RECOMENDACIONES DE LA REUNION DE CONSENSO SOBRE TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y CANCER MAMARIO Y DE ENDOMETRIO

*Ramón Castro Alvarez**

Atendiendo gentil invitación del Dr. Gerardo Hernández y bajo la motivación de obtener los mejores logros en la atención de nuestros pacientes, las sociedades de Mastología, Obstetricia y Ginecología, Oncología, Menopausia y Osteoporosis, Medicina Interna y Endocrinología, sostuvimos un interesante intercambio en varias reuniones para lograr un consenso sobre terapia de reemplazo y cáncer mamario y de endometrio que señalamos a continuación:

Realizar ***historia clínica completa,*** *resaltando:*

Factores de Riesgo para:

a) Carcinoma de mama: antecedentes familiares de carcinoma de mama en madre, hermana e hijas.

b) Carcinoma de endometrio: Obesidad, Hipertensión y Diabetes.

c) Antecedentes ginecoobstétricos, destacando edad de la menarquía, edad del primer parto, lactancia y edad de la menopausia.

d) Biopsias mamarias previas con atipias.

e) La presencia de sangrado postmenopausico y los resultados de los estudios realizados.

Examen físico integral, *el cual debe incluir:*

a) Examen de las mamas.

b) Examen ginecológico.

c) Citología para Papanicolau.

d) Colposcopia cuando sea posible.

Exámenes Complementarios:

a) ***Mamografía de base,*** *previo al inicio de la terapia de reemplazo hormonal. Esta debe incluir: Visualización del músculo pectoral, surco submamario y axila. La misma debe ser evaluada por radiólogo de experiencia en mamografía.*

b) ***Eco pélvico transvaginal,*** *cuando los antecedentes de la paciente así lo indiquen.*

Al indicarse la terapia hormonal de reemplazo, *si la paciente tiene útero, debe agregarse el progestágeno continuo o cíclico por 12 días. Si por alguna indicación la paciente toma estrógenos solos, continuos, debe indicarse el progestágeno cada tres o cuatro meses por 12 días; también se puede dar terapia de estrógeno y progestágeno en forma continua para tratar de atrofiar el endometrio.*

* Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Aquellas mujeres histerectomizadas, recibirán terapia estrogénica sola, salvo aquellos casos con antecedentes de endometriosis y cáncer de endometrio ya tratado (estadio IA G1-2), a los cuales debe agregársele el progestágeno.

Seguimiento:

a) Autoexamen mamario mensual.

b) Examen clínico mamario dos veces al año.

c) Mamografía anual, comparándola con todos los estudios anteriores.

d) Examen ginecológico anual, con citología y colposcopia cuando esta sea posible.

Aquellas pacientes que recibieron terapia hormonal de reemplazo y presenten sangrados no esperados, se les debe practicar ultrasonido pélvico transvaginal. Si la línea endometrial es mayor de 6 mm., debe practicarse biopsia de endometrio y proceder según el resultado.

SOCIEDADES ASISTENTES

1. *SOCIEDAD VENEZOLANA DE MASTOLOGIA.*
2. *SOCIEDAD VENEZOLANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA.*
3. *SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGIA.*
4. *SOCIEDAD DE MENOPAUSIA Y OSTEOPOROSIS.*
5. *SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA.*
6. *SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA.*

PAUTAS DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE CARDIOLOGIA PARA REPERFUSION MIOCARDICA CON AGENTES TROMBOLITICOS

Sociedad Venezolana de Cardiología, Comité de Reperfusión

Julio Acosta, Juan Colan*, Gabriel D'Ampaire, Raúl Espinoza*, Luis López Gómez*, Jesús Isea*, Juan Marques*, Iván Mendoza*, Eduardo Morales*, Mauricio Rondón*, Salvador Waich*.*

INTRODUCCION

Desde la descripción inicial del infarto agudo del miocardio por Herrick[1] en 1912 se han producido grandes cambios no solamente en nuestros conocimientos fisiopatológicos sino también en el manejo terapéutico. En 1910 dos médicos rusos Obrastzow y Straschesko[2] describieron el proceso de trombosis coronaria, señalando que el mismo pudiese o no originar síntomas, sin embargo esta idea fue rechazada, siendo necesario esperar hasta la década de los 70, cuando definitivamente se establece la importancia del proceso trombótico en el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria.

La probabilidad de reperfusión miocárdica con agentes trombolíticos (estreptoquinasa) fue sugerida desde 1958 por Fletcher y colaboradores[3]. Sin embargo su uso no fue aceptado en su momento por la creencia de que el proceso de trombosis no era importante en la mayoría de los casos de infarto.

Aun cuando la reducción de la mortalidad por infarto agudo del miocardio ha sido una de las grandes metas de la cardiología, desde 1962 cuando con el inicio de las unidades de cuidados coronarios se logra una importante reducción de la mortalidad hospitalaria por infarto agudo del miocardio de un 35% a un 17%,[4] no se había logrado mejorar la mortalidad intrahospitalaria hasta la década de los 80 cuando con el uso de la terapia trombolítica la mortalidad intrahospitalaria se redujo a un 5–10%, con una sobrevida de los 3 años de 77% en el grupo que recibe trombolisis vs 56% en los casos sin tratamiento.[5] El estudio Canadiense de Ontario[6] demuestra que existe una relación directa entre un aumento en el uso de la terapia lítica y una disminución en la mortalidad intra hospitalaria: la mortalidad hospitalaria en 1980 cuando no se usaba terapia trombolítica fue de 17%, mientras que en 1992 con un 43% de uso de terapia lítica se redujo a un 9%. En Estados Unidos los datos obtenidos por el registro de infarto muestran que la terapia trombolítica fue usada en el 36,2% de los casos de infarto en 1993[7] comparado con un 68% en el Reino Unido.[8] Los datos del registro nacional de infarto en Venezuela revelan que el 60% de los pacientes ingresan a un centro hospitalario en las primeras 6 horas de los síntomas, sin embargo solamente el 26,6% recibe terapia trombolítica. En base a estos datos es clara la necesidad del uso de la terapia trombolítica en el manejo del IAM, pero existen muchas causas que lo limitan como son: desconocimiento por parte del médico, llegada tardía del paciente y falta de recursos a nivel hospitalario.

Es evidente la necesidad de divulgación de normas que faciliten la utilización de la terapia trombolítica para de esa manera lograr un mayor uso de la misma, lo cual llevará a una reducción de la mortalidad por infarto agudo del miocardio.

BASES RACIONALES DE LA TERAPIA LITICA

Los estudios angiográficos realizados en las primeras horas del infarto transmural revelan la presencia de trombo oclusivo intracoronario en aproximadamente un 90% de los casos de infarto agudo transmural.[9, 10] El 75% de los trombos se forman sobre lesiones ateroscle-

* Hospital Universitario de Caracas, Hospital Vargas de Caracas, Hospital Domingo Luciani, Hospital Miguel Pérez Carreño, Hospital Militar Carlos Arvelo, Laboratorio de Cardiología Experimental UCV, Departamento de Enfermedades Cardiovasculares del MSAS.

róticas que obstruyen menos del 75% de la luz arterial.[11] lo cual evidencia que el principal problema en el accidente coronario agudo es la trombosis y no la obstrucción crónica. Las características de la placa que la hacen más susceptible de ruptura y posterior formación de trombo son:[12] 1) El tamaño del centro ateromatoso: mientras mayor sea, mayor riesgo de ruptura. 2) La presencia de cubierta delgada fibrosa. 3) Aumento de la actividad local de macrófagos. Una vez que se rompe la placa, existen factores locales y sistémicos que favorecen la formación del trombo:[13] Factores locales: 1) Grado de daño de la placa; 2) cambios en la geometría; 3) superficie de trombo residual. Factores sistémicos: 1) Niveles de epinefrina; 2) Niveles de colesterol; 3) Niveles de Lp(a); 4) Niveles elevados de PAI (inhibidor de 1 activador de plasminógeno), con niveles bajos de tPA (activador de plasminógeno tisular, 5) Niveles elevados de fibrinógeno y factor VII.

La importancia de una reperfusión coronaria aún parcial queda demostrada por el hecho de que luego de una obstrucción completa, un 20% de aumento del diámetro coronario implicaría un flujo de 80% del normal, mientras que un 40% de mejoría del diámetro implicaría 100% de flujo.[14] Los estudios han demostrado que los pacientes con arteria permeables post-infarto tienen una mejor sobrevida que aquellos con arterias ocluidas (mortalidad al año de 2,5% en pacientes con arteria permeable versus 15% en los casos arteria cerrada).[15] Los estudios angiográficos realizados después de terapia trombolítica evidencian una tasa de permeabilidad a las 24 horas similar con los diferentes agentes trombolíticos (estreptoquinasa, tPA, urokinasa) que oscila entre un 70 y 85%.[16]

El meta-análisis de más de 50.000 pacientes tratados con terapia fibrinolítica evidencia una reducción de mortalidad de un 23%.[17] Esta reducción de mortalidad se relaciona con una mayor estabilidad eléctrica y preservación de la función miocárdica. Posterior a la obstrucción el proceso de necrosis se inicia a los 15 minutos, siendo el porcentaje de tejido salvado luego de 6 horas menor del 20%.[18] En estos momentos no tenemos datos convincentes de que el fenómeno de reperfusión genere deterioro miocárdico como lo pudieron sugerir las primeras evidencias experimentales. Los diferentes estudios muestran que cuando se logra la reperfusión completa (TIMI grado 3) los pacientes tienen menor mortalidad.[19] Es claro que a mayor porcentaje de tejido salvado mayor será la preservación de función contractil miocárdica, lo cual tendrá influencia en la sobrevida del paciente.[20, 21]

Una situación muy discutida ha sido el IM inferior. Cuando se utiliza terapia trombolítica en el IM inferior con alteración del ST en otras derivaciones, complicado con hipotensión, bloqueo A-V, infarto del VD se logra una disminución significativa de la mortalidad. Aún en el IM inferior no complicado la reducción de mortalidad es de un 15,4% comparado con el grupo control.[21]

AGENTES TROMBOLITICOS [22]

- Estreptoquinasa

La STK es una proteína producida por los estreptococos beta-hemolíticos. No posee actividad enzimática intrínseca, pero forma un complejo 1:1 con el plasminógeno, exponiendo el sitio activo del plasminógeno que permite la conversión de plasminógeno en plasmina libre y con ello la disolución del trombo. Por ser una enzima obtenida a partir del estreptococo tiene capacidad antigénica, sin embargo los niveles de anticuerpos difieren en gran medida entre los pacientes, pero es probable que este factor tenga poca importancia clínica para la primera aplicación del medicamento. Luego de un primer tratamiento los anticuerpos disminuyen a las 6 semanas, existiendo la posibilidad de un nuevo uso de STK luego de 8 semanas de la primera dosis.

Dosis: 1.5 millones de Unidades por vía intravenosa a pasar en 30 a 60 minutos.

- tPA

Es una activador deficiente del plasminógeno en ausencia de fibrina. Se fija a la fibrina y activa el plasminógeno fijado varias veces más rápido que cuando se encuentra en la circulación. En general los diferentes estudios no demuestran ventaja significativa sobre la estreptoquinasa, salvo el estudio GUSTO,[16] donde el régimen "acelerado" ha demostrado cierto beneficio en especial cuando se administra en pacientes < 50 años o en las primeras 4 horas del IM inferior.[23] Esta ventaja deberá valorarse por un mayor riesgo de ACV hemorrágico descrito en los diferentes estudios, aparte de su excesivo costo.[23]

Dosis: 15 mg en bolo, 0,75 mg/kg. (máximo 50 mg) en 30 minutos y 0,5 mg/kg. (máximo 35 mg) en una hora la dosis total no debe exceder 100 mg.

- Urokinasa

Contraria a STK no necesita formar el complejo activado para producir su acción, lo cual le da mayor rapidez de acción. No es antigénica. Ha demostrado superioridad sobre la STK cuando se utiliza intracoronaria.

Dosis: 1.5 millones de Unidades I.V. en bolo, seguido de 1,5 millones de unidades en 90 min.

- APSAC (Anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator complex)

Es un complejo equimolar lisina-plasminógeno y estreptoquinasa con la finalidad teórica de acción fibrinolítica más estable. Tiene poder antigénico por la presencia de la estreptoquinasa. No ha demostrado ventajas significativas sobre los otros agentes (falla 20%, reoclusión angiográfica 15%, re-infarto 2-4%).

Dosis: 30 unidades IV en 5 minutos.

CAUSAS DE FALLA DE TERAPIA TROMBOLITICA [24]

- Exposición de factores pro-coagulantes como el factor Von Willebrand y el factor tisular a nivel de la pared arterial.
- Niveles elevados de trombina.
- Disminución en la liberación de prostaglandinas y proteoglicanos similares a heparina causado por un endotelio disfuncionante.
- Presencia de grandes trombos residuales.

INFLUENCIA DEL FACTOR TIEMPO EN LA TERAPIA TROMBOLITICA

Existe una clara relación inversa entre el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la terapia trombolítica. Cuando se inicia en la primera hora la reducción de mortalidad alcanza el 30%, de 2 a 3 horas el 25% y de 4 a 6 horas el 18%.[25] En el megaanalisis del grupo FTT[25] se evidencia que cuando se administra la terapia fibrinolítica de 7 a 12 después del inicio de los síntomas se alcanza una reducción de mortalidad de un 14% ($p < 0.005$), siendo no significativo el efecto luego de 12 horas de iniciados los síntomas. Por cada hora de atraso en el inicio de la terapia trombolítica se produce una perdida de beneficio de 1.6 +/- 0.6 por cada 1.000 pacientes tratados.[25]

TRATAMIENTO FIBRINOLITICO EN LA FASE DE ATENCION PRE-HOSPITALARIA

Dos estudios recientes multicéntricos (EMIP,[26] MITI[27]) han comparado la trombolisis iniciada en la etapa prehospitalaria de atención con la iniciada en el hospital, demostrando que se puede ganar al menos una hora en la administración de la terapia lítica sin que ocurran complicaciones graves. Considerando que en este momento, en nuestro medio, por lo general no existen las condiciones necesarias para su administración, se debe limitar el uso de terapia trombolítica pre-hospitalaria a la existencia de protocolos bien establecidos de acuerdo común entre el servicio de atención extrahospitalario y el centro receptor.

EDAD Y TERAPIA TROMBOLITICA

La terapia trombolítica no tiene limitación basada en la edad del paciente. Los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de muerte por infarto, por lo cual tienen una tendencia a mayor reducción proporcional de mortalidad. Con el uso de trombolíticos se alcanza una reducción de 20 muertes por cada 1.000 pacientes tratados lo cual supera el riesgo de hemorragia cerebral de 1–2 por cada 1.000.[28] Por otra parte la revascularización tendría similares ventajas a mediano plazo que en pacientes de menor edad.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

INDICACIONES GENERALES

La terapia trombolítica debe ser considerada en todo paciente con signos clínicos y electrocardiográficos de IAM tipo Q (trasmural), que no presente contraindicaciones. Las indicaciones generales son:

* Pacientes de cualquier edad.
* Elevación del ST en dos o más derivaciones ECG que no cede con nitroglicerina.
* Presencia de bloqueo de rama izquierda de aparición reciente acompañado de síntomas.
* Duración del dolor mayor de 30 minutos.

* Hasta las 6 horas de evolución del dolor la indicación es absoluta.

* Existen datos que sugieren la indicación hasta las 12 horas de evolución del dolor.[25, 29, 30]

* Después de 12 horas no existe beneficio con la terapia trombolítica.

El uso de estos criterios de indicación conocidos como indicaciones expandidas de la terapia lítica ha logrado mejorar la mortalidad total del IAM.[31]

PACIENTES QUE NO TIENEN INDICACION ACTUAL DE TROMBOLISIS

* Infarto no Q (subendocardico).

* Angina Inestable.

* Infarto tipo Q (transmural) con más de 12 horas de evolución.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS:

* Hemorragia activa.

* Disección aortica.

* Antecedente de accidente vascular cerebral agudo hemorrágico.

* AVC embólico o isquémico de menos de 6 meses de evolución.

* Cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 3 meses.

* Traumatismo craneoencefálico.

* Pancreatitis aguda.

* HTA arterial mayor de 200/120, no controlada con tratamiento.

* Punción reciente de un vaso arterial no compresible.

* Antecedente de retinopatía diabética.

* Embarazo o primera semana post-parto.

PRECAUCION EN:

* Accidente vascular cerebral no hemorrágico de más de 6 meses de evolución.

* Maniobras de resucitación cardiopulmonar de más de 15 minutos.

* Insuficiencia renal o hepática grave.

* Ulcus gástrico, gastritis activa.

* Endocarditis infecciosa.

* Antecedente de TBC pulmonar cavitaria activa.

La edad no es contraindicación para el uso de trombolíticos.

FORMA DE ADMINISTRACION Y MEDICACION CONCOMITANTE PREVIA A TROMBOLISIS

ADMINISTRACION

Administrar por vía periférica.

Estroptoquinasa: 1.5 millones de unidades I.V. en 60 minutos.

APSAC: 30 unidades I.V. en 5 minutos.

tPA: 15 mgr en bolus, 0,75 mgr/kg (máximo 50 mgr) en 30 minutos y o,5 mg/kg (máximo 35 mgr) en una hora máximo 100 mg.

Urokinasa: 1.5 millones unidades en bolus, seguido de 1.5 millones de unidades en 90 minutos.

No se justifica el uso de esteroides y antihistamínicos como medicación previa a trombolisis.

MEDICACION POST TROMBOLISIS

- ASA

Usar siempre que no exista contraindicación.

INICIO: Antes de trombolisis.

DOSIS: 100 mgr/día. Antes de la trombolisis masticar la tableta, luego administrar por vía oral.

DURACION: La terapia con aspirina es parte de la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica por lo cual deberá administrarse en forma crónica.

- HEPARINA

Siempre post-tPA

Después del uso de STK o APSAC no estaría indicada como complemento de la terapia trombolítica.

INICIO: Inmediato.

FORMA DE ADMINISTRACION: Subcutánea (inicio de acción 24 a 36 h como anticoagulante, 2 horas como antitrombótico), IV bolus, IV infusión continua. No existen trabajos concluyentes para diferentes formas IV.

DURACION: 48 horas.

OBJETIVO: PTT: 2–2–5.

- HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

No existen trabajos concluyentes sobre ventajas de esta medicación.

- WARFARINA

En pacientes con indicación de anticoagulación para prevención secundaria post-infarto, no por uso de agentes trombolíticos.

INICIO: Al mismo tiempo de heparina.

DURACION: 8 semanas.

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO: PT razón 2–2–5.

- HIRUDINA

La hirudina ha demostrado ventaja sobre la heparina en los estudios TIMI5 y TIMI6, sin embargo el TIMI 9A arrojo dudas sobre la dosis ideal, por lo cual actualmente se desarrolla el estudio TIMI 9B el cual deberá aclarar si se justifica o no el uso de hirudina como terapia coadyuvante de la terapia lítica en el infarto agudo.[32]

CONTROLES PRE Y POST TROMBOLISIS

* Monitoreo de ritmo cardíaco continuo por 48 horas.
* EKG pre y post-trombolisis, a las 6 horas post-trombolisis, luego diario.
* Pre-trombolisis: Hb, Htto, CPK, CKMb, PT, PTT, Electrolitos, Glicemia, creatinina.
* Inmediato post-trombolisis: no pedir laboratorio.
* A las 6 horas: CPK, CKMb.
* A las 18 horas: CPK, CKMb.
* A las 24 y 48 horas PT, PTT.
* Si se administra heparina, control de PTT a las 6 horas y seguimiento de acuerdo a los niveles de coagulación.

CRITERIOS DE REPERFUSION:

La presencia de por lo menos un criterio de reperfusión tiene un valor predictivo positivo de 77 a 89%, con dos criterios el valor predictivo positivo es de 84 a 90%, con tres criterios 96 a 100% y cuatro criterios tienen un valor predictivo positivo de 100%.[33]

Los criterios de reperfusión son:

1. Alivio o desaparición de los síntomas: Su sensibilidad para reperfusión varía de 66 a un 84% con una especificidad de 29 a 96%. Su valor predictivo positivo es de 80 a 98% con un valor predictivo negativo de 40 a 47%.[34]
2. Reducción del supradesnivel del segmento ST: El criterio más utilizado es la reducción del 20% o más de la suma del supradesnivel del ST medido 3 horas después del inicio de la infusión del trombolítico.[35] La sensibilidad para reperfusión coronaria ha variado entre un 52 a un 88% con una especificidad de 76 a 95% con un valor predictivo positivo de 85 a 97% y un valor predictivo negativo entre 36 y 80%.[36]
3. Pico precoz de enzimas cardíacas CPK, CkMb: nivel mayor a las 6 horas post-trombolisis comparado con las 18 horas. La sensibilidad varía entre 78 y 88% con una especificidad de 38 a 95%, un valor predictivo positivo de 54 a 98% y un valor predictivo negativo de 50 a 79%.[36,37]
4. Arritmias de reperfusión: Son consideradas arritmias de reperfusión: 1. Ritmo idioventricular acelerado (ritmo ventricular con frecuencia entre 60 y 100 por

minuto con intervalo RR regular, que se inicia con un enlentecimiento del ritmo sinusal y un acoplamiento largo y que termina con una captura del ritmo sinusal.[38, 39] 2. Bradicardia sinusal con frecuencia menor de 55 por minuto 3. Desaparición súbita de bloqueos AV o bloqueos de rama luego de la administración de trombolíticos. La sensibilidad de la arritmia de reperfusión es de 63 a 65% con una especificidad de 89 a 100%, valor predictivo positivo de 97 a 100% y valor predictivo negativo de 40 a 42%.[36, 40]

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES [41]

Hipotensión.

Inmunológicas (alérgicas).

Hemorrágicas.

Ruptura miocárdica.

Tromboembolismo.

Arritmias.

HIPOTENSION

* Causas: relacionada con el infarto; relacionada a trombolisis: vasodilatación, anafilaxis, hemorragia.

* La TA sistólica desciende por lo general hasta 35 mmHg durante la administración de STK.

* Manejo: Establecer la causa:

1. Vasodilatación relacionada con la administración del trombolítico:

   a) Reducción de velocidad de infusión del trombolítico.

   b) Posición de Trendelenburg.

   c) Administración de soluciones, preferiblemente cristaloides.

   d) Vasopresores en caso de no responder a las medidas anteriores.

2. Anafilaxis

   a) Suspender la terapia trombolítica.

   b) Vigilar vía aérea.

   c) Administración de soluciones, preferiblemente cristaloides.

   d) En caso de shock anafilactico: adrenalina subcutánea 0.1–0.5 cc de solución al 1:1.000.

3. Hemorragia sistémica mayor.

   a) Revisar vías periféricas vasculares.

   b) Aplicar compresión manual.

   c) Descontinuar trombolisis y heparina.

   d) 2 líneas venosas periféricas o línea central.

   e) Pedir: Hematología completa incluyendo plaquetas, grupo sanguíneo y RH.

   f) Administración de cristaloides y concentrado globular.

   g) Si persiste sangramiento: Crioprecipitado 10 unidades.

   h) Posterior a crioprecipitado chequear fibrinógeno, si el paciente continua sangrando y el fibrinógeno es menor de 100 mgr% administrar crioprecipitado 10 unidades.

   i) Si persiste el sangramiento: Plasma fresco congelado 2 unidades y pedir tiempo de sangría, si es > 9 minutos 10 unidades de plaquetas, si es < 9 drogas antifibrinolíticas.

REACCIONES ALERGICAS

* Dos tipos: anafilaxis, inmunidad retardada.

* Incidencia de anafilaxis < 0,2%.

* Diagnóstico de anafilaxis: hipotensión brusca y severa al inicio de la infusión acompañada de dificultad respiratoria y sibilantes con o sin signos de shock.

* Manejo de la anafilaxis:

a) Suspender la terapia trombolítica.

b) Vigilar vía aérea.

c) Administración de soluciones, preferiblemente cristaloides.

d) En caso de shock anafilactico: adrenalina subcutánea 0,1–0,5 cc de solución al 1: 1.000.

HEMORRAGICOS

* Las complicaciones hemorrágicas graves ocurren en el 5% de los casos.

* Ocurren generalmente entre 20 minutos y 2 horas después del inicio de la infusión.

* Dos tipos: intracraneal y sistémica.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

* Incidencia 0,2–1% de pacientes con trombolisis comparado con 1–3% en pacientes con tratamiento conservador.

* Aun cuando existen ciertos factores predisponentes como edad, HTA, niveles elevados de plasminógeno, un 41% de los casos con hemorragia intracraneal no presentan ningún factor predisponente.[42]

* Manejo:

– Sospecharlo ante desorientación temporoespacial no asociada a hipotensión.

– Suspender trombolítico.

– Pruebas de coagulación.

– Preparar terapia de reemplazo sanguineo.

– Evaluación por neurología.

– Diagnóstico por resonancia magnética o tomografía axial computarizada de cráneo.

– Una vez confirmado el diagnóstico: Evaluación por neurocirugía para decidir entre manejo quirúrgico o manejo médico.

HEMORRAGIA SISTEMICA

• Clasificación:

Mayor = implica reposición de sangre / incidencia 0,3% con STK, 0,5% con tPA.

Menor = no amerita reposición de sangre / incidencia 3,7% con STK, 6,3% con tPA.

• Diagnóstico: Compromiso hemodinámico (PAS < 90 mmHg) con o sin signos de shock acompañado de Hb < 10 con HTTO < 33 sangramiento externo visible, pudiendo existir sangramiento oculto (víscera hueca o cavidades).

* Manejo de hemorragia sistémica mayor.

– Revisar vías periféricas vasculares.

– Aplicar compresión manual.

– Descontinuar trombolisis y heparina.

– 2 líneas venosas periféricas o línea central.

– Pedir: Hematología completa incluyendo plaquetas, grupo sanguíneo y RH.

– Administración de cristaloides y concentrado globular.

– Si persiste sangramiento: Crioprecipitado 10 unidades.

– Posterior a crioprecipitado chequear fibrinógeno, si el paciente continua sangrando y el fibrinógeno es menor de 100 mgr% administrar crioprecipitado 10 unidades.

– Si persiste el sangramiento: Plasma fresco congelado 2 unidades y pedir tiempo de sangría, si es > 9 minutos 10 unidades de plaquetas, si en < 9 drogas antibrinolítica.

RUPTURA CARDIACA

* No hay terapia preventiva.

* El riesgo es mayor mientras más tardía sea la trombolisis, pacientes de edad avanzada, hiper-

tensos, sexo femenino.[43] Si se administra trombolítico luego de 12 horas de inicio de síntomas el riesgo de ruptura cardíaca es de 3,21 comparado con 0,4 si se administra en las primeras 6 horas.[43, 44]

* Es mortal en casi el 100% de los casos.
* Una vez diagnosticado su manejo es quirúrgico.

OTRAS COMPLICACIONES

* Accidente vascular cerebral isquémico:

– Sospecharlo ante todo paciente con desorientación temporo espacial aún sin signos de focalización neurológica.

– Manejo:

Suspender trombolítico.

Pruebas de coagulación.

Preparar terapia de reemplazo.

Evaluación neurológica.

Diagnóstico por Resonancia magnética nuclear o TAC.

Una vez confirmado el diagnóstico de ACV isquémico: Heparina IV, antiagregantes plaquetarios VO.

* Tromboembolismo sistémico o pulmonar.
* Reacción alérgicas tardías.

CONCLUSIONES:

1. El tratamiento fibrinolítico junto con el tratamiento antitrombótico constituye el más eficaz medio del que disponemos en la actualidad para reducir la mortalidad en la fase aguda del infarto del miocardio.

2. A pesar de la amplia evidencia en favor de su uso, menos del 50% de los pacientes con indicación reciben terapia trombolítica.

3. Si se desea reducir la elevada tasa de mortalidad secundaria al infarto del miocardio es necesario extender el uso de terapia trombolítica en todos los casos en que se encuentre indicada.

REFERENCIAS

1. Herrick J. B.: Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries JAMA 1912, 59: 2015.
2. Obrstzow W. P. Straschesko N. D.: Zur Kenntnis der Thrombose der Koronarterien des Herzens. Z. Klin. Med. 1910; 71: 116.
3. Fletcher A.P, Alkjaersig N, Smyrniotis F. E. et al: The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with masive and prolonged streptokinase therapy. Trans. Assoc. Am. Physicians 1958, 71: 287.
4. Killip T.: CCU: Current policies and results in Julian D. G., Oliver M. F. (Eds): Acute Myocardial Infarction. Edinburgh. E & S Livingtone 1968, p. 23.
5. Stevenson R, Ranjadayalan K, Wilkinson P. et al: Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. Br. Med. J. 1993, 307: 349-53.
6. Le Feuvre C, Connoly S, Cairns J. et al: Comparasion of one year mortality of acute myocardial infarction between 1980, 1987 and 1992 in a geographically-defined stable population. Circulation 1994, 90: abst 3252.
7. Rogers W, Costas T, Nisha C. et al: Trend in the management of Acute Myocardial Infarction 1990–1993 Circulation 1994; 90; abst 1736.
8. Collins R, Julian D.: British Foundation Surveys of United Kingdom treatment policies for acute myocardial infarction Br. Heart J. 1991; 66: 250-255.
9. De Wood M. A, Spores J, Notske R. et al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction N. Eng. J. Med. 1980; 303: 897.
10. Timmis G. C, Gangadharan V, Hauser A. M. et al: Intracoronary strptokinase in clinical practice. A. M. Heart J. 1982; 101: 4.
11. Fuster V, Badimon J. J, Chesebro J. H.: The pathogenesis of coronary artery disease and acute coornary syndromes. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 252-260, 310-318.
12. Falk E. Plaque Constituents and rupture readines: Myocardial Reperfusion Concepts and Controversies. The Cleveland Clinic Foundation 1994, Pág. 13-17.
13. Badimon L, Badimon J. J, Fuster V.: Pathogenesis of thrombosis. Thrombosis in Cardiovascular Disorders. WB. Saunder Company 1992, 17-39.
14. Gould K. L. Quantification of coronary artrey stenosis in vivo Circ. Res. 1985; 57: 341-353.
15. Tiefenbrunn A. clinical Benefits of Thrombolytic Therapy in acute myocardial infarction Am. J. Cardiol. 1992; 69: 3A-11A.
16. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction N. Engl. J. Med. 1993, 329: 673-682.
17. Yusuf S, Sleigth D, Held P, McMahon S.: Routine medical management of acute myocardial infarction. Circulation 1990; 82: Supl. II: II-117-134.

18. Jennings R. B, Sommers H. M, Smyth G. A. et al: Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. Arch. Pathol. 1960, 70: 68-78.

19. Kleiman N, White H, Ohman M.: Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. Circulation 1994; 90: 2.658-65.

20. The GUSTO Angiographic Investigators. The Effects of tissúe plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 1.615-24.

21. Murphy J, Nilesh L, Kahn M. et al: Inferior wall myocardial infarction and thrombolytic therapy. JACC; A; 207-A.

22. Verstraete M, Collen D. :Thrombolitic agents. Thrombosis in cardiovascular disorders. WB. Saunders Company 1992; 175-190.

23. Hennekens Ch. Thrombolytic Therapy: Pre and post GISSI-2, ISSIS-3 and GUSTO-1 Clin. Cardiol. 1994; 17: 115-117.

24. Sobel B. Thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction. Thrombosis in Cardiovascular Disorders. WB. Saunders Company 1992. 289-326.

25. Fibrinolytic Therapy trialist (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1.000 patients.

26. The European Myocardial Infarction Proyect Group. (EMIP) prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1993, 329: 383-389.

27. Weaver W. D, Cerqueira M, Halltrom A. P. et al: Prehopsital initiated thrombolityc therapy (MITI). JAMA 1993; 270: 1.211-1.216.

28. Sleight P.: Is there an age limit for thrombolytic therapy? Am. J. Cardiol. 1993; 72: 30g-33g.

29. ISSIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2: 349-360.

30. LATE Study Group. Late assesment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. Lancet (1993; 342: 759-66).

31. Yamaguchi H, Atsuchi Y, Arima S.: Effect of direct angioplasty on coronary flow reserve in acute myocardial infarction JACC 1995; A: 207A.

32. Antman E. M, TIMI9A Investigators.: Hirudin in acute myocardial infarction: safety report from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9A Trial. Circulation 1994; 90: 1.624-1.630.

33. Nicolau J. C, Lorga A. M, Garzon S. A. C. et al: Clinical and laboratory sings of reperfusion: are they reliable? Int. J. Cardiol. 1989; 25: 313-20.

34. Califf R. M, O'Neil W, Stak R. S. et al: Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status intraveous thrombolysis. Ann. Int. Med. 1988; 108: 658-62.

35. Clemmensen P, Ohman M, Sevilla D. C. et al: Changes in standard electrocardiographic ST segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1990; 66: 1.407-11.

36. Hohnloser S. H, Zabel M, Kasper W. et al: Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. J. Am. Coll. Cardiol. 1991; 18: 44-49.

37. Gore J. M, Roberts R, Ball S. P. et al: Peak creative kinase as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1987, 59: 123, 4-8.

38. Sclarovsky S, Strasberg B, Mortonovich G. et al: Ventricular rhytms with intermediate rates in acute myocardial infarction. Chest. 1978; 74: 180-2.

39. Gorgels A. P. M, Vos M. A, Letsch I. S. et al: Usefulness of the accelerated idioventricular rhytm as a amarker for myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction Am. J. Cardiol. 1988; 61: 231-5.

40. Goldberg S, Greenspon A. J. Urban P. L. et al: Reperfusion arrhytmia: a marker of restoration of anterograde flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. Am. Heart. J. 1983; 105: 26-32.

41. Califf R. et al: Clinical risk of thrombolytic therapy. Am. J. Cardiol. 1992; 69: 12A-20A.

42. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V.: Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 1986, 17: 10.787-83.

43. Honan M. B, Harrel F. E, Reimer K. A. et al: Cardiac Rupture, Mortality and the timing of thrombolityc therapy: A meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 1990; 16: 359-67.

44. Becker R, Charlesworth A, Wilcox R. et al: Cardiac Rupture associated with thrombolytic therapy: Impact of time in the late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study. JACC 1995; 25: 1.063-8.

DE LOS INTERNISTAS

*Miguel Ron Pedrique.**

Debido en parte a su nombre, en el concepto preciso de la especialidad de Internista, ha existido desde su origen mucha incomprensión, aún entre los médicos, habiendo muchos clínicos que la ejercían sin saberlo al lado de otros que no, aunque se titulaban de tal, por lo que Keefer decía que era más fácil distinguir al Internista por lo que hacía que por el título que ostentaba. A este (misunderstanding) conceptual atribuyo el que para la fundación de la Sociedad concurriera una cantidad de clínicos y especialistas que no eran Internistas y que a pesar de ser gente buena y respetable pecaron de intrusos por no saber con certeza que era eso de ser Internista, como pasó con el maestro Ruiz Rodríguez, mi estimado profesor de clínica, al aceptar ser su primer presidente secundado por mi querido amigo J. R. Zerpa Morales, reconocido gastroenterólogo. En el artículo publicado recientemente en Medicina Interna por los distinguidos colegas Montes de Oca, Kaswan, Leamus y Armas titulado "Historia documentado de la S.V.M.I." del cual he tomado varias referencias, se demuestra que la sociedad gracias al esfuerzo continuado de sus directivas ha purgado con el tiempo este pecado original, depurando su composición e imponiendo en sus estatutos que para ser Internista es necesario hacer un Postsgrado de tres años y recibir un diploma de la especialidad otorgado por una Universidad reconocida por la sociedad, aunque todavía tuvieron la cortesía de reconocer como fundadores a todos sus heterogéneos firmantes. En este artículo, muy bien documentado, sus autores a pesar de ser Internistas verdaderos, definen la especialidad con el nebuloso título de "perfil del Internista" en lugar de hacerlo con su retrato con pelos y señales y todas las características que los distinguen de las otras especialidades. Pero en donde aprecio el mayor error conceptual es en el programa de postgrado para la formación de los Internistas, al cual no quiero criticar en detalle para no pecar de prolijo y fastidioso, por lo que prefiero que se compare como, en mi opinión y siguiéndome por mi propia experiencia se debe formar un buen Internista. Partamos de un principio fundamental como es que el Internista tiene que ser un buen clínico porque la Medicina Interna es una evolución superada de la Clínica Médica por el avance actual de la ciencia y sin dejarse mistificar por ella, porque sus fines difieren y el de la medicina que practicamos siempre ha sido la salud del hombre sano o enfermo, sea o no por medios científicos. Por lo tanto cuando el estudiante de medicina se gradúa y no ama a la clínica ni la ha aprendido, no debe ilusionarse haciendo el postgrado de Medicina Interna que sólo sirve para perfeccionarla.

Cuando en 1885, el alemán Frerichs, fundador de la Medicina Interna dijo que era necesario mantener y cultivar la unidad del organismo humano que la ciencia dividiría cada vez en más especialidades, nació la necesidad de la medicina holística que considera a todas las partes del hombre compenetradas en un todo interconectado y con una influencia poderosa y compleja de la psiquis sobre lo somático. El profesor Hamburguer dice con razón que en la actualidad no hay médico que sepa toda la medicina, lo que es evidente, por lo que entonces todos somos especialistas pero también es verdad que el internista es el menos especialista de todos porque estudia la parte mayor y esencial del hombre y no por ambicioso sino porque es indivisible y necesaria para que el clínico comprenda al paciente como un todo y sin necesidad de las otras especialidades.

Aparte de este principio, que considero básico, el Internista cuando se gradúa de médico debe haber aprendido a aprender por su cuenta o sea a ser un autodidacta, para que no necesite recibir las clases teóricas del pregrado (como figura en el programa) y pueda corregir con

* Internista - Profesor Titular Facultad de Medicina UCV.

sus libros las fallas que tenga en su formación. También cuando se gradúa de médico el Internista debe saber además de Clínica, de Terapeútica y la interpretación de los exámenes de laboratorio, conocimientos que perfeccionará en el postgrado ejerciendo la práctica clínica bajo la dirección de un Internista avezado.

Todo lo que se aprenda en el postgrado debe ser complementario de lo que se sabe, lo que incluirá lo básico de la electrocardiografía, fondo de ojo, imagenología, hemograma y sedimento urinario nociones que perfeccionará con una práctica constante de la clínica bajo la dirección de los maestros Internistas y de esta manera completará el curso del diagnóstico de la enfermedad para comenzar a estudiar a fondo el diagnóstico de la personalidad y del psiquismo de la enfermedad en que el material de la clientela privada es más rico que el material del estudio hospitalario. Un consejo final para la formación del buen Internista, quienes son en la actualidad no técnicos médicos como tantos, si no médicos verdaderos, es saber que más allá del grado de médico, más allá del diploma de Internista y durante toda la vida hay que continuar estudiando porque el aprendizaje de la medicina es infinito.

Este esbozo de la formación del Internista no ha sido inventado por mí si no que lo he vivido porque creo sin pretensiones que fui uno de los primeros Internistas sin maestro y sin más méritos que el de mi edad y el de mis ocurrencias autodidactas. Me formé como clínico en el viejo Hospital Vargas que ha sido mi casa porque en el, he trabajado diariamente y más allá de mi jubilación, por más de 50 años. En aquellos tiempos y en las grandes ciudades ya existían una desmembración en tres especialidades de ese título multificulto que nos otorgaba la universidad de médico, cirujano y partero y nuestra orientación como médico, estimulado por la dificultad del diagnóstico de la patología interna y la influencia dominante de la escuela francesa y de sus grandes clínicos, a los que además de ser sus admiradores, queríamos íntimamente ser sus imitadores. Sin embargo los becarios que podían y fueron a estudiar en París nos desilusionaron, porque regresaban con ínfulas de profesores pero solo imitaban sus maneras porque su genio y saber eran intransmisibles, por lo que se contentaban con aprenderse de memoria un texto de clínicas muy bueno para la época del profesor Louis Ramónd. Entonces buscando otro camino, me convencí de que para aumentar ventajosamente nuestro campo semiológico y nuestra capacidad diagnóstica era necesario invadir el campo vecino de los especialistas añadiéndole los exámenes complementarios que eran más objetivos y precisos que estaban en manos de ellos, como era la electrocardiografía, el fondo de ojo, las radiografías y las radioscopias por lo que inicie una serie de pasantías voluntarias por los diversos servicios en forma irregular y desordenada que duraron desde dos meses el más corto y seis años el más largo que fue el Gastroenterología donde tuve el honor de ser el presidente de la sociedad por voluntad de mi jefe inmediato el doctor Valencia Parpacen y en el que trabajé con entusiasmo por lo interno de su patología y por estudiar el hígado del cual fui uno de los pioneros en su punción biopsia junto con el doctor Zerpa Morales y en especial el estudio del hígado bilharciano y del llamado síndrome Banty por ser durante años jefe del dispensario antibilharciano del S.A.S., pasantías en la que no incluyó el laboratorio clínico porque fue una estadía que todavía ejerzo por su comodidad y por ser una patología internísima.

Debo agregar que fue en mi ejercicio privado donde aprendí a conocer más profundamente el diagnóstico de la personalidad y del psiquismo de la enfermedad, del que ignoraba mucho porque en mi aprendizaje hospitalario solo era tomado en cuenta el diagnóstico de la enfermedad y en donde se eliminaba hasta el nombre del paciente que era, por ejemplo la neumonía de la cama 23. Entonces comprendí la importancia del psiquismo de la enfermedad que en algunos pacientes era el todo y consecuencialmente comprendí las parálisis histéricas descrita por el profesor Charcot, profundizadas por el genio y el ingenio de Freud y por la copiosa literatura de las enfermedades psicosomáticas que le siguieron y que se pusieron de moda y que en mi opinión serán cada vez más importantes porque estoy convencido de que el organismo del hombre no fue hecho, ni se adapta fácilmente, el agitado y cambiante mundo en que vivimos.

De mi formación desordenada de internista autodidacta, deduzco que el Internista es un profesional evolucionado y modernizado del antiguo clínico médico y destinado a desempeñar un gran papel en la medicina actual que el avance violento y disparejo de la técnica ha hecho irrazonable.

La división natural de la medicina en especialidades cada vez más numerosas y sub-especialidades impuestas por el dominio de sus técnicas, hacen que sus ejecutores no sean médicos verdaderos si no técnicos médicos encargados de realizar con destreza una parte limi-

tada y rutinaria del oficio para lo cual no necesitan estudiar tanto para ser médicos, ni del "Juramento de Hipócrates" para realizar un oficio técnico que les permite ganarse honestamente un buen dinero.

Además de esta ultra división de la amplia facultad de ser médico cirujano y partero la especialidad crea en la mente del paciente, el razonable concepto de que ellos son más competentes en su especialidad que el generalista, pero al mismo tiempo le crea la obligación de que esté acertado en el diagnóstico de saber cual es el órgano que tiene enfermo por que el que más se queja no siempre es el más enfermo o son varios los órganos afectados o es una enfermedad general con repercusión sobre uno o varios órganos o no tiene una localización precisa o no tiene localización pero el paciente se siente enfermo o no está enfermo del cuerpo si no del alma, pero en todos estos yerros del paciente en su diagnóstico el especialista no lo rechaza si no que le aplica rutinariamente una serie de exámenes sofisticados, que le cobra y le dice al final, si es honesto, que no le encuentra nada anormal en su especialidad o le ordena un tratamiento sintomático cualquiera. Este ejemplo que sucede frecuentemente es debido a que el paciente no ocurre inicialmente al Internista que puede solucionarle por su cuenta un porcentaje elevado de enfermedades por que tiene competencia para ello, porque puede ordenarle exámenes complementarios para precisar el diagnóstico o puede referir al paciente al especialista indicado. Este procedimiento no es solo el más razonable medicamento si no que es el más económico porque elimina las costosas exploraciones complementarias que ordenan muchos médicos modernos porque no saben clínica.

En todos los hospitales pueden instalarse en la actualidad en lugar de consultas externas individuales, centros organizados de recepción de consultantes, dirigidos por Internistas con su cohorte de clínicos de postgrado que se encargarían del examen de los pacientes para historiarlos, diagnosticarlos y tratarlos u hospitalizarlos o distribuirlos entre las especialidades, incluyendo la de Internista para los casos difíciles lo que aumentará la capacidad y la eficacia del servicio y servirá de solución al problema de la asistencia de la gente pobre hasta inclusive, por un convenio especial, del Seguro Social.

Aún en las clínicas privadas una organización similar le prestaría una asistencia médica eficaz y de precio razonable a un sector de la clase media que hoy se encuentra marginada de la atención privada debido a sus altos precios.

La aplicación general de estos sistemas crearía una demanda y valorización de la especialidad de Internista que hoy se encuentra afectada de una alta deserción por la fuga de sus estudiantes a otras especialidades más lucrativas o por la falta de empleo por los organismos oficiales cuando se gradúa porque absurdamente no tienen lugar para ellos en sus hospitales.

El reto de la Sociedad en la actualidad es colocar a la Medicina Interna en el eje de la rueda de la medicina actual como simboliza su logotipo y valorizar al médico Internista no por una protección sindical si no por sus méritos por que en mi opinión, la especialidad de Internista es la más difícil y sus médicos son los más indicados para prestar una asistencia eficaz, razonable y económica y ella sería la más útil e importante socialmente.

El Internista por su amplia capacidad diagnóstica y por su concepto holístico de que es necesario considerar al paciente como un todo que le permita diagnosticar y tratar las enfermedades del cuerpo y del alma es el representante actual más genuino de esa larga cadena de profesionales que a través de los siglos desde ESCULAPIO hasta el presente se han dedicado a la Medicina y al cuidado de la salud de sus semejantes que es el mayor tesoro, cualquiera que sea su condición económica, que posee el hombre.

INSULINA Y CRISIS HIPERTENSIVA

Juan J. Amaro Alcalá, Pedro E. García Flores*.*

RESUMEN:
Dado el conocimiento de la asociación entre insulinorresistencia, y en consecuencia, de la hiperinsulinemia, con la hipertensión arterial, se determinó el comportamiento de la insulina durante la crisis hipertensiva, en una población de 29 pacientes. Para ello se cuantificaron las concentraciones plasmáticas de insulina y glucosa, y se calculó el cociente insulina/glucosa, durante la crisis hipertensiva y en el período post crisis. Y se intentó establecer si las crisis hipertensivas se correlacionan con concentraciones de insulina elevadas, respecto a aquellas del período post crisis, y en cada caso, en relación a la concentración de glucosa.
Resultados: *En el 51,7% de los casos el nivel de insulina aumentó en el período postcrisis en forma significativa (p 0,003), con el paciente normotenso, en ayunas, el estrés que supone el episodio de crisis hipertensiva implica una disminución en los niveles de insulina debido a que su actividad anabólica no es requerida en estas circunstancias. En el 48,28% de los pacientes los niveles de insulina descendieron de modo significativo (p 0,009), en el paciente asintomático, normotenso y en ayunas; en este grupo de pacientes en el momento de la crisis hipertensiva la insulina parece escaparse del efecto contrarregulador, para así jugar un papel determinante en el tono de la musculatura vascular. No hubo alteración significativa en el índice insulina/glucosa, se encontraron niveles adecuados de insulina en relación a la concentración de glucosa.*
Palabras Clave: *Insulina - Crisis Hipertensiva.*

ABSTRACT
Serum concentration of insulin and glucose were determined during hypertensive crisis in 29 patients, 11 males and 18 females, in order to study in this particular situation the relationship that has been described between hiperinsulinemia and arterial hypertension. In 51,7% of those cases (14 patients) insulin levels increased during inmediate postcrisis period (p=0,003) in patients fasting and already normotensive probably because a non required insulin anabolic response. In 48,28% (15 patients) insulin levels decreased significantly (p- 0,009) during postcrisis period probably because during previous hypertensive period the insulin outwards the contrarregulatory effect. The insulin/glucose index did not show significant changes in any case.
Key Words: *Insulin. Hypertensive crisis. Arterial hypertension. Glucose metabolism.*

* Postgrado de Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna. Hospital General del Este del I.V.S.S. "Dr. Domingo Luciani". Caracas, Venezuela.

INTRODUCCION

En 1988 Reaven[1] introdujo el término síndrome "X" metabólico, el cual describía, como una condición patológica de insulinorresistencia caracterizada por alta prevalencia de diabetes mellitus no insulinodependiente, hipertensión, obesidad, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Posteriormente De Fronzo R. A. y Ferranini E.[2] establecieron la relación causal entre la hiperinsulinemia y la hipertensión arterial sistémica.

Del conocimiento de la asociación entre hipertensión arterial e hiperinsulinemia surge la incógnita del comportamiento de la insulina durante la crisis hipertensiva, en virtud de la ausencia de información a este respecto en la literatura médica disponible. Por estas razones el presente trabajo intentó establecer si existe asociación entre las crisis hipertensivas y las concentraciones de insulina plasmática, para ello se determinaron la concentración de insulina por radioinmunoanálisis, la concentración de glucosa y se calculó el cociente insulina-glucosa, durante la crisis hipertensiva y seis días después de la crisis, en estado de normotensión y en ayunas.

De establecerse una asociación entre concentraciones elevadas de insulina y crisis hipertensivas, esto dirigiría la atención de futuros trabajos de investigación a la búsqueda de fármacos que controlando este factor, pudieran ser útiles en la prevención y el tratamiento de las crisis hipertensivas.

Al menos un 25% de la población mundial tiene niveles elevados de insulina, sin estar relacionados con la Diabetes Mellitus tipo 2, más con algún signo de insulino resistencia: **Hipertensión Arterial,** Hiperuricemia, obesidad androide, fibrinolisis alterada, cambios en la

composición de ácidos grasos, o manifestaciones de cardiopatía isquémica coronaria.

Existe considerable evidencia epidemiológica acerca de la relación entre insulino-resistencia, hiperinsulinemia e hipertensión arterial,[1, 2, 3, 4, 5, 6] explicándose ello por los siguientes mecanismos fundamentales:

1. **Aumento en la reabsorción de sodio y agua a nivel renal:** la hiperinsulinemia determina una disminución en el filtrado glomerular, y un aumento en la reabsorción del Na filtrado, por acción tanto en las porciones proximales como distales de la nefrona, conocido esto como efecto antinatriurético.[7]

2. **Activación del sistema nervioso simpático.** La insulina causa un incremento relacionado con la dosis, en los niveles plasmáticos de norepinefrina, lo cual determina un empeoramiento de la resistencia a la insulina por acción directa de la norepinefina, sobre el receptor de insulina. La norepinefrina, promueve un aumento de las resistencias vasculares periféricas, efecto mediado por vasoconstricción por estimulación de receptores adrenérgicos alfa, con el consiguiente aumento en la tensión arterial y el pulso; disminución del flujo sanguíneo muscular, que conlleva una reducción en el acceso de la insulina y glucosa a las células musculares blanco, promoviendo ello, hiperinsulinemia, reiniciándose el ciclo.[5]

Por otra parte, la insulina interacciona con el sistema nervioso simpático, a nivel vascular, predominantemente a través de la vía vasoconstrictora Alfa 2 adrenérgica, inhibiéndola. Ello determina propiedades vasodilatadoras directas de la insulina.[8]

La insulina cumple un rol fisiológico en la dilatación de los vasos sanguíneos del músculo esquelético, en humanos. Esta acción vasodilatadora es mediada por la inducción de un aumento en la síntesis y liberación de oxido nítrico, por parte del endotelio, lo cual se encuentra alterado en condiciones de insulino resistencia.[9]

En la hipertensión esencial ocurre un déficit neto en la actividad de la insulina en el músculo liso vascular, lo cual en conjunción con otros defectos genéticos o adquiridos, en el transporte de electrolitos, conduce a un incremento en el tono vascular y a una hipersensibilidad a agentes presores.[10]

En este sentido, la hipertensión esencial no está asociada con una sobreproducción de insulina per se, si no a una modificación en la respuesta de los órganos blanco a la insulina, promoviendo mecanismos compensadores, quienes serían realmente los responsables del incremento de la presión sanguínea.[11]

3. **Disminución de la actividad de la Na^+/K^+ AtPasa:** lo cual conduce a la acumulación de sodio intracelular, en el músculo liso arteriolar, sensibilizándola a los efectos presores de la norepinefrina y la angiotensina II.

4. **Aumento en la actividad de la bomba Na^+/H^+ en el músculo esquelético:** la alcalosis intracelular estimula la síntesis proteica y la proliferación celular, lo cual conduce a la hipertrofia de la pared de los vasos de resistencia. La bomba Na^+/H^+ constituye el único marcador genético para la hipertensión arterial.[3]

5. **Acumulación de calcio intracelular:** esto aumenta la sensibilidad del músculo liso a las aminas presoras endógenas. Se ha implicado al factor hipertensivo paratiroideo como mediador o responsable directo de este efecto en subgrupos de pacientes diabéticos.

6. **Estimulación de receptores de factor de crecimiento insulino similares:** determinando un aumento en el número y tamaño de los miocitos, en la cantidad de proteínas, DNA y colágeno.

Población y Métodos

Se incluyó en la investigación un total de 50 pacientes, que ingresaron al servicio de emergencia del hospital "Dr. Domingo Luciani", con crisis hipertensiva, independientemente del tipo de patología subyacente, sexo, edad, ni raza,[12, 13, 14] ya que se intentó conocer el papel de la insulina en la crisis hipertensiva, de lo cual no se tienen referencias hasta el momento. De estos, doce (12) desertaron, nueve (09) muestras pareadas fueron sometidas a temperaturas excesivas por fallas en el sistema de refrigeración, analizándose finalmente veintinueve (29) pacientes, once (11) de sexo masculino y dieciocho (18) de sexo femenino, en edades comprendidas entre veinticuatro (24) y setenta y nueve (79) años.

Se incluyó pacientes en crisis hipertensiva, considerando como crisis hipertensiva, un aumento de la presión

arterial diastólica igual o superior a 120 mmHg,[15, 16, 17] acompañado o no de evidencia clínica de afectación de órganos blancos.

Entre las crisis hipertensivas, se incluyó tanto las emergencias como las urgencias hipertensivas. Las emergencias hipertensivas comprenden los estados en los que se produce daño orgánico grave o progresivo. El daño orgánico se puede manifestar como: lesión de la retina (hemorragias, exudados, edema de papila), alteraciones cardíacas (edema pulmonar, isquemia miocárdica o infarto), alteraciones del SNC (cefalea, alteraciones de la consciencia, convulsiones, coma) o alteraciones renales (hematuria, aumento de la creatinina). Las urgencias hipertensivas son los estados en los que el daño orgánico es mínimo o poco evidente.[15, 16]

Una vez hecha la notificación de un caso de crisis hipertensiva, se procedió a la toma simultánea de dos muestras de sangre (5 cc. c/u) en tubos de ensayo sin anticoagulante, previo a la administración de drogas hipotensoras. Una de ellas a ser procesada de inmediato para la determinación de glucosa (mg/dl), la otra se centrifugó (durante 10 minutos a 2.500 revoluciones por min.) y el suero fue conservado a –70°C en la nevera del Banco de Sangre del HDL, hasta el momento de la determinación de la concentración de insulina por radio inmunoanálisis (microU/ml).

El episodio de crisis hipertensiva se trató con Nifedipina, vía sublingüal, en dosis de hasta veinte (20) mg. Una segunda determinación de ambos parámetros, se realizó con el paciente normotenso en el período post crisis.

Debido a que el objetivo inicial de tratamiento de la crisis hipertensiva, consiste en reducir la presión arterial diastólica hasta 100–110 mmHg, de modo de evitar una disminución excesiva o muy rápida de la tensión arterial, lo cual fomentaría la hipoperfusión cerebral y la insuficiencia coronaria, y ya que en general se acepta que la tensión arterial debe normalizarse en el plazo de varios días, según la tolere el paciente,[16] la segunda determinación de las concentraciones de insulina y glucosa, se realizó seis días después de la crisis hipertensiva, estando el paciente normotenso (tensión arterial sistólica ≤ 150 mmHg y tensión arterial diastólica ≤ 100 mmHg) y en ayunas, para de este modo evitar el estímulo a la liberación de insulina que ocurre en condiciones fisiológicas, en respuesta a la ingesta de alimentos.

La determinación simultánea de la concentración de insulina y de glucosa, y el cálculo del cociente insulina/glucosa, nos permitió interpretar la concentración de insulina en función del valor de glucosa; como sigue:

- Un nivel absoluto "normal" de insulina, puede ser patológico en caso de hipoglicemia.
- Un nivel absoluto "elevado" puede ser adecuado si la concentración de glucosa también es alta.
- En tanto que, un nivel de insulina elevado, en presencia de un valor bajo de glucosa, puede ser compatible con resistencia relativa a la insulina, si el cociente insulina/glucosa (I/G) es mayor de 0,4.[16]

La concentración de insulina en ayunas constituye un indicador de resistencia a la insulina en sujetos no diabéticos,[18] está asociada en forma significativa con los niveles de glucosa, triglicéridos, ácido úrico,[19] albúmina sérica, creatinina, fibrinógeno, y con la frecuencia cardíaca en reposo. Existe una asociación inversa con la actividad del factor VII.

Estos resultados son independientes de factores confusos tales como edad, índice de masa corporal, razón pliegue cutáneo subescapular/triceps, tabaquismo, actividad física y consumo de alcohol.[18]

Los niveles de insulina en ayunas constituyen un importante indicador de enfermedad arterial coronaria en hombres ancianos.

Dado que la insulino resistencia y la hipersulinemia resultante, juegan un papel fundamental en el desarrollo de la hipertensión, en los últimos años se han incrementado las investigaciones tendentes a obtener drogas anti hipertensivas, cuyo mecanismo de acción sea, el promover un aumento en la sensibilidad corporal a la insulina.

Una revisión de las drogas disponibles en relación a su efecto metabólico, favorable o no, al tratamiento de la insulino resistencia y la tolerancia a la glucosa implícita, es como sigue: [3]

A. Los diuréticos y los antagonistas beta adrenérgicos, se ha demostrado que empeoran la tolerancia a la glucosa, a pesar de que promueven un aumento en la liberación de insulina, por parte de las células beta del páncreas, determinando resistencia a la insulina.

Los diuréticos pueden, vía la inducción de hipocalemia (y deficiencia intracelular de potasio), enmascarar la resistencia a la insulina.[20]

B. Calcio antagonistas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se aproximan a la droga ideal antihipertensiva, ya que no empeoran la resistencia a la insulina.

En virtud de lo anterior, se indicó como tratamiento antihipertensivo de mantenimiento, de elección, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, en dosis de hasta 50 mg v.o. tid.) y/o un calcio antagonista (nifedipina en dosis de hasta 10 mg. v.o. tid.) según disponibilidad en nuestro centro de trabajo; a no ser que por la condición clínica particular del paciente, existiera indicación formal del uso de diuréticos y/o beta bloqueantes.

Se ha demostrado que los niveles de insulina se encuentran elevados tanto en pacientes hipertensos no tratados, como en aquellos bajo tratamiento,[21] lo que se intentó conocer es si la crisis hipertensiva se correlaciona con elevaciones episódicas en los niveles de insulina, o si por el contrario permanecía invariable.

RESULTADOS

Los datos obtenidos se analizaron según los métodos estadísticos T–student y Chi cuadrado.

En cuanto al **valor absoluto de insulina** se observó el siguiente comportamiento:

- En 14 pacientes el nivel absoluto aumentó de modo significativo en el período post crisis (p 0,003), con un 95% de intervalo de confianza de 9,3 ± 5,8. (3.5, 15,1).
- Mientras que en los 15 restantes el nivel de insulina disminuyó, también de modo significativo (p 0,009), con un 95% de intervalo de confianza de 10.17 ± 7.18 (2.99; 17.36).

Lo anterior no estuvo en relación con el sexo, edad, tipo de crisis hipertensiva (urgencia o emergencia), antecedentes familiares de diabetes mellitus, ni enfermedad de base.

En relación al índice insulino/glucosa solo se identificaron 02 pacientes con un índice mayor de 0,4 durante la crisis hipertensiva, lo cual representa el 6,89% de los casos. En un paciente, el índice fue mayor de 0,4 en el período postcrisis.

La variación del índice Insulina/Glucosa entre el momento de la crisis hipertensiva y el período post crisis no fue estadísticamente significativa (p 0,81).

DISCUSION

* En el 51,7% de los casos el nivel de insulina aumentó en el período postcrisis, con el paciente normotenso, en ayunas. Lo que haría inferir que el estrés que supone el episodio de crisis hipertensiva, con o sin amenaza a órganos blanco, implica una disminución necesaria de los niveles de insulina, bien sea por inhibición de su secreción, y/o aumento del clearance de insulina, debido a que su actividad anabólica no es requerida en estas circunstancias.

Casi todos los estímulos de estrés (nocivos o potencialmente nocivos) activan al sistema médulo-suprarrenal simpático.[22] La estimulación de la inervación simpática pancreática, inhibe la secreción de insulina, ello es mediado por noradrenalina, y es susceptible de bloqueo alfa adrenérgico.[23]

* En el 48,28% de los pacientes los niveles de insulina descendieron, en el período postcrisis, en el paciente asintomático, normotenso y en ayunas. En el momento de la crisis hipertensiva, la insulina parece escaparse del efecto contrarregulador para así jugar un papel determinante en el tono de la musculatura vascular, contribuyendo a la elevación episódica de la tensión arterial, entrando en juego los mecanismos fisiopatológicos ya descritos.

CONCLUSIONES

Mucho se ha dicho en relación a la asociación de la insulina y la hipertensión arterial, los resultados de este trabajo pueden interpretarse en forma general como sujetos que mostraron un comportamiento fisiológico frente al estrés, con niveles bajos de insulina durante la crisis hipertensiva, y otros con un nivel de insulinemia elevado (más no suprafisiológico), durante la misma, con una probable asociación causal con la elevación episódica de la tensión arterial. El nivel de insulina siendo una variable dependiente del nivel de glucosa, al relacionarla con ésta en el índice Insulina/Glucosa, registro un nivel adecuado a las cifras de glucosa en cada caso.

TABLA 1

NIVELES DE INSULINA (microU/ml), GLUCOSA (mg/dl), INDICE INSULINA/GLUCOSA, DURANTE LA CRISIS HIPERTENSIVA (I) Y EN EL PERIODO DE POSTCRISIS (II)

Nº	SEXO	EDAD	I INSULINA	GLUCOSA	INSULINA GLUCOSA	II INSULINA	GLUCOSA	INSULINA GLUCOSA
01	F	43	17,6	86	0,201	21,5	91	0,236
02	F	44	42,9	89	0,482	40,9	109	0,375
03	M	62	26,7	206	0,130	16,9	159	0,106
04	F	64	13,0	80	0,163	13,5	90	0,150
05	F	52	3,8	222	0,017	13,6	169	0,080
06	M	69	7,5	86	0,087	9,4	94	0,1
07	F	70	39,5	229	0,172	33,7	185	0,182
08	M	59	69,8	124	0,563	19,6	168	0,116
09	F	41	6,8	112	0,061	14,8	109	0,136
10	F	73	14,2	81	0,175	15,7	97	0,162
11	M	53	13	118	0,110	21,1	98	0,215
12	F	57	26,2	121	0,216	24,1	108	0,223
13	F	74	32,2	147	0,219	15,4	96	0,160
14	F	53	28,8	121	0,238	19,8	95	0,208
15	M	61	32,08	114	0,281	41,6	128	0,325
16	M	58	2,70	82	0,033	12,92	93	0,139
17	M	55	12,53	108	0,116	9,98	123	0,081
18	F	64	20,75	198	0,104	62,34	141	0,442
19	F	45	26,87	320	0,084	13,52	87	0,118
20	F	45	35,5	120	0,295	23,3	87	0,268
21	M	24	9,8	92	0,106	11,1	107	0,104
22	M	79	16,0	255	0,063	38,3	265	0,144
23	F	57	27,8	358	0,077	36,2	321	0,113
24	M	42	19,1	131	0,146	11,0	100	0,11
25	F	31	21	110	0,191	16,3	99	0,165
26	F	50	17,7	81	0,218	16,0	93	0,172
27	F	50	14,0	103	0,136	19,2	100	0,192
28	M	54	10,4	113	0,092	17,3	111	0,156
29	F	79	12,7	97	0,131	8,5	99	0,086

FUENTE: Insulina y Crisis Hipertensiva

TABLA Nº 2

NIVELES DE INSULINA (microU/ml), GLUCOSA (mg/dl), INDICE INSULINA/GLUCOSA, DURANTE LA CRISIS HIPERTENSIVA (I) Y EN EL PERIODO DE POSTCRISIS (II).
Pacientes con mayor nivel de insulinemia en el período de postcrisis

Nº	SEXO	EDAD	I INSULINA	GLUCOSA	INSULINA GLUCOSA	II INSULINA	GLUCOSA	INSULINA GLUCOSA
01	F	43	17,6	86	0,201	21,5	91	0,236
04	F	64	13,0	80	0,163	13,5	90	0,150
05	F	52	3,8	222	0,017	13,6	169	0,080
06	M	69	7,5	86	0,087	9,4	94	0,1
09	F	41	6,8	112	0,061	14,8	109	0,136
10	F	73	14,2	81	0,175	15,7	97	0,162
11	M	53	13	118	0,110	21,1	98	0,215
15	M	61	32,08	114	0,281	41,6	128	0,139
16	M	58	2,70	82	0,033	12,92	93	0,442
18	F	64	20,75	198	0,104	62,34	141	0,104
21	M	24	9,8	92	0,106	11,1	107	0,144
22	M	79	18,0	255	0,063	38,3	265	0,113
23	F	57	27,8	358	0,077	36,2	321	0,192
27	F	50	14	103	0,136	19,2	100	0,156
28	M	54	10,4	113	0,092	17,3	111	0,325

TABLA Nº 3

NIVELES DE INSULINA (microU/ml), GLUCOSA (mg/dl), INDICE INSULINA/GLUCOSA, DURANTE LA CRISIS HIPERTENSIVA (I) Y EN EL PERIODO DE POSTCRISIS (II)

Nº	SEXO	EDAD	I INSULINA	GLUCOSA	INSULINA GLUCOSA	II INSULINA	GLUCOSA	INSULINA GLUCOSA
02	F	44	42,9	89	0,482	40,9	109	0,375
03	M	62	26,7	206	0,130	16,9	159	0,106
07	F	70	39,5	229	0,172	33,7	185	0,182
08	M	59	69,8	124	0,563	19,6	168	0,116
12	F	57	26,2	121	0,216	24,1	108	0,223
13	F	74	32,2	147	0,219	15,4	96	0,160
14	F	53	28,8	121	0,238	19,8	95	0,208
17	M	55	12,53	108	0,116	9,98	123	0,081
19	F	45	26,87	320	0,084	13,52	114	0,118
20	F	45	35,5	120	0,295	23,3	87	0,268
24	M	42	19,1	131	0,146	11,0	100	0,11
25	F	31	21	110	0,191	16,3	99	0,165
26	F	50	17,7	81	0,218	16,4	93	0,172
29	F	79	12,7	97	0,131	8,5	99	0,086

FUENTE: Insulina y Crisis Hipertensiva.

RECOMENDACIONES

Debe ampliarse la muestra a estudiar a fin de conocer si el comportamiento de la insulina se mantiene en grupos de mayor tamaño, y poder así inferir conclusiones en relación a la población general.

En otro estudio debería relacionarse los niveles de insulina con parámetros tales como el perfil lipídico, ácido úrico, entre otros, para conocer la posible asociación con otros factores de riesgo cardiovascular.

El seguir en el tiempo aquellos pacientes con mayor nivel de insulinemia en el momento de la crisis hipertensiva, para identificar aquellos que desarrollen intolerancia a la glucosa, u otros signos de insulino resistencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Botker H., Moller N., Ovesen P., et al: Insulin Resistance in Microvascular Angina (Syndrome X). The Lancet 1993; 342: 136-139.

2. Reaven, Gerald: Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, Hypertriglyceridemia, and Hypertension: Parallels Between Human Disease and Rodent Models. Diabetes Care 1991; 14: 195-202.

3. De Fronzo R., Ferrannini E.: Insulin Resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertensión, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 13: 173-187.

4. Karam, John: Type II diabetes and Syndrome X: Pathogenesis and Glycemic Management. Endocrinol Metabol Clin. Nort Amer. 1992; 21: 329-350.

5. Daly P., Landsberg L.: Hypertension in Obesity and NIDDM: Role of Insulin and Sympathetic Nervous System. Diabetes Care 1991; 14: 240-247.

6. Lind, Lithell H.: Decreased Peripheral Blood Flow in the Pathogenesis of the Metabolic Syndrome Comprising Hypertension, Hyperlipidemia, and Hyperinsulinemia. Amer. Heart J. 1993; 125: 1.494-497.

7. Kageyama S.; Yamamoto J.; Isogay Y., et al. Effect of Insulin on Sodium Reabsorption in Hypertensive Patients Am. J. Hypertens. 1994 May.; 7 (5): 409-15.

8. Lembo G.; Iaccarino G.; Rendina V.; et al. Insulin Blunts Sympathetic Vaso Constriction Trough the Alpha 2 Adrenergic Pathway in Humans. Hypertension 1994 Oct.; 24 (4): 429-38.

9. Baron A. D., Hemodynamic Actions of Insulin Am. J. Physiol. 1994 Aug.; 267 (2Ptl) E 187-202.

10. McCarty M. F. Insulin Resistance - Not Hiperinsulinemia - Is Pathogenic in Essential Hypertension. Med. Hypotheses. 1994 Apr.; 42 (4): 226-36.

11. Willians G. H. Essential Hypertension As An Endocrine Disease. Endocrinol Metab. Clin. North Am. 1994 Jun.; 23 (2): 429-44.

12. Saad M., Knowler W., Pettit D., et al: Insulin and Hypertension: Relationship to Obesity and Glucose Intolerance in Pima Indians. Diabetes 39: 1.430-356, 1990.

13. O'Dea K., Lion R., Lee A., et al: Diabetes, Hyperinsulinemia, and Hyperlipidemia in Small Aboriginal Community in Northern Australia. Diabetes Care 1990; 13: 830-35.

14. Chaiken R., Banersi M., Huey H., et al: Do Blacks with NIDDM have an Insulin-Resistance Syndrome? Diabetes 1993; 42: 444-449.

15. Joint National Commitee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Fifth Report. Arch Intern. Med. 1993; 153: 154-182.

16. Foster D., Rubenstein A.: Hypoglucemia. Harrison. Principios de Medicina Interna. 1991; 12ª edición, 2.041-2.049.

17. Calohmun D. A., Oparil S.: Treatment of Hypertensive Crisis. N. Engl. J. Med. 3.232: 1.177-83, 1990.

18. Feskens E. J.; Krombout D. Hyperinsulinemia, Risk Factors, and Coronary Heart Disease. The Zuphen Elderly Study Arterioescler. Thromb. 1994 Oct.; 14 (10): 1.641-7.

19. Wood J.; Swaminathan R.; Cockram C.; et al Association Between Serum Uric Acid and Some Cardiovascular Risk Factors in a Chinese Population. PostGrand Med. J. 1994 Jul.; 70 (825): 486-91.

20. Swanepoel C. R. Which Diuretic to Use? Cardiovasc Drugs Ther. 1994 Feb.; 8 (1): 123-8.

21. Reaven G., Brand R., Chen Y., et al: Insulin Resistance and Insulin Secretion are Determinants of Oral Glucose Tolerance in Normal Individuals. Diabetes 1993; 42: 1.324-32.

22. Ganong, William F. Fisiología Médica 12ª Edic. 1990; 20: 326.

23. Ganong, William F. Fisiología Médica. 12ª Edic. 1990; 19: 304.

24. Aleman Y., Horber F., Colombo M., et al: Insulin Sensitivity and Body fat Distribution in Normotensive Offspring of Hypertensive Parents. The Lancet 1993; 341: 327-31.

25. Vettor R.; Mazzonetto P.; Macor C.; et al. Effect of Endogenous Organic Hyperinsulinemia on Blood Presure and Serum Triglicerides Eur. J. Clin. Invest. 1994 May.; 24 (5): 350-4.

26. Flier Jeffrey S.: Lilly Lecture: Syndromes of Insulin Resistance: From Patient to Gene and Back Again. Diabetes 1992; 41: 1.207-19.

27. Taylor S., Cama A., Accili D., et al: Mutations in the Insulin Receptor Gene. Endocrine Reviews 1992; 13: 566-91.

28. Bel Greme: Lilly Lecture 1990: Molecular Defects in Diabetes Mellitus. Diabetes 1991; 40: 413-22.

29. Baron A. D.; Brechtel G.; Johnson A.; et al Interactions Between Insulin and Norepinephrine on Blood Pressure and Insulin Sensitivity. Studies in Lean and Obese Men. J. Clin. Invest 1994 Jun.; 93 (6): 2.453-62.

30. Baba T.; Neugebauer S. The Link Between Insulin Resistance and hypertension. Effects of Antihypertensive an Anthyperlipidaemic Drugs on Insulin Sensitivity. Drugs. 1994 Mar.; 47 (3): 383-404.

NEUMONIA POSTOBSTRUTIVA A CAUSA DE BRONCOLITIASIS REPORTE DE UN CASO

Marta Posada, Claudia Di Bella**, Mary Carmen Camejo***, Erika Yoshida****.*

RESUMEN

La Broncolitiasis es una entidad clínica poco frecuente y el diagnóstico resulta inequívoco cuando, como en nuestro caso el paciente nos enseña los bronquiolitos expulsados al toser, sin embargo, no se debe olvidar que es una causa de infección pulmonar. (Neumonía - Bronconeumonía) así como de atelectasia, hemoptisis, tos paroxística, sibilancias, disnea, dolor torácico. Finalmente ante la presencia de calcificaciones pulmonares, hiliares o mediastinales que desaparecen o cambian de posición o se acompañan por los síntomas anteriormente mencionados, debe pensarse en la posibilidad de que el origen del cuadro pudiera deberse a la presencia de broncolitiasis. La tomografía del tórax permite la precisa evaluación de la presencia y localización del bronquiolito constituyéndose así en una importante arma diagnóstica.

ABSTRACT

Although broncholitiasis is an infrequent clinical entity and its diagnosis obvious when, as in our case, the patient shows us the bronchial calculi in his sputum, we should consider that it can be a cause of pulmonary infection (Pneumonia, Bronchopneumonia) and atelectasis, hemoptysis, paroxistic cough, wheezing, dyspnea and chest pain. In the presence of pulmonary hiliary or mediastinal calcifications that dissappear, change their location or are associated with the above mentioned syndromes broncholitiasis should be suspected as an etiologic factor.

A chest cat-scan permits a precise evaluation of the presence and location of the bronchial calculi and constitutes a powerful diagnostic tool.

INTRODUCCION

La Broncolitiasis es la erosión en la luz del árbol traqueobronquial de un nódulo linfático perihiliar o mediastinal, crónicamente inflamado y calcificado[1], lo cual puede manifestarse a través de la expectoración de partículas calcificadas[2] conocidas como bronquiolitos[3].

La Broncolitiasis es clínicamente importante debido a la capacidad de estos nódulos para causar una variedad de signos y síntomas inespecíficos de enfermedad respiratoria previo a la expectoración de piedras[4].

El nódulo linfático inerte, adyacente al árbol traqueobronquial se comporta como un verdadero cuerpo extraño y produce síntomas comparables a aquellos vistos en otras formas de enfermedad endobronquial o a los causados por la presencia de un cuerpo extraño en la luz de un bronquio[5].

Aunque se acepta que casi todos los bronquiolitos se originan como un nódulo linfático periférico que se calcifica luego de un proceso inflamatorio, iniciado como una infección del parénquima pulmonar que drena a los nódulos hiliares y cuya etiología más frecuente suele ser Histoplasmosis y Tuberculosis, también se han reportado otras causas infecciosas de Broncolitiasis como Actinomicosis, Coccidiodomicosis y Cripococosis[4], igualmente se ha descrito la presencia de Broncolitiasis de origen no infeccioso asociado a Silicosis[6].

* Neumonólogo Intensivista. Clínica Vista Alegre. Caracas
** Internista. Clínica Vista Alegre. Caracas
*** Residente Clínica Vista Alegre. Caracas
**** Neumonólogo. Clínica Vista Alegre. Caracas

Este reporte describe el caso de un paciente que desarrolló una neumonía post-obstructiva a causa de una Broncolitiasis cuyo agente etiológico no fue determinado.

REPORTE DE UN CASO

Una paciente de 34 años, previamente sana, fue ingresada con un cuadro de tos de 2 meses de evolución, aumento vespertino de la temperatura (38°C), pérdida de 2 Kg de peso, inapetencia y sudores nocturnos. En los últimos 15 días, expectoración verdosa con presencia de partículas blancas, sólidas, del tamaño de una hojuela de avena. No había historia de infecciones respiratorias previas, ni exposición a tóxicos. Se encontraron signos clínicos de consolidación en el tercio inferior de la cara anterior del hemitórax izquierdo.

La radiografía de tórax reveló un infiltrado neumónico a nivel de la Língula (Fig. 1).

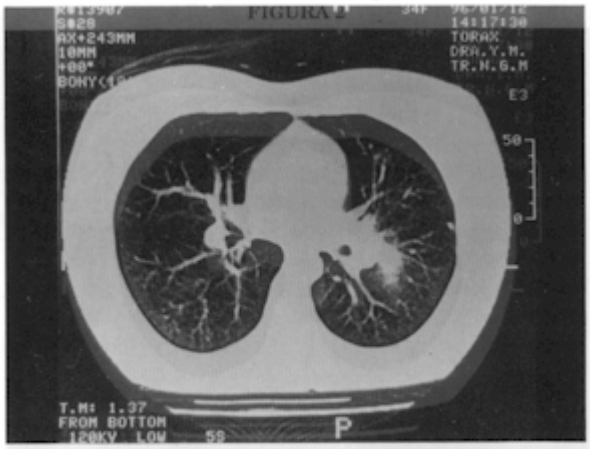
FIGURA 1

Radiografía del tóraxmostrando múltiples calcificaciones hiliares y parenquimatosa en hemitórax derecho e imagen neumónica a nivel de la língula.

Recibió antibióticos y luego de 48 horas con persistencia de la tos y expulsión de varias partículas blancas, de consistencia petrosa, desaparece la sintomatología y mejora la imagen radiológica. Se practicó tomografía axial computada del tórax (figuras 2 y 3), donde se aprecian múltiples calcificaciones hiliares izquierdas y derechas, con imagen neumónica izquierda.

Todos los estudios practicados con fines diagnósticos, citología de esputo, investigación de bacilos ácido resistentes, cultivo para flora asociada, coloraciones, cultivo, serología para hongos (fijación de complemento e inmunodifusión para Histoplasma) y PPD fueron negativos.

FIGURA 2



Tomografía del tórax, Ventana pulmonar, donde se evidencia la imagen neumónica y aumento de tamaño del hilio izquierdo, e imágenes calcificadas parahiliar derecha.

FIGURA 3

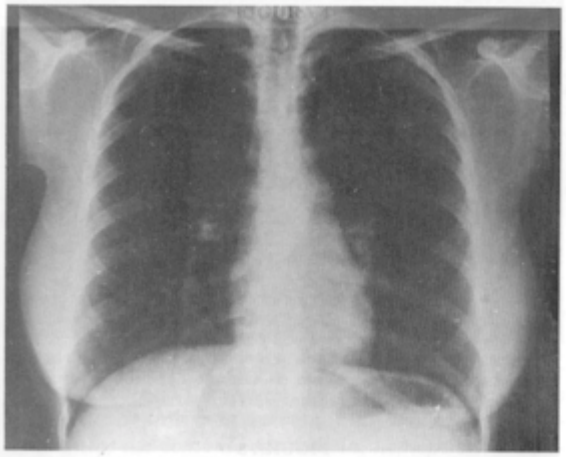
Ventana mediastinal de la tomografía del tórax donde se evidencian múltiples calcificaciones a nivel hiliar y parahiliar izquierda.

Igualmente se realizó el estudio de una de las partículas sólidas donde no logró encontrarse evidencia del agente etiológico.

Finalmente, luego de un mes, se logra resolución clínica

total del cuadro y desaparecen los signos de infiltrado neumónico, aunque persisten calcificaciones hiliares (fig. 4).

FIGURA 4



Radiografía de tórax, se evidencia resolución del cuadro neumónico y persistencia de calcificaciones bilaterales.

DISCUSION

La presencia de nódulos linfáticos hiliares calcificados es una de las anormalidades más comúnmente encontradas en la radiografías de tórax, pero la expectoración de partículas calcificadas aunque no es una rareza en la práctica clínica, no es un evento común[2].

Los síntomas más frecuentemente asociados a broncolitiasis son: hemoptisis, tos, fiebre, sibilancias, disnea, dolor torácico, expectoración de piedras y pérdida de peso[5]. En caso de Histoplasmosis existe aumento de tamaño hiliar uni o bilateral, también nódulos linfáticos mediastinales o intrapulmonares aumentados de tamaño que pueden ejercer presión extrínseca en las vías aéreas o erosionar el bronquio y pasar a la luz del mismo causando obstrucción de la vía aérea y atelectasia; se han reportado igualmente casos de erosión de la arteria pulmonar con un curso fatal[7].

El movimiento de las partículas calcificadas en la vía aérea produce las manifestaciones clínicas de broncolitiasis como tos paroxística, neumonía broncopulmonar obstructiva sintomática.

En la radiografía de pacientes con broncolitiasis suele haber múltiples calcificaciones en el pulmón, hilio y mediastino[8], pero además se describen como hallazgos radiológicos:

- La desaparición de una calificación que se ha repetido en varias radiografías previas.
- Cambio de posición de un foco calcificado en una serie radiológica.
- Obstrucción de la vía aérea causando atelectasia, impactación mucosa o atrapamiento de aire[7].

En el caso que nos ocupa la presencia de bronquiolitos ocasionó una obstrucción del lóbulo de la língula con posterior neumonía; dado que existió una expulsión espontánea y continua de los mismos y que la infección cedió con el uso de antibióticos, no fue necesario realizar broncoscopia para la extracción de los mismos. Igualmente resultaron infructuosos los intentos para establecer la etiología de la broncolitiasis en nuestra paciente como suele suceder en la mayoría de los casos.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática desde el punto de vista respiratorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Cahill B, Harmon Keith et al: Tracheobronchial Obstruction due to silicosis. Am. Rev. Respir. Dis, 1992; 145:719-721.
2. Baum G. Bernstein L.: Broncholithiasis. Am. Rev. Tuberc. 1968; 77:162-167.
3. Davis E. Katz S.: Broncholithiasis, a Neglected Cause of Bronchoesophageal Fistula. JAMA. 1956; 160:555-557.
4. Dixon G. Donnerberg R,: Advances in the Diagnosis and treatment of Broncholithiasis. Am. Rev. Respir. Dis, 1984; 129:1028-1030.
5. Groves L. Effler D.: Broncholithiasis. Am. Rev. Respir. Dis. 1956; 73:19-30.
6. Carsso B, Couropmitree Ch.: Egg - Shell Silicotic Calcification Causing Bronchoesophageal Fistulas. Am. Rev. Respir. Dis. 1973; 108:1384-1387.
7. Fraser R. Pare P.: Diagnosis of Diseases of the Chest. Third Edition. Vol. II. Saunders W.B. Philadelphia. 1989; 980-949.
8. Reynolds H. Root R. : Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th editions. Vol. 2. Jean Wilson, Eugene Braunwald. New York. 1992; 1069-1074.

HEPATOCARCINOMA Y EMBARAZO. PRESENTACION DE UN CASO

Eugenia Sekler, Alicia Araujo**, José A. Yegüez***, Belén Blanco****.*

RESUMEN

La asociación entre hepatocarcinoma y embarazo es rara. Presentamos un caso de una paciente de 32 años sin antecedentes de importancia, quien consulta con un embarazo a término en trabajo de parto. Se encuentra una masa en epigastrio e hipocondrio derecho, de consistencia dura y, posteriormente el parto en el que se obtuvo un recién nacido a término en buenas condiciones, signos de sangrado activo. Durante la laparotomía se encuentra un tumor hepático con vaso sangrando activamente. Se comenta la literatura.

***Palabras clave**: Hepatocarcinoma. Embarazo.*

SUMARY

Pregnancy in a patient with hepatocellular carcinoma is rare. We present a 32 year old patient who was hospitalized with a term pregnancy in labor. We found a mass in the rigth upper quadrant and epigastrium and after delivery of a newborn in good condition, signs of active bleeding. During surgery an hepatic tumor was found. We comment the literature.

***Key words:** Hepatocellular carcinoma. Pregnancy.*

INTRODUCCION

Las neoplasias malignas han sido descritas en la mayoría de las partes del cuerpo asociadas a embarazo, con una incidencia de 9,92 casos por 1.000 embarazos.[1] El carcinoma hepatocelular primario durante el embarazo es una condición reportada muy ocasionalmente, existiendo hasta la fecha 29 casos publicados.[2]

CASO CLINICO

Paciente de 32 años natural de Colombia y procedente de Caracas, V gestas IV partos quien consulta al Hospital Materno Infantil del Este Dr. Joel Valencia Parpacén el 15/11/1995 por presentar contracciones uterinas dolorosas con un embarazo no controlado de 38 semanas por fecha de última regla.

Durante el interrogatorio la paciente refiere la aparición de una masa en epigastrio de 1 mes de evolución, levemente dolorosa, con disminución de 2 kg de peso y naúseas.

Los antecedentes personales no son contributorios, no se encontró historia de hepatitis, ictericia, cirrosis, hábito alcohólico o tabáquico y como antecedentes familiares padre muerto por infarto del miocardio sin otros de importancia.

Al examen físico se encuentra una paciente en regulares condiciones generales con palidez cutáneo mucosa leve, PA: 110/72 mm Hg, frecuencia cardíaca: 80 por minuto. Abdomen con útero grávido, altura uterina de 32 cms., contracciones uterinas palpables, foco fetal 136 por minuto. Se palpa una masa en epigastrio e hipocondrio derecho de 15 cms. de diámetro, consistencia dura,

* Residente Asistencial del Hospital Materno Infantil del Este. Dr. Joel Valencia Parpacén.

** Especialista del Hospital Materno Infantil del Este. Dr. Joel Valencia Parpacén.

*** Residente de postgrado de Cirugía del Hospital General del Oeste. Dr. José Gregorio Hernández.

**** Residente de postgrado de Obstetricia y Ginecología de la Maternidad Concepción Palacios.

superficie lisa, bordes bien definidos, moderadamente dolorosa a la palpación. Tacto: vagina normotérmica, cuello borrado, segmento formado, dilatación 6 cms., presentación cefálica encajada, membranas ovulares íntegras.

Se atiende parto eutócico obteniéndose un recién nacido vivo en buenas condiciones generales de 3,180 grs. y 51 cm. En el puerperio inmediato comienza a acentuarse la palidez cutáneo mucosa y aparece taquicardia. La paciente se refiere al Hospital General del Oeste José Gregorio Hernández por no contar con especialidades no obstétricas en el centro materno infantil, donde ingresa.

Se realizan exámenes paraclínicos reportándose anemia severa: Hb: 5,2 gr/dl, Hcto: 14,5%, MCV 78,8 MCH: 28,3, MCHC: 35,8. aumento de la transaminasa glutámico oxalacética: 408, amilasa: 1.565, fosfatasa alcalina: 241, deshidrogenasa láctica: 634 y resto normal. Se corrige la anemia mediante transfusiones de concentrados globulares.

Endoscopia digestiva superior (16/11/95):

- Esofagitis grado II.
- Compresión extrínseca gástrica.

Ecosonograma abdominal: Masa tumoral homogénea interlobular a predominio de lóbulo izquierdo de 13,3 x 9,6 x 15,7 cms.

El 17/11/95 se realiza laparotomía exploradora con los hallazgos de: –Hemoperiotoneo de 1.000 cc– Gran tumor hepático con aspecto de coliflor, friable, muy vascularizado, que ocupa todo el lóbulo derecho y parte del izquierdo con compresión extrínseca de la curvatura menor gástrica. Vaso de mediano calibre roto y sangrando activamente en parte medial del tumor. Se realiza gastroenteroanastomosis latero-lateral con asa retromesocólica a 35 cm. del asa fija y biopsia hepática en cuña.

El estudio anatomopatológico de la biopsia hepática reporta hepatocarcinoma con extensas áreas de necrosis tumoral, fibrosis septal.

La paciente evoluciona satisfactoriamente en el postoperatorio inmediato y decide egresar contra opinión médica sin acudir nuevamente a control al centro hospitalario.

DISCUSION

El carcinoma hepatocelular (CHC) es mucho más frecuente en los países asiáticos que en los occidentales. La incidencia en Hong Kong es de 36,5 y 9 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente comparado con 1,5 y 0,5 en el Reino Unido.[2] El CHC se asocia frecuentemente a cirrosis y a la exposición previa a hepatitis B siendo este el factor etiológico más importante.[3] La incidencia de presencia de antígeno S para hepatitis B también es muy diferente: En Hong Kong más del 90% de los pacientes con CHC son seropositivos mientras que en el Reino Unido solo 15%.[2]

La causa de que la asociación de CHC con embarazo sea tan rara se debe a varios factores: primero la preponderancia del CHC en hombres 5–7 a 1, segundo, excepto en Africa, el CHC en mujeres es raro durante la edad reproductiva y tercero, la infertilidad complica a la cirrosis, la cual está presente en la mayoría de los pacientes con CHC.[2, 4]

El riesgo de padecer de CHC se incrementó con la paridad de 2,1 para un nacimiento y de 3,5 para más de 4,[2] la paridad ha sido asociada con un aumento del riesgo relativo de morir por CHC.[5] No se encontró asociación entre la edad durante el primer embarazo o nacimiento vivo o haber amamantado o no. El riesgo relativo aumenta directamente con el número de embarazos a término, incrementándose en 10% por cada uno.[5]

Estudios de laboratorio, clínicos y epidemiológicos han relacionado a los estrógenos con neoplasias hepáticas. Se han reportado casos que unen a los anticonceptivos orales (ACO) con adenoma hepático, hiperplasia nodular focal del hígado, y CHC. Seis estudios con casos controles en países occidentales han reportado un incremento en el riesgo para cáncer primario del hígado, especialmente CHC, entre pacientes que las tomaran a largo plazo (> 5 años).[6] En un estudio[7] que revisó los datos epidemiológicos del CHC se estimó un riesgo relativo global de 2,6 para mujeres que ingenian ACO en plazos cortos y de 9,6 para aquellas que lo hacen a largo plazo en países de baja incidencia. En países en desarrollo con una alta incidencia de neoplasias primarias hepáticas no se encontró relación con el uso de ACO en dos estudios. En un estudio de una muestra represen-

tativa de los certificados de defunción en Estados Unidos,[6] se encontró que el uso de ACO aumenta el riesgo de desarrollar neoplasia hepática primaria en mujeres jóvenes en una población de baja prevalencia de infección con virus de hepatitis B. El riesgo aumentó con tiempo de uso, pero la edad de comienzo no fue un factor importante.

El mecanismo de hepatocarcinogénesis en usuarias de ACO no es claro, a pesar de que agentes estrogénicos presentes en los ACO inducen tumores hepáticos en animales de laboratorio. En humanos hay evidencia que adenomas hepáticos asociados a ACO pueden progresar a carcinoma y regresar posterior a la suspensión y que receptores de estradiol están presentes en tejido hepático normal y tumores hepatocelulares.[6]

En cuanto a la relación del CHC con la paridad, es posible que los elevados niveles de hormonas endógenas que acompañan a los embarazos a término, puedan promover el desarrollo de neoplasias hepáticas, a pesar de que el mecanismo biológico a través del cual estas hormonas afectan el riesgo es desconocido. Cambios en la función inmunitaria, es decir la inmunosupresión que ocurre al final de embarazos a término pueden aumentar la susceptibilidad a la infección por hepatitis o exacerbar enfermedades hepáticas preexistentes.[5]

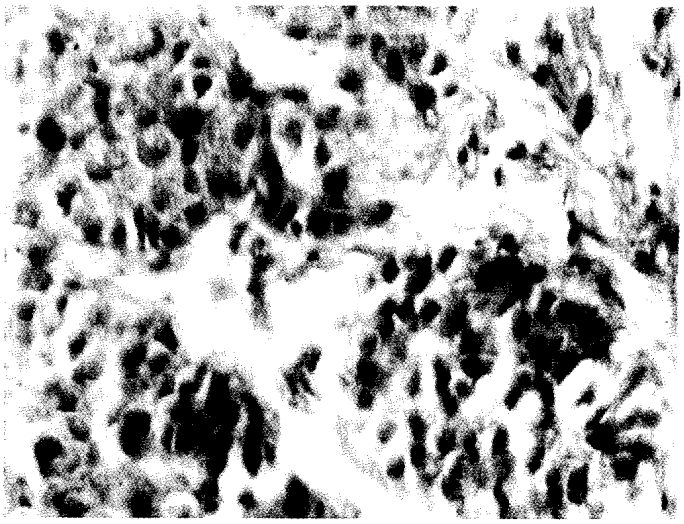
Las características clínicas del CHC durante el embarazo no difieren significativamente de su presentación en no embarazadas. Los síntomas más frecuentes son una masa abdominal y dolor,[8] como es el caso de nuestra paciente. Puede detectarse hepatomegalia durante el control prenatal, cosa que no fue posible en nuestra paciente por tratarse de un embarazo no controlado.

La medición prenatal de alfa feto proteína (AFP) en el suero materno, se ha convertido en una rutina establecida para la detección de anomalías fetales, siendo el momento óptimo para su medición entre las 16 y 18 semanas de embarazo. Se debe considerar la posibilidad de CHC, teratocarcinoma, cáncer del tracto gastrointestinal o enfermedad hepática si se encuentran valores por encima de 500 ng/ml.[9] En algunos de los casos reportados de CHC y embarazo el único marcador de enfermedad fue una elevación en los valores de AFP[4,9,10,11] y debe sospecharse sobre todo cuando hay un antígeno de superficie de hepatitis B positivo. El ecosonagrama abdominal es luego, la herramienta de elección para el diagnóstico de CHC.

En cuanto al tratamiento, cuando el embarazo es temprano y el feto previable, se debe comenzar con cirugía o quimioterapia lo antes posible. Según algunos autores[9, 12] cuando el feto es viable, se debe proceder a interrupción inmediata del embarazo y comenzar el tratamiento del hepatoma.[9, 12] Según otros,[8] la interrupción del embarazo no altera significativamente el curso fatal de la enfermedad por lo cual no lo recomiendan. En el presente no parece haber gran beneficio de ninguna modalidad de tratamiento. La quimioterapia para tumores irresecables es poco efectiva, sin embargo infusión continua de quimioterapia a través de la arteria hepática se ha sugerido como beneficiosa en algunos pacientes. La hepatectomía parcial, posible cuando sólo un lóbulo está involucrado, tiene una mortalidad de hasta el 30%.[13]

Existen dificultades en evaluar el impacto del embarazo en el crecimiento y diseminación de la enfermedad porque los hepatomas son notoriamente agresivos.[2, 4, 8] Se cree que el curso empeora con el embarazo, niveles aumentados de estrógenos, se sugiere juegan un rol en la evolución del CHC durante el embarazo y la AFP y esteroides placentarios se han implicado como responsables de la supresión inmunológica durante el embarazo. La supervivencia media de los casos reportados de CHC y embarazo es menor que la observada en los pacientes con CHC inoperable.[2]

FIGURA 1



Biopsia hepática con coloración hematoxilina –Eosina. Ampliación X 350. Tumor epitelial maligno compuesto por células polihédricas de núcleo grande hipercromático, irregular, excéntrico, con nucleolo acidófilo prominente ocasional y abundante citoplasma denso, homogéneo, acidófilo. Mitosis frecuentes. Extensa necrosis tumoral con hemorragias recientes múltiples.

BIBLIOGRAFIA:

1. Potter J., Schoeneman M. Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. Cancer 1970; 25: 380-8.

2. Lau W. Y., Leung W. T., Ho S., Lam S. K., Li C. y., Johnson P. J., et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. Cancer 1995; 75: 2.669-79.

3. Kroll D., Mazor M., Zirkin H., Schulman H., Glezerman M.: Fibrolamellar carcinoma of the liver in pregnancy. J. Rep. Med. 1991; 36: 823-7.

4. Purtillo D. T., Clark J. V., Williams R. Primary hepatic malignancy in pregnant women. Am. J. Obstet. Gynecol. 1974; 121: 41-4.

5. Stanford J. L., Thomas D. B. Reproductive factors in the etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer Causes Control 1992; 3: 37-42.

6. Hsing A. W., Hoover R. N., McLaughlin J. K., Co-Chien H. T., Wacholder S., Blot W. J., et al. Oral contraceptives and primary liver cancer among young women Cancer Causes Control 1992; 3: 43-8.

7. Prentice R. L. Epidemiologic data on exogenous hormones and hepatocellular carcinoma and selected other cancers. Prev. Med. 1991; 20: 38-46.

8. Egwatu. Primary hepatocarcinoma in pregnancy. Transactions of the Royal Society of Tropical Meidine and Hygiene 1980; 74: 793-4.

9. Benjamin Jeng L. B., Lee W. C., Wang C. C., Chen M. F., Hsieh T. T. Hepatocellular carcinoma in a pregnant woman detected by routine screening of maternal alphafetoprotein. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 172: 219-20.

10. Wang L. R., Jeng C. Y., Chu J. S. Pregnancy associated with primary hepatocellular carcinoma. Obst. Gynecol. 1993; 81: 811-2.

11. Goldberg I., Hod M., Katz I., Friedman S., Ovadia J. A case of hepatocellular carcinoma in pregnancy detected by routine screening of maternal alphafeto-protein. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1991; 70: 241-2.

12. Francis T. I., Smith J. A., Hendrickse V. Hepatocellular carcinoma in pregnancy. East African Med. J. 1974: 789-800.

13. Ozoh J. O., Onuigbo B. C., Umerah B. C., Mgbor S. O. Hepatoma in pregnancy. Trop Geog. Med. 1992; 44: 72-4.