus sentidos para descubrir lo que he dado en llamar 'verdades secundarias de la oftalmoscopia', vale decir, no directamente atribuibles al sentido de la vista, sino a otros sentidos echados a volar al unísono (cuadro 1)⁽⁵⁾.

CUADRO 1

PIEZAS DE DIAGNOSTICO COLATERALES 'SUBYACENTES' EN LA OFTALMOSCOPIA DIRECTA
I. Respiración de Cheyne-Stokes I. Alteraciones del aliento: "Dulzón", urémico, medicamentoso (ampicilina). I. Olores provenientes de estructuras vecinas (nariz y senos paranasales). I. Obstrucción respiratoria. Respiración bucal. I. Suspiros del síndrome de hiperventilación. I. Ruidos de 'clicks' de válvulas cardíacas artificiales. I. Nistagmus finos, microtemblores oculares, miocimias del oblicuo superior. I. Sibilancias, estertores traqueales, borborismos. I. Exoftalmos pulsátil. I. Insuficiencia aórtica. Aneurisma aórtico. I. 'Impersistencia motora' en síndromes del lóbulo parietal no dominante. I. Aumento del tono simpático (retracción palpebral exagerada durante la fijación). I. 'Angustia de penetración o rechazo del examen con sacudidas de la cabeza en mujeres adolescentes solteras.

¿Qué más decir? Observar y adentrarse en la extrema complejidad de esa importante pulgada cuadrada que es el ojo, y particularmente la retina, simplemente rebasa nuestra capacidad de asombro, nos sobrecoge y nos hace sentir insignificantes. ¿Cuántos pacientes a quienes observamos el fondo del ojo diariamente, desafían nuestro conocimiento? Luego de haber consagrado

una vida a esta pequeña parcela de la economía, tener que decir, ¡No sé lo que tiene este paciente! ¡Nunca vi algo similar!. Quizás nos reconforte que el que hurgar un minúsculo rincón del cuerpo para tantas veces no obtener respuestas, nos vaya enseñando a tener más respeto por la ciencia, a no sentirnos expertos porque otros así nos llamen, a nunca pensar cándidamente que ya lo sabemos todo, a percibir que la capacidad para el diario aprendizaje, sólo cesará con nuestra muerte material...

Así que el oftalmoscopio, ese pequeño instrumento de tecnología prodigiosa, de fácil manejo, versátil y asombroso, que puede ser llevado doquiera que el paciente se encuentre, no cabe duda de que está vivo y saludable, de forma tal que el réquiem de Fred no es por el instrumento, es por nosotros mismos llamados 'docentes', que por incuria e indiferencia estamos asesinando la semiótica. Quiera el Supremo, que nunca debamos renunciar a este excepcional mirador sistémico, a quien el Genio de la Salpêtrière, Jean Martín Charcot, bautizara como "la anatomía patológica viviente".

Deberá el profesional tener en cuenta, que los hallazgos patológicos deparados de la fundoscopia (unas veces diagnósticos, otras, inespecíficos o confundidores, en fin, muchas otras, ausentes), deberán ser interpretados en conjunción con otros elementos obtenidos a través de una historia clínica depurada.

Por último, queremos enfatizar que el aprendizaje de la técnica oftalmoscópica, el reconocimiento y distinción entre elementos normales, variantes congénitas, malformaciones y hallazgos patológicos, y el diagnóstico diferencial de las alteraciones reconocibles, son tarea para vida entera, para lo cual se hace indispensable una gran dosis de curiosidad, humildad, renunciamiento al prejuicio y esfuerzo permanente y sostenido.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fred, HL.: Requiem for the Ophthalmoscope. Hosp. Pract. Feb. 15, 1994; 29:37-38.
2. Wiener S. Nathanson M. Physical examination: Frequently observed errors.
3. von Graefe, A. Fälle von Etozoen des menschlichen Auge. Arch. Ophthalmol. 1854; 1:463-464.
4. Boucht E. Tratado del diagnóstico y de semiología. Administración de la Revista de Medicina y Cirugía Prácticas. Capt. XVI. Madrid 1883; pp. 225-226.
5. Muci-Mendoza, R.: El 'Corolario de Holmes'. Del síntoma al diagnóstico... Legado de una detective aficionado a la Medicina Interna. Servicio de Medicina 2. Resumen de las Exposiciones. Hospital Vargas de Caracas, mayo 1988.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: CONCEPTOS ACTUALES

Marcos Troccoli H.*

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa principal de demencia en personas ancianas. Los factores de riesgo mayores son: Edad avanzada, historia familiar y el gen de la apolipoproteína E epsilon 4. Los cambios patológicos relacionados con los déficit cognitivos son los desordenes neurofibrilares y las placas neuríticas donde se encuentra la sustancia amiloide. Bioquímicamente, el hallazgo más importante es una disminución de la enzima colina-acetiltransferasa. La investigación de los mecanismos de producción de la EA se han dirigido en dos direcciones fundamentales: La elucidación del origen y el daño producido por el amiloide encontrado en las placas neuríticas. La otra dirección es la genética molecular. Los defectos genéticos son heterogéneos y las alteraciones han sido localizadas en los cromosomas 14, 19 y 21. El diagnóstico de la EA es clínico. Se revisan avances en test neuropsicológicos, potenciales evento-relacionados P-300, cambios observados con Resonancia Magnética de alta resolución, biopsia de la mucosa olfatoria y pruebas pupilares. Se revisan tratamientos sintomáticos, los cuales enlentecen el deterioro de las funciones cognitivas en unas minoría de pacientes con EA leve o moderada.

Palabras Clave: Enfermedad de Alzheimer. Demencia. Memoria.

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la principal causa de demencia en personas ancianas. En algunos estudios epidemiológicos realizados en Japón y en países Escandinavos la demencia vascular ocupa el primer lugar, con una frecuencia discretamente superior.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the principal cause of dementia in the elderly. The major risk factors are: Advanced age, family history and apolipoprotein E epsilon 4 gene. Pathologic changes related with cognitive deficit are: Neurofibrillary tangles and the neuritic plaques in which the amyloid substance is localized. Biochemically, the most important finding is a lower level of the enzyme choline acetyltransferase. Two basic pathways are being followed in the research to ultimately reveal the cause of AD: Amyloid protein has been the focus of considerable research. On the other hand, gene defects that either cause or at least predispose individuals to AD have now been localized on chromosomes 14, 19 and 21. AD is a clinical diagnosis. Advances in Mental status testing, event-related potentials P-300, Magnetic resonance imaging, olfactory mucosal biopsy and pupillary tests are reviewed. Symptomatic treatment useful to improve or slow the decline in various test scores in a minority of patients with mild to moderate AD are summarized.

Key Words: Alzheimer's disease. Dementia. Memory.

Estos hallazgos probablemente estén en relación con los criterios diagnósticos utilizados en dichos estudios aunque evidentemente esto plantea interesantes diferencias genéticas e implicaciones importantes en el aspecto preventivo de la demencia en personas mayores⁽¹⁾. Es bueno comenzar puntualizando que si bien la etiología de la EA es desconocida, la patogenia de la demencia vascular, la segunda en frecuencia, está siendo revisada. Muchos investigadores especulan y se apoyan en

* Jefe del Departamento de Medicina. Director del Postgrado de Medicina Interna. U.C.V. Hospital "Dr. Domingo Luciani". El Llanito, Caracas.

hallazgos clínicos y de laboratorio para proponer que la isquemia cerebral, por alteración de la macrocirculación produce infartos cerebrales los cuales de acuerdo a su localización, tamaño o número da origen a una demencia. Este tipo de demencia vascular se denomina multiinfarto o mejor macromultiinfarto. Por otra parte, la isquemia cerebral por enfermedad de la microcirculación da origen a una falla funcional neuronal, es decir, el cerebro en el hombre puede sufrir múltiples daños sutiles celulares o subcelulares debido a episodios isquémicos que tomados solos no tienen un componente clínico, pero acumulativamente conduce a un desorden demencial que podríamos llamar demencia micromultiinfarto. Un porcentaje de casos catalogados como EA pudieran corresponder a este tipo de demencia vascular, inclusive este mecanismo patogénético pudiera dar origen a los daños patológicos observados en la EA⁽²⁾.

La EA emerge como una predisposición genética clara en algunas familias particularmente en aquellas con inicio temprano de la afección. Hay casos familiares bien documentados, algunos siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante.

La EA observada en personas de edad avanzada sufre un incremento en su frecuencia luego de los 85 años, pasando de un 3% a los 65 años, a un 30% a los 85 años. Esto ha llevado a postular que la EA constituye una desviación e intensificación del proceso de envejecimiento cerebral normal. La causa de esta desviación no se conoce y se investigan factores internos y externos al individuo que puedan originar la acumulación de proteínas anormales, expresión del daño celular e intentos de reparación⁽³⁾.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo mayores y definidos para desarrollar EA son:

1. Edad avanzada: como ya se mencionó desde los 65 años a los 85 años la prevalencia de EA se duplica aproximadamente cada 5 años.
2. Historia familiar: el riesgo para desarrollar EA entre familiares con primer grado de consanguinidad está aumentado 4 veces con respecto a la población general de la misma edad.
3. El gen de la Apolipoproteína E (ApoE): Ha sido implicado como un factor de riesgo para desarrollar EA.

La presencia del alelo e4 se correlaciona con la prevalencia y la edad de inicio de la EA. Personas que son homocigotas para el alelo e4 tienen un inicio más temprano de la EA que aquellos que tienen sólo un alelo; mientras que aquellos que no tienen el alelo tienen una edad de inicio más tardía. Un estudio reciente demostró que para pacientes con alteración cognitiva leve, poseer un alelo e4 de ApoE es una importante variable predictiva para desarrollar EA. Es de señalar que la presencia del alelo e4 de la ApoE es un factor de riesgo, no una prueba diagnóstica^(4,5).

4. Otros factores de riesgo menos definidos están relacionados con el nivel educativo, la ocupación y el género de la persona.

PATOLOGIA

La característica patológica sobresaliente es la muerte y desaparición de las células nerviosas en la corteza cerebral. Esto conduce finalmente a una atrofia extensa de las circunvoluciones, especialmente en las regiones frontal, parietal y temporal medial. Ocurre un agrandamiento correspondiente del sistema ventricular, pero que no es extremo. Dos tipos de lesiones microscópicas distinguen la enfermedad⁽⁶⁾. La primera, originalmente descrita por Alzheimer, consiste en la acumulación intraneural de material filamentosos en la forma de asas, ovillos o masas desorganizadas, referidas como desorganizaciones neurofibrilares de Alzheimer. La microscopia electrónica revela acumulaciones de pares helicoidales filamentosos que difieren de los neurofilamentos normales y los microtubulos. Estudios recientes han demostrado que un componente mayor es una forma anormal de las proteínas tau microtubulares. Los desordenes, desorganizaciones o nudos neurofibrilares de Alzheimer también contienen ubiquitina, una proteína que marca las células para la proteólisis. Los nudos neurofibrilares tienden a ser más abundantes, juntos con los grados más extremos de pérdida neural, en el hipocampo y partes adyacentes del lóbulo temporal; estructuras que han demostrado tener la mayor importancia en la función de la memoria.

El otro cambio histopatológico, que caracteriza la EA, es la presencia de acúmulos intracorticales de procesos neuronales engrosados, tanto axones como dendritas (colectivamente denominadas neuritas) generalmente en la forma de un anillo irregular rodeando un depósito esférico de fibrillas amiloides. Antiguamente se llamaban placas seniles y actualmente se denominan placas

neuríticas. Una forma de placa, la placa difusa, consiste de amiloide amorfo sin neuritas. Actualmente se sabe que el amiloide, identificado por sus características tintoriales y ultraestructurales no es una sustancia uniforme. En vez de eso, su carácter tintorial y morfológico depende de la configuración espacial molecular particular (capa de fibrillas B) que pueden ser transportados con varias proteínas, algunas de origen inmunológico y otras no. Hay otro aspecto de la amiloidosis cerebral en la EA. En muchos casos pero no en todos, depósitos idénticos de amiloide pueden ser encontrados en las paredes de las pequeñas arterias meníngeas e intracorticales y ha surgido la pregunta de si esta amiloidosis cerebrovascular (llamada frecuentemente angiopatía amiloide o congofílica cerebral), tiene una estrecha relación quizás aún causal con la placa amiloide. El gen del péptido amiloide (B o A4) está en el cromosoma 21, sobre el cual el gen de la EA familiar, ha sido localizado. Sin embargo, los dos locus no son idénticos. Anticuerpos contra el amiloide cerebrovascular reacciona cruzadamente con el amiloide de las placas neuríticas. Lo que no está claro es dónde se origina el amiloide de las placas si es en las neuronas o en los vasos sanguíneos. La mayoría de los investigadores favorecen lo primero. Estudios bioquímicos revelan que la colina acetiltransferasa, la enzima clave requerida para la síntesis de la acetilcolina, está disminuida en la corteza cerebral en la EA. La mayor fuente de innervación colinérgica neocortical es un grupo de neuronas situadas en la parte basal del procencéfalo justo debajo del cuerpo estriado, el núcleo basal de Meynert. Investigaciones neuropatológicas cuidadosas, han revelado que en la EA, este núcleo es un sitio de mayor pérdida neural y de frecuente aparición de nudos neurofibrilares.

Por otra parte, reducciones menos consistentes en la norepinefrina y en la serotonina cerebral parecen ser causados por pérdida neuronal en el locus ceruleus y núcleo del rafe respectivamente. La pérdida de neuronas peptidérgicas en la corteza cerebral está asociada con concentraciones corticales reducidas de somatostatina y factor liberador de corticotropina⁽⁷⁾.

PATOGENIA

La investigación de los mecanismos de producción de la EA se han dirigido en dos direcciones fundamentales: Una de ellas es la elucidación del origen y daño producido por la proteína amiloide encontrada en el centro de las placas neuríticas⁽⁸⁾. Durante mucho tiempo no fue

posible identificar las sustancias presentes en las placas neuríticas ni en los nudos neurofibrilares, debido a su extrema insolubilidad. En la última década ha sido posible purificar la sustancia amiloide presente en la angiopatía amiloide. Esta sustancia es un fragmento proteico de alrededor de 39 aminoácidos. Poco tiempo después se demostró que un fragmento proteico similar pero más largo de 42 aminoácidos, estaba presente en el material amiloide de las placas neuríticas. El fragmento proteico fue denominado beta amiloide o A4, o proteína beta A4. El curso de las investigaciones reveló que el fragmento beta A4 es un subproducto de una proteína mucho más grande llamada Proteína Precursora del Amiloide (PPA). Esta proteína está presente en los tejidos bajo varias isoformas. La primera descrita, tenía 695 aminoácidos, pero al menos otras 6 isoformas han sido identificadas. Las neuronas y las células gliales son capaces de producir la PPA. Se ha descrito acciones tróficas y tóxicas de la PPA⁽⁹⁾. Un punto importante es que el gen que codifica la PPA es único y está localizado en el cromosoma 21. Esto fue una indicación del posible mecanismo de acumulación de la proteínas beta amiloide en los pacientes con Síndrome de Down. En condiciones normales la PPA es desdoblada por una enzima, la alfa secretasa, no produciéndose fragmentos beta amiloides. Sin embargo, hay también una producción normal de fragmentos que tienen la secuencia completa beta amiloide y esta vía metabólica es potencialmente amiloidogénica. Las enzimas responsables son las beta y gamma secretasas. El descubrimiento de anticuerpos contra la proteína beta amiloide permitió hacer otro hallazgo importante: el depósito de proteína beta amiloide no está limitado a la placa neurítica. La cantidad depositada en los cerebros de pacientes con EA, excede en mucho la cantidad encontrada en las placas y mucha de la proteína beta no tiene la estructura amiloide. Estos, se han denominado depósitos pre-amiloides. Estos depósitos pudieran ser la forma inicial y con el tiempo podrían adquirir una estructura amiloide y ser rodeadas por neuritas y células gliales⁽¹⁰⁾.

Al mismo tiempo se demostró que uno de los principales componentes de los nudos neurofibrilares era también una proteína aunque diferente de la beta amiloide y fue denominada proteína TAU. Esta proteína pertenece al citoesqueleto. Es responsable por la polimerización de los microtubulos en las neuronas y son un factor importante en el mantenimiento del transporte axonal. En la EA las proteínas TAU que se acumulan dentro de las neuronas son anormalmente fosforiladas. La causa de

esta hiperfosforilación no es conocida. Una hipótesis es que las células gliales reactivas reclutadas por la presencia de la proteína beta amiloide liberen un factor que ponga en marcha una maquinaria enzimática responsable de la fosforilación de la proteína TAU⁽¹¹⁾. Es de señalar que la densidad de los nudos neurofibrilares está más correlacionado con la alteración cognitiva que la densidad de las placas neuríticas. En resumen, varias observaciones sugieren que el evento inicial podría ser una hiperproducción de PPA o una alteración de su metabolismo, el cual termina conduciendo a una producción excesiva de proteína beta amiloide. Esta proteína se acumula en el espacio extracelular y con el tiempo atraería a las neuritas y células gliales vecinas. Entonces las neuronas podrían desarrollar lentamente una fosforilización anormal de la proteína TAU cuya acumulación conduciría a la producción de nudos neurofibrilares, alteración del transporte axonal y muerte neuronal⁽¹²⁾. Esta pérdida neuronal podría entonces alterar progresivamente las redes e interconexiones neurales involucradas en las funciones cerebrales. Muchos investigadores le dan gran importancia a la pérdida de la sinapsis, como la generadora de las alteraciones de la demencia. Los depósitos de amiloide y los nudos producirían un estado de deafferentación, que se correlaciona directamente con la demencia⁽¹³⁾.

La otra dirección fundamental en la investigación de los mecanismos de producción de la EA es la Genética Molecular. En los últimos años se ha demostrado que un subgrupo de pacientes tiene un tipo de EA descrita como EA familiar y los descendientes de los padres afectados con esta forma de la enfermedad tienen un chance de un 50% de heredar el desorden. El consenso general es que los factores genéticos envueltos en la EA son heterogéneos⁽¹⁴⁾. Los defectos genéticos que causan o al menos predisponen a los individuos a la EA han sido localizados en los cromosomas 14, 19 y 21. Al menos tres locus genéticos se han encontrado responsables para las formas de inicio precoz de EA. La forma más común es un locus genético en el cromosoma 14⁽¹⁵⁾. En pacientes con EA de inicio tardío se ha implicado un gen en el cromosoma 19. Estudios recientes han mostrado que una variación del gen de la apolipoproteína E, localizado en el cromosoma 19 estaba asociado con EA familiar de inicio tardío y EA esporádica. Hay tres formas del gen heredada comúnmente APOE2, APOE3 y APOE4. El gen que produce la apolipoproteína E epsilon 4, está presente en una o dos copias en un 30% de la población

general, pero se estima que aparece en más de 60% de los pacientes con EA de inicio tardío. La herencia de APOE4 en miembros de EA familiar de inicio tardío está asociado con un riesgo aumentado de expresión de la enfermedad. El efecto del alelo más infrecuente APOE2 es disminuir el riesgo y aumentar la edad de inicio, comparado con el alelo común APOE3. Anticuerpos contra la APOE son inmunorreactivos en el amiloide de las placas en los vasos sanguíneos y los nudos neurofibrilares. Cuando secciones cerebrales de pacientes quienes son homocigotos para APOE4 son comparados con aquellos quienes son homocigotos para APOE3, los primeros tienen una inmunorreactividad mayor en la placa amiloide. Por otra parte, se ha planteado la hipótesis que la APOE no se une a la TAU y por lo tanto no ejerce esta función inhibitoria^(16,17).

Como resultado de estas investigaciones se han planteado una serie de objetivos terapéuticos que conducirían a un tratamiento etiológico de la EA. Inhibir las enzimas que desdoblan la PPA en proteína beta amiloide. Retardar la maduración de la proteína beta amiloide de las placas neuríticas interfiriendo la formación de filamentos amiloides. Bloquear las actividades anormales de la microglia, astrocitos y otras células que contribuyen a la inflamación crónica encontrada alrededor de las placas neuríticas. Inhibir las moléculas dentro y sobre la superficie de las neuronas que median los efectos tóxicos de las proteínas beta amiloide y otras proteínas estrechamente asociadas con las placas amiloides. Modelar las interacciones moleculares de la APOE3 / APOE2 y la proteína TAU de manera de desarrollar una forma de terapia genética^(18,19).

DIAGNOSTICO

No hay marcadores biológicos disponibles para diagnosticar la EA. Para propósitos de investigación y para establecer ciertos criterios de exclusión e inclusión un grupo de trabajo del Instituto Nacional de Desordenes Neurológicos, de la Comunicación y la Apoplejía de los EE.UU. propuso los siguientes criterios diagnósticos: Demencia definida por Historia Clínica, la Escala Mini-Mental y la Escala de demencia Blessed; la edad del paciente entre 40 y 90 años; déficit en dos o más áreas de la cognición; empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas; ausencia de alteraciones de la conciencia y exclusión de otras enfermedades cerebrales⁽²⁰⁾.

Vamos a revisar algunos conceptos actuales de métodos diagnósticos.

1.- **TESTS NEUROPSICOLÓGICOS:** Los pacientes con sospecha de EA, deben ser investigados formalmente para evaluar sus funciones cognitivas. Existen pruebas utilizadas internacionalmente y algunas desarrolladas en nuestro medio^(21,22,23). La memoria está invariablemente alterada en la EA. Es la función mental que nos permite aprender y recordar eventos y hechos de todos los días. Esto se conoce como memoria declarativa. En clínica, su integridad se evalúa presentándole al paciente palabras e imágenes y después de un cierto tiempo, generalmente más de un minuto, lapso en el cual podemos hacer una o dos exploraciones de otras áreas cognitivas, por ejemplo cálculo y atención, se le pregunta al paciente que recuerde los materiales presentados. Esto se denomina “recuerdo retardado” y actualmente se considera la prueba con mayor valor predictivo positivo para diagnosticar EA⁽²⁴⁾. Otros investigadores proponen como prueba pantalla, pedirle al paciente que dibuje un reloj y coloque las manecillas en una hora determinada. Ellos han encontrado esta prueba muy valiosa para diagnosticar EA⁽²⁵⁾. Por supuesto luego los pacientes deben ser explorados en detalle y ser sometidos a un período de seguimiento de 6 meses, para observar y evaluar si ha ocurrido un deterioro en las pruebas realizadas.

Anatómicamente se ha observado que pacientes con lesiones en el hipocampo, tienen alteraciones en la memoria, especialmente “recuerdo retardado”. En los últimos 10 años correlacionando hallazgos anatómicos in vivo evidenciados mediante Tomografía Computarizada de Cráneo (TAC) y Resonancia Magnética (RM) cerebral con estudios funcionales realizados mediante Tomografía por emisión de Positrones (TEP) y Tomografía Computarizada por Emisión simple de Fotones (SPECT), se ha comprobado que pacientes con lesiones en el hipocampo, en el diencefalo o en la corteza frontal pueden tener alteraciones a distancia por disfunción de interconexiones y redes de grupos de neuronas con funciones particulares, especialmente en el caso de la EA referidas a la memoria. Los hallazgos más importantes han sido: Una red interdependiente límbica-diencefálica con relaciones críticas con la memoria declarativa. Un sistema de memoria occipital que parece mediar la memoria implícita visuoespacial. Una red fronto-neoes-triada que ejerce funciones ejecutivas en la memoria de trabajo y contribuye grandemente a un tipo de aprendizaje de destrezas motoras⁽²⁶⁾.

2.- **ELECTROFISIOLOGIA:** Se ha estudiado la utilidad clínica de los potenciales evento-relacionados en el diagnóstico precoz de la EA. El P-300 consiste de una positividad registrada con mayor prominencia en las regiones posteriores del cráneo y los picos ocurren aproximadamente 300 mili segundos después de aplicado el estímulo. Con estímulos complejos los picos pueden registrarse más tardíamente. En el paradigma auditivo, 2 tonos son presentados con diferentes probabilidades y el paciente debe contar o hacer una respuesta motora cuando ocurra el estímulo infrecuente. Un período de latencia prolongado del P-300 se relaciona a una disfunción del hipocampo. Si bien esta prueba contribuye al diagnóstico de la EA y además ayuda a diferenciarla de la depresión, no es buena para identificar la enfermedad en etapas precoces⁽²⁷⁾.

3.- **NEUROIMAGENES:** En etapas tempranas de la EA los cambios observados en la TAC y la RM cerebral no exceden a los encontrados en personas ancianas mentalmente intactas. Sin embargo, recientemente se han desarrollado protocolos con RM de alta resolución los cuales han permitido una detallada visualización in vivo de la anatomía del hipocampo. Ha sido posible identificar inclusive grupos celulares en la capa II de la corteza entorinal la región de mayor patología en la EA. Un grupo de investigadores estimaron el volumen cuantitativo del hipocampo y la circunvolución parahipocámpica (incluyendo la corteza entorinal) y usaron como control el cuerpo estriado tanto en pacientes con EA leve o moderada como en sujetos controles. Los autores encontraron un 40% de disminución en el tamaño del hipocampo y el parahipocampo en la población de pacientes comparados con los controles. El cuerpo estriado no mostró un cambio significativo en su tamaño⁽²⁸⁾. Existen otras tres evidencias en neuroimágenes aparecidas en la literatura que contribuyen al diagnóstico de la EA. Se ha cuantificado la atrofia hipocámpica midiendo la distancia interuncal⁽²⁹⁾. Una prolongación del tiempo de relajación T2 en el hipocampo no solamente calificó correctamente los pacientes con EA comparados con los controles, sino que también diferenció los pacientes con EA de aquellos con demencia vascular. Además en pacientes con EA el tiempo de relajación T2 en el hipocampo se relacionó estrechamente con el deterioro observado en los test neuropsicológicos⁽³⁰⁾. Finalmente, una combinación de las medidas de los ventrículos laterales mediante RM y

el área de la fisura silviana identificó correctamente los pacientes con EA incipiente y los sujetos controles^(31,32).

4.- **BIOPSIA DE MUCOSA OLFATORIA:** En nuestro departamento se realiza un estudio para demostrar la presencia de nudos u ovillos neurofibrilares y de placas amiloides mediante pruebas inmunohistoquímicas para la determinación de ubiquitina y proteína A Beta amiloide en la mucosa olfatoria de los pacientes con diagnóstico clínico de EA para llegar a un diagnóstico definitivo de la enfermedad. Estamos en espera de los resultados.

5.- **PRUEBAS PUPILARES:** Scinto et al⁽³³⁾ aplicaron la prueba de la tropicamida (colirio de un análogo sintético de la atropina al 0,01%) a pacientes con EA probable y sujetos normales. En el grupo de enfermos con EA probable se producía una midriasis significativamente mayor a la del grupo neuropsicológicamente normal, la cual era máxima a los 29 minutos de la prueba: 23,4% de dilatación pupilar media frente al 5%. En este trabajo la prueba pupilar alcanzó una sensibilidad del 95%. En otro estudio⁽³⁴⁾, se descubrió una supersensibilidad del iris en pacientes con EA, a la instilación de un colirio diluido (0,0625%) de pilocarpina. Se comparó el grado de miosis pupilar en enfermos con EA y en sujetos sanos. La reducción media del diámetro pupilar fue significativamente mayor en el grupo con EA probable respecto al control: 1,28 frente a 0.5 mm. El mecanismo de la exagerada respuesta pupilar a los colirios anticolinérgicos o colimiméticos en la EA es desconocido. Considerando la constante degeneración de los sistemas colinérgicos presinápticos centrales, se ha propuesto que habría una hipersensibilidad postsináptica a la tropicamida o pilocarpina. Ambos estudios incluyeron un número limitado de pacientes y sujetos controles y los resultados de estas pruebas están siendo investigados.

TRATAMIENTO

Las enfermedades que tienen un tratamiento efectivo, poseen criterios diagnósticos seguros y mecanismos patogénicos bien establecidos. Este no es el caso de la EA. Sin embargo, a pesar de que ningún medicamento ha demostrado resultados satisfactorios, existe una intensa investigación al respecto. El internista debe seguir críticamente la Literatura Médica que informa a

cerca de medicamentos y ensayos clínicos en la EA. Debe requerirse que los ensayos clínicos sean doble ciego y controlados con placebos. Los pacientes deben llenar satisfactoriamente los criterios establecidos para una demencia primaria tipo EA. Además deben haberse usado instrumentos apropiados para probar la eficacia⁽³⁵⁾. Algunos medicamentos con modestos grados de efectividad y diferentes mecanismos de acción pueden ser más beneficiosos cuando se usan combinados que cuando se usan individualmente. Revisaremos algunos disponibles en nuestro medio.

1. **TACRINE (Tetrahydro amino acridina):** Se piensa que los síntomas de la EA se deben al menos parcialmente a una depleción de acetilcolina en el cerebro. Tacrine es un inhibidor de la colinesterasa, de acción central, reversible, no competitivo. Además también actúa como un agonista parcial de los receptores muscarínicos, bloquea la recaptura de dopamina, serotonina y norepinefrina, inhibe la actividad de la monoamina oxidasa y puede bloquear los canales de sodio y potasio. Las concentraciones plasmáticas de la droga son muy variables, alcanzan un pico a las 2 horas de su administración oral y niveles estables a las 24 horas. Es liposoluble y se concentra en el cerebro. La droga es extensamente metabolizada en el hígado. La vida media es de 3,5 horas en los pacientes ancianos con EA. El efecto adverso más común de Tacrine es un aumento de las transaminasas, lo cual ocurre en un 50% de los pacientes alrededor de 4 a 12 semanas después de la 1ra. dosis y la mayoría de los casos retornan a lo normal en 4 a 6 semanas después de discontinuar el tratamiento. La dosis de Tacrine comienza con 40 mgr/día (10 mgr. q.i.d.) y es incrementada a intervalos de 6 semanas hasta llegar a un máximo de 160 mgr/día. Se recomienda un control semanal de transaminasas. Este medicamento parece mejorar o enlentecer el deterioro de varios test neuropsicológicos en una minoría (30%) de pacientes con EA leve o moderada⁽³⁶⁾.

2. **ACETYL-L-CARNITINA:** Una sustancia endógena envuelta en la captación de ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria, ha sido investigada en un cuidadoso estudio doble ciego llevado a cabo en un grupo de universidades italianas. Después de un año de administración oral de 2 gr/día se observó un enlentecimiento del deterioro, en el grupo tratado, en 13 de 14 medidas de seguimiento neuropsicológico. Estos interesantes hallazgos esperan corroboración⁽³⁷⁾.

3. L-DEPRENYL: Es un inhibidor de la MAO el cual tiene una relativa selectividad para inhibir la MAO tipo B a una dosis diaria de 10 mgr. Se ha sugerido que tiene un potencial para preservar las neuronas sobrevivientes en los casos de EA. Niveles elevados de MAO-B, son encontrados en los cerebros de los pacientes que mueren con EA y esto podría conducir a niveles elevados de neurotoxinas, tales como 6-hidrodopamina, quinonas y radicales libres. Ha sido postulado también que exposición a sustancias en el ambiente podrían conducir a la producción de productos neurotóxicos (vía biotransformación oxidativa). En cualquier caso, inhibición de la MAO a largo plazo podría teóricamente retardar la progresión de la enfermedad a través de mecanismos antitóxicos⁽³⁹⁾.
4. NIMODIPINA: Es un antagonista de los canales de calcio que actúa con predilección sobre los vasos cerebrales. Tiene un efecto sobre el tono vascular y aumenta el flujo sanguíneo cerebral. El rol del calcio en la etiología y fisiopatología de la EA es desconocido aunque se sabe que el calcio y la calmodulina controlan la proteína Kinasa en las membranas celulares. Las neuronas de los pacientes con EA contienen una excesiva cantidad de calcio. El calcio juega un papel en la muerte celular isquémica y los bloqueadores de los canales de calcio prolongan la tolerancia a la isquemia en modelos animales. La alteración del flujo de calcio en las membranas celulares pueden ser importantes en la función de las mismas. El calcio se acumula en las células con desordenes neurofibrilares. El efecto de la Nimodipina puede deberse a una acción protectora sobre las células en vías de deterioro y en las que permanecen normales. En ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo, una dosis de Nimodipina de 30 mgr. 3 veces al día, reveló mayor eficacia que el placebo en disminuir el deterioro en varios test que probaban la memoria. Se han cuestionado los criterios de EA utilizados en estos estudios⁽³⁹⁾. Debido a que el medicamento es teóricamente atractivo su investigación en la EA continúa.

Una parte fundamental del tratamiento es la comunicación y atención que debe prestarle el clínico a la familia o al encargado de cuidar al paciente. Estos son denominados "el paciente oculto" o "la segunda víctima" de la enfermedad. De su información, salud e integridad psicológica dependerá en gran parte el adecuado tratamiento del paciente con EA⁽⁴⁰⁾.

REFERENCIAS

1. Skoog I et al.: A population-based study of dementia in 85 year-olds. *N Engl J Med*. 1993; 328:1153-8.
2. Hastac KM and Hachinski VC.: Multifarct and Microinfarct Dementia, in *Cerebral ischemia and Dementia*. 1991. Ed. by Hartmann, W. Kuschinsky and S. Hoyer Springer Verlag Berlin Heidelberg.
3. Timiras PS.: Alzheimer disease compared with normal aging of the brain, p. 461-464, In Geokas MC, Modertor. *The aging proces*. Ann Intern Med. 1990; 113:433-466.
4. Fleming KC, et al.: Dementia: Diagnosis and Evaluation. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70:1093-1107.
5. Polvikoski T. et al: Apolipoprotein E, Dementia, and Cortical Deposition of Beta-Amyloid protein. *N Engl J Med*. 1995; 333:1242-7.
6. Adams RD and Victor M.: Alzheimer disease, in *Principles of Neurology*. Ed. by Adams RD and Victor M. 5a. Ed. McGraw Hill, New York. 1993; p. 950-966.
7. Beal MF, et al.: Alzheimer disease, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Wilson J. et al ED. 12a. Ed. McGraw Hill, New York. 1991.
8. Mckee AC, et al.: Neuritic pathology and dementia in alzheimer disease. *Ann Neurol*. 1991; 30:156.
9. Selkoe DJ.: The molecular pathology of Alzheimer disease. *Neuron*. 1991; 6:487-498.
10. Blas JP: Pathophysiology of the Alzheimer disease. *Neurology*. 1993; 43:S25-S28.
11. Beyreuther K and Master CL: Neurodegeneration and dementia. Alzheimer disease as a model. *Drug Res*. 1995; 45(1): Nr 3a.
12. Lamour Y.: Alzheimer disease: A review of recent findings. *Biomed & Pharmacother*. 1994; 48:312-318.
13. Dekosky ST. et al: Synapse loss in frontal cortex biopsies in alzheimer disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*. 1990; 27:457.
14. St George-Hyslop PH et al: Genetic linkage studies suggest that alzheimer disease is not a single homogeneous disorder. *Nature*. 1990; 347:194-197.
15. Schellenberg GD et al: Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer disease locus on chromosome 13. *Science*. 1992; 258:668-671.
16. Strittmatter WJ et al: Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp. Neuro*. 1994; 125:163-171.
17. Corder EH, et al: Gene dose of apolipoprotein e type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261:921-923.

-
-
18. Farlow MR. Management of Alzheimer disease: Today's options and tomorrow's opportunities. *Alzheimer disease and associated disorders*. 1994; 8:S50-S57.
 19. Schnobel J: New Alzheimer' therapy suggested. *Science* 1993; 260:1719-1720.
 20. Tierney MC et al: The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer disease. A clinicopathological study of 57 cases. *Neurology*. 1998; 38:359.
 21. Folstein MG et al: "Mini-Mental State". *Psychiat. Res.* 1975; 12:189-198.
 22. Kokmen N. et al: A short test of mental status. *Mayo Clin Proc.* 1987; 62:281-288.
 23. Mujica V. y Troccoli M. Demencia: Estudio clínico. *Med. Inter (Caracas)*, 1990; 6:145-152.
 24. Toledo-Morre II L. and Morrell F. Alzheimer disease new developments for non invasive detection of early cases. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1993; 6:113-118.
 25. Wolf-Klein GP et al: Screening for Alzheimer disease by clock drawing. *J Am Geriatr. Soc* 1989; 37:730-4.
 26. Gabriell J.: Disorders of memory in humans. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery*. 1993; 6:93-97.
 27. Policht J.: P-300 and Alzheimer Disease *Biomed. Pharmacother.* 1989; 43:493-499.
 28. Kesslak JP et al.: Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Neurology* 1991; 41:51-54.
 29. Dahlbeck SW et al: The interuncal distance: a new RM measurement for the hippocampal atrophy of Alzheimer disease. *Am J. Neuroradiol* 1991; 41:51-54.
 30. Kirsch SJ et al: Prolongation of magnetic resonance T2 time in hippocampus of human patients marks the presence and severity of Alzheimer disease. *Neurosci. Lett.* 1992; 13:480-490.
 31. Sandor T. et al.: Comparative analysis of computed tomographic and magnetic resonance imaging scans in Alzheimer patients and controls. *Arch Neurol.* 1992; 49:381-384.
 32. Sandson TA and Price BH: Diagnostic testing and dementia. *Neurol. Clin.* 1996; 14:45-59.
 33. Scinto LFM, Daffner KR, Dressler D. et al: A potential non invasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science*. 1994; 266:1051-1054.
 34. Idiaquez J, Alvarez G, Villagra R, San Martín RA: Cholinergic supersensitivity of the iris in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry.* 1994; 266:1051-1054.
 35. Scheider LS and Tariot PN: Emerging drugs for Alzheimer disease. *Med Clin N Amer.* 1994; 78:911-934.
 36. Knapp MJ et al: A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer disease. *JAMA* 1994; 271:985-91.
 37. Spagnoli A, et al: Long-term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer disease. *Neurology*. 1991; 41:1726
 38. Tariot PN et al: Alzheimer disease and (L)-deprenyl: rationale and findings. In Szeleny (Ed). *Inhibitors of Monoamine Oxidase B: Pharmacology and clinical uses in Neurodegenerative Disorders*. Basel, Birkhauser Verlag Ag. 1993; pp301-317.
 39. Baumel B, et al: Nimodipine in the treatment of Alzheimer disease. In Bergener, Reisberg (Eds). *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1989; pp. 366-373.
 40. Filley CM: Alzheimer disease: It's irreversible but not untreatable. *Geriatrics*, 1995; 50:18-23.

EL TRABAJO ESPECIAL DE INVESTIGACION (T.E.I.) Y LAS JORNADAS DE EGRESANDOS EN MEDICINA INTERNA

*Ramón Castro Alvarez**

El Trabajo Especial de Investigación (T.E.I.), es un informe científico, producto de un estudio de investigación, que representa una conclusión o cuerpo de conclusiones, para aplicar conocimientos o mejorar métodos y técnicas utilizadas en el campo de la especialidad, o un aporte al campo teórico de la respectiva área de conocimientos, que debe ser presentado y defendido por el autor, o autores, ante un jurado en acto público⁽¹⁾.

El establecimiento del T.E.I., como requisito de egreso obligatorio para optar al título de Especialista en Medicina Interna, comienza formalmente a partir de 1983, cuando se realizó la unificación de la estructura curricular de los diferentes cursos de postgrado en Medicina Interna en la Escuela de Medicina de la Universidad Central de Venezuela; antes de ese año, los cursos, a pesar de tener reconocimiento universitario y de presentar trabajos como requisito final, eran diferentes en muchos aspectos, inclusive en el título obtenido, que era el de Magister, lo cual no estaba en concordancia con la definición de las maestrías^(1,2).

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, consciente de la responsabilidad que tiene en la formación de sus futuros agremiados (estudiantes de postgrado), en el desarrollo y capacitación de todos sus miembros (Directores, Coordinadores y Profesores de postgrado, entre ellos) y en el papel de ambos, como Internistas, habrán de cumplir en los planes y políticas de salud del país, ha dedicado buena parte de sus esfuer-

zos al logro de la excelencia en el área de investigación, a través de trabajos científicos, artículos de actualización, congresos médicos y sobre todo con el estímulo permanente para la presentación de los T.E.I., de los diferentes postgrados, en las jornadas anuales de egresandos.

Las Jornadas de Egresandos en Medicina Interna se fundan en 1983, por iniciativa de la Junta Directiva Nacional, presidida por el Dr. Eddie Kaswan, coincidiendo ese mismo año con la unificación curricular de los postgrados que establecieron el T.E.I. como requisito de egreso para obtener el título de Especialista en Medicina Interna. Desde entonces las jornadas se han venido realizando ininterrumpidamente bajo la organización y promoción de las Juntas Directivas Nacionales, presididas por los Dres. Carlos Moros Ghersi, Eva de Sekler, Marcos Troccoli, Luis López y Rito Prado. Con la finalidad de estimular la participación en estas jornadas y también para darle mayor realce a las mismas, la Sociedad creó un premio al mejor trabajo, consistente en Diploma y Cuarenta Mil Bolívares (Bs. 40.000,00), además de dos menciones honoríficas, que reciben Diploma y Veinte Mil Bolívares (Bs. 20.000,00). La responsabilidad de la evaluación de los trabajos y su premiación posterior es entregada a un Jurado Calificador nombrado por la Sociedad y sus decisiones son autónomas; en la búsqueda de imparcialidad y de un adecuado análisis de todos los trabajos, los miembros del jurado habrán de ser Internistas de reconocida trayectoria, que no formen parte de la Junta Directiva Nacional, ni de los Capítulos, y que no desempeñen funciones de Dirección o Coordinación en los Postgrados de Medicina Interna^(3,4).

* Internista. Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

La dualidad de esfuerzos representada por los postgrados y por la Sociedad de Medicina Interna, tiene un propósito común que es el estímulo para la obtención de un trabajo científico que va a contribuir, no sólo con la formación del egresando, sino también con el aporte de material investigativo en diversas áreas del sector salud, y en este sentido la Medicina Interna, por sus peculiares características, tiene la posibilidad de realizar investigación multisectorial, multifactorial y multidisciplinaria⁽⁵⁾, tal como lo señala el Dr. Félix Eduardo Castillo en su publicación, con motivo del análisis de los diversos trabajos presentados en el IV Congreso Venezolano de Medicina Interna y cuyo propósito, según el autor, es conocer cómo es realmente la investigación clínica de los internistas, la cual no debe ser, necesariamente similar a la de los postgraduados.

El estímulo para la investigación antes mencionado, es una responsabilidad plenamente asumida por la Sociedad^(6,7) desde hace mucho tiempo; los Internistas, desde sus inicios hasta su consolidación en los Departamentos de Medicina, deben planificar e intervenir con otros especialistas en la elaboración de trabajos de investigación.

El Trabajo Especial de Investigación (T.E.I.) está sujeto, para su elaboración, al cumplimiento formal de todo un cuerpo de normas y procedimientos que son rigurosamente supervisados por la Comisión de Estudios de Postgrado; puede ser elaborado individualmente o por no más de 2 cursantes del mismo año, deberá presentarse inicialmente un anteproyecto del mismo ante el Comité Académico del Curso, quien lo presentará ante

la Comisión de Ética de la institución u hospital donde se vaya a realizar, y posteriormente será elevado a la consideración de la Comisión de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina de la U.C.V., quien informará a los autores, por escrito, las recomendaciones pertinentes; el T.E.I. requiere de la orientación y supervisión de un tutor, preferiblemente un docente del postgrado, debe elaborarse durante el tiempo que dure el curso y su presentación y defensa se hará en el último período académico, ante un jurado compuesto por el tutor (quien no tiene suplente), 2 miembros principales y 2 suplentes, designados por la Comisión, procurando siempre que por lo menos un miembro principal y su suplente sean de una institución diferente a la sede donde se está verificando el estudio. El jurado emitirá su veredicto por escrito, ante la Comisión, en los 5 días hábiles siguientes a la presentación y en el caso de trabajos de excepcional calidad podrán recomendar mención honorífica, publicación o ambos⁽¹⁾.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, tiene fundadas esperanzas que en un futuro cercano, y previo acuerdo con la Comisión de Estudios de Postgrado de la U.C.V., puedan realizar conjuntamente las Jornadas de Egresandos como evento único, donde concurra un solo jurado para la evaluación académica del T.E.I. y su correspondiente premiación.

Según publicación del Dr. Rafael Vargas Arenas⁽⁸⁾, la productividad de especialistas con T.E.I., aprobados en los cursos de Medicina Interna de la U.C.V. desde 1986 a 1992, es de 162 (84,3%) de un total de 192 especialistas egresados en el mismo lapso, y la cantidad de T.E.I. realizados en ese período fue de 116 (Cuadro 1);

CUADRO 1
PRODUCTIVIDAD EN EL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
FACULTAD DE MEDICINA U.C.V. PERIODO 1986-1992

	PERIODOS					TOTAL
	86-88	87-89	88-90	89-91	90-92	
Total Egresados	40	43	38	46	35	192
Espec. con T.E.I. Aprob.	38	41	31	32	20	162
Productividad (%)	95	93,3	81,5	69,5	80	84,3
Total T.E.I. Realizados	32	30	21	20	13	116

Fuente: Dr. Rafael Vargas Arenas. Comisión de Estudios de Postgrado. Facultad de Medicina, UCV. Octubre 1994.

CUADRO 2
PRODUCTIVIDAD EN EL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA.
POR SEDES Y PERIODOS

Períodos		86-88	87-89	88-90	89-91	90-92	91-93	92-94
Sede								
HVC	Egresados	12	12	7	12	12	6	14
	Con T.E.I.	12	12	7	12	12	6	12
	Sin T.E.I.	0	0	0	0	0	0	2
	Produc. (%)	100	100	100	100	100	100	100
HMPC	Egresados	5	6	4	2	0	6	6
	Con T.E.I.	5	6	4	2	0	0	0
	Sin T.E.I.	0	0	0	0	0	6	6
	Produc. (%)	100	100	100	100	0	0	0
HUC	Egresados	6	6	7	13	0	9	10
	Con T.E.I.	6	4	7	13	0	1	1
	Sin T.E.I.	0	2	0	0	0	8	9
	Produc. (%)	100	66,66	100	100	0	10	10
HMCA	Egresados	3	4	3	3	0	4	3
	Con T.E.I.	3	4	2	3	0	2	0
	Sin T.E.I.	0	0	1	0	0	2	3
	Produc. (%)	100	100	66,66	100	0	50	0
HJGH	Egresados	9	6	8	6	3	7	6
	Con T.E.I.	9	6	8	2	2	7	0
	Sin T.E.I.	0	0	0	4	1	0	6
	Produc. (%)	100	100	100	33,33	66,66	100	0
HDL	Egresados	5	10	9	9	10	10	10
	Con T.E.I.	3	10	3	0	6	0	2
	Sin T.E.I.	2	0	6	9	4	10	8
	Produc. (%)	60	100	33,33	0	60	0	20

cuando se analiza la productividad por sedes, el mayor porcentaje corresponde al Hospital Vargas y Pérez Carreño, seguidos del Hospital Universitario, Militar Carlos Arvelo, General del Oeste José Gregorio Hernández y Domingo Luciani (Cuadro 2).

Por otra parte vale la pena destacar que el análisis de esos resultados pone de manifiesto también la calidad de esas instituciones, al medir la productividad cualitativa y cuantitativa de sus profesionales egresados, la producción investigativa y los resultados de la presta-

ción de servicios. En Venezuela el Consejo Nacional de Universidades (C.N.U.) es el máximo organismo colegiado y por ende ductor de la educación superior del país, y entre otras funciones se encarga de establecer las normas para la creación, modificación y funcionamiento de las instituciones y programas de carreras en educación superior. En estudios de postgrado existen mecanismos de validación suprainstitucional como son las Normas de Acreditación de Estudios para Graduandos, los cuales constituyen el único instrumento normativo aprobado por el C.N.U. en octubre de 1983, donde se establecen

los requisitos mínimos que debe cumplir un postgrado, y es la garantía de satisfacción de los patrones de calidad previamente acordados, tal es el caso del T.E.I., como requisito de aprobación en el postgrado de Medicina Interna, ya mencionado inicialmente⁽⁹⁾.

En el área de Ciencias de la Salud, existen actualmente 246 cursos entre Doctorado, Maestría y Especialización, y esa cifra representa el 34,12% del total de cursos de postgrado que son 782. La Facultad de Medicina de la U.C.V. tiene 132, y otras universidades nacionales, de acuerdo con su autonomía y sus particulares características, han comenzado también a crear cursos de postgrado, predominantemente en especialidades médicas⁽⁹⁾.

Los Trabajos de Investigación Clínica pueden clasificarse de la siguiente manera⁽⁹⁾:

1. **Según el método:**
 - a) Descriptivos
 - b) Explicativos
 - c) Recapitulativos
2. **Según el enfoque:**
 - a) Diagnóstico
 - b) Terapéutico
 - c) Nosográfico
 - d) Epidemiología clínica

JORNADA DE EGRESANDOS SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

Nº	FECHA	SEDE	PRIMER PREMIO	COORDINADOR
I II III	17-11-83 1984 16-11-85	HVC HUC HJGH	Sensibilidad celular al colágeno Tipo I y Tipo IV en enfermedad de Leo Buerger y otras vasculitis. Dr. Alexis Chirinos (HVC)	Gonzalo Pérez Delgado
IV	28-11-86	HMCA	Receptores estrogénicos en ganglios linfáticos de pacientes con L.E.S. Dra. Zimbul Zinger (HVC)	L Martínez I.
V VI VII	27-11-87 25-11-88 24 y 25 11-89	HMPC HDL HVC	Hemorragia subaracnoidea primaria y sustancia inmunorreactiva a la digoxina. Dr.A. Martínez (H.C.V)	Rafael Anselmi, Rito Prado P., Carlos Moros Gherzi
VIII	1990	HUC	Nefritis lúpica. Correlación clínica-histopatológica y su modificación con pulsos de ciclofosfamida. Dra. Cristian Saltier y Vivian Sukerman (HVC)	Roberto Ochoa.
IX	1991	HVC	Lavado broncoalveolar en LES y ESP. Dra. Verónica Liendo (HVC).	Luis López Gómez
X	1992	HJGH	El exudado pleural maligno: Valor diagnóstico del análisis citogénico. Dres. Jorge Angulo y Gustavo Villasmil (HVC).	Trina Navas
XI	26-11-93	HMCA	Streptococo pneumoniae: Evaluación de la resistencia a la penicilina en cepas venezolanas, Dres. Carlos Mendoza y Georges Agobian	Ramón Castro Alvarez
XII	25-11-94	MCP	TBC humana: Diagnóstico por PCR e hibridación. Dres. María Serafín y Liliana Suárez (HDL).	Régulo García M.

La temática seleccionada para los T.E.I. ha sido múltiple y la calidad de los mismos muy elevada, razón por la cual ha resultado muy difícil la premiación de los mejores por parte del Jurado Calificador que designa la Sociedad, notándose la tendencia a premiar trabajos predominantemente de laboratorio, antes que los de casuística y experiencia personal en las salas de medicina de los diversos hospitales; este aspecto ha generado diversas opiniones y criterios polémicos, e incluso se planteó en alguna oportunidad que debía otorgarse un premio al mejor trabajo clínico y otro al mejor trabajo de laboratorio.

De cualquier forma es evidente la necesidad de continuar con estos trabajos que, por la crisis económica existente y por el costo cada vez mayor de los mismos, resultan muy onerosos en todas sus fases lo que, aunado a la falta de colaboración y de presupuesto por parte de las instituciones oficiales, convierte a nuestros egresados en héroes y magos de la investigación; bien vale la pena señalar aquí algunos párrafos del artículo de William Gibson, titulado "El costo de no hacer investigación médica", publicado como Editorial de la Revista de la Academia de Medicina del Zulia⁽¹⁰⁾: "me parece que es preciso que nuestra profesión considere cuanto antes la investigación médica como una continuadora del Trabajo Hipocrático, que puede proporcionarnos enormes dividendos económicos. El concepto de la investigación como una inversión se da en las industrias de tecnología avanzada; ¿por qué no en la industria de la salud, para utilizar un término moderno, aunque triste?"... "En la puerta de mi despacho tengo un elegante rótulo que dice: SI PIENSA QUE LA EDUCACION ES CARA, PRUEBE A VER LA IGNORANCIA"; lo que todo legislador del Gobierno necesita hoy en día en la

puerta de su despacho es un letrero que diga: "SI PIENSA QUE LA INVESTIGACION MEDICA ES CARA, PRUEBE A VER LA ENFERMEDAD".

REFERENCIAS

1. U.C.V. Facultad de Medicina. Comisión de Estudios de Postgrado. Normas y Procedimientos para la Elaboración del Trabajo Especial de Investigación de los Cursos de Especialización en Areas Clínicas de la Facultad de Medicina. III Curso sobre Introducción a la Investigación Clínica. Caracas, 1994; 153-166.
2. Wuani, H. Programa Mínimo de las Residencias de Postgrado de Medicina Interna en la Facultad de Medicina de la U.C.V. Med. Int. 1988; 4(3 y 4):114-117.
3. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Las Jornadas de Egresandos. Editorial. Med. Inter (Caracas) 1990; 6(1 y 2):1.
4. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Mensaje de la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Editorial. Med. Int. (Caracas) 1994; 10(4):137-138.
5. Castillo Toberoa, F.E.: El Médico Internista y la Investigación Clínica en Venezuela. Med. Int. (Caracas) 1986; 2(2):92-96.
6. Moros Ghersi, C.A. "Medicina Interna y subespecialidades médicas en el campo de la investigación clínica. Principios de la investigación interdisciplinaria. Realidades y perspectivas", en Medicina Interna y Subespecialidades. Ponencia central en IV Congreso Venezolano de medicina Interna, 1986; 186-210.
7. Puchi Ferrer, J.A. Recetario para elaborar el proyecto de un trabajo de investigación. Postgrado en Medicina, 1994; 3(2):27-34.
8. Vargas Arenas, R. Productividad Investigativa de los Cursos de Especialización en Medicina Interna. II Curso de Tutores. material de apoyo complementario, 1994; 85-88.
9. Puchi Ferrer, J.A. Sistemas de acreditación de los estudios de medicina en Venezuela. Postgrado en Medicina, 1994; 3(1):2-6.
10. Gibson, W.C. "El costo de no hacer investigación médica". Revista de la Academia de Medicina del Zulia. Editorial. 1989; 22(2):62-63.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. RELACION DE FACTORES HORMONALES CON EVOLUCION CLINICA

Barillas H.*, Perozo H.*, Piras M.**, Piras R.*., Marcano D.***, Pinto A*, Boggiano G.**

RESUMEN

OBJETIVOS: Nos propusimos comprobar si los factores hormonales tienen influencia en la actividad y evolución del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), determinando los niveles séricos de estradiol, testosterona, FSH y de la concentración de receptores estrogénicos en células mononucleares de sangre periférica (CMSP).

METODOLOGIA Se seleccionaron 22 pacientes con diagnóstico de LES basados en los criterios de la ARA 1982, del sexo femenino culminando sólo 10 de ellos, la investigación. Se realizó registro clínico, inmunoserológico, niveles séricos de estradiol, testosterona, FSH y concentración de receptores estrogénicos en CMSP tanto para los pacientes como para los controles. El análisis estadístico se realizó mediante la "t" de Student y el índice de correlación lineal de Pearson.

RESULTADOS: En el 80% de los pacientes se observó Anti-Adn elevados. Factores del Complemento disminuidos en el 90% y complejos inmunes circulantes elevados en la totalidad de los casos. La creatinina sérica fue normal contrastando con el hallazgo de nefritis lúpica en el 100%. Los estrógenos séricos elevados significativamente ($p < 0,01$), testosterona disminuida ($p < 0,01$), FSH sin diferencia estadística en ambos grupos ($p > 0,5$). No hubo correlación entre el estradiol, testosterona en relación a la concentración de receptores estrogénicos en CMSP e igualmente no se constató correlación entre la concentración de receptores estrogénicos y los índices de actividad de la enfermedad.

CONCLUSIONES: La determinación de los factores del complemento vienen a ser índices precisos de actividad, superiores a los anticuerpos Anti-Adn bicatenarios. En todo paciente lú-

pico, existe nefropatía. Proponemos que las pacientes con LES, tienden a poseer estradiol elevado y por otra parte, la testosterona disminuida en relación a la población normal. En cuanto a la concentración de receptores de estrógeno en CMSP, no se encontró diferencia entre los grupos. No pareciera relacionarse los niveles elevados de estradiol con la actividad de la enfermedad, ni existir correlación entre la actividad estrogénica y la lúpica.

PALABRAS CLAVE: Receptores estrogénicos, lupus eritematoso, estradiol, complemento.

ABSTRACT

OBJECTIVES: We try to prove if the hormonal factors to have influence on the SLE activation and clinical course analysing serical estradiol, testosterone, FSH and peripheral blood mononuclear cells (PBMC).

PATIENTS AND METHODS: 22 female patients who fulfilled the American Rheumatism Association criteria for the diagnosis of SLE were included in the study; only ten finished it. Estradiol, testosterone, FSH serical levels were made as well as PBMC estrogens receptors density. Disease activity was assessed on the basis of clinical and laboratory parameters. statistical analysis were performed with Student "T" test and Pearson's index.

RESULTS: High Anti-Dna levels were present in 80% and decreased levels of complement in 90%. Elevated immune complex levels were present in 100%. We found significant high levels serical estradiol and low levels serical testosterone in lupic patient. Data showed no correlation of hormonal levels with SLE activation clinical course and PBMC estrogen receptor density.

CONCLUSIONS: The complement levels factors are reliable indicators of activity lupic disease. In histopathologic samples all lupic patient showed lupic nephritis, on the other hand we did not found correlation with hormonal levels, SLE activation and clinical course.

KEYWORDS: Estrogen receptor. Sistemic lupus eritematoso. Estradiol, complement.

- * Médico Residente. Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar "Carlos Arvelo".
- ** Investigador Clínico. Laboratorio de Investigaciones, Centro Médico Docente la Trinidad.
- *** Médico Radiólogo. Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Militar "Carlos Arvelo".
- + Profesor Titular. Nefropatólogo. Cátedra de Anatomía Patológica, Universidad Central de Venezuela.
- ++ Médico Adjunto. Inmunólogo Clínico. Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar "Carlos Arvelo".

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, donde se presentan lesiones multisistémicas con producción de autoanticuerpos y formación de inmunocomplejos. Debido a la diversidad de órganos y sistemas afectados su expresión clínica es variada, por lo que se han establecido criterios para su diagnóstico, inicialmente por Cohen⁽¹⁾ y actualmente los publicados por Tan y colaboradores en 1982, donde se establece la presencia de cuatro o más criterios para el diagnóstico⁽²⁾.

En cuanto a la patogenia, se han propuesto factores que pudieran intervenir en el desarrollo de la enfermedad. Una característica esencial del LES es la producción exagerada de autoanticuerpos, lo que indica diferenciación, expansión clonal y activación "descontrolada" de los linfocitos B. En este sentido, factores genéticos, ambientales, inmunológicos y hormonales se han implicado en la génesis del LES⁽³⁻¹¹⁾.

En relación a los factores hormonales, la alta prevalencia de LES en mujeres y en pacientes con síndrome de Klinefelter, sugerían que aquellos se relacionaban con la enfermedad⁽¹²⁾. En investigaciones que determinan niveles de hormonas folículo estimulante (Fsh), hormona luteinizante (Lh), estradiol y testosterona relacionándolas con actividad lúpica, se observó incremento sérico del estradiol asociado con la actividad de la enfermedad e igualmente, disminución plasmática de la testosterona⁽¹²⁻¹⁶⁾. Un aspecto de la investigación en este campo es la medida de los niveles de receptores estrogénicos contenidos en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de pacientes con LES.

Estos se han determinado sin arrojar diferencia con respecto al grupo control sano, aunque significativamente elevados en pacientes con LES activo en relación directa con la positividad de los anticuerpos Anti-Adn e hipocomplementemia⁽¹⁷⁾. No se evalúan ni correlacionan los parámetros inmunoserológicos ni parámetros histopatológicos con la actividad lúpica.

Nos propusimos en la presente investigación tratar de comprobar que los factores hormonales tienen influencia en la actividad y evolución del LES, mediante la determinación de niveles séricos de los mismos por una parte, y por la otra, mediante la determinación de la concentración de receptores estrogénicos en CMSP,

(definidas éstas como inmunocitos), implicadas en el mecanismo de pérdida de control inmunológico propuesto en la patogenia del LES y por otra parte, a corroborar si la densidad de los receptores estrogénicos en pacientes lúpicos se encuentra basalmente alterada.

METODOLOGIA

Población:

Se seleccionaron 22 pacientes con diagnóstico de LES basado en los criterios de la Asociación Americana de Reumatología 1982⁽²⁾ entre enero de 1994 y octubre de 1995 (Departamento de Medicina Interna, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"), entre la edad de 15 a 40 años, del sexo femenino. Diez concluyeron el estudio, excluyéndose cuatro por inicio de tratamiento con ciclofosfamida, seis por deserción y dos por fallecimiento. Los criterios de exclusión fueron: edad diferente al rango, enfermedades endocrinas, del colágeno vascular diferentes al LES, tratamientos con agentes inmunosupresores o citotóxicos, hemopatías, hepatopatías crónicas, dislipidemias, neoplasias, infecciones virales crónicas e inmunodeficiencias. Se llevó registro clínico e inmunoserológico (Anti-Adn, Ana, C₃, C₄, CH₅₀, Complejos Inmunes Circulantes). El funcionamiento renal fue evaluado por la depuración creatinina en orina de 24 horas y creatinina sérica. El grado de lesión renal, cronicidad y actividad se determinó por estudio histológico mediante biopsia por punción bajo visión tomográfica. Se tomó como grupo control a 10 individuos de sexo femenino entre 15 y 40 años de edad, en tratamiento esteroideo por atopías. Se determinó además para pacientes y controles, niveles séricos de estradiol, FSH y testosterona e inmunofenotipaje de linfocitos T.

Ensayos

Los estrógenos séricos, estradiol, testosterona y FSH se determinaron por el método de radio-inmunoensayo (RIA)⁽¹⁸⁻²¹⁾. Al igual que en las hormonas séricas, la muestra para la determinación de la concentración de receptores estrogénicos en CMSP se tomó al día 14 del ciclo menstrual, realizándose en tres fases: 1ª fase, separación del concentrado rico en leucocitos (Buffy Coat), 2ª fase, aislamiento de células mononucleares de sangre periférica mediante separación por gradiente de densidad (método de Ficoll Hypaque) y 3ª fase, determinación propiamente dicha de la concentración de recepto-

res estrogénicos^(17,22). Las subpoblaciones se determinaron por citometría de flujo.

Cálculo Estadístico

Los resultados fueron analizados y expresados en base al método de correlación y regresión lineal de Pearson y la "T" de Student.

RESULTADOS

En el grupo de pacientes lúpicos se observaron niveles de anticuerpos Anti-Adn elevados en el 80% y valores del complemento disminuidos en el 90%, fundamentalmente el C₃ y C₄, y los complejos inmunes circulantes elevados en su totalidad (ver Tabla 1). En cuanto al funcionalismo renal y la histopatología se encontraron

valores normales de creatinina sérica en todos los pacientes y en tres de ellos, una tasa de filtración glomerular normal (el menor de 44 cc/min) (ver Tabla 2). Esto contrastó con la presencia de nefritis lúpica en el 100% de los casos, inclusive en algunos con estudios avanzados de la misma (ver tabla 2, pacientes 2, 6 y 7). Se describen además los índices de actividad y cronicidad^(23,24). Al comparar ambos grupos se encontraron en los pacientes lúpicos, niveles de estradiol significativamente mayores ($p < 0,01$) con los de testosterona disminuidos ($p < 0,01$). En los niveles de FSH no se demostraron diferencias ($p > 0,5$). (Ver Tabla 3, Figuras 1 y 2). Los índices de Pearson aplicados entre los niveles de estradiol y testosterona con los parámetros de actividad lúpica no demostraron la existencia de correlación (ver Tablas 4 y 5).

TABLA 1
PARAMENTROS INMUNOSEROLOGICOS EN PACIENTES LUPICOS

Nº	Nombre	Anti-Adn* (VN:<100)	ANA** (Patrón)	C3+ (VN:90-190)	C4+ (VN:20-40)	CH50++ (VN:150-250)	CsIsCs" (VN:0-7)
1	B.M	120	Homógeno .+2	54,3	14,4	140	280
2	V.T.	20	Homógeno .+3	75	20	<30	305
3	E.A.	131,3	Homógeno .+3	112	18	172	260
4	M.Q.	140,1	Homógeno .+3	45,2	8	163	240
5	G.C.	120,2	Homógeno .+4	86	17	100	180
6	C.V.	55	Homógeno .+2	43	7	<50	320
7	J.A.	180	Homógeno .+1	52,2	14,7	<50	298
8	C.G.	112	Homógeno .+1	98	26	94	116
9	I.B	118	Homógeno .+2	90	18	112	129
10	C.S.	150	Homógeno .+2	48,4	12	104	160

* Anticuerpos Anti-Adn expresados en UI/ml.

** Anticuerpos Antinucleares. Expresado por patrón celular e intensidad de fluorescencia.

+ Factores del complemento C3 y C4 expresado en mg/dl.

++ Complemento hemolítico total expresados en unidades de hemólisis.

" Complejos inmunes circulantes expresados en GHA/ml.

TABLA 2
FUNCIONALISMO RENAL Y HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN PACIENTES LUPICOS

Nº	Nombre	Creatinina Sérica*	Depuración de Creatinina**	Histopatología Renal +
1	B.M	0,65	87,7	Ila - Mesangial IA=8 IC=7
2	V.T.	0,65	68,6	IVb - Proliferativa Difusa IA=10 IC=8
3	E.A.	0,76	100,4	Ila - Mesangial IA=6 IC=5
4	M.Q.	0,93	69,9	Vc - Membranosa IA=10 IC=6
5	G.C.	0,71	90,5	Ilb - Mesangial IA=9 IC=6
6	C.V.	0,73	44	IIIb - Proliferativa Focal IA=10 IC=4
7	J.A.	0,84	62,1	IVb - Proliferativa Difusa IA=10 IC=6
8	C.G.	0,89	60,8	Ila - Mesangial IA=7 IC=5
9	I.B	0,94	70,4	IIIb - Proliferativa Focal IA=9 IC=6
10	C.S.	1,01	66,5	Ila - Mesangial IA=5 IC=3

* Valores de Creatinina Sérica expresados en mg/dl.

** Depuración de Creatinina en orina de 24 horas expresados en ml/min.

+ Clasificación según la Organización Mundial de la Salud (OMS): Normal a microscopía de luz. II = Mesangial

III" Proliferación Focal, IV = Proliferativa Difusa. V = Membranosa. VI = Esclerosante. IA: Indice de actividad en puntaje. Con rango 0 a 24 puntos. IC = Indice de Cronicidad en puntaje con rango de 0 a 12 puntos.

TABLA 3
NIVELES HORMONALES EN PACIENTES LUPICOS Y EN CONTROLES

Nº	Estradiol *		Testosterona **		Fsh ***	
	Pacientes	Controles (VN:20-200)	Pacientes	Controles (VN:0,2-1,0)	Pacientes	Controles (VN:3,8-10,4)
1	130	22	0,19	2,4	6,3	6,0
2	86	20	0,10	2,1	5,0	6,5
3	116	5	0,18	0,1	8,7	6,9
4	125	19	0,20	0,5	6,1	5,0
5	130	21	0,17	1,7	8,2	7,9
6	22	23	0,14	2,0	2,4	8,8
7	115	28	0,15	0,9	9,5	8,0
8	56	23	0,19	1,2	7,1	7,7
9	132	25	0,20	1,4	10,2	9,0
10	58	21	0,16	0,7	8,0	4,3

* Expresado en pg/ml

** Expresado en ng/ml

*** Expresado en mIU/ml

X = Media Aritmética

ES = Error Estándar.

FIGURA 1

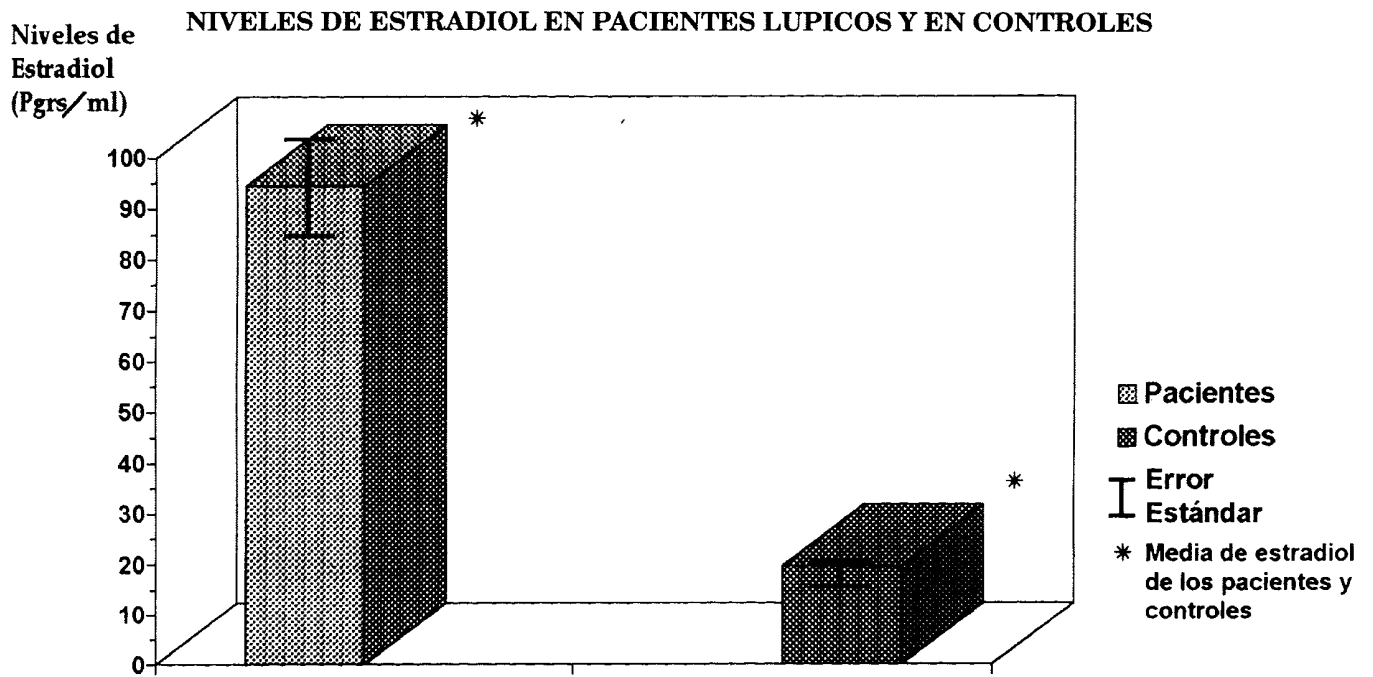


FIGURA 2

NIVELES DE TESTOSTERONA EN PACIENTES LUPICOS Y EN CONTROLES

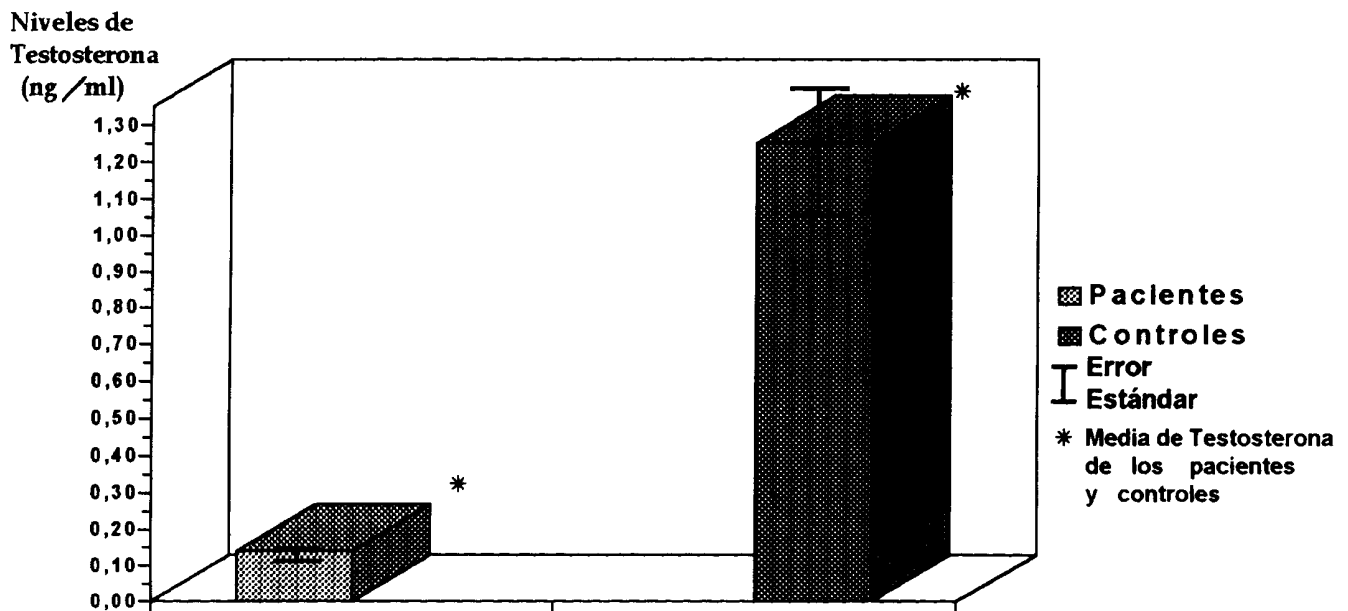


TABLA 4
PACIENTES LUPICOS, NOVELES DE ESTRADIOL E INDICES DE ACTIVIDAD LUPICA

Nº	Nombre	Estradiol* (VN:20-200)	Anti-Adn** (VN:<100)	C3+ (VN:90-190)	C4+ (VN:20-40)	CH50++ (VN:150-250)	Histopatología Renal***	
							IA	IC
1	B.M	130	120	54,3	14,4	140	8	7
2	V.T.	86	20	75	20	<30	10	8
3	E.A.	116	131,3	112	18	172	6	5
4	M.Q.	125	140,1	45,2	8	163	10	6
5	G.C.	130	120,2	86	17	100	9	6
6	C.V.	22	55	43	7	<50	10	4
7	J.A.	115	180	52,2	14,7	<50	10	6
8	C.G.	56	112	98	26	94	7	5
9	I.B.	132	118	90	18	112	9	6
10	C.S.	58	150	48,4	12	104	5	3

* Expresado en pg/ml

** Expresado en UI/ml

*** De acuerdo a Pirani y Salinas-Madrigal para el índice de actividad, el rango oscila de 0 a 24 puntos y para el índice de cronocidad de 0 a 12.

+ Expresado en mg/dl

++ Expresado en Unidades de Hemolisis

X = Media Aritmética

r = Índice de correlación lineal de Pearson.

TABLA 5
PACIENTES LUPICOS, NIVELES DE TESTOSTERONA E INDICES DE ACTIVIDAD LUPICA

Nº	Nombre	Testosterona* (VN:0,2-1,0)	Anti-Adn** (VN:<100)	C3+ (VN:90-190)	C4+ (VN:20-40)	CH50++ (VN:150-250)	Histopatología Renal***	
							IA	IC
1	B.M	0,19	120	54,3	14,4	140	8	7
2	V.T.	0,10	20	75	20	<30	10	8
3	E.A.	0,18	131,3	112	18	172	6	5
4	M.Q.	0,20	140,1	45,2	8	163	10	6
5	G.C.	0,17	120,2	86	17	100	9	6
6	C.V.	0,14	55	43	7	<50	10	4
7	J.A.	0,15	180	52,2	14,7	<50	10	6
8	C.G.	0,19	112	98	26	94	7	5
9	I.B.	0,20	118	90	18	112	9	6
10	C.S.	0,16	150	48,4	12	104	5	3

* Expresado en Ng/ml

** Expresado en UI/ml

*** De acuerdo a Pirani y Salinas-Madrigal para el índice de actividad, el rango oscila de 0 a 24 puntos y para el índice de cronicidad de 0 a 12.

+ Expresado en mg/dl

++ Expresado en Unidades de Hemolisis

X = Media Aritmética

r = Índice de correlación lineal de Pearson.

FIGURA 3

CONCENTRACION DE RECEPTORES ESTROGENICOS
EN PACIENTES LUPICOS Y EN CONTROLES

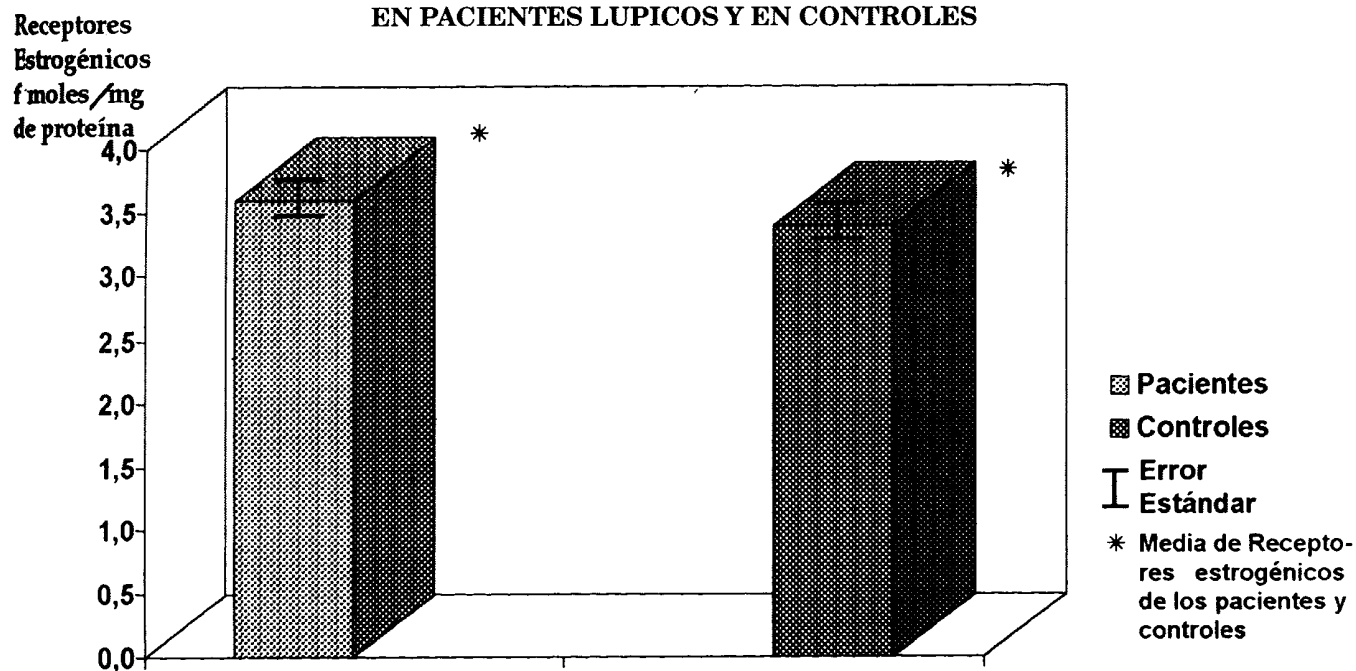


TABLA 6
PACIENTES LUPICOS, CONCENTRACION DE RECEPTORES ESTROGENICOS
E INDICES DE ACTIVIDAD LUPICA

Nº	Nombre	Receptores* Estrogénicos	Anti-Adn** (VN:<100)	C3+ (VN:90-190)	C4+ (VN:20-40)	CH50++ (VN:150-250)	Histopatología Renal***	
							IA	IC
1	B.M	4	120	54,3	14,4	140	8	7
2	V.T.	3	20	75	20	<30	10	8
3	E.A.	5	131,3	112	18	172	6	5
4	M.Q.	2	140,1	45,2	8	163	10	6
5	G.C.	4	120,2	86	17	100	9	6
6	C.V.	5	55	43	7	<50	10	4
7	J.A.	3	180	52,2	14,7	<50	10	6
8	C.G.	3	112	98	26	94	7	5
9	I.B.	4	118	90	18	112	9	6
10	C.S.	3	150	48,4	12	104	5	3

* Expresado en f moles/mg de proteína

** Expresado en UI/ml

*** De acuerdo a Pirani y Salinas-Madrigal para el índice de actividad, el rango oscila de 0 a 24 puntos y para el índice de cronicidad de 0 a 12.

+ Expresado en mg/dl

++ Expresado en Unidades de Hemolisis

X = Media Aritmética

r = Índice de correlación lineal de Pearson.

El fenotipaje de linfocitos T (CD₃ +; CD₄ +; y CD₃ +; CD₈ +), sus valores absolutos y relativos, la media y el error estándar no mostraron diferencia estadísticamente significativa (>0,5). La concentración de receptores estrogénicos expresados en fmoles/mg de proteínas tanto para pacientes como controles fueron similares (ver Figura 3). Igualmente, no se apreció correlación entre la concentración de receptores estrogénicos y los índices de actividad lúpica (ver Tabla 6).

DISCUSION

Los factores hormonales han sido implicados en la patogenia del LES, fundamentalmente los estrógenos, debido al predominio de la enfermedad en el sexo femenino (10-13:1). Wen-C y Li-Ls en un reporte de 159 pacientes lúpicos con nefritis, encontraron incremento del estradiol asociado a la actividad, determinada por los niveles de IgG, C₃, C₄, ANA, Anti-ADN y Anti-Sm. Los autores encontraron asociación entre el incremento del estradiol sérico con la actividad lúpica determinada por estos parámetros⁽¹²⁾. Igualmente otros reportes confirman estos resultados⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Nos propusimos determinar la influencia de los factores hormonales sobre la actividad del LES, correlacionando los niveles séricos de estradiol y testosterona con los indicadores de actividad inmunoserológica (C₃, C₄, CH₅₀, Anti-Adn) e índices de actividad renal correlacionando además la densidad de los receptores estrogénicos en C.M.S.P. de los pacientes lúpicos con los mencionados indicadores. De esta manera, tratamos de obtener otros parámetros que sugirieran o indicaran con mayor sustento, la relación estrógeno-enfermedad.

En el proceso de valoración de los pacientes y análisis de los resultados encontramos dificultad en correlacionar las pruebas de rutina de funcionalismo renal con los hallazgos histopatológicos haciéndose más evidente la falta de correlación en la inmunofluorescencia. Es interesante observar como en la totalidad de los pacientes las creatininas séricas estaban en el rango de la normalidad y aún más, en los pacientes 1, 3, 5 y 9 las depuraciones de creatinina se encontraron igualmente normales aún con tipos histológicos severos de nefropatías (paciente 9). Los índices de actividad se encontraron siempre mayores de 5. Esto apoya el planteamiento de la "nefropatía silente"⁽²⁵⁾ ya ampliamente descrita para el LES, en donde se justifica la formulación del estudio histológico renal en todo paciente lúpico, basado en el

conocimiento de la inmunopatogenia de la enfermedad aún en ausencia de expresión de las pruebas de laboratorio (rutina). Esta posición contrasta con la de algunos autores, que formulan la realización de biopsias renales sólo al haber alguna alteración en el laboratorio^(24,26-28).

Consideraciones de si es o no beneficioso el estudio histológico también se plantean. Creemos en el beneficio de dicho estudio e inclusive, en la realización de biopsias control, con miras a una mejor valoración del paciente, terapéutica, pronóstico y conductas a seguir.

En cuanto a los parámetros inmunoserológicos encontramos una consistente disminución de los niveles de los factores de complemento, tanto por vía clásica como por la vía alterna, no sólo en la evaluación inicial en controles sucesivos. Los anticuerpos Anti-ADN como se demuestra en la tabla 2, también se encontraron elevados en la valoración inicial sin mantenerse de esta forma en controles posteriores. Los anticuerpos Anti-ADN tendían a modificarse en el tiempo y con el tratamiento, contrastando con el complemento el cual de forma constante, permanecía disminuido como expresión bioquímica de la enfermedad. Este fenómeno pudiera ser explicado por la teoría de la dinámica de los inmunocomplejos formulada y comprobada por Mannik y colaboradores⁽²⁹⁾, en donde las concentraciones de antígenos y de anticuerpos establecen por una parte el tamaño de los inmunocomplejos y por la otra las cantidades libres de uno y de otro.

En este sentido, también hay que considerar que los estuches de diagnóstico por ELISA para anticuerpos Anti-ADN bicatenario, miden el anticuerpo libre y no el unido a inmunocomplejo. Los complejos inmunes circulantes fueron detectados altos en la totalidad de los pacientes, tanto al inicio como en determinaciones sucesivas, lo que tiende a corroborar lo expuesto sobre los anticuerpos Anti-ADN. Es de hacer notar la ausencia de la determinación de este último parámetro en reportes de series de pacientes lúpicos^(24,26,27,28,30,31).

En cuanto a los niveles hormonales, encontramos en el grupo de estudio, aumento en el estradiol al compararse con el grupo control en forma significativa. La determinación de la testosterona sérica demostró disminución significativa en relación a los controles. Estos resultados relativos al estradiol se asemejan a los de Wen-C y Li-Ls⁽¹²⁾, pero son contrastantes con los de

testosterona y FSH. Esta diferencia pudiera deberse a los atributos del grupo control utilizado por Wen-C y Li-Ls, que no se exponen en el trabajo, al igual que en el grupo de estudio, donde combinan en un análisis, uno y otro sexo. No encontramos además, correlación de los niveles de estradiol ni de testosterona con los índices de actividad lúpica por el método de correlación y regresión lineal de Pearson. (Tablas 5 y 6).

Al no encontrar correlación pudiéramos inferir la ausencia de relación de dichos niveles con la evolución clínica de la enfermedad. Wen-C y Li-Ls si señalan correlación entre el nivel hormonal y la actividad lúpica, pero el hecho de analizar una muestra de lúpicos de ambos sexos pudiera estar influenciando estos mencionados hallazgos al no considerar como sería la correlación en individuos de sexo masculino y sexo femenino por separado. No pareciera que el tamaño de la muestra pudiera influenciar en la tendencia de los resultados. Un elemento introducido por nosotros fueron los índices de actividad y cronicidad obtenidos por la histopatología renal, al considerar los depósitos de inmunoglobulinas, fracciones del complemento, presencia de fibronectina, fibrina y patrón de inmunofluorescencia como indicador de actividad inflamatoria de enfermedad en un órgano blanco como lo es el riñón. Tampoco obtuvimos correlación en este sentido. No podemos establecer comparaciones con los trabajos de Zinger y Suárez⁽³⁰⁾ y de Pernalet⁽³¹⁾, debido a la ausencia de determinación de niveles séricos de estrógenos y progesterona en sus investigaciones.

En relación a la concentración de receptores estrogénicos determinados en C.M.S.P., de pacientes y controles, no encontramos diferencias estadísticamente significativa al igual que Feng S.⁽¹⁷⁾, sin embargo, al correlacionar la concentración de receptores con los índices de actividad lúpica no encontramos correlación, lo que contrasta con lo observado por este autor donde si describe asociación entre el nivel elevado de receptores estrogénicos en C.M.S.P., en pacientes con LES activo y la positividad de los anticuerpos Anti-ADN e hipocomplementemia⁽¹⁷⁾. Al igual que Wen-C y Li-Ls, Feng no discrimina los sexos para la correlación y análisis, ni especifica en qué fase del ciclo menstrual fueron tomadas las muestras para el estudio. Es recomendada la toma de la muestra tanto para el grupo de estudio como para el grupo control, en la fase ovulatoria, a un día fijo con miras a obtener la máxima concentración posible de receptores ya que es conocida su baja densidad en células y órganos no efectores.

Zinger y Suárez⁽³⁰⁾, no pareciera haber encontrado diferencias significativas en la concentración de receptores estrogénicos de ganglios linfáticos al ser comparados con el grupo control. Igualmente reportan niveles disminuidos en relación con la actividad aumentada de la enfermedad. No podemos establecer comparaciones y discusiones de nuestros resultados con el mencionado trabajo debido a que utilizamos para los experimentos C.M.S.P.

No hubo precisión de la fase del ciclo menstrual en que fue realizada la exéresis del ganglio por parte de los mencionados autores ni determinación sérica hormonal de apoyo. Por otra parte la variabilidad de los ganglios con respecto a su localización anatómica, pudieran influir en la conformación de las poblaciones mononucleares que pudieran a su vez establecer alguna diferencia en la densidad de los receptores.

No encontramos diferencias en la distribución de las poblaciones linfocitarias de células T en ambos grupos, lo que coincide con trabajos ya reportados⁽⁴⁾. Igualmente no disponemos de datos para señalar alteraciones en la producción de citoquinas y expresión de algunos antígenos de membranas que sugieran aumento o disminución de señales cooperadoras y/o supresoras.

Corroboramos que la determinación de los niveles de los factores del complemento son indicadores precisos de actividad, superior en su interpretación a los Anti-Adn bicatenarios no sólo en etapas iniciales sino, durante su seguimiento, aún en ausencia de expresión clínica y/o de laboratorio. Por otra parte en todo paciente lúpico, existe nefropatía, independiente también del cuadro clínico y de los hallazgos en las pruebas de funcionalismo renal.

En base a los resultados de concentraciones séricas hormonales, concentración de receptores estrogénicos e índices de actividad, podemos concluir que no pareciera existir correlación entre actividad estrogénica y actividad de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, et al: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis.* 1971; 21:643-648.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25Z:1271-1277.

3. Balow JE, Austin HA, Tsokos GC, Antonovych TT, Steinberg AD, Klippel JH: Lupus Nephritis. *Ann Intern Med* 1987; 106:79-94.
4. Theofilopoulos AN, Dixon FJ: Murine models of Systemic lupus erythematosus. *Adv. Immunol.* 1985; 37:269-390.
5. Arnett FC, Reveille JD, Wison RW, Reovost TT, Bias WB: Systemic lupus erythematosus. Current state of the genetic hypothesis. *Arthritis Rheum.* 1984; 14:24-35.
6. Boumpas DT, Mark GE, Tsokos GC: Oncogenes and autoimmunity. *Anticancer Res.* 1986; 6(3 pt B):491-7.
7. Zamansky GB: Sunlight induced pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *J. Invest. Dermatol.* 1985; 85:179-80.
8. Weinstein A: Drug induced systemic lupus erythematosus. *Pro Clin Immunol.* 1980; 4:1-21.
9. Boumpas DT, Popovic M, Mann DL, Balow JE, Tsokos GC: Type C retroviruses of the human T cell Leukemia family are not evident in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1986; 29:185-8.
10. Tsokos GC, Magrath IT, Balow JE.: T and B cell responses to Epstein-Barr Virus in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 1983; 131:1797-801.
11. Cohen PL, Litvin DA, Winfield JB.: Association between endogenously activated T cells and immunoglobulin-secreting B cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:168-73.
12. We C and Li Ls: Blood levels of sex hormone in lupus nephritis and their relationship to lupus activity. *Clin. Med. Engl.* 1993; 106:49-52.
13. Athreya B, et al: Subset specific effects of sex hormones and pituitary gonadotropins on human lymphocyte proliferation in vitro. *Clin Immunol e Immunopathol.* 1993; 62:201-11.
14. Folomeev M, Dougados M, Beaune J, Kouyou MD, Jian JC.: Nahoul K, Amor B, Alekberova Z.: Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with lupus erythematosus. 1992; 25:3:191-5.
15. Jara LJ, Gómez SC, Silveira LH, Martínez Op, Vasey FB, Espinosa LR: Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus association with disease activity. *Am J. Med Sci.* 1992; 4:303-222-6.
16. Arnalich F, Benito US, González GP, Iglesias E, De Miguel E, Gijón BJ. Inadequate production of progesterone in women with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol.* 1992; 31:247-51.
17. Feng S.: Estrogen receptor content of peripheral blood lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Chung Hua I Hsueh TSA Chih Taipei* 1991; 71:1-3.
18. CIS Bio international RIA - gnost hFsh. Mode d'emploi Groupe Oris France. 1995; Mod 03.
19. CIS Bio international Estr-Ctria. Oris Groupe France. 1995; Mod 05.
20. CIS Bio international. Dosage radioimmunologique de la testostérone 1990; Mod 03.
21. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AI, Randall RJ: *J Biol Chem* 1951; 193:265.
22. McCluskey RT.: Lupus Nephritis, Kidney Pathology Decennial 1966-1975. Edited By SC Sommers. New York, Appleton Century Croft, 1976.
23. Decker JL.: Systemic lupus erythematosus: Evolving concepts. *Ann Intern med.* 1979; 91:587-604.
24. Pirani CL, Salinas Madrigal L.: Evaluation of percutaneous renal biopsies. *Pathol Ann.* 1968; 3:249-296.
25. Pérez Rojas G, Penchasz de HG, Tapanes F, Contreras CE, Abadi I, Armas P, Boissiere M, and Bianco N.: Pathophysiology of the immune response in systemic lupus erythematosus: A new approach in "Streptococcal Disease and Immune Response"(S Reed and Zabriski, Eds), P.P. 507-21 Academic Press, New York, 1980; 14:24-35.
26. Nossent HC, Henzen Logmans Sc, Vroom TM, Berden JM and Swaak TG.: Contribution of renal data in predicting outcome in lupus nephritis. *Arthritis and Rheumatism.* 1990; 33:970-977.
27. MacLaughlin JR, Bombardier C, Farewell VT, Gladman DD, and Urowitz MB.: Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum.* 1994; 37:559-567.
28. Hahn BH: Lupus Nephritis. Therapeutic decisions. *Hospital Practice.* 1990; 30:89-104.
29. Wener M, and Mannik M.: Mechanism of immune deposit formation in renal glomeruli, Springer Semin Immunopathol. 1986; 9:219-35.
30. Zinger Z, y Suárez R.: Receptores Estrogénicos en ganglios linfáticos de pacientes con lupus eritematoso sistémico. Tesis (especialidad) UCV, Facultad de Medicina, Hospital Vargas, Caracas. 1986.
31. Pernalet PB.: Receptores para hormonas sexuales femeninas en ganglios linfáticos de pacientes lúpicas. Tesis (especialidad) UCV, Facultad de Medicina, Hospital Vargas, Caracas, 1987.

ESTUDIO DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO Y ANTIESFINGOMIELINA EN PACIENTES CON PATOLOGIA NEUROLOGICA

Marisela Rosa*, Ivonne Rojas**, Silvana Di Michele***

RESUMEN

La investigación se realizó en 100 individuos de uno y otro sexo los cuales fueron divididos en dos grupos: un grupo de 50 individuos clínicamente sanos que se utilizó como control y los 50 restantes habían padecido, al momento del muestreo, enfermedades neurológicas tales como: accidente cerebrovascular, cefalea, síndrome de Guillain-Barré y epilepsia.

En todos ellos se efectuaron los siguientes análisis: tiempo de protrombina diluido 1:3000 (TDP 1:3000) tiempo de trombo-plastina activado con Kaolin (PTTK), y pruebas inmunológicas para la detección de anticuerpos antifosfolípido (AAP) y antiesfingomielina (AAE).

Para la determinación de AAP se utilizó el método de radioinmunoensayo en fase sólida microELISA y para la determinación del AAE se implementó una modificación de la técnica de radioinmunoensayo que permitía conseguir resultados reproducibles. De acuerdo con esta técnica, se consideraron positivos al AAE los pacientes que presentaban un valor superior al valor promedio de la densidad óptica del grupo control más tres veces la desviación estándar, siendo este valor igual a 0.156. Los análisis se efectuaron en los laboratorios del Banco Municipal de Sangre del Distrito Federal (Caracas) y en el Hospital Central de Maracay.

Los resultados obtenidos en los grupos control y paciente se compararon mediante la prueba de "t" de Student.

Las pruebas de coagulación TPD 1:3000 y PTTK resultaron normales en el 89% de los pacientes y no se encontró relación entre estas pruebas y la presencia de los anticuerpos buscados, no apareciendo los anticuerpos antifosfolípido en ninguno de los grupos, mientras que el anticuerpo antiesfingomielina estuvo presente en el 52% de todos los casos patológicos considerados.

En la literatura nacional no se han encontrado trabajos similares al efectuado en pacientes con patologías neurológicas.

Investigadores de otros países han reportado la presencia de los anticuerpos antifosfolípido en individuos afectados por lupus eritematoso sistémico (LES).

Palabras clave: Anticuerpo antifosfolípido. Anticuerpo antiesfingomielina.

ABSTRACT

Research was conducted with 100 individuals, males and females, divided in two groups: 50 clinically healthy individuals were used as control and the remaining 50 had suffered, at the moment of sampling, neurological disorders such as a cerebrovascular accident, migraine, the Guillain-Barré syndrome or epilepsy.

The following analyses were carried out in all of them: prothrombin time diluted 1:3000 (PTD) and thromboplastin time activated with kaolin (TTAK) as well as immunological tests to detect antiphospholipid (APA) and antisphingomyelin (ASA) antibodies. To determine APA the radioimmunoassay in a solid phase (micro Elisa) was used, and to determine ASA a modification of the radioimmunoassay technique was used, which permitted to obtain reproducible results. According to this technique, patients with a value higher than the average optical density of the control group plus three times the standard deviation were considered positive to ASA. This value was 0.156. The analyses were effected in the laboratories of the Municipal Blood Bank of the Federal District (Caracas) and the Central Hospital of Maracay.

Result of the control and patient groups were compared by the "t" Student test. PTD and TTAK were found normal in 89% of the patients and no relation was found between these tests and the presence of the searched antibodies.

No APA were found in any of the groups, while ASA were detected in 52% of the patient group.

No similar works on patients affected by neurological pathologies were found in the national literature. Researchers from other countries have reported the presence of APA in individuals affected by lupus erythematosus.

Key words: Antiphospholipid antibodies. Antisphingomyelin antibodies.

* Bioanalista, Prof. de Bioquímica, Fac. Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. Núcleo Aragua.

** Médico Internista, Prof. de Fisiopatología. Fac. Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. Núcleo Aragua.

*** Bioquímico, Prof. de Bioquímica, Fac. de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela.

INTRODUCCION

El estudio de los anticuerpos antifosfolípido ha adquirido una gran importancia a lo largo de los últimos 43 años, iniciándose con las observaciones de Conley y Hartmann⁽²⁾. Estos autores describieron en el año 1952, dos casos de lupus eritematoso sistémico (LES), con manifestaciones hemorrágicas y prueba de VDRL falsamente reactiva, llegando a relacionar la coagulopatía con un anticoagulante presente en el suero de los pacientes.

Observaciones posteriores y trabajos de otros autores permitieron confirmar esta relación⁽¹²⁾.

Laurell y Nilsson⁽⁷⁾ demostraron que la cardiolipina utilizada en la prueba de VDRL podría manifestar la actividad de un anticoagulante circulante. Esto constituyó la primera evidencia directa de reactividad cruzada del anticuerpo antifosfolípido y la cardiolipina, confirmando posteriormente una especificidad estrechamente relacionada. El criterio para detectar la presencia del anticoagulante circulante, ha sido suficientemente dilucidado a través de las pruebas de coagulación^(3,4,5,13). Todo esto llevó a suponer que los pacientes que presentaban una prolongación de los tiempos de coagulación en las diferentes pruebas y que no corregían al agregar plasma normal, tenían un anticoagulante circulante, notándose al mismo tiempo que a pesar de la prolongación en los tiempos de coagulación, no había en estos pacientes ninguna tendencia a la hemorragia y así fue que Bowie y col⁽¹⁾ en 1963 llegaron a demostrar que el factor anticoagulante más bien causaba una tendencia a la trombosis.

En 1984, Mazen y Amiran⁽¹¹⁾, revisaron las manifestaciones clínicas de 35 pacientes con el anticoagulante circulante siguiéndolos desde el año 1975 hasta 1982 y encontraron que 19 de ellos habían presentado eventos tromboembólicos aislados o recurrentes sin evidencia de LES.

Existe un creciente interés en la identificación de estos anticuerpos debido a su asociación con diferentes patologías, especialmente neurológicas y hematológicas además de reumáticas y obstétricas.

Con los estudios de estos anticuerpos si bien no

se demuestra una definitiva relación de causalidad entre el fenómeno inmunológico y el hecho clínico, lo cierto es que se ha logrado detectar la presencia de ellos entre un 45 y 85% de la población que presenta complicaciones en las patologías arriba mencionadas.

En relación a enfermedades neurológicas, se ha encontrado una recurrencia de accidentes cerebrovasculares de paciente-año en el orden del 7% en sujetos que presentaban estos anticuerpos.

En estudios realizados en 1987, se observó que un 30% de pacientes con estos anticuerpos, presentaban como mínimo un episodio trombótico⁽⁸⁾.

En vista de que la mayoría de problemas trombóticos quedan sin respuestas desde el punto de vista etiológico, las autoras consideraron importante buscar, si acaso existe, una relación entre estos anticuerpos y algunos trastornos neurológicos.

El estudio de los anticuerpos antifosfolípido responde a una necesidad que se impone para llegar a diagnósticos acertados y definitivos y será útil para el pronóstico y la aplicación de una terapia adecuada en enfermedades neurológicas relacionadas con la presencia de ellos.

PACIENTES Y METODOS

El estudio se realizó en 100 individuos de ambos sexos que se dividieron en dos grupos: 50 sujetos clínicamente sanos, donantes de sangre del Banco Municipal de Sangre del Distrito Federal, constituyeron el grupo control y 50 pacientes con enfermedades neurológicas que padecían las siguientes patologías:

– Accidente cerebrovascular isquémico transitorio	10 pac.
– Cefalea (Migraña):	17 “
– Síndrome de Guillain-Barré	04 “
– Epilepsia:	19 “

Los pacientes (30 mujeres y 20 hombres) cuya edad estuvo comprendida entre 7 y 55 años, procedían de la Consulta Externa del Servicio de Neurología y de las áreas de hospitalización del Servicio de Medicina del Hospital Central de Maracay.

Se consideraron las enfermedades asociadas y medicamentos cuyo uso descartaban al paciente para el estudio de las patologías neurológicas a considerar.

A los individuos seleccionados se les efectuaron los siguientes análisis:

Pruebas de coagulación:

TPD 1:3000 (Tiempo de protrombina diluido)

PTTK (Tiempo parcial de tromboplastina activado con Kaolin)

Pruebas inmunológicas:

AAP (Anticuerpos antifosfolípido)

AAE (Anticuerpo antiesfingomielina).

Las pruebas de coagulación de los pacientes se efectuaron paralelamente con muestras de sangre normal procedente de no menos de diez donantes sanos que sirvieron como control. Para esta finalidad se utilizó un "pool" de plasma de dichos donantes y todo el estudio de la coagulación (paciente y donantes) se llevó a cabo por duplicado. A los pacientes se les extrajeron con inyectadoras desechables 10cc de sangre venosa, que fueron utilizados en la preparación del plasma y suero para todas las determinaciones. Las pruebas de coagulación se efectuaron en plasma fresco recién preparado, utilizándose citrato de sodio como anticoagulante en tanto que para las pruebas inmunológicas (anticuerpos antifosfolípido y anticuerpo antiesfingomielina) se utilizó el suero que se congeló en alicuotas a una temperatura de -40°C .

METODOS

Para la determinación del Tiempo de Protrombina 1:3000 se utilizó la solución de trabajo de Tromboplastina humana en solución fenol 0,05% diluido al 1:3000. La prueba se usó como un Tiempo de Protrombina o Tiempo de Quick.

Para la determinación del tiempo parcial de tromboplastina activado con Kaolin, se mezclaron partes iguales de fosfolípido diluido 1:75 con buffer barbital y kaolin 1,5% en NaCl (15 mg/ml).

La prueba para detectar la presencia de los anticuerpos antifosfolípido se efectuó según las técnicas de Harris⁽⁶⁾, Lechner⁽⁸⁾ y Triplett y col⁽¹⁷⁾, utilizando placas para

microelisa. Los pozos de la placa se cubrieron con una mezcla de fosfolípidos homogéneos y escogidos por su buena reactividad con los anticuerpos antifosfolípido: ácido fosfatídico, fosfatidilserina, fosfatidil-inositol y cardiolipina. La presencia de los anticuerpos se detectó utilizando inmunoglobulina de cabra antiinmunoglobulina humana polivalente (anti IgG, IgA, IgM), conjugada con peroxidasa. Se reveló utilizando ortofenilendiamina (OPD) con H_2O_2 como sustrato. El color desarrollado se leyó en DO en el espectrofotómetro para la lectura de placas de microELISA a 492 nm (Dynatech Laboratories INC).

Para la detección del anticuerpo antiesfingomielina se estandarizó una técnica basándose en los criterios seguidos por Loizou y col^(9,10) con alguna modificaciones.

Los datos obtenidos se agruparon para determinar promedios, niveles mínimos y máximos, desviación estándar de los valores encontrados en los controles y por grupo neurológico analizado, estableciéndose diferencias significativas mediante la prueba de t de Student. También se compararon los resultados de las pruebas inmunológicas con los valores obtenidos de las pruebas de coagulación.

Se consideraron positivos al anticuerpo antiesfingomielina los pacientes que presentaron un valor superior al promedio de los niveles normales (grupo control) más tres veces la desviación estándar. Este valor, referido a las lecturas en densidad óptica (DO), resultó ser de 0,156.

RESULTADOS

Se elaboraron 9 tablas, 7 de las cuales reportan los valores promedio, niveles mínimos y máximos, desviación estándar de los resultados obtenidos de las pruebas efectuadas en los dos grupos de individuos analizados.

La Tabla 8 reporta las lecturas en DO efectuadas por duplicado de las muestras para la determinación de anticuerpos antifosfolípido (AAP) en los pacientes neurológicos.

La Tabla 9 muestra los promedios de las lecturas en DO efectuadas por duplicado para la determinación del anticuerpo antiesfingomielina (AAE) en los pacientes neurológicos.

TABLA 1

Valores promedio, mínimos y máximos y desviación estándar de las diferencias de los tiempos de coagulación (expresados en segundos) para la prueba TPD 1:3000 en pacientes neurológicos

Pacientes	n	x	DS	Significancia Estadística (t de Student)
Alterados	3	17,5 (11,4 – 24,8)	6.8	p<0,001
Normales	47	2,5 (0.2 – 7,2)	2.6	

n= número de pacientes neurológicos

x= promedio de diferencias en segundos con respecto a los controles.

Alterados: pacientes neurológicos con tiempo de coagulación alargado que no corrige con la mezcla.

Normales: pacientes neurológicos cuya prueba de coagulación resultó normal.

TABLA 2

Valores promedio, mínimos y máximos y desviación estándar de las diferencias de los tiempos de coagulación (expresados en segundos) para la prueba PTTK referente a los pacientes neurológicos

Pacientes	n	x	DS	Significancia Estadística (t de Student)
Alterados	8	11.2 (6,7 - 19.9)	5.1	p<0.001
Normales	42	2.1 (0.1 – 9.0)	2.2	

n= número de pacientes neurológicos

x= promedio de diferencias en segundos con respecto a los controles.

Alterados: Ver tabla 1.

Normales: Ver tabla 1.

TABLA 3

Valores promedio, mínimos y máximos y desviación estándar de las lecturas en DO para Anticuerpos Anti-esfingomielina (AAE) encontrados en individuos normales (controles) y en pacientes neurológicos.

	n	x	DS	Significancia Estadística (t de Student)
Controles	50	0.0990 (0.064 – 0.143)	0.0193	
Pacientes	50	0.1798 (0.066 - 0.351)	0.0666	* p<0.001
Pacientes positivos para el AAE	26	0.2310 (0.162 - 0.351)	0.0514	** p<0.001

n = tamaño de la muestra * = paciente vs controles

** = pacientes positivos para el AAE vs controles.

TABLA 4

Valores promedio, mínimos y máximos y desviación estándar de las lecturas en DO para Anticuerpos Antiesfingomielina (AAE) relacionados con la prueba de coagulación TPD 1:3000 en pacientes neurológicos.

Pacientes	n	x	DS	Significancia Estadística (t de Student)
Alterados	3	0,1767 (0,142 – 0,234)	0.0500	NS
Normales	47	0,1800 (0,066 – 0.351)	0,0680	

n = número de pacientes neurológicos

NS = diferencia no significativa

Alterados: Ver tabla 1.

Normales: Ver tabla 1.

TABLA 5

Valores promedio, mínimos y máximos y desviación estándar de las de las lecturas en DO del Anticuerpo Antiesfingomielina (AAE) relacionados con la prueba de coagulación PTTK en pacientes neurológicos.

Pacientes	n	x	DS	Significancia Estadística (t de Student)
Alterados	8	0,2105 (0,142 – 0,305)	0,0657	NS
Normales	42	0,1740 (0,066 – 0,351)	0,0660	

n = número de pacientes neurológicos

NS = diferencia no significativa

Alterados: Ver tabla 1.

Normales: Ver tabla 1.

TABLA 6

Valores promedio, mínimos y máximos y desviación estándar de las de las lecturas en DO del Anticuerpo Antiesfingomielina (AAE) relacionados con la prueba de coagulación PTTK en pacientes neurológicos, que tuvieron alteradas una, otra o ambas pruebas de coagulación: TPD 1:3000 y PTTK.

Pacientes	n	x	DS	Significancia Estadística (t de Student)
Alterados	9	0,2042 (0,142 – 0,305)	0,0643	NS
Normales	41	0,1744 (0,066 – 0,351)	0,0667	

n= número de pacientes neurológicos

NS= diferencia no significativa

Alterados: Ver tabla 1.

Normales: Ver tabla 1.

TABLA 7
Valores promedio, mínimos y máximos y desviación estándar de las lecturas en DO para Anticuerpos Antiesfingomielina (AAE) relacionados con la prueba de coagulación TPD 1:3000 en pacientes neurológicos

Pacientes	n	x	DS	Significancia Estadística (t de Student)
Controles	50	0,0990 (0,064 – 0,143)	0.0193	
ACV	10	0,1775 (0,102 – 0,250)	0,0536	
Cefalea	17	0,1760 (0,112 – 0,308)	0,0831	
Guillain-Barré	4	0,1795 (0,066– 0,287)	0,0939	
Epilepsia	19	0,1845 (0,105 – 0,351)	0,0748	
Controles	con	ACV		p<0,001
Controles	con	Cefalea		p<0,001
Controles	con	Guillain-Barré		p<0,001
Controles	con	Epilepsia		p<0,001

n= tamaño de la muestra.

TABLA 8
Lecturas en DO efectuadas para la determinación de Anticuerpos Antifosfolípido (AAP) en pacientes neurológicos (por duplicado).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0,049	0,053	0,096	0,097	0,071	0,075	0,081	0,089	0,091	0,090	0,128	0,130
B	0,077	0,084	0,090	0,090	0,115	0,113	0,090	0,090	0,107	0,111	0,213	0,212
C	1,182	1,177	0,089	0,089	0,139	0,144	0,080	0,082	0,075	0,074	0,096	0,102
D	0,237	0,217	0,074	0,979	0,115	0,109	0,078	0,079	0,070	0,070	0,096	0,091
E	0,088	0,097	0,104	0,105	0,130	0,138	0,121	0,119	0,087	0,088	0,118	0,125
F	0,071	0,073	0,076	0,078	0,093	0,093	0,085	0,082	0,110	0,011	0,070	0,069
G	0,078	0,080	0,086	0,083	0,072	0,073	0,089	0,086	0,070	0,075	0,091	0,098
H	0,074	0,070	0,081	0,083	0,112	0,124	0,152	0,156	0,101	0,098	0,090	0,089

A1 y A2 = Blanco (duplicado)

B1 y B2 = Controles negativos (duplicado) Valor promedio lectura = 0,0805

C1 y C2 = Controles positivos (duplicado) Valor promedio lectura = 1,1795

D1 y D2 = Controles límites entre positivos y negativos (duplicado) Valor promedio lectura = 0,2270.

TABLA 9
Promedio de las lecturas en DO efectuadas por duplicado para la determinación del Anticuerpo antiesfingomielina (AAE) en pacientes neurológicos.

PATOLOGIA LECTURAS									
E	0,305	E	0,11	C	0,130	E	0,162	E	0,294
ACV	0,181	E	0,191	E	0,107	E	0,105	E	0,118
C	0,247	C	0,131	ACV	0,191	C	0,181	GB	0,066
C	0,144	C	0,308	ACV	0,176	E	0,175	C	0,122
E	0,221	C	0,130	ACV	0,135	E	0,118	C	0,154
GB	0,151	C	0,225	GB	0,287	ACV	0,102	ACV	0,234
E	0,154	E	0,221	ACV	0,247	E	0,351	ACV	0,142
C	0,302	E	0,198	ACV	0,250	C	0,203	C	0,112
C	0,207	E	0,169	E	0,129	E	0,266	E	0,107
GB	0,214	C	0,120	C	0,155	ACV	0,117	C	0,121

ACV = Accidente cerebrovascular

C = Cefalea

GB = Síndrome de Guillain Barré E = Epilepsia.

El valor promedio de las lecturas en DO de los controles más 3 veces la desviación estándar resultó ser 0,156 que se consideró valor límite para establecer la presencia del AAE.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Por lo que se refiere a la presencia del anticuerpo antifosfolípido (AAP) podríamos deducir que no hay correspondencia entre las pruebas de coagulación y la presencia de dicho anticuerpo por lo menos en los pacientes neurológicos que se han analizado a este respecto en el presente trabajo. De los análisis realizados podemos presumir que la prueba de coagulación PTTK fue más sensible que el TPD 1:3000 para este tipo de pacientes.

- La estandarización de la técnica utilizada constituye un avance que contribuirá a dilucidar el papel de estos anticuerpos en la etiopatogenia de las enfermedades neurológicas.
- Los anticuerpos antifosfolípido podrían representar un excelente modelo de trombosis mediada por mecanismos inmunes en los casos de enfermedades neurológicas trombóticas.
- Los anticuerpos antifosfolípido parecen ser una respuesta específica a los fosfolípidos que en este estudio corresponden a la esfingomielina y no el resultado de una actividad policlonal.
- Los anticuerpos antifosfolípido en caso de trombosis

cerebral o ataques isquémicos transitorios, pueden constituir un importante marcador en la determinación del riesgo de trombosis recurrente.

- Estos anticuerpos comprenden una familia muy heterogénea que tiene especificidad, capacidad de fijación al complemento y reactividad cruzada diferentes, además de otras características patogénicas.
- El potencial patogénico de estos anticuerpos no está todavía determinado, sin embargo, el reconocimiento de las asociaciones clínicas de estos anticuerpos, abre un nuevo capítulo en el campo de los daños mediados por mecanismos inmunológicos.
- El número de casos y la heterogenicidad del cuadro en cada una de las alteraciones neurológicas estudiadas no permiten conclusiones para una en particular.
- Los diferentes cuadros clínicos y sus diferentes patogenias, dificultan la comprensión del papel de los anticuerpos antifosfolípido en las enfermedades estudiadas.
- La asociación del anticuerpo antifosfolípido y las patologías neurológicas en esa investigación debe considerarse como un resultado preliminar producto de un estudio de tipo exploratorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bowie E.J.W, Thompson J.H, Pascuzzi C.A, et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J. Lab. Clin Med* 1963; 62:416-430.
2. Conley C.L, Hartmann R.C.: A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J. Clin Inves.* 1952;31:621-622.
3. Forastiero R.R, Falcon C.R, Carreras L.O.: Comparison of various screening and confirmatory tests for the detection of the lupus anticoagulant. *Haemostasis* 1990; 20:208-214.
4. Green D, Hougie C, Kazmier F.J., et al.: Report of the working party on acquired inhibitors of coagulation: studies of the "lupus anticoagulant". *Thromb Haemost* 1983; 49:144-146.
5. Harris E.N, Gharavi A.E, Hughes G.R.V.: Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis.* 195; 11:591-609.
6. Harries E.N. Annotation: Antiphospholipid antibodies Brithish *Journal of Haematol.* 1990; 74:1-9.
7. Laurell A.B, Nilsson I.M.: Hypergammaglobulinemia, circulating anticoagulant and biologically false-positive Wasserman reaction: a study of two cases. *J. Lab. Clin Med.* 1957; 49:694-707.
8. Lechner K.: Lupus anticoagulants and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis.* Leuven University Press Leuven Belgium. 1987; 525-547.
9. Loizou S, Mc Crea J.D, Rudge A.C, Reynolds R, Boyle C.C, Harris E.N.: Measurement of anticardiolipin antibodies by and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): stadarization and quantitation of results. *Clin. Exp. Immunol.* 1985; 62:738-745.
10. Loizou S, Mackworth-Young C.G, Cofiner C, Walport M.J.: Heterogeneity of binding reactivity to different phospholipides of antibodies from patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and with syphilis. *Clin. Exp. Immunol.* 1990; 80:171-176.
11. Mazon K, Amiran K.: Thromboemolism in patient with the "lupus". Type circulating anticoagulant. *Arch. Inter. Med.* 1994; 144:510-515.
12. Moore J.K., Mohr C.F.: Biologically false-positive serologic test for syphilis: type, incidence and cause. *JAMA* 1952; 150:467-473.
13. Mueh J.R, Herbst KD, Rappaport S.I.: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann. Inter. Med.* 1980; 92:156-159.
14. Triplett D.A., Brandt J.T, Mungrave K.A, Orr C.: Relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipide. *JAMA* 1988; 259:550-554.

ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA HEPATICA PRESENTACION DE UN CASO

William Conkright, Mario Ogni**, Carlos A. Gamez***, Eduardo Kad-Bay*****

RESUMEN

La enfermedad veno oclusiva hepática es una patología poco frecuente con una alta mortalidad y de tratamiento médico quirúrgico, dependiendo de su etiología; con manifestaciones clínicas de dolor abdominal, ascitis y hepatomegalia.

Presentamos el caso de una paciente de 34 años, con las manifestaciones clínicas antes descritas, su evolución, exámenes realizados para determinar el sitio de la lesión y su etiología, con la finalidad de distinguir entre síndrome de Budd-Chiari (SBC) y enfermedad veno oclusiva hepática (EVOH).

PALABRAS CLAVE: *Enfermedad veno oclusiva hepática. Síndrome de Budd-Chiari, trombosis, hipertensión portal.*

ABSTRACT

Veno occlusive disease of the liver is a very infrequent entity with a high mortality rate with a combined medical and surgical treatment depending on its aetiology. Clinical findings are abdominal pain, ascites and hepatomegaly.

We present a 34 year old female patient with the clinical findings mentioned above, her follow up, and the different tests that were done in order to determine the site of obstruction and its aetiology and to distinguish between Budd-Chiari syndrome and hepatic veno occlusive disease.

KEY WORDS: *Budd-Chiari Syndrome. Veno occlusive disease. Portal Hypertension*

Paciente femenina de 34 años de edad, asintomática hasta el 28-11-1993, cuando en forma súbita presenta dolor en epigastrio e hipocondrio derecho, acompañado de distensión abdominal y astenia sin fiebre u otros síntomas asociados. Ingresa el 01-12-1993 para estudio y tratamiento. Como único antecedente de importancia refirió cuadro de eclampsia en dic. 1991. Niega ingesta de medicamentos ni exposición a tóxicos. El examen físico de ingreso mostró una paciente con tendencia a la hipotensión, afebril, sin estigmas de insuficiencia hepática,

auscultación cardiopulmonar completamente normal, y distensión abdominal, sensibilidad aumentada a la palpación tanto de epigastrio como de hipocondrio derecho. maniobras para ascitis positivas, sin esplenomegalia ni signos de irritación peritoneal. Sin evidencias de artritis ni aumento de volumen de los miembros inferiores.

LABORATORIO DE INGRESO

Hcto. 47 vol.%, Hb. 15.3 gr/dl, Plaquetas: 403:000 x mm³, Leucocitos, 15.220 x mm³, Fibrinógeno: 359 mg%, P.T: P:16.5", C: 14.5", P.T.T: P: 26", C: 26", Glicemia: 353 mg%, Colesterol: 83 mg%, Amilasas: 27 U/L, S.G.O.T: 665 U/L, S.G.P.T: 713 U/L, Creatinina: 0,9 mg%, Bilirrubina

* Médico Internista IMLF.

** Profesor Clínica Médica y Terapéutica A. HUC, UCV.

*** Médico Gastroenterólogo IMLF.

**** Médico Residente IMLF.

Total: 1.72 mg%, Bilirrubina Directa: 0,38 mg%, Fosfatasa alcalina: 93 U/L, Na+: 135 mEq/L, Cl-: 101 mEq/L, K+: 4.2 mEq/L, Amonio: 50 mg%. Proteínas Totales: 6.6 gr%, Albúmina: 3.3 gr%, HBsAg: negativo, AntiHBc IgM: negativo, Anti-HAV IgM: negativos Anti-HCV: negativo, anticuerpos antinucleares: negativos, Anti-DNA: negativos, HIV: negativo, CEA: 1.1 (hasta 7.5), CA-125: 138(035), P.P.D: negativo. Anticuerpos Antifosfolípidos: negativos.

OTROS ESTUDIOS REALIZADOS

Ecosonograma abdominal: presencia de líquido ascítico libre en cavidad. Hígado: ligeramente aumentado de tamaño, no se observan venas suprahepáticas. Lóbulo caudado con ecopatrón hipoeoico, a ese nivel la vena Cava se adelgaza en forma importante y por debajo de la misma zona se encuentra aumentada de tamaño de calibre. Bazo de tamaño normal, Ovarios normales, Vesícula y colédoco normales, Riñones normales.

Paracentesis: líquido ascítico de color amarillo, ligeramente turbio.

Estudio citoquímico: Prot. Totales: 1.88 gr%, Rivalta: negativo, conteaje celular: 700 cel/mm³, Polimorfonucleares: 29%, Mononucleares: 71%, L.D.H: 103 mg%, Bili-

rrubina total: 0,58 mg%, Amilasa: 57 U/L. Citología: inflamatoria. Cultivo: negativo.

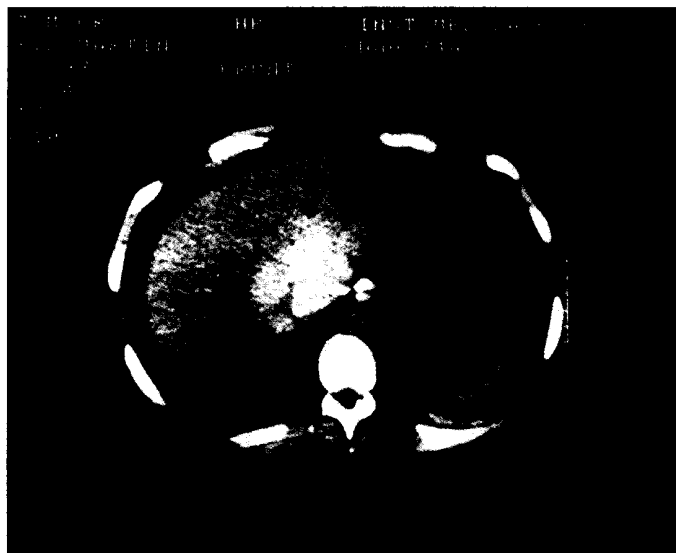
T.A.C. de abdomen y pelvis: Ascitis importante, hepatopatía difusa (áreas de mayor y menor densidad). Aumento de la densidad del lóbulo caudado (Foto 1).

No se observan venas suprahepáticas. la vena Cava inferior presenta incremento de su diámetro entre la cabeza del páncreas e hilio renal, pelvis sin alteraciones.

Resonancia Magnética Nuclear: Ascitis, alteración difusa de la señal en el hígado, hiperintensidad de la señal alrededor de la vena Cava, provocando un adelgazamiento de la misma. No se observaron venas suprahepáticas. Se observó sistema supletorio de drenaje por las venas Acigos, hemiacigos y mamarias. Sin evidencia de proceso tumoral. (Foto 2)

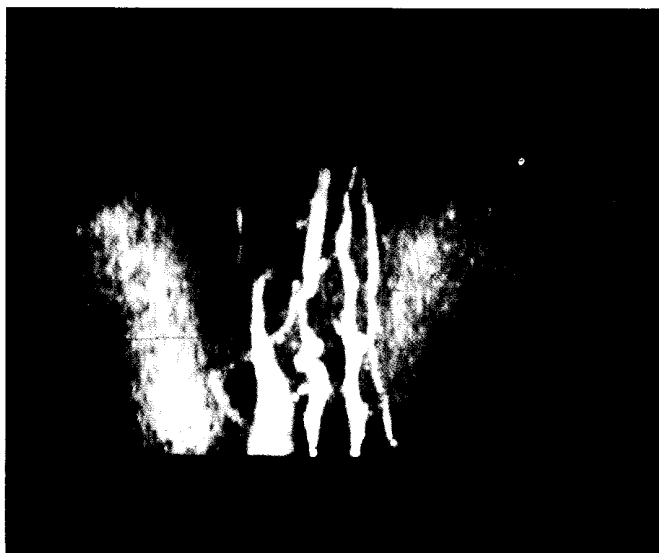
Laparoscopia: previa la administración de plasma fresco congelado se realizó laparoscopia apreciando abundante líquido ascítico libre en cavidad. Hígado ligeramente aumentado de tamaño, color hacia púrpura, de superficie irregular, ondulante, de aspecto heterogéneo (no se observaron nódulos). Bazo, vesícula, ovarios, peritoneos y apéndice sin lesiones. Se tomó biopsia hepática y de epiplón.

FOTO 1



TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC) DE ABDOMEN. Hepatopatía difusa, (Áreas de mayor y menor densidad). No se observan las venas suprahepáticas. Aumento de densidad en la región del lóbulo Caudado.

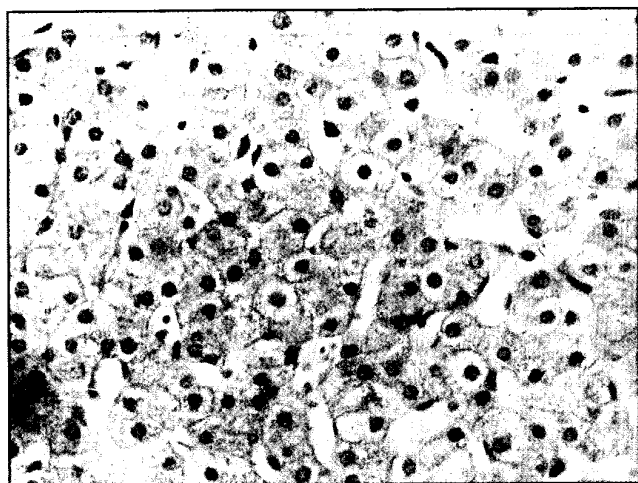
FOTO 2



RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN): Cavografía, proyección coronal). Se observa adelgazamiento de la Vena Cava. Venas Acigos y hemiacigos al lado derecho.

Biopsias: Hígado: arquitectura lobulillar conservada, se observó balonamiento de los hepatocitos en forma difusa. Dilatación sinusoidal marcada, de predominio mediozonal. En los espacios no se observaron alteraciones de importancia. (Fotos 3 y 4)

FOTO 3



BIOPSIA HEPATICA POR PUNCION: Parénquima hepático, sinusoides de Kupffer hipertróficos. Coloración de Hematoxilina - eosina 40x.

FOTO 4



BIOPSIA HEPATICA POST-MORTEM: Necrosis centrolobulillar. Dilatación de vena centrolobulillar.

Endoscopia Digestiva Superior: No se observaron várices esofágicas. Gastritis antral moderada en bandas.

Colonoscopia: Hasta ciego sin lesiones.

Ecocardiograma: Normal.

EVOLUCION CLINICA Y DE LABORATORIO

La paciente inicia desde su ingreso deterioro progresivo tanto de su estado hemodinámico como del funcionalismo hepático, presentando inclusive encefalopatía hepática, sangramiento digestivo superior, aumento de la ascitis, ictericia. A nivel de laboratorio dichos cambios se acompañaron de elevación de las transaminasas para luego caer, una disminución progresiva del colesterol, proteínas totales, del fibrinógeno, y de la actividad protrombínica por debajo de 30%. Se indicó terapia a base de diuréticos, nutrición enteral con preparados de aminoácidos de cadena ramificada, restricción hídrica, albúmina, lactulosa; sin mejoría clínica y falleciendo la paciente.

DISCUSION

El término Síndrome de Budd-Chiari se utiliza en forma general para designar el cuadro clínico caracterizado por hepatomegalia, dolor abdominal y ascitis; ocasionado por una obstrucción del flujo hepático, siendo una patología de muy difícil manejo, de baja incidencia en nuestra población⁽¹⁾, y alta mortalidad. Se considera ambiguo en el sentido de que no distingue si la obstrucción se encuentra a nivel de las pequeñas venas hepáticas, de las grandes venas hepáticas o de la vena cava inferior; ni de su etiología trombótica y no trombótica. Más aún se aprecia una confusión en la literatura al considerar la relación existente entre el SBC y la enfermedad veno oclusiva hepática (EVOH), siendo esta última el cuadro resultante de la obstrucción no trombótica de las pequeñas venas hepáticas luego de la ingesta de alcaloides de la pirrolizidina, y para algunos autores se considera parte del síndrome. Existen múltiples casusas de SBC y de la EVOH descritas en la literatura. Entre ellas se distinguen la presencia de membranas o coartaciones de las venas hepáticas y vena cava inferior asociada a trombosis, como complicación de la enfermedad de Behcet, asociado al embarazo, absceso hepático, Policitemia rubra Vera, Hemoglobinuria paroxística Nocturna, más frecuente en los países orientales como la India⁽²⁾, Japón, Turquía⁽³⁾ y una presentación Occidental asociada a estados de hipercoagulabilidad, quimioterapia, tumores como Leiomiomas de la vena cava inferior⁽⁴⁾, alcaloides de la pirrolizidina que se encuentra en las Crotolaria⁽⁵⁾, anticoagulante Lúpico⁽⁶⁾, ingesta de anticonceptivos orales y pericarditis constrictiva, patologías más frecuentes en Europa y el continente americano. Es de hacer

notar que un alto porcentaje de los pacientes con esta patología no se identifica la causa desencadenante.

En su publicación original Budd⁽⁷⁾ y Chiari⁽⁸⁾, describieron la inflamación de las grandes venas hepáticas y su ostium, debido a sepsis, alcoholismo, y Lues, enfermedades prevalentes en su tiempo.

Desde entonces se ha intentado la recopilación de datos sobre la topografía, morfología y factores etiológicos de las lesiones con el fin de lograr un mejor manejo de los pacientes.

Con el advenimiento del eco-doppler a color, la tomografía axial computarizada y de la resonancia magnética nuclear, procedimientos considerados como no invasivos, se han logrado precisar los componentes anatómicos basados en el patrón del flujo de salida de las venas hepáticas, condición necesaria para decidir la conducta a seguir en estos pacientes. En una publicación realizada por Jae Hoon Lim y colaboradores⁽⁹⁾ en pacientes con obstrucción de la vena cava inferior producida por membranas o coartaciones se evaluó la dirección del flujo vascular y el sitio de la obstrucción; apreciando que al encontrarse la obstrucción por encima del orificio de la vena hepática derecha y por debajo de la vena hepática media o la vena hepática izquierda, el flujo de la vena hepática derecha se realizaba a través de las colaterales intrahepáticas interconectantes hasta la vena hepática izquierda para luego llegar a la vena cava inferior por encima de la obstrucción. De igual manera si se apreciaba la obstrucción a nivel del trayecto de la vena cava inferior intrahepática, el flujo sanguíneo hepático se llevaba a cabo a través de las colaterales intrahepáticas hacia la vena hepática inferior derecha, luego hacia el segmento suprarrenal de la vena cava inferior, y posteriormente drenaba en las venas retroperitoneales, vertebrales, intercostales y ácigos.

En una revisión de los pacientes de la Clínica Mayo realizada por Jurgen Ludwig y col⁽¹⁰⁾, plantean la utilización del término Obstrucción de Salida del Flujo Hepático hasta tanto no se determine la etiología, el segmento anatómico comprometido y las características morfológicas de la lesión; de los 41 casos revisados 21 pacientes presentaron trombosis sin ninguna otra alteración estructural, siendo la localización más frecuente las venas hepáticas grandes, de los cuales 15 tuvieron trombosis de las venas hepáticas únicamente (idio-

páticas 5, anticonceptivos orales 2, Policitemia Vera 2, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna 4, Deficiencia de proteína C 1, Metaplasia mieloide agnógena 1) y 6 pacientes presentaron trombosis tanto de las venas hepáticas como de la vena cava inferior adyacente (idiopática 2, anticonceptivos orales 4). Adicionalmente cinco pacientes presentaron fenómenos trombóticos de las venas hepáticas pequeñas, grandes y de la vena cava inferior como complicación de transplantes hepáticos, y de carcinomas en su proximidad.

No se apreció la trombosis aislada de la vena cava inferior en su porción hepática o suprahepática. Los 15 pacientes restantes presentaron obstrucción del flujo de salida hepático de características no trombóticas siendo la distribución de las lesiones muy diferentes a los pacientes con trombosis. De manera que cinco pacientes presentaron obstrucción no trombótica de la vena cava inferior únicamente (pericarditis constrictiva 3, mediastinitis esclerosante 1, carcinoma renal 1), y siete pacientes presentaron obstrucción de las pequeñas venas hepáticas, comparables este último grupo al de la enfermedad veno oclusiva clásica mencionada con anterioridad (complicación de quimioterapia 2, trasplante renal o de médula ósea 2, cirrosis alcohólica 2, consumo de plantas medicinales 1).

En la literatura médica se han descrito diversas modalidades terapéuticas una vez identificados los factores desencadenantes de la EVOH y del SBC dependiendo del sitio de la obstrucción. Así se han reportado diversas series utilizando terapia trombolítica con Estreptokinasa en aquellos casos donde se demostró trombosis tanto de las venas hepáticas como del sistema porta, logrando recanalizaciones en 50% de los casos⁽¹¹⁾. Otras series describen la angioplastia transluminal de la vena porta en pacientes con obstrucción por membranas logrando resultados satisfactorios a largo plazo⁽¹²⁾, o creando un ducto intraparenquimatoso entre la porción principal de la vena porta y la porción intrahepática de la vena cava inferior, mediante la colocación de un Stent por vía transyugular logrando un shunt portosistémico⁽¹³⁾.

CONCLUSIÓN

El término Síndrome de Budd-Chiari debe utilizarse en aquellos pacientes con obstrucción del flujo de salida hepático en quienes no se ha identificado el factor

desencadenante de la enfermedad. Como se observa en esta revisión de la terminología es importante determinar las características morfológicas de las lesiones, de su ubicación anatómica y de etiología. Aquellas lesiones no tromboticas que se localizan en las venas hepáticas grandes y de la vena cava inferior son atribuidas principalmente a una obstrucción del flujo de salida del hígado siendo su etiología secundaria a enfermedades médicas. De la misma forma la enfermedad veno oclusiva hepática se corresponde mejor con una obstrucción no trombotica de las pequeñas venas hepáticas. Actualmente disponemos de métodos radiológicos no invasivos como el eco-doppler, la resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computarizada para la localización de la lesión y de su morfología. En nuestro caso podemos aseverar que la lesión se encontraba en la vena cava inferior en su porción intrahepática basados en la distribución del flujo sanguíneo evidenciado por la R.M.N, aunque no se haya identificado la lesión.

BIBLIOGRAFIA

1. Gamez E, Passarielo E, y col.: Síndrome de Budd-Chiari. Presentación de un caso clínico. *Med. Inter* 1988; 3-4:574-283.
2. Khuroo Sultan M, Datta D.V. Budd-Chiari: Syndrome following pregnancy. Report of 16 cases, with roentgeologic, hemodynamic and histologic studies of the hepatic outflow tract. *Am J Med.* 1980; 68:123-220.
3. Bayraktar Y, BalKanci F, y col.: Budd-Chiari Syndrome: analysis of 30 cases. *Angiology.* 1993; 44(7):541-51.
4. Cacoib P, Piette J.C, y col.: Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. Experience with 7 patients and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70(5):293-306.
5. McDermott W.V, Ridker P.M.: The Budd-Chiari Syndrome and hepatic veno-occlusive disease. Recognition and treatment, *Arch-Surg.* 1990; 125(4):525-7.
6. Bisbocci D, De Micheli A.G, Tamanti P, y col.: Association of the Budd-Chiari Syndrome with lupus anticoagulant. Case report and critical review. *Ann Ital. Med. Int.* 1991; 6(2):251-5.
7. Budd G.: *On Diseases of the Liver.* Philadelphia, Lea and Blanchard, 1846.
8. Chiari H.: Ueber die selbständige Phlebitis obliterans der Hauptstamme der Venae hepaticae als Todesursache. *Bieter Pathol Anat Alolg Pathol* 1889; 26:1-18.
9. Jae Hoon Lim, Jae Hyung Park, Yong Ho Auh. Membranous Obstruction of the Inferior Vena Cava: comparison of findings at sonography, C.T, and venography. *A.J.R.* 1992; 159:515-520.
10. Jurgen Ludwig, Etsuko y col.: Classification of Hepatic Venous Outflow Obstruction: Amgiuos Terminology of the Budd-Chiari Syndrome. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:51-55.
11. Pawlak J, Palester Chlebowczyk M, Michalowics B, y col.: Thrombolytic treatment of Budd-Chiari syndrome portal venous thrombosis. *Pol-Arch-Medd-Wewn.* 1993; 89(2):171-7.
12. Chan-P, Lee-CP, Yang-CY, Hung JS. Complete membranous obstruction of the inferior vena cava: clinical characteristics of chinese patients. *J. Intern. Med.* 1993; 234(5):501-5.
13. Ochs-A, Sellinger-M, Haag-K y col.: Transyugular portosystemic stent-shunt (TIPS) in the treatment of Budd-Chiari syndrome. *J. Hepatol.* 1993; 18(2): 217-25.