

LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA Y LA EDUCACION MEDICA CONTINUADA

Ramón Castro Alvarez*

La educación médica continuada ha sido pilar fundamental para el desarrollo y consolidación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, ya que representa la luz rectora que estimula y orienta nuestra actividad hacia el logro de una capacitación y de una base doctrinaria, que le permitan al internista el ejercicio de la especialidad dirigido a la asistencia, docencia e investigación.

La Junta Directiva Nacional de la Sociedad ha venido insistiendo, desde su toma de posesión el 23 de mayo de 1996, en que las actividades de educación médica han de tener suficiente profundidad y actualidad para lograr llamar la atención y estimular a todos nuestros asociados y estudiantes de pre y postgrado; las directivas de los diferentes capítulos de la Sociedad sostienen el mismo criterio, y esto ha permitido estrechar vínculos para crear una armónica interrelación que facilita ejecutar un programa de gran calidad en todo el país, ya que si bien es cierto que no existen capítulos en cada estado, no es menos cierto que el área de influencia de los existentes permite la asistencia de los vecinos a esos eventos, en medio de una atmósfera de confraternidad.

El capítulo de Anzoátegui presidido por el Dr. Erasmo Lozada Briceño enfrenta el reto de las Segundas Jornadas Científicas de Oriente.

El capítulo de Bolívar cuya presidencia la ejerce el Dr. Abigail Marín Velásquez, ha planificado con mucho entusiasmo las siguientes actividades: 1) Avances en Diabetes Mellitus coordinado por la Dra. Marlenis Rodríguez el 15 de marzo; 2) Avances en hipertensión arterial y aterosclerosis coordinado por el Dr. Tarik Saab, el 15 de abril; 3) Métodos diagnósticos en Medicina Interna, coordinado por el Dr. Abigail Marín el 19 de julio; 4) Geriátrica, coordinado por la Dra. Hilda Marcano el 22 de noviembre.

El capítulo de Carabobo, presidido por la Dra. María del Pilar Mateo tiene avanzados preparativos para las Jornadas Inter-capitulares con el Capítulo Larense, mediante un atractivo programa previsto a desarrollar entre el 15 y 17 de mayo.

El capítulo de Falcón dirigido por la Dra. Onoria Reyes de Cariel está demostrando gran dinamismo y nos presenta varias actividades: 1) Actualización en enfermedades endocrinas, coordinado por la Dra. María Polanco, el 19 de febrero; 2) Jornadas Inter-capitulares Falcón – Lara, del 3 al 5 de julio; 3) Jornadas Inter-capitulares Zulia – Falcón – Mérida, del 16 al 18 de octubre.

El capítulo de Lara encabezado por el Dr. Elías Mubayed nos presenta otra interesante cartelera; 1) Jornadas de egresados del 13 al 15 de marzo, coordinadas por el Dr. Hebert Ramírez; 2) Avances en Cardiopatía Isquémica el 5 de abril, coordinado por el Dr. Elías Mubayed; 3) Jornadas Inter-capitulares Carabobo – Lara del 15 al 17 de mayo; 4) Jornadas Inter-capitulares Falcón – Lara del 3 al 5 de julio; 5) Insuficiencia Cardíaca, coordinado por el Dr. Franco Lotta, el 18 de octubre; 6) Controversias Moros – Guedez el 15 de noviembre.

El capítulo de Mérida presidido por el Dr. Ovidio Rojas Velázquez tiene a su cargo la gran responsabilidad junto con la Junta Directiva Nacional de instalar el X Congreso Venezolano de Medicina Interna previsto para mayo del próximo año en la ciudad de Mérida, sede que fue ratificada por el reciente Consejo Nacional celebrado el pasado 1 de febrero de 1997; en el presente año el Capítulo Merideño nos presenta la siguiente programación: 1) Jornadas Inter-capitulares Trujillo – Mérida – Táchira, del 25 al 28 de junio; 2) Jornadas Inter-capitulares Zulia – Mérida – Falcón del 16 al 18 de octubre.

El capítulo de Sucre, cuyo presidente el Dr. Enrique Barreto C., está participando en la programación de las Segundas Jornadas Orientales de Medicina Interna en conjunto con el capítulo de Anzoátegui y con destacados colegas de Monagas

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

y Nueva Esparta, quienes a su vez se encuentran en labores de censo y recolección de credenciales de los Internistas de esas regiones con el objeto de concretar la fundación de los capítulos respectivos, y en donde debe destacarse el interés y trabajo desplegado por el Dr. Pérez Suzarini en Monagas y Amarista en Nueva Esparta.

El capítulo de Táchira dirigido por el Dr. Julio Omaña va a participar en las Jornadas Intercapitulares con Mérida y Trujillo a celebrarse del 25 al 28 de junio en la ciudad de Valera.

El capítulo de Trujillo es el anfitrión para las Jornadas Intercapitulares con Táchira y Mérida. La Dra. Lesbia De La Torre de Moreno presidente, está trabajando actualmente con los restantes miembros de la Junta Directiva en un interesante programa que se llevará a cabo como antes mencionamos en la ciudad de Valera del 25 al 28 del presente año.

El capítulo de Zulia conducido por la Dra. Morella Arreaza de Farías, tiene actividad científica durante casi todo el año mediante reuniones semanales de diversos tópicos de Educación Médica Continuada, en forma secuencial: por otra parte el capítulo zuliano es el principal organizador de las Jornadas Intercapitulares, conjuntamente con Mérida y Falcón, a desarrollarse del 16 al 18 de octubre en la ciudad de Maracaibo.

La Junta Directiva Nacional ha organizado sus actividades científicas en la ciudad de Caracas según la siguiente distribución:

1. *Enfermedad Cerebrovascular.*
Fecha: 22 de febrero.
Coordinador: Dr. Marcos Troccoli H.
2. *Cómo Investigar en Medicina Interna.*
Fecha: 8 de marzo.
Coordinador: Dr. Haroutian Adjounian.
3. *Terapia Transfusional.*
Fecha: 29 de marzo.
Coordinador: Dr. José Gregorio Quijada.
4. *IV Reunión Anual de la región afiliada de Venezuela al A.C.P. conjuntamente con la Sociedad Venezolana de Medicina Interna Avances en Enfermedades*

des Reumáticas y Nefrológicas.

Fecha: 12 de abril.

Coordinadores: Dr. Simón Becker.
Dr. Ramón Soto Sánchez.

5. *Enfermedades Reumáticas: Una actualización desde el punto de vista de la Medicina Interna.*

Fecha: 26 de abril.

Coordinadores: Dr. Luis Graterol
Dra. Rosa Chacón.

6. *Prevención y Medicina Interna (Parte I).*

Fecha: 31 de mayo.

Coordinadores: Dr. Ramón Castro Alvarez.
Dr. Luis Chacín Alvarez.

7. *Actualización Terapéutica.*

Fecha: 14 de junio.

Coordinador: Dr. Rito Prado Pérez.

8. *Prevención y Medicina Interna (Parte II).*

Fecha: 12 de julio.

Coordinadores: Dr. Ramón Castro Alvarez.
Dr. Luis Chacín Alvarez.

9. *Problemas difíciles en Medicina Interna.*

Fecha: 19 de julio.

Coordinador: Dr. Haroutian Adjounian.

10. *Enfermedades Infecciosas.*

Fecha: 20 de septiembre.

Coordinador: Dr. Héctor Marciano A.

11. *Emergencias Médicas.*

Fecha: 25 de octubre.

Coordinador: Dra. Trina Navas B.

12. *XV Jornadas de Egresandos de Postgrado de Medicina Interna.*

Fecha: 28 de noviembre.

Coordinador: Dr. Mario Ognic C.

Creemos que esta ambiciosa programación debe establecer muchas pautas de diagnóstico y tratamiento, y además debe permitir el intercambio y la armonía de todos los internistas de nuestro país.

TIROIDES Y EMBARAZO

*Freddy Pereira**

INTRODUCCION

Durante el embarazo se producen cambios importantes en la tiroides, tanto desde el punto de vista histológico, como fisiológico, que son de importancia conocer para tener claridad en la interpretación de las pruebas de funcionalismo tiroideo.

En el presente trabajo, me dispongo a desarrollar: 1) Relaciones entre Bocio y Embarazo, 2) Desarrollo del Tiroides Fetal, 3) Cambios en la Función Tiroidea durante el Embarazo, 4) Relaciones entre el Funcionamiento Tiroideo Materno y el Feto-Placentario, 5) Medicamentos Antitiroideos en Leche Materna, 6) Hipertiroidismo y Embarazo, 7) Hipotiroidismo y Embarazo, 8) Tiroiditis del Postparto, y 9) Enfermedad Nodular del Tiroides Durante el Embarazo.

1) BOCIO Y EMBARAZO

Desde tiempos remotos, se ha reconocido una relación entre el embarazo y la glándula Tiroides. En el antiguo Egipto, se utilizaba medir con una cinta el cuello de la mujer, y si ésta quedaba apretada por crecimiento del tiroides, la mujer se consideraba embarazada.⁽⁵⁷⁾

En la década del sesenta, se demostró que el 70% de las mujeres embarazadas del norte de Escocia tenían Bocio, pero este fenómeno no se presentaba en las de Islandia, y se la atribuyó a la menor ingesta de Iodo en las primeras.⁽¹⁰⁾

A comienzo de la década de los ochenta, en trabajo realizado en Ohio (EE.UU.), área considerada de adecuada ingesta de Iodo, concluyeron que: el embarazo por sí

mismo no producía Bocio.⁽³⁹⁾ A mediados de esa década, en 309 adolescentes embarazadas entre los 11 y 19 años, estudiadas en la Universidad de California, se encontró Bocio en 18 de ellas (6%); y exámenes subsiguientes revelaron que el 28% de estas pacientes tenían enfermedad autoinmune del tiroides. Esta incidencia no difirió de 600 pacientes adolescentes no embarazadas y con otros problemas médicos.⁽⁴⁰⁾

Los estudios anteriores fueron realizados mediante maniobras palpatorias.

A fines de la década de los ochenta, se produjeron trabajos, combinando palpación con ultrasonido,⁽⁴⁷⁾ apreciándose un crecimiento leve, difícil para ser detectado por el examen físico; y mediante sólo ultrasonografía,⁽⁷⁾ encontrándose un aumento leve. Exámenes de Ultrasonografía en embarazadas, sin aumento en los niveles de anticuerpos antitiroideos, reportaron un incremento del 30% del volumen de la tiroides, con variaciones de 24.1 $\pm$ 2 ml, a las 36 semanas de embarazo, y valores mínimos de 18,4 $\pm$ ml a los 12 meses del postparto.⁽⁵³⁾ Más recientemente, un estudio ultrasonográfico del tiroides en 552 pacientes embarazadas, demostró un aumento progresivo en el tamaño de cada lóbulo de la glándula, en una población con ingesta marginal de Iodo, de 50 – 75 μ grs/día. El incremento promedio fue del 18% del tamaño inicial de la glándula. Bocio, definido por ellos como aumento del volumen total, mayor de 23 ml (mililitros), se encontró en el 9% de las pacientes en el momento del parto.⁽²⁵⁾

De todo lo anterior se puede inferir que el aumento significativo del tiroides en mujeres embarazadas de poblaciones con ingesta adecuada de Iodo, requiere ser investigado, pues el embarazo por sí mismo, induce sólo incremento leve del tiroides.

* Médico Internista. Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Antonio Patricio de Alcalá - Cumaná.

2) DESARROLLO DEL TIROIDES FETAL

Es de aceptación general que el desarrollo y funcionamiento del tiroides fetal, se realiza en forma independiente del tiroides materno.⁽¹⁸⁾

La formación del tiroides fetal se inicia hacia la tercera semana del desarrollo embrionario, como una invaginación del endodermo en el piso de la faringe, luego inicia su descenso y hacia la séptima semana alcanza, el cartílago tiroides, su sitio definitivo. Alteraciones en el descenso conducen a la ectopia de la glándula.

Para la quinta semana, se hace evidente la síntesis de tiroglobulina.⁽⁵⁸⁾

A las ocho semanas se encuentran, en pocas cantidades, proteínas fijadoras de tiroxina similares a la prealbúmina y la interalfa - globulina, con incrementos graduales ulteriores.⁽²⁷⁾

Para la 12ª semana, se aprecia actividad en la captación de yoduros.⁽⁵⁸⁾

Entre las semanas 11 y 12 se aprecia T. S. H. fetal y sus niveles aumentan progresivamente durante las semanas 18 y 20, sugiriendo maduración del eje hipofisario.⁽¹⁷⁾

El incremento alcanzado se mantiene entre las semanas 20 – 30 para descender un poco antes del término y sus niveles llegan entre 10 – 15 µg/ml. al momento del parto.⁽⁶⁾

La tiroxina total (T3) reversa (rT3) se encuentran aumentados en la mitad de la gestación y disminuyen al final de ésta, pero la T3 aumenta muy poco en el último trimestre, con incremento significativo en el momento del parto.⁽⁶⁾

3) CAMBIO EN LA FUNCION TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo se producen cambios importantes en la función tiroidea: hay un marcado incremento de los niveles de la globulina fijadora de tiroxina (T. B. G.), la proteína de mayor capacidad de transporte para esta hormona. El aumento es el resultado del incremento en su producción por los hepatocitos,⁽²⁴⁾ en respuesta a los elevados niveles de estrógenos.⁽¹⁴⁾

Un factor adicional es el aumento en la glicosilación de su molécula que conlleva a disminución del clearance hepático de esta proteína.

El incremento en la T. B. G. condiciona un aumento en las niveles séricos de tiroxina (T4) y triiodotironina (T3) totales. Sin embargo, se han producido divergencias en los hallazgos en torno a la forma libre de estas hormonas (T3 y T4).

Algunos han sostenido que éstas se mantienen sin variación, disminuida para unos o aumentada para otros. Cualquiera que sea el resultado de los hallazgos, las concentraciones de estas hormonas en forma libre, se mantienen dentro del rango de referencia para mujeres no embarazadas.⁽²⁵⁾

La regulación del tiroides por parte de la tirotropina (T. S. H.) en embarazos normales, permanece en forma compleja y poco clara, exhibiendo un rol dual con la gonadotropina coriónica; mientras esta última aumenta durante la primera mitad del embarazo, la tiropropina lo hace en la segunda mitad. No obstante, los niveles de tirotropina, aunque incrementados, están dentro de los límites de referencia.⁽²⁵⁾

Durante el embarazo se produce además, un aumento en el clearance de yoduros por el riñón⁽¹⁾ y aumento de los requerimientos de Iodo por parte del feto durante los últimos meses de la gestación.⁽¹⁹⁾ Estos factores condicionan un estado de “deficiencia” relativa de Iodo. Y aunque su práctica pertenezca al pasado, hay un aumento en la captación de Iodo radioactivo por el tiroides materno.⁽²⁸⁾

4) RELACIONES ENTRE EL FUNCIONAMIENTO TIROIDEO MATERNO Y EL FETO PLACENTARIO

Hemos referido anteriormente, que para la 12ª semana del desarrollo fetal, el tiroides es capaz de concentrar Iodo.⁽⁵⁸⁾ De allí que altas cantidades de Iodo, suministradas a la madre, al atravesar la barrera placentaria, puedan producir Bocio e Hipotiroidismo en el feto.

Se ha repetido que la placenta no es permeable al T. S. H. y que la tiroxina (T4), triiodotironina (T3) y T3 reversa (rT3), lo son sólo en cantidades mínimas.

Investigaciones recientes en ratas hipotiroideas⁽⁹⁾ han

demostrado la existencia de una transferencia placentaria importante, y más recientemente en humanos,⁽⁶⁵⁾ que neonatos con hipotiroidismo congénito severo tenían cantidades substanciales de T4 transferida desde la madre en las etapas avanzadas del embarazo.

La hormona liberadora de tirotropina (T. R. H.), puede atravesar la placenta, cuando se administra en dosis farmacológicas.

Los anticuerpos antitiroideos cruzan la placenta, tanto los antimicrosomales y antitiroglobulinas presentes en la tiroiditis crónica de Hashimoto, aunque no hay datos que éstos tengan efecto directo sobre el tiroides fetal; como sí lo hacen, los anticuerpos estimulantes del tiroides (Tsab), presentes en la enfermedad de Graves y que son causa de Hipertiroidismo fetal, en proporción directa a la cuantía de los mismos;⁽⁴⁶⁾ y los anticuerpos bloqueadores de T. S. H., presentes en pacientes con Tiroiditis autoinmune que producen en el recién nacido hipotiroidismo transitorio.^(5, 20)

Los medicamentos usados en el tratamiento del Hipertiroidismo cruzan la barrera placentaria, de éstos, el propiltiouracilo (P. T. U.) y metimazole, administrados en grandes cantidades y por períodos prolongados, pueden producir Bocio e Hipotiroidismo Fetal.

Los Bloqueadores β , en particular el Propranolol, atraviesan la barrera placentaria, pero publicaciones al respecto no parecen indicar riesgos fetales.⁽⁵⁵⁾

5) MEDICAMENTOS ANTITIROIDEOS EN LA LECHE MATERNA

El Hipertiroidismo materno no constituye una contraindicación absoluta para la lactancia, pero debe tenerse presente que las drogas empleadas en su tratamiento, se eliminan en la leche materna.

El metimazol (tapazol), aparece en la leche materna con una relación leche - plasma de 1, y niños alimentados con leche de madres en tratamiento, se han mantenido normales durante el seguimiento por 3 y 4 meses.⁽³⁶⁾

El propiltiouracilo (P. T. U.) se elimina en la leche materna en cantidades mínimas (0,025 - 0,07%), de la dosis suministrada a la madre, siendo por lo tanto más seguro que el metimazol.⁽³⁵⁾

En cualquiera de los casos, el niño requiere de una vigilancia permanente.

Dosis de 15 mgrs. de metimazol y de 150 mgrs. de propiltiouracilo parecen ofrecer cierto margen de seguridad en la lactancia.

Debe evitarse el suministro de Iodo o productos que la contenga, a mujeres lactantes. Cuando se emplean procedimientos diagnósticos con Iodo Radiactivo, debe tenerse presente, que éste alcanza una concentración en leche materna del 5% de la dosis suministrada a la madre.

La media vida del I131 en la leche materna es de 24 horas. La lactancia debe suspenderse por un período de 5 - 7 días.

Cantidades pequeñas de tiroxina están presentes en la leche de madres eutiroideas, por lo tanto, el Hipotiroidismo bajo tratamiento, no constituye obstáculo para la lactancia materna.

El propranolol, es de los Bloqueadores β , la droga más segura durante la lactancia.

6) HIPERTIROIDISMO Y EMBARAZO

La prevalencia de Hipertiroidismo en pacientes embarazadas es de 2/1000.

La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de Hipertiroidismo durante el embarazo, representando el 95% de todos los casos.^(6, 8)

Otras causas de Hipertiroidismo son: bocio multinodular, adenoma tóxico, mola hidatiforme y coriocarcinoma.^(6, 13, 52)

Los signos clásicos de enfermedad de Graves hipertiroidismo asociados a hiperplasia difusa de tiroides; oftalmopatía infiltrativa y dermopatía infiltrativa (mixedema pretibial).⁽⁵⁶⁾

Otros signos como: onicolisis, hipotrofia de la cintura escapular y soplo en el área del tiroides, pueden estar presentes.

Pero la enfermedad de Graves tiene otra característica importante: su origen autoinmune, y éste tiene traducción en diferentes pruebas de laboratorio, necesarias de conocer pero a veces confusas en su interpretación.

Es importante referir que en 1956, se tuvo evidencia directa de la participación del sistema autoinmune en la patogénesis del Hipertiroidismo en la enfermedad de Graves, con el descubrimiento del Estimulante Tiroideo de Acción Prolongada. (L. A. T. S.).

En 1964, se demostró que la L. A. T. S. era una inmunoglobulina G (IgG), pero su clarificación comenzó en la década de los 70, con el desarrollo de tests que refinados, condujeron a descubrir en la sangre los pacientes con enfermedad de Graves, lo que ahora se conoce como anticuerpo estimulante del tiroides (Tsab),⁽⁶⁹⁾ o inmunoglobulina estimulante del tiroides (T. S. I.).

La enfermedad de Graves, permanece así, como el único ejemplo de una enfermedad en la cual, anticuerpos interactuando con los receptores de T. S. H., o del área adyacentes a éste, se cree sean la causa de la estimulación sostenida y juegan un rol patogénico importante en muchos pacientes.⁽²⁶⁾

En 1974, en forma independiente: Manley y Smith & Hall, demostraron que algunas inmunoglobulinas en la enfermedad de Graves podían inhibir la unión de T. S. H. —marcado con 1.125— a preparados de membrana de tiroides y esto es la base para el test pionero aplicable clínicamente por Smith & Hall, que mide inmunoglobulinas inhibitoras de la unión de T. S. H. (T. B. I. I.).^(43, 60, 61)

El Hipertiroidismo de la enfermedad de Graves, tiende a mejorar en medida que transcurre el embarazo, especialmente en el 2do. y 3er. trimestre, debido a que la respuesta inmune se encuentra significativamente disminuida durante el mismo, por incremento de la actividad de las células T— Supresoras, pero las manifestaciones de Hipertiroidismo se exacerban en el postparto.⁽⁶⁶⁾

La presencia de signos oculares (exoftalmos, retracción palpebral) y del mixedema pretibial, si bien es cierto que caracterizan al Graves, no son indicadores de actividad.⁽⁸⁾

El Hipertiroidismo se caracteriza por un conjunto de síntomas, entre los que se destacan: debilidad, intolerancia al calor, irritabilidad y temblor de dedos.

La presencia de taquicardia y la falta de ganancia de peso con el embarazo, a pesar de mantener el apetito, deben despertar su sospecha.⁽⁶³⁾

La hiperemesis gravídica, es una forma de presentarse el Hipertiroidismo durante el embarazo.⁽⁶⁾

Siempre el diagnóstico definitivo, requiere de las pruebas de laboratorio in vitro; y debe recordarse, que el aumento de la globulina fijadora de tiroxina, produce aumento de la tiroxina total, de allí que las pruebas se remitan a medir la concentración de tiroxina libre o el índice de tiroxina libre.

Debe tenerse en cuenta, que si una mujer embarazada se presenta con clínica de Hipertiroidismo, y la concentración de tiroxina sérica es normal para su estado, la posibilidad de Hipertiroidismo por T3 debe ser tomada en cuenta.⁽⁸⁾

Mientras no se disponga de un tratamiento, que incida en la naturaleza autoinmune de la enfermedad de Graves, la única vía de tratarlo es la sintomática.

Bajo esta premisa, el objetivo principal del tratamiento en la embarazada hipertiroidea, es inducir el Eutiroidismo, con el menor riesgo para el feto. Este concepto lleva implícito el uso de la menor cantidad posible de medicamentos antitiroideos.

El tratamiento está basado en medicamentos derivados de la tiourea: propiltiouracilo, carbimazol y metimazol.

El propiltiouracilo, es usado principalmente en Norteamérica. Estos medicamentos bloquean la organificación del Iodo a las tiroxinas, pero el propiltiouracilo, bloquea parcialmente la conversión de T4 a T3 en tejidos periféricos. La dosis recomendada de propiltiouracilo es de 100 - 150 mgrs. cada 8 horas, o de metimazol entre 30 - 45 mgrs. al día. En casos severos, pueden requerirse dosis más altas.

La reducción de la dosis se hace entre las 4—6 semanas siguientes y así continuar reduciéndola, hasta dosis de mantenimiento de 10 - 20 mgrs. de metimazol y de 100 - 200 mgrs. de propiltiouracilo en dosis divididas al día.⁽⁶³⁾

Cuando el Hipertiroidismo se encuentre controlado, la paciente debe mantenerse con la dosis más baja posible que mantenga la función Tiroidea en los niveles superiores, de lo que sería normal para una mujer no embarazada, preferiblemente, dosis alrededor de 100 mgrs. de propiltiouracilo o de 10 mgrs. de metimazol al día.⁽⁸⁾

Los controles de laboratorio deben realizarse mensualmente, y la medicación suspendida si se presentara hipotiroxinemia.

Uno de los problemas que plantea el tratamiento con drogas antitiroideas, es que éstas atraviesan la placenta y pueden conducir a bocio e Hipotiroidismo en el feto.⁽⁴⁴⁾

Reacciones al propiltiouracilo tales como: erupción, prurito, fiebre y náuseas, han sido descritas.⁽⁸⁾

Igualmente agranulocitosis, leucopenia e incremento de la enzimas hepáticas que han mejorado al sustituirlo por metimazol.

En un comienzo, a este medicamento se le asoció con Aplasia cutis, pero estudios más recientes, no parecen corroborar esa asociación.⁽⁶⁾ Es importante que el diagnóstico y tratamiento se hagan en etapas tempranas del embarazo, por la preponderancia de la morbi mortalidad perinatal en tirotóxicas no tratadas, o en aquellas tratadas, pero que llegaron tirotóxicas al momento del parto.⁽¹²⁾

De ocho embarazadas con enfermedad de Graves no tratadas, cuatro presentaron mortinatos y un aborto, en comparación con dos mortinatos y cero abortos en 16 tratadas, pero que llegaron tirotóxicas al momento del parto y cero mortinatos y cero abortos en 36 tratadas y eutiroides al momento del parto.

Cinco de las pacientes no tratadas previamente, se presentaron en insuficiencia cardíaca, tres de éstas con septicemia.

En todas las pacientes se encontró una correlación lineal, entre la frecuencia del pulso y los niveles de tiroxina.⁽¹²⁾

Embarazadas hipertiroideas no tratadas, tiene la más alta incidencia de anomalías fetales (6%), comparada con una incidencia intermedia, en aquellas parcialmente tratadas, y ésta menor de 1%, en pacientes eutiroides luego del tratamiento con metimazol y en aquellas eutiroides no tratadas.⁽⁶⁾

Si bien las drogas antitiroideas, al atravesar la barrera placentaria plantean la posibilidad de Bocio e Hipotiroidismo en el recién nacido, y que estas alteraciones se

han presentado hasta en hijos de madres que han estado recibiendo 100 mgrs. de propiltiouracilo para el momento del parto,⁽¹²⁾ las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (T. S. I.) presentes en la sangre materna, al atravesar la barrera placentaria, pueden producir la enfermedad de Graves en el feto. Entidad que se presenta en el 1% de los hijos de madres con esta afección.⁽⁸⁾

La Enfermedad de Graves en el recién nacido es una afección transitoria, que mejora en la medida en que descienden las inmunoglobulinas (IgG) maternas, en el neonato.

En un estudio reciente se encontró tirotoxicosis en 8% de los infantes cuyas madres tuvieron una (T. B. I. I.) en el momento del parto, mayor del 70%.⁽⁴⁶⁾

Uno de los problemas que plantea la enfermedad de Graves, es la recurrencia de ésta en el postparto. En estudios recientes se ha demostrado una reducción importante de estas recaídas en pacientes tratados por Hipertiroidismo desde 1-3 años antes del embarazo, y que continuaron el tratamiento hasta los 5 - 6 meses de iniciarse éste. Desde ese momento, el tratamiento con L - Tiroxina, en dosis de 0.1 mgrs/día y hasta un año del postparto, se apreció recaída en el 5% de las pacientes que tomaron la tiroxina, en comparación con una recaída del 31,6% en las que no la recibieron. Esto hace pensar que la tiroxina influye la autoinmunidad Tiroidea del postparto.^(29, 59)

BLOQUEADORES (β)

El uso de propranolol en pacientes embarazadas, ha sido reportado asociado con hipoglicemia, bradicardia posnatal, retardo en el crecimiento intrauterino y placenta pequeña,^(23, 51) pero se tienen evidencias de su uso, en embarazadas desde el 1er. trimestre y 6 pacientes terminaron en nacimientos normales.⁽⁵⁵⁾

No obstante, su uso debe limitarse a aquellas pacientes con una frecuencia cardíaca que alcance niveles que pudieran conducir a insuficiencia cardíaca.

IODUROS

Están indicados sólo en el tratamiento inicial de casos severos de Hipertiroidismo, más aún, si éstos se presentan en momentos cuando el parto es inminente o las pacientes presentan manifestaciones de insuficiencia cardíaca.⁽¹²⁾

Se usan conjuntamente con las tionamidas, en la preparación para tiroidectomías y en el tratamiento de la tormenta Tiroidea.

CIRUGIA

La cirugía del tiroides implica riesgos que son probablemente más altos, que los que representa la terapia medicamentosa.⁽⁶⁸⁾

La tiroidectomía parcial, debería reservarse sólo para aquellos de hipersensibilidad a los medicamentos anti-tiroideos, en las pacientes que no puedan mantener el tratamiento medicamentoso y para los casos raros donde dosis adecuadas de antitiroideos son inefectivos.⁽³²⁾

TORMENTA TIROIDEA

Se considera como un aumento del estado hipertiroideo, que se convierte en una condición amenazante para la vida,⁽³⁰⁾ de allí que todas las manifestaciones clínicas que caracterizan al Hipertiroidismo, estén aumentadas, destacándose: la intranquilidad, taquicardia, hiperpirexia y deshidratación.⁽⁴¹⁾

El punto en el cual la tirotoxicosis severa puede ser considerada como una tormenta Tiroidea, no está definido y los criterios para hacer el diagnóstico son variados.⁽³⁰⁾ Sin embargo, dos son los signos marcadores de esta entidad:

1. La hiperpirexia, que puede llegar a sobrepasar los 41°C y es considerada por la mayoría como la condición "Sine qua non".⁽³⁰⁾
2. Las alteraciones del sistema nervioso,⁽³²⁾ y entre éstas: agitación, intranquilidad, manía, psicosis, estupor, pudiendo llegar hasta el coma.⁽³⁰⁾

La tormenta Tiroidea es más frecuente en pacientes no diagnosticados previamente y en aquellos que no cumplen el tratamiento y puede ser precipitada por: infección, trauma, cirugía (incluyendo cesárea), cetoacidosis y el mismo trabajo del parto.⁽³²⁾

El tratamiento se basa en la administración de:

Propiltiouracilo 600 mgrs. inicialmente, seguido de 300 mgrs. cada 6 horas, bien por boca o mediante sonda nasogástrica, o Metimazol 60 mgrs. inicialmente y luego 30 mgrs. cada 6 horas.

Ioduro de sodio: 1 gr en 500 ml de solución, diariamente administrados inicialmente 1–2 horas luego de los derivados de la tiourea; o bien solución saturada de loduro de potasio 5 gotas tres veces al día (40 mgrs/gota), o solución de lugol 20 gotas tres veces al día (8 mgrs/gota).

PROPRANOLOL

Si no hay signos de insuficiencia, ni otras contraindicaciones, se indica en dosis inicial entre 40–80 mgrs. C.O. c/6 horas; o por vía I. V. 1 mgr, por minuto por 2–10 minutos.

Hidrocortisona 100 mgrs. I.V. c/8 horas - Inhibe la conversión periférica de T4 - T3.

Hidratación parenteral, digitálicos, antipiréticos del tipo del acetaminofen y oxigenoterapia.

HIPOTIROIDISMO Y EMBARAZO

El hipotiroidismo no tratado en pacientes embarazadas, es bastante raro. Apenas 47 casos se habían reportado en la literatura mundial en el lapso transcurrido desde 1897 al 1981.⁽⁴⁵⁾

Nosotros –50– en 1981 reportamos una paciente de 28 años con hipotiroidismo florido, quien acudió a consulta con embarazo de 26 semanas y luego del tratamiento con L - Tiroxina, su evolución fue satisfactoria, obteniéndose, por cesárea, un feto femenino de 3.350 grs. de peso, talla de 55 cms., con una evolución ulterior satisfactoria.

Si el Hipotiroidismo se presenta después de la 12ª semana de gestación, cuando el tiroides se ha desarrollado y está en funcionamiento, son pocas las repercusiones sobre el feto.

El Hipotiroidismo puede presentarse en forma florida, con manifestaciones de: cansancio fácil al realizar las labores hogareñas, estreñimiento, trastornos parésticos, sequedad de la piel y del cabello, voz ronca y prolongación de la fase de relajación del reflejo Aquiliano.

Como Hipotiroidismo subclínico⁽¹⁵⁾ en sujetos asintomáticos con elevación de T. S. H., pero con normalidad de hormonas tiroideas o como hipotiroidismo leve,⁽¹⁵⁾ caracterizado por la presencia de algunos síntomas: debilidad, cansancio fácil, con elevación de T. S. H. y niveles de hormonas tiroideas no concluyentes.

La causa mayor de Hipotiroidismo, es la Tiroiditis autoinmune y ésta puede resultar de la producción de anticuerpos que bloqueen la acción de la tirotropina (T. S. H.), si bien como inmunoglobulina que bloqueen la unión de T. S. H. (T. B. I. I.), o como inmunoglobulinas que inhiban la respuesta estimulante del T. S. H. sobre el A. M., cíclico (T. S. I. I.).⁽⁶²⁾

Anticuerpos bloqueadores de tirotropina fueron detectados en el 9% de pacientes hipotiroideas con Tiroiditis autoinmune con Bocio y en 25% de aquellos con Tiroiditis autoinmune atrófica (Hipotiroidismo Idiopático primario). Y que la regresión de estos anticuerpos en pacientes tratados L - Tiroxina, pudiera ser la causa para la mejoría del Hipotiroidismo una vez suspendida la tiroxina.⁽⁶²⁾

Otras causas de Hipotiroidismo incluye: antecedentes de enfermedad de Graves tratada por cirugía o mediante I131.

El tratamiento debe iniciarse lo más temprano posible y en dosis adecuada.

Se ha reportado que el tratamiento inadecuado del Hipotiroidismo moderado a severo, durante el embarazo, puede asociarse con un incremento de la morbilidad materno-fetal.⁽¹¹⁾

El tratamiento se basa en la administración de L-Tiroxina en dosis de 175 µgrs/Kg peso/día. Por lo general las dosis oscilan entre 0,1 - 0,2 mlgrs/día.

Es recomendable el monitoreo de la función Tiroidea durante el embarazo y después del parto en las hipotiroideas tratadas desde antes de la gestación, pues se ha demostrado que con ésta se produce un incremento en los niveles de tirotropina, requiriendo un aumento en las dosis de L - Tiroxina.

Por lo general, el incremento requerido está en una media del 45% de la dosis que venía recibiendo previa al embarazo.⁽⁴²⁾

TIROIDITIS DEL POSTPARTO

Hasta el año 1975, la Tiroiditis conocida como subaguda, era la dolorosa de De Quervain. Ese año, Papapetrus y Jackson, describieron una forma atípica de tirotoxicosis y la denominaron "Tiroiditis Silente" o silenciosa. Estos hallazgos despertaron al mundo médico sobre

una forma no dolorosa "atípica" de Tiroiditis subaguda.⁽⁴⁹⁾

Esta misma entidad fue denominada hipertiroiditis.⁽³³⁾

Para el año 1977, se describió la ocurrencia en el postparto de este tipo de Tiroiditis indolora, denominándole: Tiroiditis indolora del Postparto.⁽²²⁾

En el mismo año se describieron 14 pacientes quienes presentaron Hipotiroidismo transitorio del postparto.⁽²⁾

Los trabajos anteriores fueron los pioneros de lo que hoy conocemos como Síndrome de la Tiroiditis indolora del Postparto (P.P.T.), describiendo cada uno diferentes aspectos de este síndrome. Y este se define en la actualidad, como un síndrome de disfunción Tiroidea, que acontece en el primer año del postparto; caracterizado por: una fase de tirotoxicosis transitoria, con tiroides indolora, con baja captación de Iodo radioactivo, a la cual, usualmente, sigue una fase de Hipotiroidismo transitorio.⁽⁵⁴⁾

Un bocio pequeño, menor de 40 grs., puede estar presente desde antes o durante la enfermedad. en una serie, el bocio estuvo presente en más del 65% de los pacientes.⁽⁴⁾

Aproximadamente el 40% de los pacientes pasa por cuatro fases diferentes de función Tiroidea, que recuerda las fases de la Tiroiditis subaguda de De Quervain, pero, sin el dolor, la fiebre y la elevación de la velocidad de sedimentación globular que acompañan a ésta.⁽⁶⁴⁾

Estas fases se presentan como: 1) de tirotoxicosis transitoria, seguida por 2) recuperación de la misma; 3) fase de Hipotiroidismo transitorio que conduce frecuentemente al 4) eutiroidismo.

Cuando se practica captación de Iodo radioactivo durante la fase de tirotoxicosis, ésta se encuentra dentro del rango de baja captación. Algunas pacientes consultan durante la fase de Hipotiroidismo, pues es frecuentemente que la fase de tirotoxicosis pase desapercibida, confundida entre las manifestaciones del puerperio. Generalmente, la fase de tirotoxicosis se presenta entre las 4 a 12 semanas del postparto, con una duración de 4-8 semanas y la fase de Hipotiroidismo ocurre entre los 3-6 meses y puede durar 3-5 meses. Algunas pacientes evolucionan hacia el Hipotiroidismo permanente.⁽⁴⁸⁾

En la Tiroiditis del postparto se ha reportado una incidencia que varía desde el 1.9 al 16.7%.

En una revisión de los trabajos publicados en torno a este síndrome hasta 1990 y aplicando un estricto criterio metodológico, la incidencia estimada fue del 4,9%.⁽²¹⁾

Más del 50% de estas pacientes presentan una elevación en los títulos de anticuerpos antitiroideos (casi exclusivamente) los antimicrosomales.⁽⁶⁶⁾

Algunas pacientes previamente diagnosticadas como Tiroiditis autoinmune, experimentan un descenso en los títulos de anticuerpos antitiroideos durante el embarazo, seguido por aumento de éstos, en el postparto.⁽³⁾

Aquellas pacientes con los títulos más altos de anticuerpos antitiroideos, durante el embarazo o en el postparto inmediato, tienen riesgo más alto de desarrollar Tiroiditis del postparto en embarazos sucesivos⁽⁵⁴⁾ y a estos elevados títulos se les asocia con manifestaciones de hipotiroidismo.⁽³⁸⁾

Del 15–25% de las pacientes que sufren un episodio de Tiroiditis indolora con tirotoxicosis, están a riesgo de repetir el síndrome en nuevos embarazos.

Cuando se practica un estudio biopsico del tiroides en la fase de tirocoxicosis, se aprecia: infiltración linfocitaria extrafolicular, focal o difusa, con degeneración y colapso de las células foliculares.⁽³¹⁾

En la fase de recuperación se aprecia: preservación de los folículos y reducción significativa de la infiltración linfocitaria.⁽³¹⁾

Se ha descrito una susceptibilidad inmunogenética, así como una variación en la prevalencia en diferentes países.

Base genética para la tiroiditis sin dolor del postparto, lo sugiere la presencia de antígenos HLADR3 y HLA-DR5, en mujeres con esta afección.⁽¹⁶⁾

Una fuerte asociación de anticuerpos antimicrosomales con el antígeno DR4 ha sido observada en pacientes que desarrollaron hipotiroidismo del postparto.

El contenido de Iodo del tiroides, así como la ingesta del mismo, pueden tener un impacto en la severidad de las

fases tirotóxicas e hipotiroideas de la Tiroiditis del postparto.⁽³⁴⁾

Como ya ha sido mencionado, una de las características del síndrome es una baja captación de I131 y cuando ésta se vaya a practicar a una madre lactante, se recomienda usar la dosis más baja posible (2–5 µci) de I131 e instruir a las madres que deseen continuar amamantando, desechar la leche temporalmente por un lapso de 5–7 días.⁽⁶⁶⁾

TRATAMIENTO

Si fuese necesario el tratamiento durante la fase de tirocoxicosis, medicamentos β bloqueadores del tipo del propranolol, deben ser indicados, en dosis que fluctúan entre 20–60 mgrs/día.

Las drogas antitiroideas no tienen cabida en el tratamiento de esta patología, pues no hay incremento en la síntesis de hormonas tiroideas.

La función Tiroidea debe ser monitorizada cada 4–6 semanas hasta que el paciente se torne Eutiroides.⁽³⁷⁾

Durante la fase de hipotiroidismo, se recomienda el uso de tiroxina, si los síntomas se prolongan o son intensos.

No se recomienda emplear la dosis total de reemplazo hasta que la necesidad para un tratamiento permanente sea establecido.

Si la concentración de T. S. H. sérica, persiste aumentada a los 2–3 meses luego de iniciado el tratamiento, la dosis debe ajustarse, para normalizarlo pero no suprimirlo.

Si el T. S. H. es normal, la tiroxina puede suspenderse y continuar con observación de la paciente, para detectar hipotiroidismo residual.⁽⁵⁴⁾

ENFERMEDAD NODULAR DEL TIROIDES DURANTE EL EMBARAZO

Cuando una paciente se presenta con un nódulo tiroideo durante el embarazo, debe procederse a:

1. Diferenciar si se trata de una masa sólida o quística. El ecosonograma es un gran auxiliar para el diagnóstico.

2. Practicar las pruebas funcionales tiroideas que incluyan: T. S. H.: T3 - T4 libres; y anticuerpos antitiroideos.

Si se trata de una masa sólida, debe procederse a punción-biopsia con aguja fina.

Si existieran datos sugerentes de neoplasia y la paciente se encontrara en el segundo trimestre, debe procederse a tiroidectomía, seguida por terapia supresiva con L - Tiroxina.

Si el diagnóstico se realizara en el primer trimestre, se iniciará una terapia supresiva con L - Tiroxina y esperar hasta el segundo para la intervención.

Si el diagnóstico se realiza en el tercer trimestre, se debe iniciar la terapia supresiva con L - Tiroxina y esperar el postparto, para practicar la tiroidectomía.⁽⁶⁷⁾

En cualquier caso, se mantendrá la terapia con L - Tiroxina en dosis que oscilan entre 0.1 - 0.2 mgrs/día, y que mantengan los niveles de T. S. H. y tiroglobulina en los límites inferiores de la normalidad.

Toda consideración sobre terapia ablativa con I131, deberá posponerse para después del parto y tomará en cuenta la contraindicación del Iodo radiactivo mientras la paciente amamante a su hijo.

En caso de considerarse la terapia con I131, deberá suspenderse la L - Tiroxina por lapsos de 4-6 semanas hasta que los niveles de T. S. H. asciendan.

BIBLIOGRAFIA:

1. Aboul - Khair S. A. Crooks J. Turnbull A. C. et al: The Physiological Changes in Pregnancy. Clin. Sci. 1964, 27: 195.
2. Amino W., Miyaik, Kuro R., et. al: Transient Post-Partum Hypothyroidism. Fourteen Cases With Autoimmune Thyroiditis. Ann. Inter. Med. 1977, 87: 155-159.
3. Amino W., Kuro R., Tanizawa et. al: Changes of Serum Antithyroid Antibodies During an After Pregnancy in auto Immune thyroid Diseases. clin. Ex. P. Immunology. 1978, 31: 30-37.
4. Amino N., Mori H., Iwatany Y. et. al: High Prevalence of Transient Post-Partum Thyrotoxicosis and Hypothyroidism. N. Engl. J. Med. 1982, 306: 849-852.
5. Arisaka O., Arisaka M., Nakoyama Y. et. al: Thyrotropin binding Inhibitor Immunoglobulins. I.T.S. Pathogenetic Important in Hypothyroidism. Am. J. Dis. Child. 1986, 140 (10): 998-1000.
6. Becks G. P., Burrow G. H.: Thyroid Disease in Pregnancy Medical Clinics of North America. 1991, 75 (1): 121-150.
7. Brahder A., Kivisaari L.: Ultrasonography of the Thyroid During Pregnancy J. Clin. Ultrasound. 1989, 17 (6): 403-406.
8. Burrow G. H. The management of Thyrotoxicosis in Pregnancy. N. Engl. J. Med. 1985, 313 (9): 562-565.
9. Calvo R., Ruiz de Oña C., Obregon M. J. et. al: Differential Effects of Maternal T4 and T3 on Hypothyroid Rat Fetal Tissues Ann. Endocrinology (Paris). 1988, 49: 242.
10. Crooks J., Tulloch M. I., Turnbull A. C. et. al: Comparative Incidence in Cleland and Scotland, Lancet, 1967, 2: 625.
11. David L. E., Leveno K. J., Cunningham F. G.: Hypothyroidism Complicating Pregnancy. Obs.-Gyn. 1988, 72: 108-112.
12. Davis L. E., Lucas M. J., Hankins G. D. V. Thyrotoxicosis Complicating Pregnancy. Am. J. Obs. Gyn. 1989, 160 (1): 63-70.
13. Deais R. K., Norman R. J., Jialay Y. et. al: Spectrum of Thyroid Function Abnormalities in Gestational Trophoblastic Neoplasia. 1988, 29: 583.
14. Engbring H. N., Engstrom W. W.: Effects of Estrogens and Testosterone on Circulating Thyroid Hormones. J. Clin. endocrinology and Metabolism. 1959, 19: 783-796.
15. Evered D., and Hall R.: Grades of Hypothyroidism British, Med. J. 1973, III: 695.
16. Farid N. R., Hawe B. S., Walfish P. G.: Increased Frequency of HL-DRS3 y 5 in the Syndroms of Painless Thyroiditis with Transient Thyrotoxicosis Evidence for Autoimmune Aetiology. Clin. Endocrinol. 1983, 19: 699-704.
17. Fisher D. A., Hobel C. J., Garza, R. et. al: Thyroid Function in the Preterm Fetus Pediatrics, 1970, 46: 208-211.
18. Fisher D. A., Klein A. H.: Thyroid Development and Disorders of Thyroid Function in the New Born. N. Engl. J. Med. 1981, 304: 702-712.
19. Fisher D. A.: Maternal - Fetal Thyroid Function in Pregnancy. Clin. Perinatol. 1983, 10: 615-626.
20. Fort P., Lifschitz F., Pugliese M., et. al. Neonatal Thyroid Disease Differential Expression in Three Successive Offspring. J. Clin. Endocr. Metab. 1986, 66 (3): 645-647.
21. Gersteins H. C.: How common in Post-Partum Thyroiditis. Arch. Intern. Med. 1990, 150: 1397-1400.
22. Ginsberg J., Walfish P. G.: Post-Partum Transient Thyrotoxicosis with Painless Thyroiditis. Lancet, 1977, Y: 1.125-1.128.
23. Gladstone G. R., Hordof, A., Gerssorny W. M.: Propranolol Administration During Pregnancy Effects on the Fetus, J. Pediat. 86: 962-964.
24. Glinioer D., Gershengron M. C., Dubois A. et. al: Stimulation of Thyroxine - Binding Synthesis by Isolated Rhesus Monkey-Hepatocytes After in vivo β - Estradiol. Adm. Endoc. 1977, 100: 807-813.
25. Glinioer D., De Nayer P., Bourdeoux P., et. al: Regulation of Maternal Thyroid During Pregnancy. J. Clin. endoc. Metab. 1990, 71 (2): 276-287.
26. Gossage, A. A. R., Munro D. S.: The Pathogenesis of Graves Disease. Clin. Endoc. Metab. 1985, 14 (2): 299-330.
27. Greenberg A. H., Czernichow P., Reba. R. C., et. al: Observation on the Maturation of Thyroid Function in Early Fetal Life. H. Clin. Invest. 1970, 49: 179-183.

28. Hallman K. E.: The radiolodine Uptake of the Human Thyroid in Pregnancy. *Clin. Sci.* 1985, 17: 281-290.
29. Hashizume, K., Ichikawa, H., Nishill Y. et. al: Effect of Administration of Thyroxine on the Risk of Post-Partum Recurrence of Hyperthyroid Graves Disease. *J. Clin. Endoc. Metab.* 1992, 75 (1): 6-10.
30. Hoffenberg R.: Thyroid Emergencies *Clin. endoc. Metab.* 1980, 9: 503-512.
31. Inada, M., Nishikawa, M. Naitok. et. al: Reversible Changes of the Histological Abnormalities of the Thuroid in Patients with Painless Thyroiditis. *J. Clin. endoc. Metab.* 1981, 52: 431-435.
32. Innerfield R., Hollander, C. S.: Thyroidal Complications of Pregnancy. *Med. Clin. N. Am.* 1977, 61: 67-87.
33. Jackson Y.: "Hyperthyroiditis" a Diagnostic Piffall *N. Engl. J. Med.* 1975, 293: 661-662.
34. Janson R., Safwenverg J., Dahlberg, P. A.: Influence of the HLADR4, Antigen and Iodines Status on the Development of Autoimmune Post-Partum Thyroiditis *J. Clin. Endoc. Metab.* 1985, 60 (1): 168-173.
35. Kampmann J. P., Johansen K., et. al: Propylthiouracil in Human Milik. *Lancet*, 1980, I: 736.
36. Lamberg B. A., Ikonen E., Osterlund K. et. al: Antithyroid Treatment of Maternal Hyperthyroidism During Lactation. *Clin. endoc.* 1984, 21:81.
37. Leading Anticie - Post-Partum Thyroiditis, *Lancet*, 1987, 1: 962.
38. Lervan H. H., Pryds, O., Ostergaard. et. al: Thyroid. Disfunctional After Delivery Incidence and Clinical Course. *Acta. Med. Scand.* 1987, 222 (4): 369-374.
39. Levy R. P., Newman D. M., Relali L. S., et. al: The Myth of Golter in Pregnancy *Am. J. Obstet-Gynecol.* 1980, 137 (6): 701-703.
40. Long T. J., Felice M. E., Hollingsworth D. R.: Goitier in Pregnant Teeagers. *Am. J. Obstet-Gynecol.* 1985, 152: 670-674.
41. Lowy C.: Endocrine Emergency in Pregnancy. *Clin. Endoc. Meta.* 1980, 9: 569-581.
42. Mandel S. J., Larsen P. R., Seely E. W.: Increased Need for Thyroxine During Pregnancy in women with Primary Hypothyroidism. *N. Engl. J. Medic.* 1990, 323 (2): 91-96.
43. Manley S. W., Bourke J. R., Hawker R. W.: The Thyrotropin Receptor in Guinea Pig Thyroid Homogenate Interaction with the Long-Acting. Thyroid Stimulator. *J. Clin. Endoc.* 1974, 61: 437-445.
44. Marchant B., Browlie B. E., W., Hart D. M. et. al: The Placental Transfer of Propylthiouracil, Methimazole and Carbimazole. *J. Clin. Endoc. Metab.* 1977, 45: 1.187-1.193.
45. Montoro M., Collea J. V., Frasier D. Successful Outcome of Pregnancy in Women with Hypothyroidism. *Ann. Intern. Med.* 1981, 94: 31-34.
46. Mortimer R. H., Tyack S. A., Galligan J. P.: Graves Disease in Pregnancy TSH Receptor Binding Inhibiting Immunoglobulins and Maternal and Neonatal Thyroid Function. *Clin. Endoc.* 1990, 32: 141-152.
47. Nelson M., Wickus G. G., Caplan R. H. et. al: *J. Reprod. Med.* 1987, 32 (12); 888-890.
48. Nikolai T. F., Turney S. L., Roberts R. L.: Post-Partum Lymphocitic Throiditis *Arch. Intern. Med.* 1987, 147: 221-224.
49. Papapetrous, P. D. and Jackson L. M. D.: Thyrotoxicosis Due to Silent Thyroiditis. *lancet*, 1975, I: 361-363.
50. Pereira F., Martínez B.: Hipotiroidismo con Embarazo A Término. *Memorias Jornadas Medicina Interna. Maracay - Venezuela.* Marzo 1981.
51. Pruyn S. C., Phelan J. P. Buchanan G. C.: Long. Term. Propranolol. Theraphy in Pregnancy Maternal and Fetal Out Come. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979, 135: 485-489.
52. Rajatanavin R., Chailurkit L., Srisupandit S., et. al: Trophoblastic Hyperthyroidism Clinican and Blochemical Factures in Five Cases. *Am. J. Med.* 1988, 85: 237.
53. Rasmussean N. G., Hormes P. J., Neged S. L.: Ultrasonographi Cally Determined Thyroid Size, in. Pregnancy and Post-Partum the Goitrogenic Effect of Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989, 160: 1.216-1.220.
54. Rotie, Emerson, C. H. Post-Partum Thyroiditis. *J. Coin. Endoc. Metab.* 1992, 74 (1): 3-5.
55. Rubin P. C. B.: Blockers in Pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1981, 305 (22): 1.323 - 1.326.
56. Salomon D. H., Chopra I. J.: Graves Disease Second. F. Raymond Keathing Jr. Memorial Symposium. Mayo Clinic and Mayo Foundation 1972, April 14-15.
57. Salvi M., How J.: Pregnancy and Autoimmune Thyroid Disease. *Endocr. Metab. Clin. N. Am.* 1987, 16 (2): 431-444.
58. Shepard T. H.: Onset of Fetal Function in. The Human Fetal Thyroid Biochemical and Radioautogra. Phic. Studios from Organ Cultures. *J. Clin. Endoc. Metab.* 1967, 27: 945-949.
59. Singer P. A. Will Post-Partum Recurrence of Graves Hyperthyroidism, Become a Thing of the Past. *J. Clin. endoc. Metab.* 1992, 75 (1): 5A.
60. Smith B. R., Hall R.: Thyroid Stimulating Immunoglobulin in Graves Disease. *Lancet.* 1974, III: 427-431.
61. Smith B. R.: Binding of Thyroid Stimulator to Thyroid Membranes Cited by Gossage A. A. A. Munro D. S. the Pathogenesis of Graves Disease. *Clinic. Endoc. Metab.* 1985, 14 (2): 299-330.
62. Takasu N., Yamada T., Takasu M. et. al: dissappearence of Thyrotropin Blocking Antibodies and Sporteanous Recovery from Hypothyroidism in Autoimmune Thyroiditis. *N. Engl. J. Medic.* 1992, 326 (8): 513-518.
63. Van Der Spuy, Z. M., Jacobs H. S.: Management of Endocrine Disorders in Pregnancy. *Post-Graduate Med. J.* 1984, 60: 245-252.
64. Volpe R.: Subacute (De Quervain) Thyroiditis. *Clin. Endoc. Meta.* 1979, 8: 81-95.
65. Vulsma T., Gons M. H., De Vijlder J. J. M.: Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis. *N. Engl. J. Medic.* 1989, 321 (1): 13-16.
66. Walfish P. G., Chan J. Y.: Post-Partum Hyperthyroidism. *Clin. Endoc. Metab.* 1985, 14 (2): 417-447.
67. Walker R. P., Lawrence A. M., Paloyan. E.: Nodular Disease During Pregnancy Surgical. *Clin. N. Am.* 1995, 75 (1): 53-58.
68. Worley R. J., Crosby W. M.: Hyperthyroidism During Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1974, 119: 150-155.
69. Zakarja M., Mc Kenzie J.: The Spectrum and Significance of Autoantibodies Reacting with Thyrotropin Receptors. *Endoc. Metab. Clin. No. Am.* 1987. 16 (2): 343-363.

SOBRE LAS NORMAS DE BUENA PRACTICA DE INVESTIGACION CLINICA

J. Ildefonso Arocha R.*

INTRODUCCION

El desarrollo y evaluación de una nueva sustancia representa uno de los proyectos más complejos dentro de las ciencias aplicadas. A diferencia de proyectos de complejidad similar dentro de la física o ingeniería, los elementos de la realidad desconocida dentro de la biomedicina son mucho más amplios. El balance entre el deseo a desarrollar nuevas formas de tratamiento para aliviar el sufrimiento humano y el igualmente importante deseo de evitar los riesgos, es difícil de obtener.

La gran mayoría de la investigación diseñada para producir nuevos agentes terapéuticos tiene su punto de partida en la experimentación animal y generalmente los estudios de las drogas se inician a partir de un mecanismo biológico conocido (un receptor, enzima o segundo mensajero) e involucra la cooperación de bioquímicos y farmacólogos. Si la acción de la nueva sustancia pareciera tener una aplicación potencial en la terapéutica, se realizan estudios adicionales sobre su actividad relacionada a su estructura, características fisicoquímicas y disposición metabólica para tratar de optimizar estas propiedades. Si estos hallazgos mantienen la expectativa inicial, la droga será sometida a exámenes de toxicidad empleando sistemas *in vitro* y animales de laboratorio. Las evaluaciones en animales incluyen observaciones agudas y subagudas a diferentes esquemas de dosificación. Las dosis más elevadas tienen la intención de causar un efecto tóxico de modo que los efectos adversos de la droga puedan ser identificados. Una vez completados estos estudios y revisados por el patrocinante de la sustancia, generalmente una compañía farmacéutica, se tomará la decisión de continuar o no con la fase humana de la investigación. Esto con-

lleva la aprobación por parte de los expertos de la compañía, los científicos involucrados en la *investigación clínica*, los *comités de ética* y, en algunos países, la revisión y aprobación o rechazo por una autoridad gubernamental.

La transición de un prolongado programa de investigación animal dentro de una empresa farmacéutica a los estudios en humanos en una institución hospitalaria es muy compleja y es sometida a cuidadosos análisis con la intención de proteger al individuo sujeto de la investigación. Estos estudios en fases tempranas frecuentemente descubren problemas que pueden requerir investigaciones más complejas en animales.

Todas las personas involucradas en el desarrollo de investigación clínica, cualquiera que sea la disciplina o especialidad, necesitan familiarizarse con los principios de la "Buena Práctica de Investigación Clínica"⁽¹⁾ (BPIC) a fin de garantizar la salud y seguridad de los seres humanos, responsabilidad que recae en el investigador participante en cualquier proyecto pertinente a cualquiera de las cuatro fases de desarrollo de los productos farmacéuticos, incluyendo biodisponibilidad y bioequivalencia.

Las normas de "Buena Práctica de Investigación Clínica", traducción de la terminología sajona de "Good Clinical Practice", es un concepto familiar en los Estados Unidos bajo las regulaciones de la Food and Drug Administration (FDA)⁽⁵⁾; estas pautas también se encuentran vigentes en la Unión Europea desde enero de 1992⁽⁴⁾ y han sido adoptadas con carácter de obligatoriedad en todos los proyectos de investigación promovidos por las empresas farmacéuticas, independientemente del país donde se realice.

* Médico Cardiólogo.

Por definición, podemos entender a las normas de la BPIC como “un estándar para diseñar, implementar y reportar estudios de investigación clínica, de forma que exista una garantía pública respecto a la validez de los datos y que los derechos, la integridad y confidencialidad de los sujetos participantes han sido protegidos”. Por consiguiente, estas normas deben representar un conjunto de procedimientos necesarios y exigidos por las autoridades sanitarias y/o académicas para asegurar que los estudios clínicos cumplan con los mejores patrones científicos y éticos, de forma que se pueda asegurar el desarrollo de los mismos con la segura protección del individuo sujeto de investigación.

ANTECEDENTES HISTORICOS

El primer código internacional de ética en investigación humana nace en respuesta a las atrocidades cometidas en los campos de concentración durante la II Guerra Mundial y que luego fueron conocidas ampliamente a raíz del juicio de Nüremberg contra los criminales de guerra; de allí el porque se conoce como Código de Nüremberg y cuya finalidad era el “Nunca jamás” de estos hechos, es decir, prevenir la repetición de tales agresiones a los derechos humanos y proteger al individuo sujeto de investigación.

El Código de Nüremberg, aprobado en 1947, delineaba los estándares para realizar experimentos en seres humanos con énfasis en el consentimiento voluntario del sujeto. En 1964, la Asociación Médica Mundial (World Medical Association) dio un paso importante en reafirmar la protección del sujeto al adoptar la Declaración de Helsinki, cuya última revisión data de 1989, donde se definen claramente los lineamientos éticos para la investigación que involucre seres humanos. En 1966, la Asamblea General de las Naciones Unidas emitió el Convenio Internacional de Derechos Civiles y Políticos, el cual entró en vigencia en 1976 y en su artículo 7, establece: *Nadie puede ser sujeto a torturas o a tratamiento cruel, inhumano, degradante o castigo. En particular, nadie debe ser sujeto sin su consentimiento a experimentación médica o científica.* Es a través de este instrumento que la sociedad expresa el valor fundamental de lo humano al mantener el gobierno el debido control sobre toda investigación que involucre a humanos: la protección de los derechos y el bienestar de todo individuo sujeto de experimentación científica.

A finales de los 70, en vista de las circunstancias espe-

ciales de los países en desarrollo en relación a la aplicabilidad del Código de Nüremberg y de la Declaración de Helsinki, el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)⁽²⁾ emitió en 1982, el documento sobre “Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects”, cuyo propósito era señalar los principios éticos que deben guiar la conducción de estudios biomédicos involucrando sujetos humanos, como queda establecido en la Declaración de Helsinki, pueden ser efectivamente aplicado en los países en desarrollo dadas sus circunstancias socioeconómicas, leyes, regulaciones y las disposiciones ejecutivas y administrativas.

Este documento ha sido revisado extensamente en continuas reuniones y las actualmente vigentes datan de 1993; al igual que el documento original, los planteamientos están dirigidos particularmente a los países en desarrollo para definir políticas sobre la ética de la investigación biomédica, aplicación de estándares éticos bajo circunstancias locales y establecer o redefinir los mecanismos adecuados para la revisión ética de la investigación que involucre seres humanos.

PROYECCION DE LA BPIC

En sí, las normas de la BPIC descansan sobre cuatro bases fundamentales:

1. La protección del sujeto humano que implica la adopción de estándares éticos bien definidos en la Declaración de Helsinki y en sus enmiendas posteriores. Esta protección se sustenta en dos conceptos fundamentales: la información al paciente y su consentimiento voluntario a participar en un ensayo clínico y la aprobación del estudio por parte de un Comité de Ética independiente.
2. Los “Procedimientos Estándares de Operación” que son documentos internos de la empresa farmacéutica cuya finalidad es la orientación y reglamentación de toda actividad relacionada a un estudio clínico, como: diseño del mismo, redacción del protocolo, aprobaciones necesarias, monitoreo o auditoría, etc., a objeto de garantizar la marcha del estudio dentro de los cánones éticos y la correspondiente credibilidad de los datos obtenidos.
3. Recabar y archivar la documentación del estudio es un paso importante en la “garantía pública” en cuanto a la veracidad de los datos se refiere, cuando se hace la monitorización o auditoría. Esta inspección

sólo será posible cuando se dispone de un archivo completo y bien organizado de toda la información relativa a la investigación. Queda tácitamente entendido que la confidencialidad de los datos es un punto crucial en el manejo de toda esta información.

4. La vigilancia, pesquisa e información de los eventos adversos que aparezcan a lo largo del estudio es materia de gran importancia y su correcta notificación, en el lapso adecuado que se estipule, permitirá, entre otras cosas, proteger a futuros pacientes.

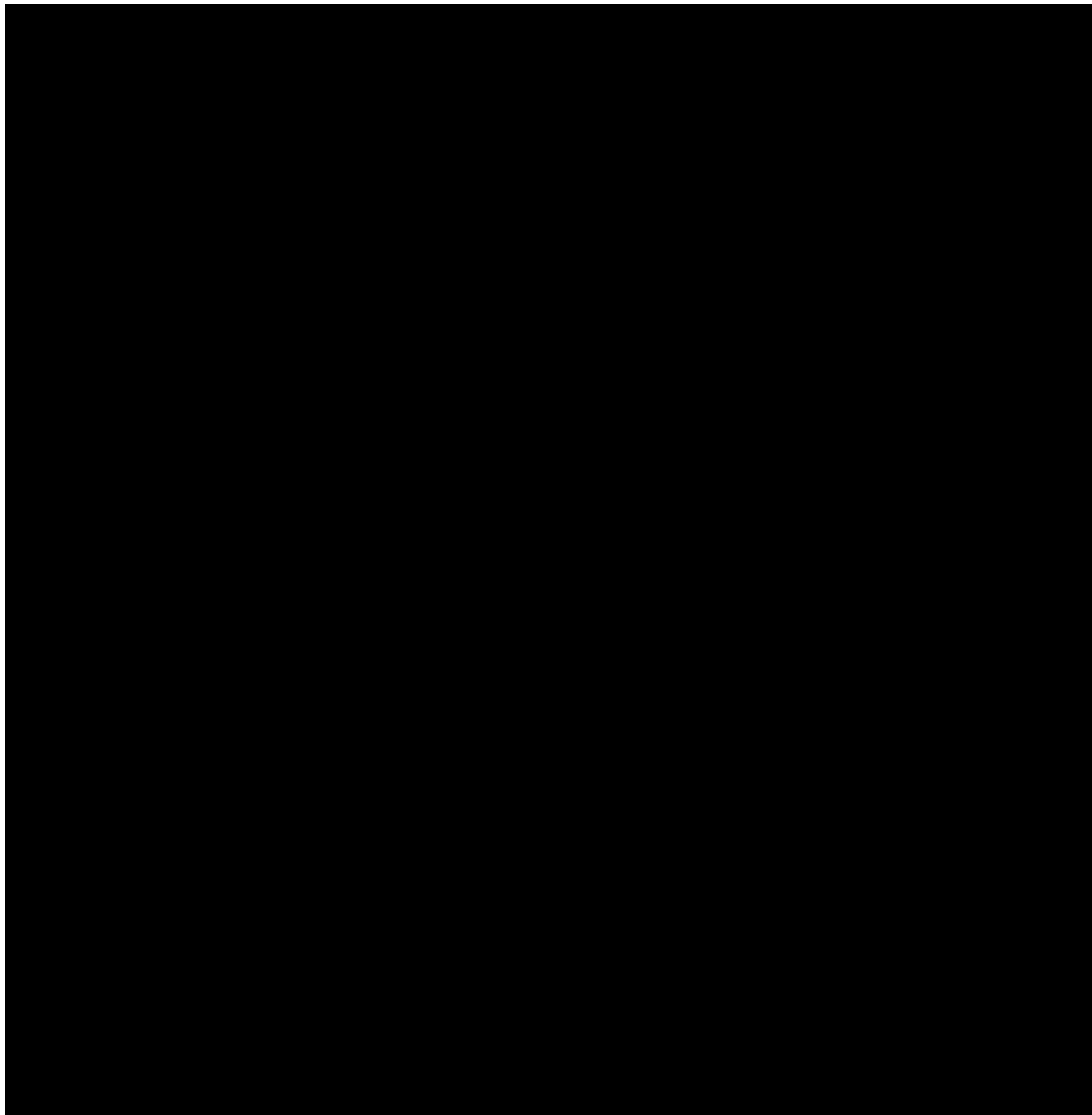
SITUACION EN VENEZUELA

En nuestro país, aunque estas normas internacionales tienen una aplicación global, poca atención se ha prestado a la ética y a la Declaración de Helsinki como principio que rige la investigación en seres humanos. De hecho muy pocas instituciones asistenciales disponen de un Comité de Ética y mucho menos se hace la salvaguarda del consentimiento voluntario del paciente en diversos proyectos asociados a las tesis de grado o cualquier estudio clínico que involucre seres humanos.

Tanto las Sociedades Científicas como Gremiales y Comisiones de Estudio de Postgrado deben mostrar una mayor preocupación por hacer cumplir las normas de BPIC,⁽⁶⁾ las cuales a fin de cuentas, deben ser vistas no sólo por los principios morales sino como una garantía al buen desarrollo de la investigación y la debida protección del paciente.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA:

1. World Health Organization. WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. Geneva, 1994.
2. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Biomedical.
3. Research Involving Human Subjects. Geneva 1993.
4. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on Good Clinical Practice. CPMP/135/95.
5. FDA Regulations and Guidelines for the Monitoring of Clinical Investigations. Pharmaco Dynamics Research Inc. Austin. Texas, 1990.
6. Abadías M., Delgadillo J., Morros R. Manual de Buena Práctica Clínica (BPC). Guía Práctica para el Investigador. Asociación de Médicos de la Industria Farmacéutica Española, Barcelona 1994.



Las muestras fijadas en formol buffer fueron procesadas en el laboratorio de Neuropatología del Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela de la siguiente manera: 1) se tiñó la muestra macroscópicamente con eosina con la finalidad de localizar la misma en el momento de ser incluidas en parafina (por lo pequeño de la muestra, aproximadamente 2 mm²); 2) las muestras fueron deshidratadas en series crecientes de alcohol isopropílico del 50 al 100%; 3) se

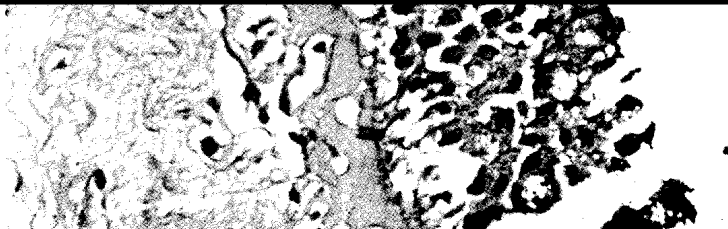


FIGURA 6: Impregnación de plata (Bielschowsky Gross) 400x (aumento fotográfico). Obsérvese la coloración negruzca que toman las células ganglionares del epitelio y filetes nerviosos.

rofibrillas y seis cortes de cada muestra se colocaron en baños hidros cópicos de flotación y fueron fijadas en láminas previamente tratadas con L-polilisina las cuales se llevaron a microondas durante 2 minutos 40 segundos a un poder total 9 y llevadas al laboratorio de técnicas inmunohistoquímicas.

La inmunohistoquímica se llevó a cabo de la siguiente manera: 1) las láminas fueron desparafinadas en tres xilones y tres alcoholes en concentraciones iguales a 5 minutos cada una; 2) se lavó con agua destilada y se colocó en una solución con tripsina al 0.1% por 15 minutos, previamente llevada a microondas por 35 segundos; 3) se realizaron tres baños con agua destilada de 5 minutos cada uno; 4) se llevó a cabo la eliminación de peroxidasa endógena con una solución constituida por peróxido de hidrógeno al 30% 20 cc más 180 de metanol al 99,8% de pureza por 15 minutos; 5) se realizaron tres baños en solución de PBS de 5 minutos cada uno (la solución de PBS stock está constituida por 80 g de CINA, 13,8 g de sodio fosfato monobásico, 8 cc de hidróxido de sodio y 1992 cc de agua, con un PH final de 6,5 a 6,8, diluyendo posteriormente 200 cc de solución PBS stock en 800 cc de agua destilada para obtener un PH de 7,2 a 7,4 formando la solución PBS de trabajo); 6) se procedió a la incubación durante treinta minutos con anticuerpos primarios, un microlitro (una Lambda) por lámina; a) el anticuerpo de conejo anti tau humano código A-0,24, lote 122 se aplicó a una dilución de 1/100; b) el anticuerpo de conejo anti ubiquitina código Z0458, lote 033 se aplicó a una dilución de 1/300; c) el anticuerpo monoclonal de ratón anti β amiloide, clone 6F/3D, código M872, lote 012 se aplicó a una dilución de 1/100 (todos los anticuerpos fueron suministrados por la compañía Macrosearch CA, representante de DAKO de Dinamarca para Venezuela); 7) se realizaron tres lavados de PBS de 5 minutos cada uno; 8) se incubaron con anticuerpos secundarios, inmunoglobulinas anti conejo y anti ratón, (Link) un microlitro cada lámina durante 10 minutos; 9) se realizaron tres lavados con PBS durante 5 microlitro cada lámina durante 10 minutos; 9) se realizaron tres lavados con PBS durante 5 minutos cada uno; 10) se coloca peroxidasa conjugada de estreptovidina, un microlitro por lámina durante 10 minutos; 11) se realizaron tres lavados con PBS de 5 minutos cada uno; 12) se procedió a preparar revelador de diaminobencidina con 5 gotas de cromógeno, 2 gotas de peróxido de hidrógeno al 3%, 5 gotas de Buffer concentrado, 5 cc de agua destilada y una gota de catalizador DAB; 13) se colocó una gota de revelador por lámina, dejándose re-

posar de 6 a 15 minutos, dependiendo de la intensidad de la coloración obtenida macroscópicamente; 14) son lavadas las láminas con agua corriente; 15) se colocaron las láminas en un baño de hematoxilina concentrada durante un minuto; 16) se colocaron nuevamente las láminas en tres alcoholes y tres xiloles durante 5 minutos cada uno.; 17) se montaron las láminas bajo la técnica habitual para ser visualizadas al microscopio de luz.

Las láminas fueron observadas por tres neuropatólogos distintos, quienes no conocían los diagnósticos clínicos de los pacientes, llegando a un consenso de las observaciones, que se discutirán a continuación en los resultados.

RESULTADOS

De los 21 pacientes biopsiados, se obtuvo mucosa olfatoria en 18 pacientes, lo que corresponde a un 85,71% de efectividad en la toma de la biopsia de mucosa olfatoria.

De los dos fragmentos de mucosa obtenidos en cada paciente biopsiado, uno correspondía a la mucosa del cornete superior y el otro a la mucosa de la lámina cribosa, lo cual representa un total de 21 muestras de lámina cribosa y 21 muestras de cornete superior. En 16 de los 21 pacientes biopsiados, se obtuvo mucosa olfatoria, en las muestras tomadas tanto de cornete superior como de lámina cribosa. De los 5 pacientes restantes, en 3 no se logró obtener mucosa olfatoria, y en los 2 restantes se obtuvo, en uno mucosa olfatoria proveniente de cornete superior, y en el otro de lámina cribosa. Lo cual arroja una positividad para mucosa olfatoria en 17 de 21 muestras tomadas en cornete superior (70,8%) y positividad para mucosa olfatoria en 17 de 21 muestras tomadas en láminas cribosa (70,8%), lo cual no muestra diferencia entre la toma de mucosa a nivel de lámina cribosa o cornete superior.

Un total de 5 de 21 pacientes biopsiados, lo que corresponde al 23,8% presentó sangramiento nasal anterior, leve o moderado, durante la toma de la biopsia, que ameritó taponamiento nasal anterior, que se retiró al tercer día sin mayores complicaciones. El resto de los pacientes no presentó complicaciones. (Ver tabla 1)

De los 8 pacientes del grupo 1, se obtuvo mucosa olfatoria en 7 pacientes. De los 8 pacientes del grupo 2 se obtuvo mucosa olfatoria en 6 pacientes. En los 5 pacientes del grupo 3 se obtuvo mucosa olfatoria en todos ellos.

Se consideraron pruebas inmunohistoquímicas positi-

TABLA 1

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: BIOPSIA DE MUCOSA OLFATORIA

PACIENTE	EDAD	SEXO	GRUPO	BIOPSIA		INMUNOHISTOQUIMICA			COMPLICACIONES
				LAMINA CRIBOSA	CORNETE SUPERIOR	TAU	UBICUTINA	β AMILOIDE	
1	57	M	2	NEG	NEG	NO REALIZADO	NO REALIZADO	NO REALIZADO	NINGUNA
2	83	M	1	POS	POS	POS	NO REALIZADO	NO REALIZADO	SANGRAMIENTO M
3	66	M	1	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NINGUNA
4	76	M	1	POS	NEG	POS	POS	NO REALIZADO	NINGUNA
5	89	F	2	POS	POS	POS	NEG	NO REALIZADO	NINGUNA
6	72	F	1	NEG	NEG	NO REALIZADO	NO REALIZADO	NO REALIZADO	NINGUNA
7	71	F	2	POS	POS	NEG	NEG	NO REALIZADO	SANGRAMIENTO M
8	76	F	2	POS	POS	NEG	NEG	NO REALIZADO	SANGRAMIENTO M
9	80	F	2	NEG	NEG	NO REALIZADO	NO REALIZADO	NO REALIZADO	SANGRAMIENTO
10	65	F	1	POS	POS	NEG	NEG	NO REALIZADO	SANGRAMIENTO M
11	65	M	1	POS	POS	POS	POS	NEG	SANGRAMIENTO L
12	58	M	1	POS	POS	POS	POS	NO REALIZADO	SANGRAMIENTO L
13	71	F	1	POS	POS	POS	POS	NO REALIZADO	NINGUNA
14	53	M	2	POS	POS	POS	NO REALIZADO	NO REALIZADO	NINGUNA
15	40	M	3	POS	POS	NEG	NEG	NO REALIZADO	NINGUNA
16	63	M	2	POS	POS	POS	NEG	NO REALIZADO	NINGUNA
17	84	M	3	POS	POS	POS	NEG	NO REALIZADO	NINGUNA
18	68	F	2	POS	POS	POS	NEG	NO REALIZADO	SANGRAMIENTO M
19	77	M	3	POS	POS	NEG	NEG	NO REALIZADO	NINGUNA
20	68	M	3	POS	POS	NEG	NEG	NO REALIZADO	NINGUNA
21	50	F	3	POS	POS	NEG	NEG	NO REALIZADO	NINGUNA

GRUPO 1: ALZHEIMER. GRUPO 2: OTRAS DEMENCIAS.

M: SANGRAMIENTO QUE REQUIRIO TAPONAMIENTO.

GRUPO 3: NO DEMENCIADOS.

L: SANGRAMIENTO QUE NO REQUIRIO TAPONAMIENTO

La prueba inmunohistoquímica para tau, resultó positiva en 6 de los 7 pacientes evaluables del grupo 1, en 4 de los 6 pacientes evaluables del grupo 2, y en 2 de 5 pacientes del grupo 3. Lo que corresponde a un 85,7%, 66,66% y 40% de positividad para los grupos 1, 2 y 3

respectivamente. Mediante la aplicación de Fisher exact test para la comparación de los grupos 1 y 2, no se encontró diferencia significativa estadística entre los mismos, con un valor de $p = 0,43 > 0,05$ con una certeza del 95%. La comparación de los grupos 1 y 3 tam-

FIGURA 9

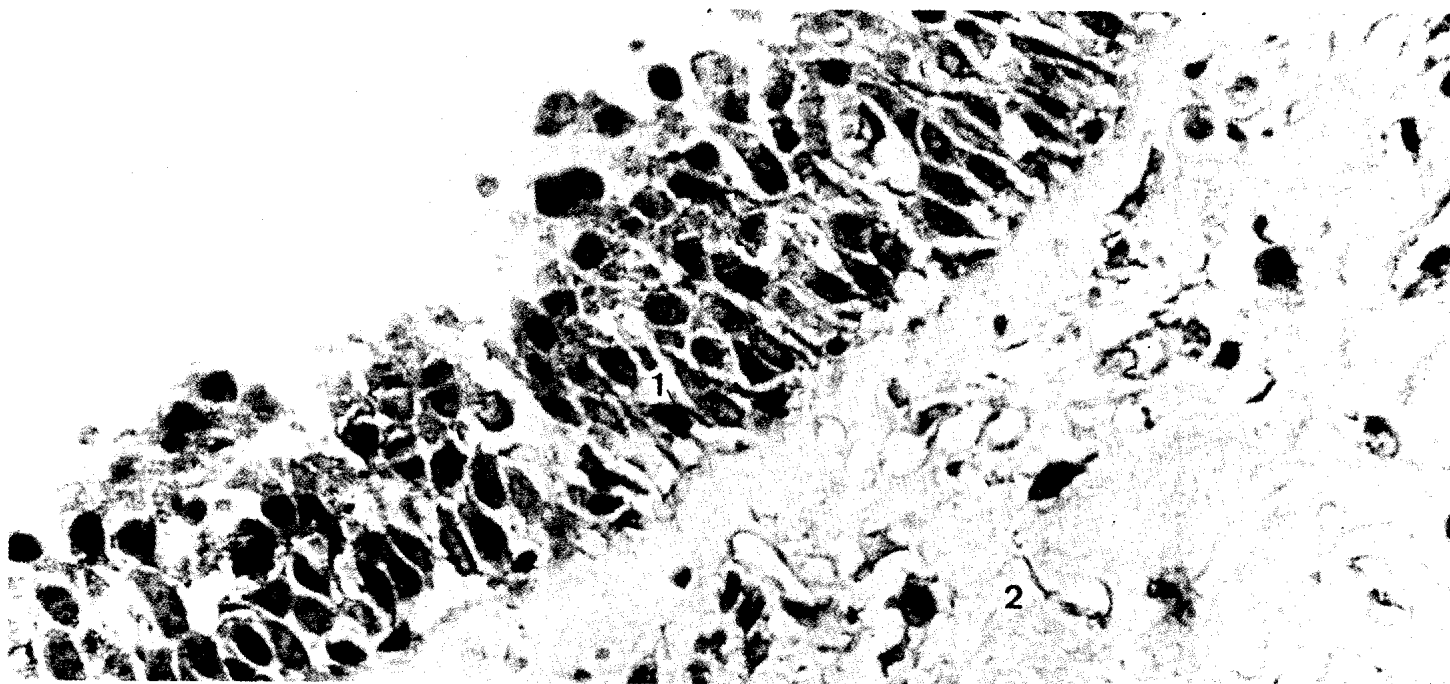
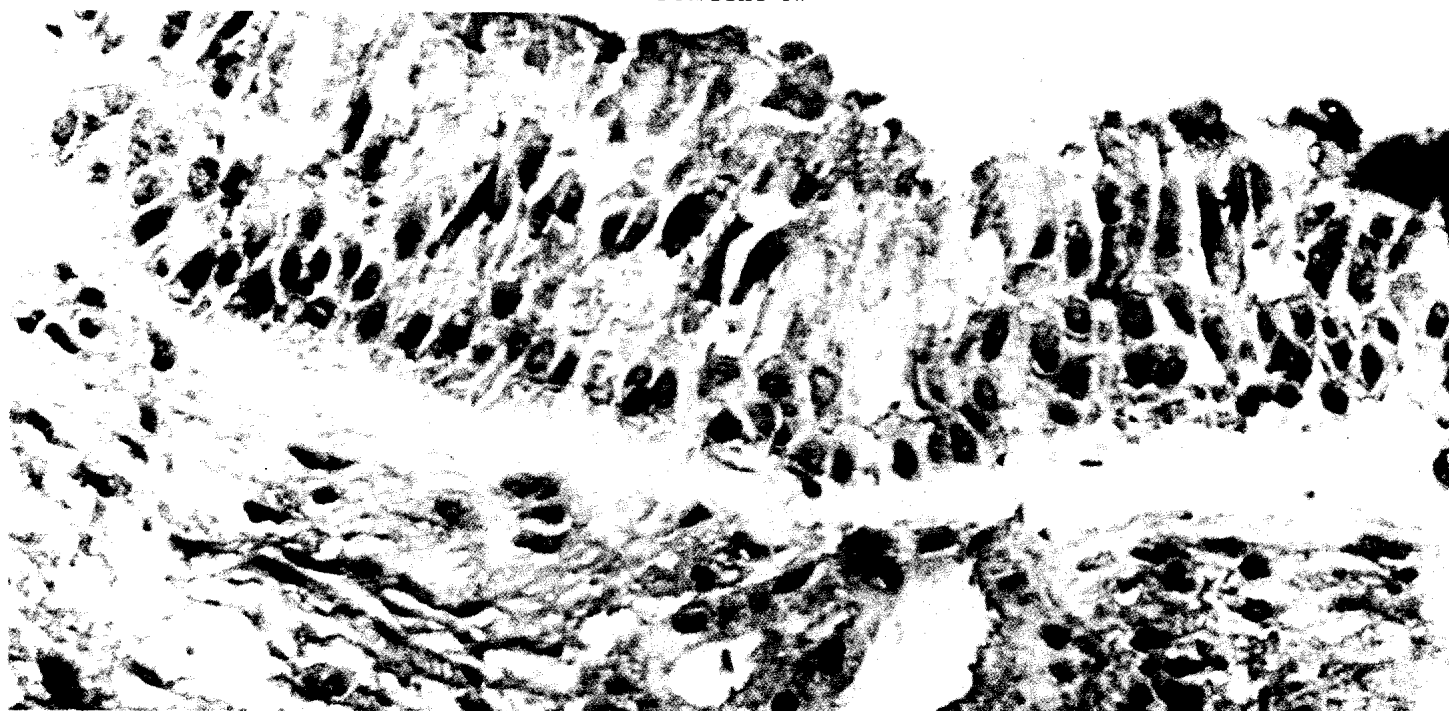


FIGURA 10



FIGURAS 9 y 10: Reacción inmunohistoquímica que muestra positividad para ubiquitina en neuronas (células ganglionares) del epitelio olfatorio, y en

poco reportó diferencia significativa estadística, con $p = 0,15 > 0,05\%$ de certeza = 95%. (ver tabla 2 y 3).

TABLA 2
COMPARACION DE PRUEBA
INMUNOHISTOQUIMICA PARA TAU
ENTRE GRUPO 1 Y GRUPO 2

TAU	+	-	TOTAL
ALZHEIMER	6	1	7
OTRAS DEMENCIAS	4	2	6
TOTAL	10	3	13

TABLA 3
COMPARACION DE PRUEBA
INMUNOHISTOQUIMICA PARA TAU
ENTRE GRUPO 1 Y GRUPO 3

TAU	+	-	TOTAL
ALZHEIMER	6	1	7
NORMALES	2	3	5
TOTAL	8	4	12

La prueba inmunohistoquímica para ubiquitina, resultó positiva en 4 de los 6 pacientes evaluables del grupo 1, en ninguno de los 5 pacientes evaluables del grupo 2 y en ninguno de los 5 pacientes del grupo 3. Lo que representa un 66,66%, de positividad para el grupo 1 y 0% de positividad para los grupos restantes. Se realizó comparación entre los grupos 1 y 2 encontrándose diferencia significativa estadística con un valor de $p = 0,45 < 0,05\%$ de certeza = 95%, al igual que hubo diferencia significativa estadística entre los grupos 1 y 3, con un valor similar para p. (Hay que resaltar que del total de pacientes de los grupos 1 y 2 las muestras evaluables para ubiquitina correspondieron a un menor número, debido a que se desprendió una muestra de cada grupo durante el procedimiento técnico para inmunohistoquímica). (ver tablas 4 y 5)

TABLA 4
COMPARACION DE PRUEBA
INMUNOHISTOQUIMICA PARA UBIQUITINA
ENTRE GRUPO 1 Y GRUPO 2

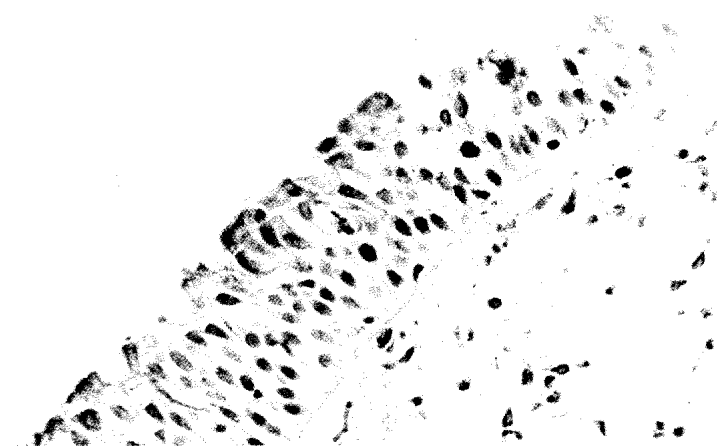
UBICUTINA	+	-	TOTAL
ALZHEIMER	4	2	6
OTRAS DEMENCIAS	0	5	5
TOTAL	4	7	11

TABLA 5
COMPARACION DE PRUEBA
INMUNOHISTOQUIMICA PARA UBIQUITINA
ENTRE GRUPO 1 Y GRUPO 3

UBICUTINA	+	-	TOTAL
ALZHEIMER	4	2	6
NORMALES	0	5	5
TOTAL	4	7	11

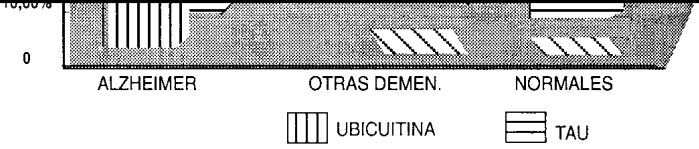
La prueba inmunohistoquímica para β amiloide presentó dificultades técnicas pues algunos cortes se desprendieron durante el prolongado proceso que requiere esta investigación, no permitiendo la evaluación de las mismas. Mientras que los cortes que no se desprendieron, no mostraron la positividad en los controles ni en las muestras estudiadas a pesar del uso de ácido fórmico y de soluciones recuperadoras de antígenos. (Ver figuras 11 y 12)

FIGURA 11



Reacción inmunohistoquímica negativa para β amiloide 400x (aumento fotografico).

OTRAS DEMENCIAS	0	5	5
TOTAL	4	7	11



sa de la zona de la lámina cribosa o del cornete superior. Por otro lado encontramos que la efectividad de nuestra técnica fue superior a la reportada en la literatura publicada por Yamagishi y col,⁽¹²⁾ con un 85,71% en contra de un 42,6%; sin embargo las complicaciones no han sido reportadas por éstos autores.

En cuanto a las pruebas inmunohistoquímicas realizadas a las muestras de mucosa olfatoria, encontramos que la positividad para tau cuando se comparaba entre los grupos 1, 2 y 3 no mostraba diferencia estadística significativa, por lo que podemos concluir que el tau puede presentarse como un marcador de envejecimiento neuronal, que sin duda alguna señala la existencia de procesos neurodegenerativos, pero que no permite diferenciar entre los procesos degenerativos de Alzheimer de los procesos degenerativos del envejecimiento normal. Estos hallazgos confirman los encontrados por Kishikawa y col⁽²⁴⁾ quienes señalan que puede encontrarse un tau positivo en el 65,5% de los pacientes no demenciados estudiados por nosotros. Cabe señalar las observaciones de Talamo y col,⁽²⁵⁾ quienes reportan que es posible encontrar positividad para tau en las biopsias de mucosa olfatoria por debajo de la lámina propia a nivel de submucosa, ya que allí se encuentran terminales autonómicos y trigeminales que normalmente expresan tau. Nosotros no podemos aseverar que ese fue el caso, sin embargo cabe tal posibilidad.

El fenómeno bioquímico que podría explicar la presencia de la proteína tau anormal en las neuronas de pacientes no demenciados pero de edad avanzada al igual que en pacientes con demencia multiinfarto, sería el hecho de que los genes que codifican determinadas fosfatasa y quinasas se sometieran a través del tiempo a un proceso de disregulación en el que existiría un desequilibrio entre dichas enzimas, permitiendo la fosforilación anormal de ésta proteína, llevándose a cabo una desestabilización de los microtúbulos que daría como resultado unos filamentos helicoidales emparejados similares a los observados en la enfermedad de Alzheimer, sin embargo este proceso debe suceder a tan pequeña escala, que no permite encontrar un evento neurodegenerativo tan marcado como el observado en la enfermedad de Alzheimer. A pesar de esto sería suficiente su presencia como indicador de envejecimiento neuronal en aquellos pacientes que no sufren de enfermedad de Alzheimer.

La presencia de tau fosforilado también puede ser una

manifestación de intento de regeneración en neurona que han sufrido daños o desgaste en su maquinaria celular, lo que estimularía la expresión de los genes que codifican las fosforilasas y reprimiría aquellos que codifican las quinasas generando de esta manera desestabilización de los microtúbulos con el resultado ya conocido

Es importante señalar que tanto la hipótesis de regeneración como la hipótesis de disregulación de los genes que codifican las quinasas y fosforilasas, son fenómenos que sin duda alguna son acompañados de otros procesos aún no determinados en la enfermedad de Alzheimer, debido a que no sería posible explicar el porqué ciertas neuronas de áreas como el locus ceruleus, núcleo del rafe y núcleo basal de Meynert, al igual que las neuronas de las zonas corticales fronto-temporo-parietales sean las más afectadas, revelando un proceso neurodegenerativo selectivo que debe estar dirigido fundamentalmente por la carga genética del individuo dejando en un segundo lugar a los factores ambientales.

La positividad para ubiquitina en las muestras de mucosa olfatoria estudiadas fue exclusiva de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, demostrando así hallazgos similares a los encontrados por Yamagishi y col.⁽¹⁾ Cuando comparamos los resultados con respecto a la positividad para ubiquitina, encontramos diferencia estadísticas significativas entre los grupos 1, 2 y 3. Demostrando así que la ubiquitina si es un marcador característico del proceso neurodegenerativo de la enfermedad de Alzheimer. En observaciones hechas por Gallo y Anderton⁽¹⁰⁾ sobre la presencia de ubiquitina en otras enfermedades neurodegenerativas, señala que si bien podemos encontrar ubiquitina positiva en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick y enfermedad de motoneurona, solo se encuentra ubiquitina positiva acompañada de tau positivo en enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Pick.

La ubiquitina como ya hemos mencionado es una proteína que marca a otras proteínas para su destrucción mediante la proteólisis no lisosómica dependiente de ATP. Este hecho nos permite considerar que en la enfermedad de Alzheimer existen mecanismos que identifican los fenómenos neurodegenerativos, como es en este caso la ubiquitina, donde alteraciones de proteína estructurales o funcionales de la neurona serían reconocidas para su destrucción, llevando a la larga a la

muerte neuronal, eliminando así selectivamente aquellas neuronas degeneradas que interfieran con el funcionamiento de otras no degeneradas.

La presencia de ubiquitina por tanto sería el indicador de la existencia de un proceso neurodegenerativo marcado típico de enfermedades como la de Alzheimer no permitiendo identificar aquellos otros procesos neurodegenerativos leves como los encontrados en el envejecimiento normal y en demencias como la tipo multiinfarto.

En vista de los hallazgos encontrados consideramos que en la prueba realizada por nosotros, solo se podía considerar positiva para diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en aquellos pacientes que mostraran biopsias de mucosa olfatoria positivas tanto para ubiquitina como para tau. En base a ello se realizó una comparación entre los grupos 1, 2 y 3 donde se encontró una diferencia significativa estadística entre ellos además de una alta sensibilidad (66,66%) y especificidad (100%) para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto podemos señalar que la biopsias de mucosa olfatoria nos permite confirmar el diagnóstico de aquellos pacientes con enfermedad de Alzheimer siempre que se obtengan estas dos pruebas inmunohistoquímicas positivas.

Las pruebas inmunohistoquímicas para β amiloide no se llevaron a cabo por dificultades técnicas, entre ellas el desprendimiento de los cortes por un lado y por otro la negatividad de la prueba en las muestras y en los controles simultáneamente. La explicación para este último hecho podría ser la falta de exposición de los epítopes durante el tratamiento de las muestras con ácido fórmico debido a la utilización de concentraciones inadecuadas o a exposición por poco tiempo en este. La ocupación de espacios en los epítopes por moléculas de formol u otras moléculas que impidieran la unión de los anticuerpos primarios es otra posible explicación. Sin embargo consideramos que el haber realizado esta prueba junto a tau y ubiquitina, hubiese permitido realizar con mayor certeza el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Por otra parte es de hacer notar que Kishikawa y col⁽²⁴⁾ encontraron que el 25,9% de los sujetos no demenciados presentaban pruebas inmunohistoquímicas positivas para β amiloide lo que nos demuestra que tampoco es un marcador exclusivo del proceso

neurodegenerativo de la enfermedad de Alzheimer.

La biopsia de mucosa olfatoria debería ser aplicada en otros tipos de demencia a los estudiados en este trabajo, ya que de esa manera nos permitiría establecer las diferencias entre ellas a través de una prueba sencilla. Desafortunadamente solo pudimos evaluar tres tipos de demencia distinta de Alzheimer: demencia multiinfarto; enfermedad de Creutzfeldt - Jacob y demencia alcohólica.

Es necesario la realización de estudios posteriores para así afinar el valor diagnóstico de esta prueba, como podría ser la aplicación de pruebas inmunohistoquímicas para la apolipoproteína E, que bien sabemos forma parte de las placas neuríticas donde el β amiloide es su principal componente. Igualmente la determinación de apo E permitiría ir más allá realizando estudios de reacción en cadena de polimerasa para la determinación de alelos E⁴ estrechamente relacionados con la enfermedad de Alzheimer. Igualmente es nuestra obligación admitir que el diagnóstico futuro de esta enfermedad se ha de realizar mediante estudios genéticos, de biología molecular, donde un mapeo genético permitirá predecir los pacientes que desarrollaran la enfermedad o determinar aquellos con factores de riesgo para desarrollarla.

A pesar de todo el médico internista, conocedor de la clínica fundamentalmente, ha de familiarizarse con estos procedimientos para alcanzar la excelencia diagnóstica y terapéutica.

CONCLUSIONES

La biopsia de mucosa olfatoria es una prueba fácil de realizar, que presenta a pocas complicaciones y que permite mediante la realización de pruebas inmunohistoquímicas para tau y ubiquitina en el epitelio olfatorio, confirmar el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer, con una sensibilidad del 66,66% y especificidad del 100%.

Esta prueba permitiría diagnosticar al porcentaje de pacientes con enfermedad de Alzheimer que escapan a los criterios de la NINCDS-ADRDA (20-27%), creando de esta manera una herramienta para el médico inter-

nista, que si bien nunca ha de reemplazar la clínica, debe ser tomada en cuenta como un método paraclínico en el momento de confirmar o hacer el diagnóstico.

Se deben realizar estudios posteriores con muestras mayores y pruebas inmunohistoquímicas adicionales, que permitan perfeccionar esta prueba y realizar modificaciones inherentes para así mejorar su valor diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mc Khann, Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., and Stadlan E: Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease Report of the NINCDS-ADRDA. Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984 July; 34: 939-944.
2. Richardson E., Flint M., Martin J. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso, en Harrison Principios de Medicina Interna, Wilson D., et al ED 12da., Editorial Mac Graw Hill, Mexico City 1991; 2:389-92.
3. Haines A., Katona C.: Dementia in Old Age. *Ocass. Rap. R. Coll. Gen. Pract. Dec.* 1992; 62-66.
4. Mujica V., Troccoli M.: Demencia: Estudio Clínico. *Med. Inter.* 1990; 6: 145-152.
5. Morris JC.: Differential Diagnosis of Alzheimer's Diseases. *Clin. Geriatr. Med.* May. 1994; 10 (2): 257-76.
6. Mandelkow E., Mandelkow E. Tau as a Marker for Alzheimer's Disease. *Trends Biochemical Science.* Dec. 1993; 18: 480-483.
7. Hardy J.: An Anatomical Cascade Hypothesis for Alzheimer's Disease. *Trends in Neuroscience.* 1992, 15 (2); 200-201.
8. Fraser P., Levesque L., McLachlan D. Biochemistry of Alzheimer's Disease Amiloyd Plaques. *Clinical Biochemistry.* Oct. 1993; 26: 339-349.
9. Mukaetova-Ladinska E., Harrington C., Roth M., Wischik M.: Biochemical and Anatomical Redistribution of Tau Protein in alzheimer's Disease. *American Journal of Pathology.* aug. 1993. 143: 565-578.
10. Gallo J., Anderton B.: Ubiquitous Variations in Nerves. *Nature,* Feb. 1989; 337 (23) 687-688.
11. Bacci B., Cochran E., Nunzi M., Izeke E., Mizutani T., Patton A., et al. Amiloyd Precursor Protein and Ubiquitin Epitopes in Human and Experimental Dystrophic Azons. *American Journal of Pathology* Apr. 1994. 144: 702-710.
12. Yamagishi M., Ishizuka Y., Seki K.: Pathology of Olfactory Mucosa in Patients with Alzheimer's Disease. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1994; 103: 421-427.
13. Mayer R., Landon M., Doherty F., Lowe J., Reynolds G., Byrne E., et al: Ubiquitin and Dementia. *Nature,* July 1989, 340 (20); 193.
14. Dickson D., Ivanushkin A., Heitner J., Yen S., Davis P.: Apolipoprotein E Immunoreactivity is Increased in amyloid Deposits of Alzheimer's Disease, but not Pathological Aging or Diffuse Lewy Body Disease. *Research Advances in alzheimer's Diseasea and Related Disorders.* Khalid Iqbal, et al ED I. Jhon Wiley and Sons Publishers. West Sussex, England. 1995; 371-383.
15. Becker J., Boller F., López O., Saxton J., McGonigle K.: The Natural History of Alzheimer's Diseases. *Arch. Neurol.* June 1994; 51: 585-94.
16. Koslow S., Swihart A., Latchaw R., Hirsch W., Belle S., Shim Y., Boller F.: Quantitative Computer Tomogrphy in Alzheimer's Disease: A Re-Evaluation. *Gerontology* 1992; 38: 174-184.
17. Loewenstein D.: Neuropsychological Assesment in alzheimer's Disease. *Medical Clinics of North America.* June 1994. 789-793.
18. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington D.C. 3era. Edic. Rev. 1987.
19. Folstein M., Folstein S., McHugh P.: Mini Mental State: A practical method for grading de cognitive state of patients for de clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 196-198.
20. Geneser Finn: Aparato Respiratorio. *Histología.* Editorial Panamericana. Edic. 1ra. Buenos Aires, Argentina 1984. 457-461.
21. Altman J.: A Nose for Alzheimer's Disease. *Nature.* Feb. 1989; 337 (23): 688.
22. Talamo B., Rudel R., Kosik K., Lee V., Neff S., Adelman L., et al: Pathological Changes in Olfactory Neurons in Patients with Alzheimer's Disease. *Nature.* Feb. 1989; 337 (23): 736-739.
23. Trojanowsky J., Newman P., Hill W., Lee V.: Human Olfactory Epithelium in Normal Aging, Alzheimer's Disease, an Other Neurodegenerative Disorders. *The Journal of Comparative Neurology* 1991; 310: 365-376.
24. Kishikawa M., Iseki M., Sakae M., Kawaguchi S., Fujii H.: Early Diagnosis of alzheimer's? Scientific Correspondence. (comment). *Nature.* June 1994; 369: 365-366.
25. Talamo B.: Talamo replies. Scientific Correspondence (comment). *Nature.* June 1994; 369: 366.
26. Ohm T., Braak H.: Olfactory Bulb Changes in alzheimer's Disease. *Acta Neuropatologica* 1987; 73: 365-369.
27. Lee J., Goedert M., Hill W., Lee V., Trojanowsky J.: Tau Proteins Are Abnormally Expressed in Olfactory Epithelium of alzheimer patients and Developmentally Regulated in Human Fetal Cord. *Experimental Neurology.* 1993; 121: 93-105.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS COMO LESION OCUPANTE DE ESPACIO SUPRARRENAL

Elizabeth Hernández*, Mario Patiño**, Israel Montes de Oca***

RESUMEN:

Se presenta un caso de Paracoccidioidomicosis, admitido al Hospital Universitario de Caracas (Medicina Interna, Servicio II) en el mes de abril de 1995. Presentó disnea progresiva hasta moderados esfuerzos, dolor abdominal en hipocondrio izquierdo de moderada a fuerte intensidad, hiperpigmentación de piel, pérdida de peso, hiporexia y debilidad generalizada. En Rx de tórax: patrón intersticial difuso bilateral; ecosonograma y tomografía de abdomen: L.O.E. suprarrenal, realizándose biopsia por punción de suprarrenal dirigida por tomografía que reveló por examen directo y en cultivo *Paracoccidioides brasiliensis*.

ABSTRACT:

It is presented a Paracoccidioidomycosis's case that was seen in the University Hospital from Caracas (Internal Medicine # II) at april 1995. The patient had progressive dysnea to moderate efforts, abdominal pain in left Hypochondrio of severe intensity, skin hyperpigmentation, weight loss, hyporexia and general malaise. Thorax Rx: Bilateral and diffuse interstitial pattern. Abdominal echosonogram and TAC were made and showed left adrenal mass, and the puncture biopsy of this lesion by tomographic way, reverled by direct examination and culture *Paracoccidioides brasiliensis*.

INTRODUCCION

La Paracoccidioidomicosis es la micosis sistémica predominante en Latinoamérica.^(1,6) Se manifiesta como enfermedad crónica y progresiva en el adulto, y si bien el sitio de infección primaria es el pulmón, la diseminación de la infección es frecuente sobre todo en las membranas mucosas, piel, sistema reticuloendotelial y glándulas suprarrenales.⁽²⁾ El agente etiológico es un hongo dimórfico, *Paracoccidioides brasiliensis*. El hongo en cultivo es una levadura ovalada o redonda de tamaño variable que se reproduce por brotación múltiple. La presencia de la célula en forma de timón es característica, y la vía de infección es tema de debate; sin embargo la generalidad de los autores prefieren la hipótesis de la inhalación.^(3,4) La mayoría de los pacientes tienen más de 30 años y la enfermedad afecta con más frecuencia a hombres que a mujeres en proporción 15:1, se ha sugerido que la clara diferencia de incidencia sexual regis-

trada en los adultos, podría deberse a la acción inhibitoria ejercida por los estrógenos en la fase de transición de micelio a levadura; hay predilección por los trabajadores agrícolas. La infección se asocia con períodos prolongados de latencia y algunos pacientes desarrollan clínica franca después de 30 años o más de haber abandonado el área endémica.⁽⁵⁾ En cuanto a las manifestaciones clínicas se acepta que la mayoría de las infecciones primarias son subclínicas y tienen lugar en personas con sistema inmune normal; la infección primaria se localiza en los pulmones pero las manifestaciones clínicas puede que no revelen éste fenómeno. Generalmente se describe que los pacientes consultan en orden decreciente por los siguientes síntomas: ulceraciones mucosas, más frecuentes en boca y nariz, dificultad para la deglución y cambios en la voz, lesiones cutáneas, preferentemente localizadas en cara, aumento de tamaño de ganglios linfáticos: trastornos respiratorios: tos persistente, expectoración purulenta o hemoptoica y dolor torácico. Estos síntomas se asocian a debilidad, malestar general, fiebre, disminución de peso, generalmente existe más de una lesión para el momento de la consulta inicial. En cuanto a las manifestaciones pulmonares, por lo general existe cierto grado de disnea y los estudios

* Residente del Post-Grado de Medicina Interna H.U.C. U.C.V.

** Profesor de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "B", Escuela de Medicina Luis Razzeti U.C.V.

*** Internista - Profesor Titular, Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "B", UCV. - Expresidente SVMI.

radiológicos muestran infiltrados pulmonares nodulares sectoriales o confluentes, con frecuencia bilaterales y asimétricos, con las zonas apicales por lo general indemnes.⁽⁷⁾ Puede producirse disminución de la función de las glándulas suprarrenales o Síndrome de Addison franco, las suprarrenales se encuentran hipertrofiadas pudiendo presentar lesiones nodulares. En cuanto al diagnóstico diferencial éste debe establecerse con T.B.C., con la cual puede coexistir en 15-25% de los casos, otras enfermedades como histoplasmosis, enfermedades neoplásicas (linfomas), leishmania, lepra, sífilis. En cuanto al diagnóstico, el examen directo con hidróxido de potasio es suficiente para evidenciar *Paracoccidioides brasiliensis* en el 85% de los pacientes; cultivo y serología es útil, no sólo para el diagnóstico sino para el seguimiento de los pacientes, la inmunodifusión muestra anticuerpos circulantes en el 95% de los casos.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino 40 años de edad, natural y procedente de Caracas, de ocupación contador, asintomático hasta noviembre de 1994 cuando presenta disnea progresiva, de leves a moderados esfuerzos y 3 meses después dolor en hipocondrio izquierdo, constante de moderada intensidad, sin desencadenantes, concomitantemente pérdida de peso de 10 kgrs., fiebre de 39-40°, precedida de escalofríos a predominio vespertino e hiperpigmentación de piel, motivos por los cuales se decide su ingreso. Antecedentes personales, familiares y hábitos psicobiológicos: no contributorios. Al examen físico de ingreso: Paciente en buenas condiciones generales, TO: 37°, TA: 80/60 mmhg, FC: 80x', FR: 18x', Peso: 68 Kgrs, Talla 1,69 mt. Piel: hiperpigmentada, manchas hipercrómicas en tórax posterior, no lesiones ni úlceras en piel ni en mucosas. Ojos: normales. O.R.L. normal. Cuello: tráquea central, tiroides visible y palpable 2N a predominio del lóbulo derecho y sin nódulos. No adenopatías. Tórax: expansibilidad 4 cms. RsRsPs y Ss en AsCsPs sin agregados. CV: Normal. Abdomen blando, doloroso a la palpación en hipocondrio izquierdo, bazo percutible y palpable grado II en escala de Boyd. Hepatometría 12 cms. en LMCD. Genitales de aspecto y configuración normal. Extremidades: várices grado II en AsMsIs. Neurológico: sin alteraciones. A su ingreso en los paraclínicos se evidencia: monocitosis, elevación discreta de aminotransferasas, VSG normal y durante su hospitalización elevaciones de creatinina, con 2 determinaciones de potasio sérico elevadas. Rx de tórax: infiltrado in-

tersticial difuso bilateral en ambas bases pulmonares. (Figura 1).



FIGURA 1: Rx de Tórax donde se evidencia infiltrado reticulomodular difuso bilateral.

PPD: 12 mm. EKG: HSARIHH. TC Tórax: imágenes de bronquiectasias bibasales y proceso intersticial difuso. (Figura 2). Fibrobroncoscopia: normal. Lavado broncoalveolar negativo para BK, hongos y bacterias. Ante la clínica, hallazgos radiológicos y topográficos e intradermorreacción y tomando en cuenta el repunte actual de TBC se inició tratamiento con 4 drogas. Ecosonograma abdominal: imagen de L.O.E. sólido de aproximadamente 7 cms. de diámetro suprarrenal izquierdo, múltiples imágenes anecoicas en bazo. TC abdomen: LOE en polo renal superior izquierdo de 8 x 6 cms de diámetro con áreas de hipodensidad en su interior que no se modifica con la administración de contraste. Engrosamiento

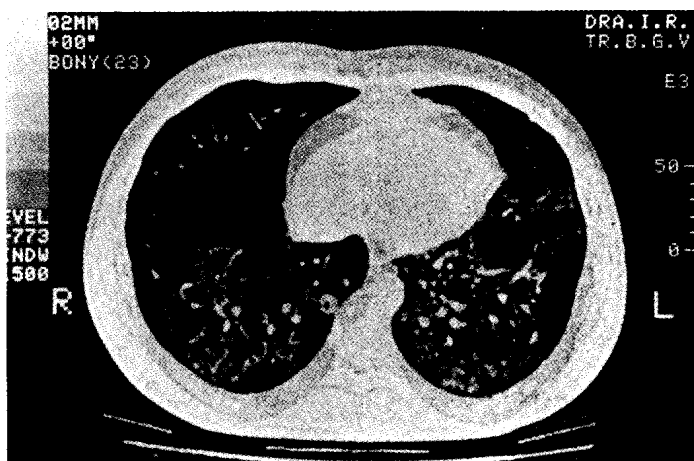
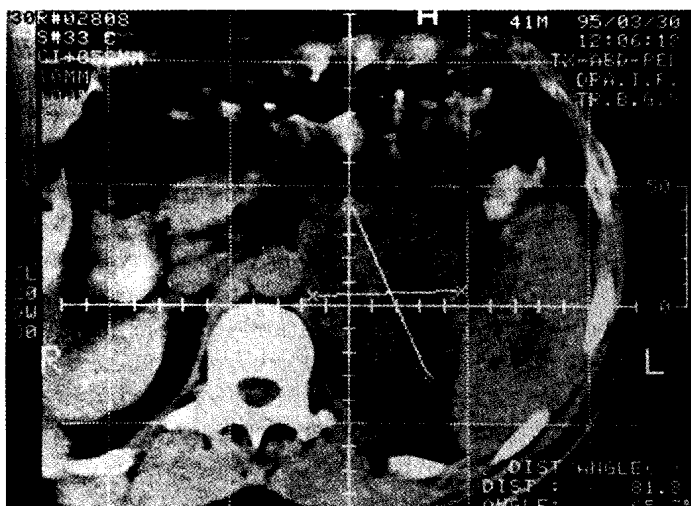
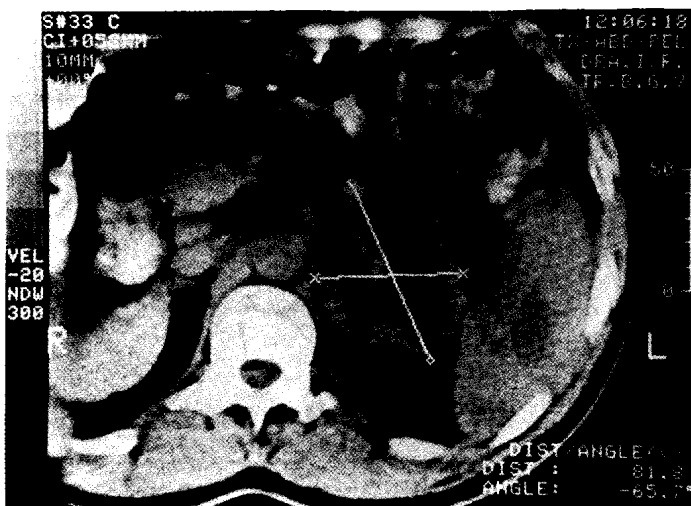


FIGURA 2: Tomografía computada de Tórax donde se observan bronquiectasias basales bilaterales, proceso intersticial difuso.

suprarrenal derecho. (Figuras 3 y 4). Serología para hongos: anticuerpos circulantes para *Paracoccidioides brasiliensis* en dilución 1:32. Se realiza punción suprarrenal guiada por tomografía obteniéndose abundante material purulento que en estudio directo muestra blastosporas gemantes abundantes con formas correspondientes a *Paracoccidioides brasiliensis*. Cultivo positivo para *Paracoccidioides*. Se inicia tratamiento con Itracozol y se continúa drogas anti-TBC debido a la posibilidad de coexistencia de ambas patologías, sin embargo al no poder corroborarse la misma y a la intolerancia del paciente se suspenden las mismas; el paciente comienza a presentar hipotensión ortostática e hiperkalemia iniciándose tratamiento con prednisona, con evolución satisfactoria y regresión ecográfica de LOE suprarrenal.



FIGURAS 3 y 4. Tomografía Computada de Abdomen que revela L.O.E. en polo suprarrenal izquierdo de 8 x 6 cms. de diámetro con áreas hipodensas en su interior y bazo aumentado de tamaño igualmente con áreas hipodensas en su interior.



COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Se trata de paciente masculino con enfermedad de curso subagudo, con foco inicial respiratorio y sin aparentes alteraciones previas de su inmunidad en el que se planteó inicialmente por clínica, radiología, intradermoreacción la posibilidad de TBC en el que se evidencia posteriormente micosis sistémica con afección principal de pulmón⁽¹⁰⁾ y glándulas suprarrenales,⁽⁸⁾ siendo conocido que tanto el *Micobacterium* como el *Paracoccidioides brasiliensis* tienen afinidad por las glándulas suprarrenales sobre todo en la fase subaguda o crónica de la enfermedad. Se confirma, una vez más, que en nuestro medio un componente esencial del juicio clínico es el conocimiento de la epidemiología de las enfermedades tropicales, y de por sí Venezuela es un área endémica de muchas de ellas sobre todo de Paracoccidioidomycosis. En esta oportunidad se presenta este caso con lesiones importantes en Suprarrenales producidas por el mismo hongo simulando un tumor de la glándula.⁽⁹⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Mandell, G.; Gordon D.; Bennett, John. Enfermedades Infecciosas. Edit. Panamericana (Buenos Aires) 3era. edición. 1991. Cap. 246 (2.146-2.154).
2. Bennett, John. Harrison, Principios de Medicina Interna. Edit. Interamericana 1994. Edic. 13. Cap. 163 (994-996).
3. Restrepo, A. Treatment of tropical mycoses. J. Am. Acad. Dermatol. 1994 Sep. 31 (3pt 2): s91-102.
4. Negroni, R. Paracoccidioidomycosis. Int. J. Dermatol. 1993 Dec. 32 (12): 847-59.
5. Brummer, E.; Castaneda, E.; Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: An update. Clin. Microbiol. Rev. 1993 Apr. 6 (2): 89-117.
6. Rios, F.; Moreno, Ar. Fungal infection in Latin American Countries. Infect. Dis. Clin. North. Am. 1994 Mar. 8 (1): 129-54.
7. Do-Valle, Ac. Recovery of adrenal function after treatment of paracoccidioidomycosis. Am. J. Trop. Med. Hygs. 1993 May. 48 (5): 626-9.
8. Tendrich, M. Computed tomography and ultrasonography of the adrenal glands in paracoccidioidomycosis. Am. J. Trop. Med. Hygs. 1991 Jan. 44 (1): 83-92.
9. Tsushima, Y. Adrenal Masses: differentiation with chemical shift, fast low-angle shot MR imaging. Radiology. 1993 Mar. 186 (3): 705-9.
10. Do Valle, A. Thoracic radiologic aspects in paracoccidioidomycosis. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 1992 Mar.-April; 34 (2): 107-15.

FE DE ERRATA

En el Trabajo de Investigación de la Revista Medicina Interna Vol. 13 (1), 1997 titulado:

UTILIDAD DE LA BIOPSIA DE MUCOSA OLFATORIA EN EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

*Jesús Enrique González****, Haroutian Adjounian******

Donde dice:

**** Internista Departamento de Medicina Interna. Hospital
Domingo Luciani - (Tutor).
***** Instituto de Anatomía Patológica. UCV.
Proyecto financiado en parte por la Fundación Polar.

Debe decir:

**** Instituto de Anatomía Patológica. UCV.
Proyecto financiado en parte por la Fundación Polar.
***** Internista Departamento de Medicina Interna. Hospital
Domingo Luciani - (Tutor).