

II CONGRESO LATINOAMERICANO DE MEDICINA INTERNA

Porlamar, 29 de mayo - 2 de junio 2001

Dr. Ramón Castro Álvarez ()*

La Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna (SOLAMI) es una agrupación de carácter científico, sin fines de lucro, que tiene el propósito de congregarse a todos los médicos internistas de los países de América Latina, con el fin de estimular el desarrollo de la Medicina Interna, promoviendo su participación en eventos científicos y culturales; está constituida por las Sociedades de Medicina Interna de los diferentes países latinoamericanos y se fundó en la ciudad de Acapulco (México) en noviembre de 1997.

Desde su fundación, Solami ha desplegado una intensa actividad científica a través de las sociedades que la conforman (conferencias, simposios, cursos de actualización, jornadas, congresos nacionales, publicaciones, etc.), siendo su máximo evento el Congreso Latinoamericano que se organiza cada dos años. El I Congreso Latinoamericano de Medicina Interna se realizó exitosamente durante la magnífica gestión del doctor José Luis Akaki en la ciudad de Oaxaca (México) en mayo de 1999; ahora nos ha correspondido la responsabilidad del II Congreso Latinoamericano de Medicina Interna, el cual se desarrollará en el hotel Margarita Hilton de Porlamar (Isla de Margarita, Venezuela) del 29 de mayo al 2 de junio del 2001, existiendo un gran entusiasmo por su variado programa científico, en un ambiente de natural belleza y cordialidad.

El II Congreso Latinoamericano de Medicina Interna tiene como soportes fundamentales a la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna, a la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y a la región Venezuela del American College of Physicians-American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM); además, la industria farmacéutica le ha brindado amplio respaldo para lograr las metas que se han trazado, y donde participarán distinguidos internistas de Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Chile, El Salvador, Ecuador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Uruguay, Estados Unidos y Venezuela.

La ponencia central del congreso está dedicada a "Salud y ejercicio de la Medicina Interna en Latinoamérica", su finalidad es dar a conocer la problemática de salud en las distintas regiones de Latinoamérica, y destacar la forma en que el ejercicio de la Medicina Interna puede brindar reales alternativas en la solución de dicha problemática.

La VIII reunión científica del ACP-ASIM ocupará una tarde del congreso y allí se tratarán relevantes aspectos de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes.

Cursos de actualización, simposios, conferencias magistrales y almuerzo con el experto conforman la estructura general del II Congreso Latinoamericano de Medicina Interna, donde se revisarán temas de gran importancia para internistas, subespecialistas y estudiantes; entre ellos tenemos los siguientes: Adulto mayor, Medicina Perioperatoria, Diagnóstico por Imágenes, Trombosis Venosa Profunda, Genética, Hipertensión arterial, Enfermedades respiratorias,

Ex-presidente de la SVMI; Presidente de Solami.

Obesidad, Aterotrombosis, Riñón y enfermedades sistémicas, Ansiedad y depresión, Pruebas diagnósticas de hepatitis, Nuevos factores de riesgo cardiovascular, Patología médica del embarazo, Adolescencia y Salud, Diabetes, Controversias en Cáncer, Enfermedad Cerebrovascular, Medicina Basada en Evidencia, etc. Por otra parte, tratándose de un evento de internistas, no podían faltar dos secciones que siempre despiertan un especial interés; nos referimos a la Discusión Anatómico-clínica y al Internista en Acción, donde se ejercita la habilidad y pericia del internista para el análisis e interpretación de casos clínicos complejos.

Los trabajos libres serán presentados bajo la modalidad de carteles para hacerlos más dinámicos, ya que el público puede participar directamente en ameno intercambio con los autores.

El programa social-cultural le añade al congreso un atractivo especial en la hermosa tierra margariteña, y con la tradicional cordialidad y hospitalidad de sus pobladores: incluye cocktail de bienvenida, tour por la ciudad, visitas a sitios históricos y turísticos, visita al museo Francisco Narváez, concierto, carrera de la fraternidad y fiesta de clausura.

Será un verdadero placer y un honor muy especial poder recibir y atender a las delegaciones de los países hermanos y de los diferentes estados de nuestro propio país que, como en oportunidades anteriores, contribuirán también a elevar la calidad del evento, e incluso en la difícil tarea de magníficos anfitriones.

¡Bienvenidos al II Congreso Latinoamericano de Medicina Interna!

LA PROYECCIÓN DE LA MUJER MÉDICA VENEZOLANA

*Carlos A. Moros Gherzi **

En la actualidad, hay un considerable número de mujeres que ejercen la profesión médica en el país, y diversos indicadores señalan que habrá, un incremento sustancial de esa participación femenina en la práctica médica. Este hecho tiene realmente una relevante connotación, sobre todo si se le analiza en el contexto de la evolución del ejercicio profesional en el país ya que en épocas anteriores –no muy lejanas– su presencia en ese campo era inexistente o cuantitativamente muy baja.

Por otra parte, la mujer médica venezolana actúa en todos los ámbitos del quehacer profesional, es decir no sólo en la específica área de su ejercicio profesional sino también en la docencia, en la investigación, en la conducción de los organismos de salud nacionales y regionales, en las actividades gremiales, así como en otras inherentes al devenir social de la nación.

Aparte de lo que representa para Venezuela esta realidad, como valiosa contribución al presente y al futuro del país, es innegable que también indica un avance que adquiere connotación especial en el escenario mundial, si tomamos en consideración que el Informe de la Comisión de la UNESCO que magistralmente coordinó Jacques Delors⁽¹⁾ expresó hace pocos años que no podía silenciar “un hecho preocupante que se observa en el mundo, pero tal vez más en los países en desarrollo: la desigualdad del hombre y de la mujer ante la educación”.

Con la finalidad de analizar todas las facetas relacionadas con el tema, he considerado pertinente dividir la presente exposición en los siguientes puntos:

- 1) La incorporación de la mujer venezolana en la carrera médica en el contexto del comienzo y desarrollo del ejercicio de la profesión en Venezuela a partir del siglo XV y de la instauración y evolución de la educación médica en el país desde el siglo XVIII hasta el siglo XX, específicamente hasta 1958, cuando se establece el período democrático existente en la nación.
- 2) Análisis de los niveles de crecimiento de la participación de la mujer en los estudios de medicina de pregrado desde 1958 hasta el año 2000.
Realidades y perspectivas.
- 3) La profesional de la Medicina y los estudios de Postgrado. Evaluación de su participación en dichos estudios a partir de 1958 hasta el presente. La participación de la mujer médica en la Medicina Interna Venezolana. Su presencia en los Cursos de Postgrado de la Especialidad en la UCV y en algunas otras instituciones. Una visión de ese proceso para el presente siglo.
- 4) Consideraciones finales sobre la proyección de la mujer médica venezolana en el presente y en la perspectiva del futuro, sobre la base de lo expuesto y de otros aspectos derivados de su posición actual en la medicina y en la sociedad.

A continuación paso a analizar los puntos planteados:

- 1) La incorporación de la mujer en la carrera médica, en el contexto del comienzo y desarrollo del ejercicio de la

* Médico Internista-Fellow of the ACP-Profesor de la Escuela de Medicina Vargas UCV-Expresidente de la SVMi-ExRector de la UCV.

profesión en Venezuela a partir del siglo XV y de la instauración y evolución de la educación médica en el país, desde el siglo XVIII hasta el siglo XX, específicamente hasta 1958 cuando se establece el período democrático existente en la nación.

De acuerdo a Angulo-Arvelo⁽²⁾ aún cuando estaba pautado que Cristóbal Colón tuviese médicos en sus navíos, no se tiene evidencia que dichos profesionales vinieron en esa expedición.

Realmente, señala el autor, es en la parte final del siglo XV, en 1499, cuando llegan en la inicial expedición de Alonso de Ojeda, los primeros profesionales de la salud europeos al nuevo mundo y ellos fueron, el cirujano Alonso y el boticario Bernal.

Con el segundo viaje de Ojeda, ya en el siglo XVI, en 1502 arriba el boticario Diego de Montes de Oca. También es de estos años, el cirujano Hernán Pérez de la Muela.

En 1565 hay certeza de la existencia del Hospital de Santiago o de los Lázaros en Nueva Segovia, en Barquisimeto, que ha sido considerado como el primero que hubo en Venezuela, fundado por el clérigo Fray Pedro del Castillo, aunque Angulo considera que posiblemente fue precedido en Coro y El Tocuyo por otros hospitales, así como por los de Cubagua y La Asunción.

En 1576, la ciudad de Santiago de León de Caracas se convirtió en sede definitiva del Gobernador. En ese año efectivamente, el Gobernador y Capitán General de la Provincia de Venezuela Juan de Pimentel fijó en Caracas su residencia y de hecho la convirtió en la ciudad capital de la Provincia de Venezuela^(3,4). De acuerdo a Angulo⁽⁵⁾, ya en esa categoría de capital llega a Caracas Don Miguel Gerónimo, primer médico que ejerce en ella hasta comienzos del siglo XVII.

Es en el siglo XVII (1602) cuando comienza a funcionar en Caracas el primer hospital, el de San Pablo⁽⁶⁾. Se funda el Hospital Santa Ana en Maracaibo en 1607 y otro del mismo nombre en Coro. Se abre la primera farmacia en Caracas, de Marcos Portero en 1649, y para esta época se inicia la contratación de médicos para las minas de Aroa que se considera el primer indicio de la medicina industrial y se realiza en 1669, el 20 de Enero la primera autopsia en Venezuela.

En este siglo llegan a Venezuela 56 médicos y se manifiesta la primera reacción contra el curanderismo. Es inte-

resante anotar por el tema que nos ocupa que en 1672 se gradúa de Licenciado y Doctor en Medicina en México un caraqueño, Juan de Brizuela, quién llegó a ser en ese país Profesor Prima de Medicina y Protomédico⁽⁷⁾.

Un hecho fundamental en cuanto a la historia de la formación de médicos en Venezuela ocurre el 19 de Agosto de 1696, cuando se funda el Seminario de Santa Rosa de Lima, que sería la célula básica de la primera universidad del país⁽⁸⁾.

En efecto, en el siglo XVIII, el 22 de Diciembre de 1721 se funda la Real y Pontificia Universidad de Caracas⁽⁹⁾. No obstante, los estudios de medicina como bien lo señala Leal⁽¹⁰⁾ comenzarían 42 años más tarde, en 1763, por la decidida acción del eminente médico mallorquí Lorenzo Campins y Ballester quién llegó a Venezuela en 1762.

Después de tenaces esfuerzos como bien lo anota el autor, el mencionado Doctor inauguró el 10 de Octubre de 1763, en nuestra universidad y por consiguiente en el país, la primera Cátedra de Estudios Médicos, pero no es sino en 1775 cuando obtiene el título en la Universidad de Caracas, Don Francisco de Molina, natural de Puerto Cabello y quien es así el primer venezolano graduado de médico en el país, en la entonces única universidad, la Real y Pontificia Universidad de Caracas.

En 1809, dos años antes de la declaración de la independencia la Universidad había graduado treinta y dos jóvenes de Bachilleres en Medicina, la mayoría venezolanos. Los estudios de medicina de la universidad colonial durante la primera parte del siglo XIX, se vieron afectados por la situación general del país dado que se llevaba a cabo la lucha de Venezuela por su independencia y cuando finalmente se consolidó ese proceso, sobrevinieron cambios muy positivos en dichos estudios, por las transformaciones que sobrevinieron en la Universidad de Caracas, gracias esencialmente a la actitud de Bolívar con su visión futurista sobre el papel de las universidades en el progreso de los pueblos.

En efecto, en 1827, el Libertador Simón Bolívar con la valiosa colaboración del Dr. José María Vargas dicta los Estatutos Republicanos de la Universidad de Caracas, denominada desde 1826 Universidad Central de Venezuela⁽¹¹⁾, que representaron un hito en la historia de la Universidad venezolana y el 21 de Julio de ese mismo año, tal como lo afirma el Dr. Blas Bruni Celli⁽¹²⁾ el Libertador emite el

decreto de creación de la Facultad de Ciencias Médicas de Caracas en la UCV. Inicia así sus funciones nuestra Facultad de Medicina que sería el motor en la enseñanza de la medicina en Venezuela. En esa Facultad se llevará a cabo una ardua tarea en la educación médica del país y sufrirá a la vez, los contratiempos que padeció la institución universitaria durante diversos períodos de gobierno, tal como lo relaté cuando ejercí el cargo de Decano de la Facultad en la ocasión de conmemorar los 150 años de fundada⁽¹³⁾.

Para 1958, cuando es derrocada la última dictadura que tuvo el país, la educación médica se impartía además de la UCV en la Universidad de Los Andes, fundada en 1810 y en la Universidad del Zulia, creada en 1891. La fundación de la Universidad de Carabobo ocurrió en 1892, pero fue clausurada por Cipriano Castro en 1903 y reabierta en 1958⁽¹⁴⁾.

La incorporación de la mujer en esta sucinta historia del devenir del ejercicio médico en Venezuela fue muy tardía. Acorde a Leal⁽¹⁵⁾, la educación de la mujer en la época colonial no fue próspera pues no fue sino hasta la segunda mitad del siglo XVIII, es decir en los albores de 1750 cuando se funda una Escuela de Niñas Educandas. En el año de 1907, ya entrado el siglo XX sólo funcionaban dieciséis escuelas de niñas en toda la República y tres en Caracas.

El ingreso de la mujer venezolana a la Universidad tiene lugar en fecha bastante tardía señala Leal. Las primeras que se graduaron fueron tres hermanas de apellido Duarte en 1893. Luego en 1904, María de Jesús León obtiene su título en Dentistería y en 1925 María Fernández Bawden lo hace en Farmacia.

La primera mujer que estudió toda la carrera y se graduó de médico en una universidad venezolana, acorde al autor, fue Lya Imber quién recibió el doctorado en el mes de Julio de 1936. Posteriormente se casaría con su compañero de curso el estimado maestro Fernando Rubén Coronil.

En el excelente libro sobre el Hospital del Dr. Luis Chacín⁽¹⁶⁾, se refiere que la Sra. Virginia Pererira Álvarez, de Ciudad Bolívar y nacida en 1888, estudió en la Universidad Central de Venezuela hasta tercer año de Medicina. Debido al cierre de la Universidad se traslada a Filadelfia continuando sus estudios en el Women's Medical College de Pensilvania, donde se gradúa de médico el 16 de Noviembre de 1926.

Señala Leal⁽¹⁷⁾ que la Dra. Imber presentó su tesis sobre: Ensayo de Estadística de Mortalidad Infantil por Tuberculosis en los niños de Caracas. Diagnóstico y curabilidad, la cual recibió la máxima calificación. Su carrera y su graduación fueron todo un acontecimiento. Reseña Leal que los estudiantes y transeúntes se agolpaban para verla porque su inscripción en la Escuela de Medicina era un desafío a la tradición y a la costumbre. Fue Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina, desempeñó la Presidencia de la Liga Venezolana de Higiene Mental y de la Sociedad Venezolana de Pediatría y la dirección de Hospital de Niños, aparte de su excelente labor como docente en la UCV. Presidió la Unión Mundial de Protección a la Infancia con sede en Ginebra y publicó valiosos trabajos esencialmente en su especialidad.

En 1937, agrega Leal, 11 mujeres estudiaban Medicina y existían 43 en toda la institución. Leal considera que si se tuviera que fijar una fecha aproximada de la incorporación de la mujer a la universidad se podría decir que esto ocurrió en 1940 cuando los claustros universitarios comienzan a recibir gran cantidad de mujeres en las distintas Facultades. No cabe duda dice el autor, "que las mujeres venezolanas tuvieron que luchar contra viejos prejuicios, contra arcaicas tradiciones que las ataban absurdamente a las tareas del hogar o que permitían en el mejor de los casos, cursar estudios de secundaria en los famosos Colegios de Señoritas". Para 1938-39 habían cincuenta y nueve mujeres matriculadas en la Universidad Central, de las cuales 20 estudiaban Medicina.

Podemos afirmar que la incorporación de la mujer a partir de esa época comienza a ser de mayor densidad aunque con cifras notoriamente inferiores a la de los hombres. Así, para 1940, de 115 egresados de médicos en la UCV, sólo 2 eran mujeres. En 1950, de 130 graduados, seis pertenecían al sexo femenino, en 1953 de 175, 17 eran mujeres y en 1958, cuando comienza el período democrático, de 233, se graduaron 25 mujeres⁽¹⁸⁾.

2) Análisis de los niveles de crecimiento de la mujer en los estudios de medicina en Venezuela desde 1958 hasta el año 2000. Realidades y Perspectivas.

Con la finalidad de evaluar la participación de la mujer en la medicina, se dividirá este punto en dos temas centrales:

A) La evolución de la enseñanza médica a partir de 1958 y B) La evolución de la incorporación de la mujer en ese contexto.

A) Algunas consideraciones sobre la evolución de la enseñanza de la medicina en Venezuela a partir de 1958

A partir de 1958, con el inicio del período democrático del país se fueron creando nuevas universidades. En ese año en efecto, sólo funcionaban las tres públicas nombradas y dos privadas, la Universidad Santa María y la Católica Andrés Bello.

El crecimiento institucional ha sido sin duda alguna, uno de los más importantes en lo que concierne al subsistema de educación superior en América Latina. El número de universidades se multiplicó por siete, de manera ya que, de acuerdo al Boletín de la Oficina de Planificación del Sector Universitario-OPSU, del año 2000, existen en el país 35, 30 de ellas fundadas en los 40 años de democracia, de las cuales 17 son públicas y 18 privadas⁽¹⁹⁾.

La carrera de Medicina se dicta en 8 de ellas: Central de Venezuela, de Los Andes, del Zulia, de Carabobo, la de Oriente, la Centro Occidental Lisandro Alvarado, la Nacional Experimental Francisco de Miranda y la Nacional Experimental de los Llanos Centrales Rómulo Gallegos. Algunas de esas universidades tienen dos Escuelas.

Este importante número de instituciones formadoras de médicos ha obviamente elevado el número de los profesionales que se gradúan cada año en el país.

En efecto, en 1982-83, de seis universidades (UCV; ULA, LUZ; UC, UDO y UCLA) egresaron 1.343 médicos⁽²⁰⁾, cifra que supera con creces lo que ocurría en 1958 si tomamos en cuenta que la UCV, que era la institución con mayor matrícula graduó para ese año 233 médicos.

Para 1995, 1906 médicos egresaron de todas las Facultades-Escuelas de Medicina del país⁽²¹⁾ y para 1996⁽²²⁾, se graduaron 2.300, que constituye una cifra relevante e indica que en ese año se graduaron aproximadamente cuatro veces más médicos que en 1958.

Para el año 2000, la cifra es 1.724 médicos egresados de todas las universidades. Discriminados en las ocho universidades que dictan Medicina, la cantidad de graduados por

cada universidad es la siguiente: Universidad Central de Venezuela: 288; Universidad de Los Andes: 237; Universidad del Zulia: 503; Universidad de Carabobo: 328; Universidad de Oriente: 111; Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado: 178; Universidad Nacional Francisco de Miranda: 43 y Universidad Nacional Experimental Rómulo Gallegos: 36.

B) La incorporación de la mujer en el contexto de la evolución que ha tenido la enseñanza de la Medicina.

Para evaluar la participación de la mujer en la medicina procederemos a analizar en primer término, el número de mujeres que han egresado de la UCV o de todas las universidades en diferentes períodos a partir de 1958 hasta el 2000. En segundo lugar se hace un estudio de la composición por sexo, de las cohortes estudiantiles aceptados como nuevos inscritos en los años 96 y 97 en distintas universidades, las cuales egresarán como médicos en los primeros años del presente siglo.

Si analizamos en ese contexto la incorporación de la mujer en los estudios de pregrado encontramos dos hechos concretos:

Respecto al primer punto, el análisis de los cohortes femeninas en las diversas promociones en la UCV revela lo siguiente: para 1958 como ya lo anotamos arriba de 233 egresados, sólo 25 o sea el 10,7% eran mujeres .

Diez años después en 1968, de 273 médicos graduados en la misma institución, 77 eran del sexo femenino para un porcentaje del 28%. Pero al final de los siguientes 10 años, en 1978, ese porcentaje cambia radicalmente y alcanza el 50,72% (70 mujeres de 138 graduados)⁽²³⁾.

Siete años más tarde, en 1985⁽²⁴⁾, egresaron de la UCV 515 médicos, de los cuales 217 eran hombres y 298 mujeres para un porcentaje femenino de 57,86%, de manera que sin haberse cumplido para la fecha, 50 años de la graduación de la primera mujer médico en la UCV y en Venezuela, las mujeres superaron a los hombres.

Esta situación además, estaba también presente en las otras universidades del país ya que para ese mismo año egresaron de la Universidad del Zulia 891 médicos de los cuales 529 eran mujeres; de la UDO 34 mujeres de 60

egresados y de la UCLA, de 136 graduados, las mujeres sumaron 79.

En la referencia antes anotada de los 2.300 médicos que egresaron en 1996, de todas las universidades, 1.420 eran del sexo femenino o sea el 61,79%.

Para el año 2000, de acuerdo a las informaciones recogidas por el autor de este trabajo, el porcentaje de mujeres egresadas en las diferentes universidades fueron los siguientes: en la Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, el 73,78 (129 de 178 graduados). En la Universidad Francisco de Miranda el 62,79% (27 de 43); en la Universidad Rómulo Gallegos el 72,2% (26 de 36); en la Universidad de Oriente el 60,36% (67 de 111); en la Universidad del Zulia el 63,22% (318 de 503); En la Universidad de Carabobo el 68,5% (225 de 328); en la UCV, el 64,23% (185 de 288), en la ULA, el 55,69% (132 de 237). Estas cifras indican que en el año 2000, las mujeres constituyeron el 64,3% de todos los médicos graduados en las ocho universidades en las cuales existe la carrera de Medicina.

La conclusión de este aparte, es que efectivamente se ha producido un incremento sustancial de las mujeres en las graduaciones de la totalidad de universidades que funcionan en la nación.

Si estudiamos ahora, las cohortes de los nuevos inscritos en medicina en los años 1996 y 1997, que egresarán a partir del 2002, podemos confirmar la masiva presencia de la mujer venezolana en los estudios médicos.

En 1996⁽²⁵⁾, se inscribieron en las Escuelas de Medicina 1932 alumnos de los cuales 1267 pertenecían al sexo femenino (65,5%)

En 1997⁽²⁶⁾, nos encontramos con lo siguiente: en la UCV, de 369 nuevos inscritos, 251 fueron mujeres (68,02%); en la ULA de 103, 78 mujeres (75,72%); en la UC de 522, 38 mujeres (72,9%); en la UCLA de 103,76 mujeres (73,7%) y en la Francisco de Miranda de 57,41 mujeres (71,9%) para un total de nuevos inscritos en seis universidades de 1.751 estudiantes, de los cuales el 67,9% eran mujeres.

Si tomamos en cuenta que los alumnos que ingresaron en 96 y 97 egresarán en los primeros años del 2001, podemos concluir que el porcentaje de mujeres médicos será muy alto, lo cual evidentemente es un cambio de primer orden e implica por supuesto, una situación completamente diferente

a la de la mitad del siglo XX y mucho más se le compara con la década de los treinta, cuando se graduó (en 1936), la primera mujer venezolana que realizó enteramente su carrera en una Universidad venezolana, la Central de Venezuela.

3) La profesional de la Medicina en los estudios de Postgrado. Evaluación de su participación desde 1958 hasta el momento actual en la UCV. La mujer médica en la Medicina Interna. Análisis de la evolución de la Internistas en los Cursos de la UCV y en algunas otras instituciones hasta el 2000. Una visión de ese proceso para el presente siglo.

La historia de los postgrados médicos en Venezuela puede ser dividida en dos etapas: extrauniversitaria y universitaria.

La etapa extrauniversitaria fue indudablemente realizada a nivel de los organismos de salud del Estado. Este esfuerzo fue muy significativo a partir de 1936 con la creación de Ministerio de Salubridad y Agricultura, el cual por acción del Dr. Enrique Tejera en su condición de Ministro, se transforma en forma inmediata, ya que en 15 días, separa Agricultura y Cría y organiza el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social⁽²⁷⁾. Con la fundación de Ministerio surgen numerosos cursos que tuvieron una gran influencia en la formación de los profesionales médicos. Es importante recalcar la acción determinante del Ministerio en la formación del graduado en Venezuela en este lapso.

En 1941, comienza la era universitaria, siempre en total correspondencia con el Ministerio. En efecto, el primer curso de postgrado en la universidad venezolana de dictó en la Universidad Central de Venezuela, precisamente en la Facultad de Medicina de la UCV y esto ocurrió cuando el Consejo Universitario de esa casa de estudios le dio categoría universitaria al Curso de Médicos Higienistas, creado en 1937 en el Ministerio de Sanidad Y Asistencia Social, como bien lo señala Leal⁽²⁸⁾.

A partir de 1941, acorde al autor, comienza un período de desarrollo gradual de la incorporación de postgrados médicos en la UCV en diferentes especialidades .

No obstante, en 1958 con el advenimiento de la democracia, se produce un movimiento de gran importancia en relación a los postgrados médicos buscando formar profesionales en Especialidades claves para la mejor atención de la salud y en esa secuencia se funda en 1959 la Escuela de Salud Pública⁽²⁹⁾ que es quizá el hecho de mayor importancia

en lo que a la interrelación Estado-Universidad se refiere y que ocurre en el país para esa época ya que se convierte en un organismo coordinador, programador y financiador de los cursos de Administración Sanitaria y de los cursos de Postgrado Médicos con la conjunción así de la UCV y del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social para ese fin.

Entre los cursos que se inician en 1959, se encuentran los de Medicina Interna en los Hospitales Vargas y Universitario de Caracas⁽³⁰⁾.

No obstante, se evidenció que el entrenamiento de los especialistas se hacía en dos niveles^(31,32): en el de los médicos cursantes de Postgrados instaurados que no ejercían los cargos de residentes asistenciales y recibían una formación académica por parte de la Facultad y el otro integrado por los médicos residentes de esos Hospitales, quienes al estar adscritos a servicios calificados, adquirirían conocimientos, habilidades y destrezas, así como conformación de actitudes en el campo de la especialidad pero, como lo hemos expresado antes, sin la enseñanza sistematizada que exigen los diseños curriculares de los cursos académicos.

La discusión sobre este punto, lo cual hemos abordado de manera amplia en los artículos antes citados, en los cuales describimos como la controversia culminó finalmente cuando la Federación Médica Venezolana resolvió establecer la Residencia Docente de tres años de duración, como procedimientos para la formación de Especialistas, siempre y cuando cumplieran con determinados requisitos y escogió como centro pilotos a los Hospitales Vargas y Universitario de Caracas, el Central de Valencia y el Universitario de Maracaibo⁽³³⁾.

A partir de ese momento, se inicia el período de instauración, consolidación y expansión de las Residencias Docentes ya que ulteriormente se difunden en la UCV a otros Hospitales del área metropolitana y también se generalizan en forma amplia en las Universidades fundadas después de 1958.

Si analizamos la presencia de la mujer venezolana, específicamente a partir de 1958 cuando se produce la consolidación del postgrado médico en Venezuela, encontramos lo siguiente:

1) Del examen de las primeras promociones de Postgrados médicos egresados de la UCV en 1962 correspondientes a 5 especialidades: Cardiología, Tisiología y Neumono-

logía, Anestesióloga, Urología y Medicina Interna que sumaron 61 médicos, podemos constatar que sólo egresaron dos mujeres o sea el 3.2%⁽³⁴⁾.

- 2) Del análisis de los 75 egresados en 1968 de 7 Cursos de Postgrado de la UCV atinentes a: Tisiología y Neumología, Medicina Interna, Urología, Cardiología, Dermatología, Cirugía General y Anatomía Patológica se evidencia la presencia de 6 mujeres que constituyeron así el 8% de esas promociones⁽³⁵⁾.
- 3) En 1983, de 12 cursos en las especialidades de Cardiología, Hematología, Anestesiología, Dermatología, Pediatría, Ginecología y Obstetricia, Cirugía Plástica, Oftalmología, Cirugía General, Gastroenterología, Psiquiatría y Anatomía Patológica, egresaron 257 médicos de los cuales 91 fueron del sexo femenino para un porcentaje de 35.40%⁽³⁶⁾.
- 4) De allí en adelante, el incremento de mujeres en los Postgrados médicos de la UCV ha sido progresivo, de tal manera, que acorde a las cifras actuales emanadas de la Dirección de Postgrado de la Facultad de Medicina de la UCV, hay hoy 145 postgrados de los cuales 121 de especialización, con una matrícula de 1.490 médicos. De ellos las mujeres constituyen el 59.6% con una cifra de 888.

Obviamente esta secuencia demuestra que también en Postgrados las mujeres médicas han alcanzado cifras relevantes en breve plazo como lo indica la comparación con los años iniciales del desarrollo del IV nivel médico.

En lo que respecta a la relación de la mujer médica venezolana con la Medicina Interna señalamos lo siguiente:

- 1) Las primeras promociones de Internistas graduados en la UCV en los dos cursos del Hospital Vargas y del Hospital Universitario de Caracas sumaron 21 médicos, de los cuales dos eran mujeres (9.5%).
- 2) En 1968, egresaron 30 Internistas de la UCV. De ellos, 4 eran del sexo femenino (13.33%).
- 3) En 1983, se graduaron en la UCV, cuarenta y nueve de los cuales 14 eran mujeres (28.57%).

Si analizamos lo que ha venido ocurriendo en la última década, comprobamos los siguientes resultados en los seis Cursos adscritos a la Facultad de Medicina de la UCV:

- A) En el del Hospital Vargas, al analizar los alumnos que han ingresado cada año en 10 años consecutivos, encontramos que en 4 de ellos predominaron los hombres, en 4 las mujeres y en dos la proporción fue igual. En un año de los señalados con mayoría femenina la proporción fue 7 mujeres y 1 hombre, hecho completamente opuesto a lo que ocurrió en el primer curso en 1959 en ese Hospital cuando hubo una sola mujer entre los cursantes.
- B) En el Hospital Universitario de Caracas, donde se aceptan 12 alumnos cada año, al evaluar once de esos ingresos anuales, se evidencia que los hombres predominaron en 6, las mujeres en 3 y la proporción fue igual en dos.
- C) En el Hospital General José Gregorio Hernández de Los Magallanes, haciendo el mismo análisis durante 10 años se encuentra que los cursantes hombres fueron mayoría en 2, las mujeres en seis y en dos la proporción fue igual.
- D) En el Hospital Militar Carlos, siguiendo similar procedimiento sobre once años, el ingreso de hombres fue mayor en 6, la de mujeres en 3 y en dos la proporción fue igual.
- E) En el Hospital Domingo Luciani, El Llanito los datos suministrados sobre los últimos tres años revelan que en 1998 los 10 cursantes fueron mujeres, en 1999 predominaron las mujeres y en el 2000 la proporción fue igual.

En el Hospital Miguel Pérez Carreño, en 12 años hubo predominio de mujeres en 5 de ellos, en 3 la proporción ha sido igual y en 4 ha sido prevalente el sexo masculino.

Como puede observarse, con algunas variaciones ha sido determinante la presencia de mujeres lo cual queda corroborado por el hecho de que en la actualidad, en los Cursos de Postgrado en Medicina Interna existentes en la Facultad de Medicina de la UCV, en los cuales hay 156 cursantes, 94 o sea el 60,3 pertenecen al sexo femenino y 62 al masculino (39,7%), situación completamente opuesta a lo señalado para hace 40 años.

En otras universidades la situación parece ser similar, en la UCLA la proporción de sexos en el año 2000 fue de 50% cada uno, igual en la Universidad de Oriente, en la ULA los cinco egresados fueron hombres, pero en la Universidad del Zulia de un total de cursantes en Medicina Interna de 112 alumnos en la actualidad, 65 son mujeres, lo que representa el 58,03%.

Las perspectivas así para el futuro, en líneas generales, es la del egreso de mayor número de mujeres que de hombres en los postgrados universitarios de Medicina Interna.

- 4) Consideraciones sobre la proyección de la mujer médica venezolana en el presente y en la perspectiva del futuro, sobre la base de lo expuesto y del análisis de otros aspectos de su posición actual en la medicina y en la sociedad.

La presencia de la mujer médica en la Venezuela de hoy adquiere una connotación especial derivada del incremento sustancial de su participación en la práctica profesional. A diferencia de lo que ocurría en la década de los 30 e incluso en el inicio del periodo democrático en que vivimos, los datos que han sido aportados en este trabajo señalan varios hechos fundamentales: primero, que a partir de los años iniciales de la década del 80, ha habido un crecimiento manifiesto de la mujer en las promociones médicas de las distintas universidades por lo cual conforman un sector determinante de la práctica profesional en lo cuantitativo; en segundo término, que los datos presentados revelan que no solamente constituyeron el 64,3% de todas las promociones del 2000 sino que además las cohortes de los nuevos inscritos que culminarán sus carrera en los próximos años del 2001 demuestran que los porcentajes de mujeres seguirán siendo muy elevados; cuarto que esa misma tendencia se observa en el IV nivel y por último, que no se perciben factores entorpecedores de ese proceso.

Este fenómeno es superior en Venezuela a lo que ocurre por ejemplo en los Estados Unidos, país en el cual las mujeres para 1994, constituían el 19% de todos los médicos, para 1998 el 23% y las expectativas es que para el año 2010 comprenderán el 30%⁽³⁷⁾.

Ha ocurrido por otra parte, en un tiempo muy breve ya que en 1936, se graduó una sola mujer y en el 2000 (64 años después), el 64,3 de los graduados en todas las universidades son del sexo femenino.

Si analizamos la perspectiva, se puede afirmar que por estos hechos, sobrevendrá sin duda, un cambio en la composición de los miembros de las sociedades científicas, del personal docente de las Facultades de Medicina, de los organismos gremiales, de los directivos de los organismos de salud, de la Academia de Medicina y por supuesto en la integración del cuerpo médico de las instituciones de salud públicas y privadas así como también en otros campos de acción del médico.

Como es importante conocer la situación actual para tener una idea de lo que podrá presentarse en el futuro, pasamos a analizar la presencia de la mujer en varias de las áreas que hemos señalado antes.

En lo que a sociedades científicas se refiere, la Sociedad Venezolana de Pediatría y Puericultura de acuerdo a los datos recabados, para 1999 tenía 4.300 miembros y de ellos el 70% eran mujeres, aunque sólo han habido dos presidentas de esa sociedad.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna fundada en 1956 tiene en la actualidad 1407 miembros, de los cuales 443 son del sexo femenino (31,48%). Sólo una mujer, la Dra. Eva Essensfeld de Sekler ha ocupado la presidencia.

La Sociedad Venezolana de Ginecología y Obstetricia que es otra de las que poseen importante número de integrantes, tiene 1800 miembros de los cuales 561 son mujeres (31%) y ha estado gobernada en 4 oportunidades por médicas.

La Sociedad Venezolana de Cirugía tiene en la zona capital un porcentaje de 4,9 mujeres. No ha habido persona del sexo femenino en la Presidencia de la Sociedad.

En lo que atañe a la docencia, en toda la UCV el personal femenino para 1997 era del 47%⁽³⁸⁾. En la Escuela de Medicina Vargas del total del personal docente, el 37,7% corresponden a mujeres.

En 1972, la Dra. María Cristina Blanco fue la primera en ocupar el cargo de Directora de una Escuela de Medicina

en la Facultad de Medicina de la UCV, pero ya es frecuente encontrar mujeres médicas en los cargos de Jefes de Cátedra y Departamentos, así como en los de Decanos, Directores de Escuelas e Institutos de investigación en las universidades del país.

La primera mujer en ocupar un cargo en la Junta Directiva del Colegio Médico del Distrito Federal fue Lía Imber de Coronil⁽³⁹⁾. Sólo una mujer ha ocupado la presidencia de la Federación Médica Venezolana, la Dra. Angela Cruz de Quintero y en la actualidad 4 son presidentas de Colegios Médicos estatales.

En la Academia Nacional de Medicina, la primera mujer que ingresó como Miembro Correspondiente fue Lía Imber de Coronil. En la actualidad, Gioconda Stopello de Morales R., y la única Mujer de Número que ha habido y que lo es en estos momentos, es la Dra. Milena Sardi de Selle.

Es creciente su número en la vida hospitalaria y en las demás instituciones de salud en las cuales igualmente ocupan importante cargos desde la jefatura de Servicios hasta de la dirección de los mismo, así como también en las Direcciones de Salud de los Estados.

Su representatividad también es muy elevada en las instituciones que comprenden el ejercicio privado de la medicina.

De hecho, este panorama hasta ahora incipiente en algunas áreas tendrá cambios mayores como consecuencia de lo que hemos expuesto en este trabajo, acerca no solamente de su incremento sino también de su decidida participación en los cursos de formación de especialistas y en otros niveles de formación en el Postgrado.

Por supuesto, este panorama representa para la mujer médica venezolana una serie de desafíos imposibles de describir en un trabajo como el presente, pero que tienen mucho que ver con el ineluctable requerimiento que se le exigirá a su participación en todos los campos a medida que por su mayoría, configuren prominentes cohortes de médicos en el país. Esos retos, no constituyen algo diferente para las mujeres médicas que lo son para los hombres, pero tienen de novedoso, solamente a mi juicio, que implican un cambio, una transformación en relación a lo que ocurría en las décadas del cuarenta y del

50 del siglo pasado, lo cual sin duda exigirá la adaptabilidad personal y de la población a una innovación que rompe los esquemas tradicionales y que se produjo en un lapso muy corto y a una rapidez sorprendente.

El análisis de las causas de este proceso ameritaría un artículo especial pero no hay duda de que han existido factores que la han propiciado, entre ellos, el avance del país en su cultura democrática adquirido en los 40 años de democracia representativa que hemos vivido, los innegables adelantos en cuanto a las oportunidades de estudio en niveles de la Escuela Básica y de la Educación Media Diversificada y Profesional que han acaecido, el incremento de universidades que en total pasaron de 5 en 1958 a 35 en el momento actual, la consolidación del postgrado médico en estas cuatro décadas, con la apertura de opciones para avanzar en el cuarto nivel y por supuesto la lucha de la mujer venezolana por su igualdad y por su avance y progreso personal.

Obviamente que esta situación puede generar una específica controversia como ha ocurrido en otros países pero que pareciera no tener una buena base de sustentación, como lo expresa una reciente publicación de la Asociación Norteamericana de Mujeres Médicas⁴⁰⁾, al señalar que uno de los elementos contra los cuales tuvo que luchar esa Asociación fue respecto al criterio de que las mujeres por razones de su posición familiar podían ser más dadas a abandonar la profesión a edades tempranas. En efecto, según esa fuente se practicó en los Estados Unidos una encuesta que reveló que mientras el 33% de las mujeres habían dejado la práctica profesional en un lapso de 4 y medio años, la mayoría por razones debidas al cuidado de los hijos, el 10 % de los hombres que la dejaron en 2 y medio años, lo hizo por razones de salud. No obstante, la Asociación Americana de Mujeres Médicas señala, que en el tiempo en que se realizó la encuesta, el 87,5% de las mujeres médicas estaban activas. No encontré en Venezuela, estudios amplios sobre el particular.

En definitiva, la mujer médica venezolana tiene un futuro pleno de posibilidades de realización personal y de proyección de su labor social. Estoy convencido de que como siempre demostrará con su trabajo que está decidida a adentrarse en el futuro con fe, tesón y creatividad.

El autor del presente trabajo agradece la colaboración de los compañeros médicos Doctores: Carlos Guillermo Cárdenas, César Cuadra, Luis Navarrete, Teresita Torrealba de Ron, Luis Gaslonde, Vanel Machuca, Freddy Carquéz, Aníbal Luis Rocheta, Simón Muñoz, Itic Zingelboin, Gladys Velásquez de Ávila, Antonio París, José Félix Oletta, Jesús Méndez Quijada, Giovanni Vermiglio, Herman Wuani, Ramón Castro, Marcos Tróccoli, Mario Ogni, Eva Essensfeld de Sekler y Angela Ceglia; de las Abogadas Dras. Isabel González Cardona y Helena Morales y de la Secretaria de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Omaira Nahmens, por la diligencia en suministrarme con prontitud y eficacia, información muy valiosa para su elaboración, la cual fue obtenida de las instancias pertinentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) Delors, J. La Educación encierra un tesoro. Santillana- Ediciones Unesco, 1ª edición-1996, p82
- 2) Angulo-Arvelo, LA: Resumen cronológico de la historia de la medicina en Venezuela. Edición de la OBE, Universidad Central de Venezuela, 2ª edición 1979, p.18
- 3) Diccionario de Historia de Venezuela. Fundación Polar 1988 -Tomo A-D p.562
- 4) Gran Enciclopedia de Venezuela. Editorial Globe-Tomo 3 (Historia I) 1998, p. 131
- 5) Angulo Arvelo, LA: Resumen cronológico de la historia de la medicina en Venezuela. Op. Cit. p.21
- 6) Archila, R: Historia de la Medicina en Venezuela-Epoca colonial. Tipografía Vargas - Caracas - 1961, p. 617
- 7) LA: Resumen cronológico de la historia de la medicina en Venezuela. Op. Cit. p. 23, 25, 27, 29.
- 8) Leal, I: Historia de la UCV. Ediciones del Rectorado UCV 1981, p.26
- 9) Leal, I: 1721 - Universidad Central de Venezuela - 1971. Ediciones del Rectorado UCV 1971.
- 10) Leal, I: Historia de la UCV. Op.cit. p. 73
- 11) Los Estatutos Republicanos de la Universidad Central de Venezuela. Ediciones del Rectorado UCV, Tercera Edición 1983
- 12) Bruni Celli, B: Historia de la Facultad Médica de Caracas. Revista de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina 1958 Volumen 6, Nos 16-17
- 13) Moros Ghersi, CA: Sesquicentenario de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Acta Científica Venezolana 1977; 28 (4): 233-239

- 14) Diccionario de Historia de Venezuela
Op. cit Tomo P-Z p. 774
- 15) Leal, Y: Historia de la UCV
Op.cit p.301
- 16) Chacín, L: Cien años del Hospital Vargas. Su historia cronológica y significación nacional.
Premio "Centenario del Hospital Vargas" Publicación de la Academia Nacional de Medicina-Sociedad de Médicos y Cirujanos del Hospital Vargas.
1991 p. 72
- 17) Leal, I: Historia de la UCV.
Op. cit p.309, 300
- 18) Egresados de la Universidad Central de Venezuela 1725-1983
Ediciones de la Secretaría de la UCV
1984-p. 142, 176, 199
- 19) Boletín Estadístico de Educación Superior No 17
Consejo Nacional de Universidades. Oficina de Planificación del Sector Universitario. Caracas 2000 p. 21
- 20) Boletín Estadístico No 10
Consejo Nacional de Universidades - Oficina de Planificación del Sector Universitario. Caracas. 1984 p. 86, 108, 126, 140, 154, 174
- 21) Boletín Estadístico de Educación Superior No 15
Consejo Nacional de Universidades. Oficina de Planificación del Sector Universitario No 15. Caracas. 2000 p 425
- 22) Boletín Estadístico de Educación Superior No 16
Consejo Nacional de Universidades – Oficina de Planificación del Sector Universitario Caracas 2000, p.495
- 23) Egresados de la Universidad Central de Venezuela 1725-1983
Op. Cit. p. 284, 285, 286, 421
- 24) Boletín Estadístico No 12.
Consejo Nacional de Universidades – Oficina de Planificación del Sector Universitario .Caracas. 1987. Tomo No 2. p. 72, 96, 114, 129
- 25) Boletín Estadístico de Educación Superior No 16
Op. cit. p.3 38
- 26) Boletín Estadístico de Educación Superior No 17.
Op. Cit. p. 291, 299
- 27) Diccionario de Historia de Venezuela.
Op. Cit. Tomo P-Z p.685
- 28) Leal, Y: Historia de la UCV
Op. Cit. p. 290
- 29) Osuna, A: Trece años de la Escuela de Salud Pública de la UCV.
Acta Médica Venezolana 1972: 19: 497
- 30) Moros Gherzi, CA: Dfáz de Perdomo, Y: El entrenamiento de postgrado de Medicina Interna en Venezuela.
Rev .Ven. San. Asist. Social 1975: 40: 141-168
- 31) Moros Gherzi, CA: Análisis histórico de la enseñanza del graduado en medicina.
Bol. INDIO (Ven) 1975, 2: 807 – 814
- 32) Moros Gherzi, CA: La enseñanza de Postgrado de Medicina Interna en Venezuela. Análisis Histórico. Estado actual.
Med Intern (Caracas) 1988; 4 (3-4): 106 – 113
- 33) Conclusiones de la Asamblea XXXIII de la FMV.
Publicaciones de la FMV. 1968
- 34) Egresados de la Universidad Central de Venezuela 1725 – 1983
Op. cit p. 229
- 35) Ibidem p. 285, 286, 287
- 36) Ibidem p. 528, 529, 530
- 37) Boletín Estadístico de Educación Superior No 17
Op. cit. p. 383
- 38) History of the American Medical Women Association (AMWA).
American Medical Women Association.
Web:www. info@amwa-doc. org
- 39) Diccionario de Historia de Venezuela.
Op. cit. Tomo E-O p. 525
- 40) History of the American Medical Women Association
Op. cit.

INMUNOMODULACIÓN EN MEDICINA INTERNA

La artritis reumatoidea como modelo clínico

Rafael E. Vargas-Arenas, Ph.D, MTSVMI, FACP*

I. INTRODUCCIÓN

Los diversos componentes del Sistema Inmunológico (SI) funcionan de acuerdo a estrictos mecanismos reguladores. La respuesta de este sistema a un estímulo antigénico es diversa y desencadena una serie de eventos que llevan a la producción de células efectoras específicas activadas, a productos humorales o a ambos. El conocimiento profundo de las relaciones y de los niveles múltiples de interacción entre los diferentes componentes de la red intrincada del SI es de extraordinaria importancia para nuestra comprensión de cómo este sistema provee protección contra elementos extraños y cómo se comporta en varias condiciones patológicas⁽¹⁾. Las enfermedades de base inmunológica denominadas inmunoalérgicas o autoinmunes (EAI) constituyen, por su frecuencia y multivariada expresión clínica, un motivo de consulta frecuente en las diversas áreas de atención bajo el cuidado de médicos internistas. En el caso de las enfermedades reumáticas de origen autoinmune, la etiología es desconocida, por lo que tales enfermedades se definen por un grupo de datos clínicos comunes, llamados criterios de clasificación, emitidos en su mayor parte por el Colegio Americano de Reumatología. En atención a estos criterios, en la actualidad se han descrito unos 150 padecimientos reumáticos en que el signo clínico más frecuente viene dado por la afectación articular. En cuanto al tratamiento, el concepto ha evolucionado considerablemente en el curso del tiempo

gracias al conocimiento aportado por la biología molecular y al desarrollo de la farmacología molecular. Cuando las drogas citotóxicas fueron inicialmente usadas, su habilidad para provocar disrupción de ácidos nucleicos y de alterar la síntesis proteica, las llevó a ser empleadas en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas. Durante el curso de su uso, sin embargo, se observó que estos agentes también suprimían el SI. Este inesperado e indeseado efecto secundario, fue posteriormente estudiado y benéficamente dirigido al tratamiento de enfermedades no neoplásicas en las que mecanismos autoinmunes fueron considerados importantes en la patogenia de la enfermedad⁽²⁾. El mecanismo por el cual estas drogas son efectivas en estas EAI no es bien conocido, pero se cree relacionado con la inmunosupresión inducida por la citotoxicidad. Desafortunadamente, el efecto sobre la respuesta inmunitaria en estos casos no está restringido a la vía alterada responsable de la enfermedad, suprimiéndose ampliamente por tanto los mecanismos celulares y humorales de defensa del hospedero, principalmente contra la infección y la sobrevida inmunológica. A partir de este momento y en el curso del tiempo, la investigación médica y farmacológica han llevado al descubrimiento de nuevas drogas y procedimientos terapéuticos más específicos orientados a suprimir o a estimular selectivamente los factores relacionados con la enfermedad^(2,3). El concepto del tratamiento de las EAI ha evolucionado, por tanto, desde el original de inmunosupresión logrado con la citotoxicidad no específica de las estructuras del SI, hasta el actual de inmunomodulación más fisiológico y menos agresivo por lo selectivo. El médico internista está obligado, por ser de su competencia, a

* Profesor Asociado de Clínica y Terapéutica Médica, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Médico Internista, Nefrólogo, Nefropatólogo

profundizar su conocimiento en esta área para lograr la inmunomodulación requerida por su paciente afectado en forma multisistémica(4). En este manuscrito hacemos una revisión somera de lo que es tolerancia inmunológica y de las nuevas tendencias en farmacología molecular, tomando como modelo clínico de EAI a la Artritis Reumatoidea (AR), donde puede ser aplicado en forma gráfica el concepto de inmunomodulación terapéutica.

II. TOLERANCIA INMUNOLÓGICA Y NUEVAS TENDENCIAS EN FARMACOLOGÍA MOLECULAR

La inmunidad natural constituye una primera línea de defensa del organismo ante diversos tipos de agentes agresores provenientes del medio externo o interno. La activación del sistema complejo que la determina, prepara al SI para la generación de la especificidad que requiere la posterior evolución de la respuesta de protección, mediante la instalación de la memoria inmunológica⁽⁵⁾. La autoinmunidad en enfermedades reumáticas puede ser considerada como una disfunción (intolerancia) de los mecanismos que mantienen la tolerancia inmunológica. En condiciones patológicas estos mecanismos pueden ser clasificados en tres grupos⁽⁶⁾: a. *Intolerancia central* por disfunción de linfocitos inmaduros del timo y de la médula ósea que no mueren después del reconocimiento de autoantígenos; b. *Intolerancia periférica* por disfunción de linfocitos maduros que no reconocen autoantígenos presentes en tejidos periféricos, y c. *Pérdida de la ignorancia clonal central o periférica* que fisiológicamente existe en el SI para ciertos antígenos y sobre todo para los autoantígenos. Los mecanismos moleculares de tolerancia inmunológica han sido fundamentalmente descritos en linfocitos T e incluyen básicamente⁽⁶⁾: *anergia clonal* mediada por un segundo receptor para moléculas B7 llamado CTLA-4^(7,8), *apoptosis* mediada por el receptor de muerte celular Fas (CD95) y la interacción de su ligando Fas⁹, *regulación* controlada por el gen de la *interleukina-2* (IL-2) y la *regulación* mediada por *citoquinas inmunosupresoras* (TGFb-1 e IL-10)^(10,11). Aunque menos conocidos en la actualidad, mecanismos similares han sido descritos en células B, aunque es poco claro dónde y cuándo ocurre el fenómeno.

La nueva terapia en reumatología, al igual que para otras EAI, está orientada por la farmacología molecular. Las intervenciones terapéuticas en este sentido hoy día se dirigen hacia: la administración de *péptidos antigénicos* inductores de tolerancia inmunológica⁽¹²⁾, *anticuerpos monoclonales* dirigidos contra linfocitos T CD4, TCR y proteína de superficie CD52, tratamiento dirigido a suprimir *moléculas de adhesión*, terapia dirigida contra *citoquinas* (anticuerpos monoclonales, proteína humana recombinante de fusión con receptores de citoquinas, citoquinas contrarreguladoras y productos de fusión de citoquinas específicas con toxinas) y *terapia génica*, actualmente en fase experimental clínica, orientada a la transfección del gen humano de la IL-2 a sinoviocitos de pacientes con AR6. Los avances alcanzados por tanto en farmacología molecular, permiten a los médicos de hoy día, disponer de herramientas terapéuticas para modular la actividad inmunológica en pacientes con EAI, a nivel de los brazos centrales y periféricos del sistema, en una forma altamente selectiva.

III. ARTRITIS REUMATOIDEA COMO MODELO CLÍNICO PARA INMUNOMODULACIÓN TERAPÉUTICA

La AR constituye una patología importante por su alta prevalencia y por ser causa común de incapacidad laboral en varones y mujeres mayores de 46 años. Aunque ha habido un gran avance en el conocimiento de su patogenia, la terapia convencional no ha logrado modificar sustancialmente su morbimortalidad, por lo que es mucho lo que se destina en la actualidad en tiempo y dinero, al estudio y aplicación de distintas modalidades de terapia inmunomoduladora^(6,13).

El proceso destructivo inflamatorio crónico de la membrana sinovial observado en esta enfermedad –se concluye en la actualidad– que es muy complejo, con participación de células T, células B, macrófagos y células residuales interconectadas a través de una red intrincada de moléculas de adhesión, citoquinas y otros mediadores. La etiología sigue siendo desconocida, aunque se conocen factores genéticos que la predisponen o que actúan como elementos de progresión de la enfermedad, como es el gen del HLA-Dr B1. Durante la última década, las perspectivas y tratamiento de la AR han cambiado dramáticamente. Se sabe que es una

enfermedad multisistémica, que dejada a su evolución espontánea, puede tener una supervivencia a 5 años similar a la de la enfermedad de Hodgkin estadio IV o la enfermedad arterial coronaria de tres vasos^(14,15). No se ha encontrado un agente terapéutico único, que sea universalmente efectivo en AR, hecho que aunado al daño orgánico significativo que puede ser observado precozmente en la enfermedad, justifica la terapia combinada y temprana que hoy se preconiza^(2,15). La administración semanal de *methotrexate* (*Mtx*) sobre la base del tratamiento con *antiinflamatorios no esteroideos* (*AINES*) con o sin dosis bajas de *glucocorticoides* (*Gles*), ha venido a constituirse en la forma estándar de terapia de esta enfermedad desde el punto de vista farmacológico^(2,16,17).

Los *AINES* no alteran el curso de la enfermedad por actuar sólo periféricamente sobre mecanismos no inmunológicos relacionados con la respuesta inflamatoria en la parte efectora del SI activado. La introducción de nuevos agentes antirreumáticos de acción más prolongada que los *AINES* clásicos, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (*Cox-2*), han demostrado ser más eficaces y con menos efectos secundarios gastroduodenales, pero sin acción inmunomoduladora^(18,19).

El efecto antiinflamatorio e inmunosupresor de los *Gles* es bien conocido pero no entendido. La *prednisona*, que es el glucocorticoide más ampliamente usado, después de ser absorbido, es rápidamente convertido en el hígado a *prednisolona*, que es su metabolito activo. La *prednisolona* se une íntimamente en el plasma a la globulina transportadora del cortisol y en menor grado a la albúmina. La *prednisolona*, al igual que otros *Gles*, produce sus efectos farmacológicos al unirse a los receptores citoplasmáticos y al incorporarse a la interfase de la síntesis de proteínas mediada por el ARN. De esta acción derivan varios efectos antiinflamatorios e inmunológicos: inhiben la proliferación, diferenciación y función de los macrófagos y fibroblastos; inhiben la producción y liberación de citoquinas tales como *IL-1*, *IL-6* y *TNF- α* ; influyen en la producción de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo a las prostaglandinas y leucotrienos; disminuyen la expresión de la ciclooxigenasa tipo 2 e inhiben la respuesta proinflamatoria de las células endoteliales⁽²⁰⁾. El tratamiento con glucocorticoides causa redistribución de linfocitos, produciendo linfopenia; adicionalmente inhiben la generación, proliferación y activación de células T por múltiples meca-

nismos. Las células B y las células plasmáticas están menos afectadas, requiriéndose altas dosis de glucocorticoides para inhibir la producción de inmunoglobulinas^(20,21). En AR la *prednisolona* es generalmente utilizada en las dosis usuales hasta llegar a unos 7.5 mg VO od como dosis de mantenimiento o de 120 mg de *metilprednisolona* (*MP*) IM cada 4 semanas⁽²⁰⁻²⁴⁾; la *MP* puede ser usada en forma de pulsos IV cuando la severidad de las manifestaciones y el compromiso orgánico multisistémico lo justifican⁽²⁰⁾.

El *Mtx* es un antimetabolito que inhibe la reductasa del ácido dihidrofólico, disminuyendo por este mecanismo la producción de tetrahidrofolato necesarios como transportadores de compuestos monocarbonados en la síntesis de nucleótidos de purina y timidina; por lo tanto el medicamento interfiere la síntesis, reparación y replicación celular del ADN⁽²⁵⁾. Es una droga altamente efectiva en el tratamiento de la AR, pero el mecanismo por el que esto sucede no es bien conocido, aunque se cree relacionado con el deterioro de la función de las células inflamatorias que median el proceso reumático⁽¹⁴⁾. In vitro se ha observado que la droga inhibe la incorporación del ADN precursor de células mononucleares estimuladas y en animales con poliartritis experimental se ha demostrado que el *Mtx* corrige parcialmente la hiperrespuesta de células esplénicas y la supresión de secreción de *IL-2* en estos animales. La dosis generalmente usada en AR es de 5 a 20 mg por VO semanal⁽²⁶⁾. Los efectos tóxicos potenciales incluyen depresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, neumonitis intersticial, aumento de la susceptibilidad a las infecciones y fotosensibilidad. La absorción intestinal del medicamento puede disminuir con el tiempo, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis inicial a medida que el tiempo transcurre. El tratamiento combinado preconizado como estándar de oro en la terapia de la AR permite además de la inmunomodulación sinérgica, la reducción de los efectos secundarios potenciales y de los inconvenientes que crea el uso de estas drogas por separado.

El uso de ciertos medicamentos como las sales de oro y la D-penicilamina ha sido prácticamente abandonado en la actualidad como recursos terapéuticos en AR por su eficacia mediana y efectos secundarios sobre el riñón.

La hidroxiquina y la sulfasalazina, agentes considerados en el pasado altamente efectivos como monoterapia de la Ars leve a moderada, son actualmente menos

utilizados o son utilizados en combinación con drogas más potentes como el *Mtx*, *Gles* u otros agentes citotóxicos⁽²⁷⁻³⁰⁾.

La *ciclosporina* es un polipéptido, cuya efectividad como agente inmunosupresor deriva de su acción sobre la función de células T ayudadoras; esta acción es consecuencia de la habilidad que tiene la droga de inhibir la transcripción del gen de la Il-2 y por lo tanto la liberación de Il-2 de células T activadas. También inhibe la transcripción de Il-3, Il-4, GM-CSF, TNF- α y de IFN- γ , sin afectar la expresión de Il-2R⁽³¹⁾. La inhibición específica y selectiva de los linfocitos T se realiza en las fase G0 y G1 del ciclo celular y aunque las células T ayudadoras son las más afectadas, las supresoras también lo son pero en menor grado. No afecta la función fagocítica, ni deprime la médula ósea. En Canadá y Estados Unidos han sido utilizados en trasplantes de órganos, pero en Europa se tiene desde hace más de 15 años una amplia experiencia como opción terapéutica en AR^(31,38).

Drogas citotóxicas como la *azatioprina*, el *clorambucil* y la *ciclofosfamida* han demostrado ser útiles en el tratamiento de AR resistentes a los esquemas terapéuticos de primera línea, sobre todo cuando existen manifestaciones sistémicas.

Recientemente han emergido nuevos agentes terapéuticos que pueden ser usados en el tratamiento de la AR y que constituyen modalidades diferentes para la búsqueda de la inmunomodulación efectiva en esta enfermedad.

El *leflunomide* (*Lf*) es una droga que al ser metabolizada en el hígado y probablemente en la submucosa del intestino, abre su anillo isoxazólico originándose el metabolito activo. Este metabolito, inhibe selectivamente la deshidrogenasa del dihidroorotato, que es una enzima mitocondrial indispensable para la síntesis de novo de la pirimidina-uridina⁽³⁹⁾. Este paso es esencial en la producción de monofosfato de uridina (MPU), que es el sustrato para la producción de todas las pirimidinas. La disminución del MPU, lleva a una depleción de las pirimidinas intracelulares, lo que disminuye la síntesis de ácidos nucleicos; a concentraciones elevadas la *Lf* también inhibe la quinasa de la proteína tirosina. La consecuencia de estas acciones es la detención de la mitosis celular en la fase G1/S y la inhibición de la expansión clonal de células T. Al estar suprimida la síntesis de ácidos nucleicos, en particular la de pirimidina-uridina, se bloquea la proliferación de linfocitos T en las zonas de rescate (ej.: membrana

sinovial en AR). Células que requieran para su proliferación otras vías de síntesis de nucleótidos, quedan preservadas. Gracias a este mecanismo tan selectivo de acción, la droga se ha venido utilizando con éxito en el tratamiento de la AR^(39, 44). La droga parece ser comparable al *Mtx* en eficacia; tiene una larga vida media, siendo eliminada la mitad por las heces y un poco menos de la mitad por la orina. La dosis usual en AR es de 100 mg de *Lf* por tres días, seguida de una dosis de mantenimiento de 10 a 20 mg diarios. Con el uso de esta dosis de carga seguida de la dosis de mantenimiento iniciada el día cuarto, la mayoría de los pacientes que responden a la droga presentan un beneficio significativo después de un mes de tratamiento. Los efectos secundarios más comunes presentes en cerca de 15% de los pacientes tratados son los gastrointestinales como anorexia, dispepsia, gastritis, dolor abdominal y diarrea. Otros efectos secundarios menos comunes incluyen exantema, pérdida de peso, alopecia reversible y empeoramiento de hipertensión arterial preexistente. Las enzimas hepáticas pueden elevarse a menos del doble de su valor normal en un número importante de pacientes, lo cual tiende a revertir al suspender el tratamiento. Durante el inicio de la terapia con *Lf*, las pruebas hepáticas deben ser realizadas mensualmente. Su posible asociación con otros medicamentos está planteada pero requiere de estudios colaborativos actualmente en proceso. La hepatotoxicidad del *Lf* y *Mtx* plantea interrogantes sobre el posible uso de esta asociación. Tres son los mayores inconvenientes para el uso generalizado del *Lf*, actualmente disponible en Venezuela con el nombre de Arava®: su potencial hepatotóxico, su potencial teratogénico y su elevado costo. Su uso está contraindicado en embarazadas y en mujeres en edad fértil que no están utilizando un procedimiento confiable de contracepción. Para este último caso se debe tener en cuenta, que puede tomar hasta dos años para que el metabolito activo de la *Lf* descienda una vez suspendido a un nivel sérico que sea seguro para el embarazo. Este largo período puede ser acortado con la administración de colestiramina 8 g VO tid por 11 días, administrada después de la suspensión del fármaco. La colestiramina se une al metabolito activo de la *Lf* en el intestino, bloqueando la circulación enterohepática responsable de la larga vida media del medicamento.

Nuevos fármacos y recursos terapéuticos han sido desarrollados para el tratamiento de la AR, pero en su mayoría son de elevado costo, no exentos de efectos secundarios de

importancia y no disponibles actualmente en Venezuela. Sin embargo, en relación al tema que nos ocupa resulta interesante revisar algunos aspectos relacionados con su uso en seres humanos.

La administración oral de *péptidos antigénicos* total o parcialmente degradados a dosis bajas, favorece la supresión de la respuesta inmunitaria o intolerancia a través de estimulación de linfocitos T CD4+ en las placas de Peyer y subsecuente producción de citoquinas antiinflamatorias como IL-4 y TGFb⁽¹¹⁾.

El uso de *anticuerpos monoclonales* y *antagonistas específicos de receptores de IL-1* se basa en que los procesos inflamatorios y destructivos característicos de esta enfermedad son mediados, en parte al menos, por citoquinas liberadas de macrófagos y linfocitos. El FNT- α es uno de estos mediadores humorales más importantes; la unión de este factor con cualquiera de sus receptores en la superficie de macrófagos, fibroblastos, linfocitos y células endoteliales puede estimular la liberación de metaloproteinasas en áreas de enfermedad activa, activar la apoptosis y promover la producción de otras citoquinas proinflamatorias tales como la IL-1, IL-6 y el factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos^(45,47). El *Infliximab* es un agente terapéutico de uso IV que contiene anticuerpos monoclonales quiméricos (ratón/humano) contra el FNT- α ⁽⁴⁸⁾. Estos anticuerpos se unen al FNT- α circulante y son adicionalmente citotóxicos para las células en la sinovial y líquido sinovial reumático que expresan el receptor del FNT- α en su superficie. El producto tiene el inconveniente, además de su alto costo y uso IV, de su alta inmunogenicidad y de inducir en algunos casos infecciones severas, sobre todo esto último si se asocia al *Mtx*⁽⁴⁹⁾. El *etanercept* es una proteína humana obtenida por técnica recombinante que tiene la capacidad de fusionarse al RFNT- α p75-Fc y que ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de la AR⁽⁵⁰⁾. Su utilización con el *Mtx* ha logrado un efecto sinérgico con beneficios en la respuesta terapéutica y leve incremento de los efectos secundarios⁽⁵¹⁾. Sus efectos secundarios son sorprendentemente modestos, pero tiene el inconveniente de su elevado costo y administración parenteral por vía SC. La IL-1 es una citoquina que actúa como mediador potente de la degradación ósea y cartilaginosa en modelos animales, y se encuentra en concentraciones elevadas en los tejidos reumáticos humanos⁽⁴⁹⁾. En AR las concentraciones de IL-1 en el líquido sinovial se corre-

lacionan directamente con la actividad clínica. Cualquiera de las dos formas de IL-1 (a ó b) se unen a su receptor en la superficie celular; el antagonista humano recombinante del receptor de la IL-1 se une de manera competitiva, impidiendo que la citoquina medie la función de las células inflamatorias⁽⁵²⁾. Estudios en humanos utilizando este medicamento por vía SC, han logrado una mejoría clínica y radiológica de los cambios articulares producidos en la AR; sin embargo, los resultados logrados hasta ahora son relativamente modestos.

En AR refractaria se ensaya en la actualidad una *inmunotoxina (DAB486-IL-2)* que es una proteína de fusión recombinante producida por *Escherichia coli* que es citotóxica para las células que expresan a este tipo de receptor para la IL-2, provocando la muerte de los linfocitos T⁽⁶⁾.

La terapia génica iniciada por Evans en AR en 1996, se encuentra actualmente en fase experimental y consiste en la transfección del gen humano HuIL-1ra a sinoviocitos de pacientes a quienes se ha programado el reemplazo articular o sinovectomía como consecuencia de la gran destrucción articular o persistencia de la actividad inflamatoria⁽⁶⁾.

En atención a los conocimientos alcanzados por la farmacoterapia molecular en la AR, los médicos reumatólogos e internistas disponen de medios en la actualidad que les permiten diseñar un plan terapéutico altamente efectivo para los pacientes portadores de esta terrible e incapacitante enfermedad. Fisiopatológicamente pueden combatir con los recursos terapéuticos actuales, todos los niveles de intolerancia inmunológica que se han demostrado en la patogenia de esta enfermedad. Una limitante importante que determina dilemas éticos para médicos tratantes e instituciones prestadoras de salud, son las dificultades económicas para el libre acceso a las múltiples modalidades de nuevos procedimientos terapéuticos. Sin embargo, lo que resulta indiscutible, es que el concepto de inmunomodulación sustentado en la práctica médica por la combinación racional de fármacos, debe ser mantenido, aunque estos fármacos sean los tradicionales de más fácil acceso para médicos y pacientes.

IV. CONCLUSIONES

El médico internista está obligado, por ser de su competencia, a profundizar su conocimiento en el área de las

enfermedades autoinmunes, para lograr de manera efectiva la inmunomodulación requerida por su paciente afectado en forma multisistémica por cualquiera de estas enfermedades. La Artritis Reumatoidea constituye un modelo clínico de excepción por los conocimientos que se han alcanzado en su patogenia y por los grandes avances que se han ido logrando con nuevos medicamentos y procedimientos inmunomoduladores en el tratamiento de esta enfermedad.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Georgiev VSt. Immunomodulating drugs: Major advances in research and development. *Ann NY Acad Sci* 1993; 685: 1-10.
- Langford CA, Klippel JH, Balow JE, James SP, Sneller MC: Use of Cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 1: Rheumatologic and renal diseases. *Ann Intern Med* 1998; 128 (12, Part 1): 1021-28.
- Tápanes F. Nuevas estrategias terapéuticas en autoinmunidad, en: Vargas-Arenas RE (ed.): *Inmunología 1997*. Cap. 7. Caracas, Venezuela, Litopar C.A. de Artes Gráficas. 1997, pp: 73-84.
- Vargas-Arenas RE. Drogas inmunomoduladoras, en: Chacín A I.F, Ogni C M (eds): *El Médico Internista es el médico del adulto*. Cap. XVIII. Caracas, Venezuela, Owelinh C.A. 2000, pp: 317-40.
- Ramírez R. Inmunidad natural, en: Vargas-Arenas RE (ed.): *Inmunología 1997*. Cap. 1. Caracas, Venezuela, Litopar C.A. de Artes Gráficas. 1997, pp: 11-23.
- Vásquez del Mercado M, Panduro A. Patogenia y tratamiento molecular de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias, en: Panduro A (ed.): *Biología molecular en la clínica*. Sección IV: *Biología Molecular en las especialidades*, Cap. 15. México (DF), México, McGraw-Hill Int. 2000, pp: 167-78.
- Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Ann Rev Immunol* 1996; 14:233-58.
- Bluestone JA. Is CTLA-4 a master switch for peripheral T cell tolerance? *J. Immunol* 1997; 158: 1989-93.
- Ashkenasi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science* 1998; 281: 1305-8.
- Waldman H, Cobbold S. The use of monoclonal antibodies to achieve immunological tolerance. *Immunol Today* 1993; 14: 247-51.
- Van Parijs L, Abbas AK. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning Lymphocytes off. *Science* 1998; 280: 243-48.
- Trentham DE, Dynesius-Trentham RA, Orav J, Hafler DA, Weiner HL. Effects of oral administration of type II collagen on Rheumatoid Arthritis. *Science* 1993; 261: 1727-30.
- Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, Klaus H. The costs of Rheumatoid Arthritis: An international long term view. *Sem Arthritis Rheum* 2000; 29(6): 305-20.
- Trush GR, Lark LR, Clinchy BC, Vitteta ES. Immunotoxins: an update. *Ann Rev Immunol* 1996; 14:49-71.
- Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in Rheumatoid Arthritis seriously: predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J. Rheumatol* 1986; 13(5): 841-5.
- Cronstein BN. Molecular therapeutics: Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (12): 1951-60.
- Gremillion RB, van Vollealhoven RF. Rheumatoid Arthritis: Designing and implementing a treatment plan. *Postgraduate Med* 1998; 103(2): 103-24.
- Emery P, Zidler H, Kvien T, Guslandi M, Naudin R, Verburg K et al. Celecoxib ver sus diclofenac in long term management of Rheumatoid Arthritis: randomized double blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106-11
- Helmsman DB, Stone JH. *Arthritis & Musculoskeletal Disorders*, en: *Current Medical Diagnosis and treatment*. Cap. 20. Stamford, U.S.A., Appleton & Lange. 1999, pp: 786-837
- Lann RFJM, Jansen TLThA, van Ried PLCM. Glucocorticosteroids in the management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol* 1999; 38:6-12.
- Van Vollenhoven RF. Corticosteroids in Rheumatic Disease. *Postgrad Med J* 1998; 103(92): 137-44.
- Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in Rheumatoid Arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J. Med* 1995; 333: 142-6.
- Gotzsche PC, Johansen Hk. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in Rheumatoid Arthritis. *Br Med J*. 1998; 316: 811-8.
- Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR et al. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early Rheumatoid Arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 930-6.
- Physicians Desk Reference (PDR). Montvale, U.S.A. Medical Economics Co Inc. 1997, 51st Edition, p. 2.998
- Furst DE. The rational use of methotrexate in Rheumatoid Arthritis and other rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1997;36: 1196-204.
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Visionsi RA, Oliviera LM, Atra E. A randomized doubleblind controlled trial of sulphasalazine combined with pulses of methylprednisolone or placebo in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 150-4.
- O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine, and hydroxychloroquine, or combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334(20): 1287-91.
- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Van de Laar M, Westhovens R, Van Denderen JC et al. Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine alone in early Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-18.

30. Swinkels HL, Haagsma CJ, van Riel PLCM. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early Rheumatoid Arthritis. Preliminary data of radiological analysis. *Br J Rheumatol* 1997; 36 (Suppl. 1): Asbr. 345
31. Van Rijthoven AW, Dijkmans BA, The HS et al. Comparison of cyclosporine and D-penicillamine for Rheumatoid Arthritis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Rheumatol* 1991; 18(6): 815-20.
32. Landewe RB, Goei The HS, van Rijthoven AW et al. A randomized, double-blind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus cloroquine for early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(5): 637-43.
33. Tugwell P, Pincus T, Yocum DE, Stein M, Gluck O, Kraag G et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe Rheumatoid Arthritis. *N. Engl J. Med* 1995; 333: 137-41.
34. Pasero G, Priolo F, Marubini E, Fantini F, Ferraccioli G, Magaro M et al. Slow progression of joint damage in early Rheumatoid Arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1006-15.
35. Maetzel A, Bombardier C, Strand V et al. How Canadian and U.S. rheumatologists treat moderate or aggressive Rheumatoid Arthritis *J. Rheumatol* 1998; 25 (12): 2331-8.
36. Van Den Borne BE, Landewé RB, Goei The HS, Rietveld JH, Zwiderman AH, Bruyn GA et al. Combination therapy in recent onset Rheumatoid Arthritis: a randomized double-blind trial of the addition of low dose cyclosporine to patients with low dose chloroquine *J. Rheumatol* 1998; 25: 1493-8.
37. Williams RO, Mauri C, Mason LJ et al. Therapeutic actions of cyclosporine and antitumor necrosis factor alpha in collagen-induced arthritis and the effect of combined therapy. *Arthritis Rheum* 1998;41 (10): 1806-12.
38. Van Den Borne BE, Landewé RB, Goei The HS, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Cyclosporin. A Therapy in Rheumatoid Arthritis: only strict application of the guidelines for safe use can prevent irreversible renal function loss. *Rheumatology* 1999; 38:254-59.
39. Xu X, Williams JW, Gong H et al. Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726: inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation. *Biochem Pharmacol* 1996; 52(4): 527-34.
40. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol* 1998; 53 (Suppl): 20-6.
41. Rozman B. Clinical experience with leflunomide in Rheumatoid Arthritis: Leflunomide Investigators' Group. *J. Rheumatol* 1998; 53 (Suppl). 27-32
42. Schiff M, Kaine J, for the Leflunomide Investigators' Group. X-ray analysis of 12 months treatment of active Rheumatoid Arthritis with leflunomide compared to placebo or methotrexate (Abstr). *Arthritis Rheum* 1998; 41 (Suppl): 155 S
43. Tugwell P, Bombardier C, Strand V et al. Treatment of active Rheumatoid Arthritis with leflunomide improves functional activities and health related quality of life: Leflunomide improves functional activities and health related quality of life: Leflunomide Investigators' Group (Abstr). *Arthritis Rheum* 1998; 41 (Suppl): 154 S
44. Weaver A, Caldwell J, Olsen N, Cohen S for the leflunomide RA Investigators Group Treatment of active Rheumatoid Arthritis with leflunomide compared to placebo or methotrexate (Abstract 593). *Arthritis Rheum* 1998; 41(9. Suppl): 131 S.
45. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with recombinant human Interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (12): 2196-204.
46. Deleuran BW, Chu CQ, Field M et al. Localization of tumor necrosis factor receptors in the synovial tissue and cartilage-pannus junction in patients with Rheumatoid Arthritis: implications for local actions of tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (10): 1170-8.
47. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of Interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(2): 151-60
48. Elliot MJ, Maini RN, Feldman M et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (12): 1681-90.
49. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (9): 1552-63.
50. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J. Med* 1997; 337 (3): 141-7.
51. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein, in patients with Rheumatoid Arthritis receiving methotrexate. *N Engl J. Med* 1999; 340 (4): 253-9.
52. Firestein GS, Boyle DL, Yu C et al. Synovial Interleukin-1 receptor antagonist and Interleukin-1 balance in Rheumatoid Arthritis. *Rheum* 1994; 37(5): 644-52.

EXPERIENCIA CON LA UTILIZACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA AMERICANA, APLICADA EN EL ESTADO COJEDES, ENTRE LOS AÑOS 1988 AL 1998

Josefina Lamas**, Belkis Jaimes**, Jaime Escobar***, Leonardo García Rivas*

RESUMEN

Este estudio fue realizado en el estado Cojedes, Venezuela, situado en el centrooeste del país, entre las coordenadas 08° 30' 37", 10° 06' 00", de latitud norte y 67° 45' 41", 68° 59' 37" de latitud oeste, en donde se diagnosticaron 474 casos de Leishmaniasis Cutánea Americana; de éstos, 364 recibieron tratamiento con diferentes modalidades: quimioterapia con Glucantime®, inmunoterapia, con la mezcla de promastigotes más **BACILO CALMETT - GUERIN (BCG)**, e inmunoterapia más quimioterapia. Solamente 10 no recibieron tratamiento específico. Todos los pacientes tratados, presentaron buena evolución y curación, y fueron controlados más de 50% por un período de año y medio sin tener manifestaciones secundarias ni lesiones a nivel de la mucosa.

Palabras clave: Leishmaniasis, Promastigotes, BCG, Glucantime.

INTRODUCCIÓN:

La leishmaniasis es una enfermedad producida por promastigotes, parásitos intracelulares pertenecientes a diferentes especies del género *leishmania*, transmitidos por mosqui-

ABSTRACT

This study was carried out in Cojedes State of Venezuela, which is located in the center-western area of the country, between coordinates 08° 30' 37", 10° 06' 00", latitude north and 67° 45' 41", 68° 59' 37", latitude west. In this state, 474 American cutaneous leishmaniasis cases were diagnosed, 364 of which received treatment with various methods: chemotherapy with Glucantime®, immunotherapy with a mixture of promastigotes plus **CALMETT - GUERIN BACILLUS (BCG)** and chemotherapy plus immunotherapy. Only 10 did not receive specific treatment. All treated patients had a good evolution and cure. Over 50% were followed during 18 months without showing any side effects or mucous tissue lesions.

Key Words: Leishmaniasis, Promastigotes, BCG, Glucantime.

to Phlebotomos, de las que se reconocen unas 600 especies. En el nuevo mundo corresponde al género **LUTZSOMYA**, y en el viejo mundo al **PHLEBOTOMUS**. Los reservorios están constituidos por el hombre, animales salvajes y domésticos. La enfermedad se presenta en diferentes formas o manifestaciones clínicas, dependiendo del estado inmunológico del huésped y de los agentes infectantes¹.

Con la incorporación del registro nacional, a partir de 1955 hasta diciembre de 1997 se ha reportado un total de 54.036 casos en todo el territorio nacional. En el estado Cojedes, situado en el centro occidente de país, entre las coordenadas 08° 30' 37",

Medicina Tropical. Adjunto del Departamento de Dermatología Sanitaria Instituto de Biomedicina. Caracas - Venezuela

Residente del Hospital General de San Carlos. Estado Cojedes - Venezuela

Lic. en Administración del Departamento de Computación Instituto de Biomedicina. Caracas - Venezuela

10° 06' 00", de latitud norte y 67° 45' 41", 68° 59' 37", de latitud oeste, los primeros casos fueron estudiados en 1.940, por Sánchez Coviza y Guerra^(2,3); y desde 1995 a 1970 se registraron 77 casos de **LEISHMANIASIS CUTÁNEA AMERICANA**. Es a partir de la década del 80 cuando se hace un verdadero estudio de esta patología. En los últimos nueve años hemos reportado un total de 349 pacientes, que representa un promedio de 38,77 casos más por año⁽⁴⁾.

Desde tiempos muy remotos el hombre se ha valido de varios procedimientos en el tratamiento de las enfermedades, y en especial la **L.C.A.** Los investigadores se han preocupado por crear una vacuna que inmunice contra esta afección, o que actúe protegiendo al individuo del efecto patógeno del parásito, y esto se puede lograr mediante estímulos inmunológicos con la utilización de la inmunoterapia en los casos clínicos o la presunción con inmunoprofilaxis⁽¹⁾.

Desde que Gaspar Viana (1912) descubrió el efecto del Tártaro Emético al 1% en el tratamiento de esta dolencia, se han utilizado una variedad de estos productos, y actualmente el tratamiento de elección de esta afección es antimonio de meglumina o Glucantime®, con el inconveniente de sus efectos tóxicos graves⁽¹⁵⁾.

Los intentos de utilización de una vacuna contra la leishmaniasis en seres humanos, se remontan desde varios siglos atrás, cuando existió una costumbre arraigada en los hebreos de Bagdad, de inocular a los niños en la partes cubiertas del cuerpo con material del famoso "Absceso o furúnculo de Bagdad" a fin de prevenir la aparición de cicatrices o lesiones deformantes en las manos y cara⁽¹⁻²⁾.

En el nuevo mundo los primeros ensayos en la utilización de este método de tratamiento fueron usados por los investigadores brasileños Salles y Gómez en 1939⁽⁵⁾, quienes observaron regresión de lesiones activas de leishmaniasis cutánea, después de la inyección de promastigotes, muertos por calor en un área de São Paulo y los resultados fueron los siguientes: 3,2% de 527, vacunados y el 18% de 600 controles desarrollaron lesiones leishmánicas. A pesar de los resultados tan prometedores, estos trabajos se paralizaron por 35 años y es en 1975 cuando Antunes y Col⁽⁹⁾ utilizan una vacuna polivalente preparada de cultivo muerto. Estos mismos autores en los años 1981-1983, realizaban un ensayo de campo de esta vacuna, y observaron una disminución de 67,3% y 85,7% en la incidencia de la enfermedad en las

personas vacunadas. **Convit y Col**, 1987 inician una nueva etapa en el tratamiento de esta afección cuando utilizan promastigotes muertos por calor o BCG, y se administra vía subcutánea. Los autores reportan que de 94 pacientes tratados el 94% curaron en un promedio de 32 semanas, y 42 pacientes tratados con antimonio de meglumina Glucantime®, mejoraron en menos tiempo⁽¹⁰⁾.

La primera publicación aparece en la revista **The Lancet**, donde se reportan las conclusiones de la inmunoterapia en el tratamiento de la L.C.A.⁽¹⁰⁾.

Una serie de experiencias realizadas en los estados Sucre, Miranda, Anzoátegui, Lara y en el Instituto de Biomedicina, avalan estos trabajos realizados en Venezuela y confirman la utilización de este nuevo procedimiento en el tratamiento de esta afección⁽¹²⁻¹³⁻¹⁴⁾.

PACIENTES Y MÉTODOS

El Servicio de Dermatología Sanitaria de San Carlos está ubicado en la Unidad Sanitaria **Cándido Díaz Carvallo** del estado Cojedes. Fue fundado en la década de los 70, y es a partir de 1988 cuando iniciamos el programa de inmunoterapia, en los focos de leishmaniasis cutánea. En vista de la difícil dotación del medicamento de elección, Glucantime, y de sus efectos colaterales indeseables, se planteó la necesidad de iniciar, el tratamiento de la **L.C.A.**, con la inmunoterapia, que es la mezcla de promastigotes + **Calmet - Guerin (B.C.G.)**. A los fines de esta investigación se inició el registro de casos que acudían al servicio, y los que registraban y diagnosticaban en la penetración rural, en cada uno de los focos de estudio, el equipo de trabajo del Servicio y médicos rurales de cada medicatura.

Todos los casos fueron evaluados por el médico del Servicio, y el doctor Leonardo García, del Instituto de Biomedicina de Caracas. A cada paciente se le elaboraba una historia clínica, con antecedentes epidemiológicos, haciendo hincapié, en el lugar probable de la infección, tiempo de evolución y si habían recibido tratamiento previo para la afección⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Las lesiones ulcerosas eran descritas con sus características semiológicas, localización, tamaño, número, bordes,

fondo, profundidad y el tipo de secreciones: purulentas o serohemáticas, presencia o no de costra. Éstas eran dibujadas en el maniquí de la historia clínica.

PRUEBAS CUTÁNEAS Y BIOPSIAS

Pruebas cutáneas intradérmicas: **PPD-LEISHMANIA** o Reacción de Monte Negro. Previa asepsia y antisepsia procedimos a realizar la anestesia local con lidocaína al 1% al nivel de los bordes o en el área infiltrada, y se tomó un pequeño fragmento de tejido, éste es colocado en el frasco con formol al 10% para su conservación y estudio anatomopatológico; y con este material realizamos frotis por aposición, se coloreó con **Giemsa** para lograr la visualización del parásito y confirmación del diagnóstico.

Los pacientes recibieron antibióticoterapia por ocho días de acuerdo a la pauta del Instituto de Biomedicina, aseo de la úlcera con agua y jabón azul tres veces al día antes de iniciar los ciclos de inmunoterapia. Se confirmaron los diagnósticos de la L.C.A. según protocolo del Instituto de Biomedicina⁽¹²⁻¹³⁻¹⁴⁾.

RESULTADOS

Ver cuadros anexos

DISCUSIÓN:

Para los fines de la investigación se realizó este estudio observacional de casos de leishmaniasis cutánea, y sus características epidemiológicas, clínicas, inmunológicas y parasitológicas. El tratamiento utilizado fue la inmunoterapia, según pauta del Instituto de Biomedicina⁽¹²⁻¹³⁻¹⁴⁾.

Este estudio fue realizado en el estado Cojedes entre los años 1988 al primer semestre de 1998. Se evaluaron 478 casos de L.C.A. En todos los casos el diagnóstico fue confirmado desde el punto de vista epidemiológico, clínico, inmunológico y parasitológico. De este gran universo solamente 10 casos no recibieron tratamiento; no sabemos cuál fue la causa, porque no fueron reportados en la historia clínica; 468 pacientes fueron tratados con diferentes esquemas: 73,24% recibieron inmunoterapia en varias dosis, desde una hasta tres; otro grupo recibió inmunoterapia + Glucantime®; 87 representa el 7,32% y solamente 34 Glucantime solo, 18,75%.

343 pacientes se trataron con promastigotes + BCG, por la pauta del Instituto de Biomedicina⁽¹⁰⁾. En cada caso se aplicaron las dosis requeridas según la evolución de las lesiones, por este motivo existen 3 grupos de pacientes. A 62 casos (18,02%) se le aplicaron una sola dosis; con dos dosis, 48 pacientes (13,99%) y 233 casos (67,93%) recibieron 3

Cuadro 1

DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA AMERICANA TRATADOS CON INMUNOTERAPIA, GLUCANTIME, COMBINADA REGISTRADOS EN EL ESTADO COJEDES ENTRE LOS AÑOS 1988 - 1998

Tratamiento	Sexo				Total	
	Mascullinos		Femeninos		Casos	%
	Casos	%	Casos	%		
Inmunoterapia	225	73,29	118	70,66	343	72,36
Glucantime	52	16,94	35	20,96	87	18,35
Combinada	26	8,47	8	4,79	34	7,2
Se desconoce	4	1,3	6	3,59	10	2,11
Total	307	100,0	167	100,0	474	100,0

Fuente: S.D.S. San Carlos

Comentarios:

Se registraron un total de 474 casos de L.C.A., en el transcurso de 10 años, que fueron tratados con diferentes modalidades terapéuticas, con una mayor prevalencia, representada por el sexo masculino con 303 casos (65,30%); del sexo femenino: 161 pacientes (35,04%) y 10 pacientes no recibieron tratamiento (2,10%).

Cuadro N 2

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE CASOS DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA AMERICANA, POR SEXO Y GRUPOS DE EDAD REGISTRADOS Y TRATADOS CON INMUNOTERAPIA EN EL ESTADO COJEDES, ENTRE LOS AÑOS 1988 - 1998

Edad	Sexo				Total	
	Masculinos		Femeninos			
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
de 0 a 5	11	3,2	8	2,3	19	5,5
de 6 a 10	17	5	13	3,8	30	8,7
de 11 a 15	24	7	20	5,8	44	12,8
de 16 a 20	25	7,3	13	3,8	38	11,1
de 21 a 25	20	5,80	16	4,70	36	10,50
de 26 a 30	21	6,1	11	3,2	32	9,3
de 31 a 35	26	7,6	12	3,5	38	11,2
de 36 a 40	22	6,4	6	1,7	28	8,2
de 41 a 50	25	7,3	8	2,3	33	9,6
de 51 a 60	18	5,2	3	0,9	21	6,1
de 61 y +	16	4,7	8	2,3	24	7
Total	225	65,6	118	34,3	343	100

Fuente: S.D.S. San Carlos

Comentarios:

Se registraron y trataron con inmunoterapia un total de 343 casos de L.C.A. Con una prevalencia del sexo masculino de 225 pacientes, (65,59%), y del sexo femenino 118 pacientes, (34,40%). El grupo de edad donde se registraron, y trataron la mayor cantidad de casos, está comprendido entre los 16 a 50 años, del sexo masculino, con un total de 139 casos (61,77%). En el sexo femenino, el grupo de edad está entre los 06 y 35, con 85 casos (72,75%).

Cuadro 3

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE CASOS DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA AMERICANA, POR SEXO Y MUNICIPIOS, REGISTRADOS Y TRATADOS CON INMUNOTERAPIA EN EL ESTADO COJEDES, ENTRE LOS AÑOS 1988 - 1998

Municipio	Sexo				Total	
	Masculinos		Femeninos			
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
	F	M	F	M	F	M
Anzoátegui	61	17,8	31	9	92	26,8
San Carlos	50	14,6	22	6,4	72	21
Manrique	45	13,1	25	7,3	70	20,4
Tinaco	43	12,5	24	7	67	19,5
Falcon	10	2,90	7	2,00	17	5,00
J.A. Blanco	8	2,3	4	1,2	12	3,5
El Pao	2	0,6	2	0,6	4	1,2
Ricaute	3	0,9	1	0,3	4	1,2
El Baúl	1	0,3	1	0,3	2	0,6
R. Gallegos	1	0,3	1	0,3	2	0,6
I. Blanco	1	0,3	0	0,0	1	0,3
Total	225	65,6	118	34,3	343	100,1

Fuente: S.D.S. San Carlos

Comentarios:

Los municipios donde se registraron mayor cantidad de pacientes fueron: Anzoátegui, San Carlos, Manrique y Tinaco, respectivamente: de 92, (26,8%); 72 (21,0%); 70 (20,4%); 67 (19,5%), manteniéndose la mayor cantidad en el sexo masculino con 102 casos (29,7%).

Cuadro 4

**DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE CASOS DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA AMERICANA.
POR SEXO Y OCUPACIÓN. TRATADOS CON INMUNOTERAPIA EN EL ESTADO COJEDES ENTRE LOS AÑOS 1988 -1998**

Ocupación	Sexo				Total	
	Mascullinos		Femeninos			
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Agricultor	118	34,4	8	2,3	126	36,7
Estudiante	54	15,7	42	12,2	96	28
Del Hogar	12	3,5	55	16	67	19,5
Obrero	31	9	4	1,2	35	10,2
Otros	9	2,60	4	1,20	13	3,80
Educador	0	0	3	0,90	3	0,90
Comerciante	1	0,3	1	0,3	2	0,6
Enfermería	0	0	1	0,3	1	0,3
Total	225	65,6	118	34,3	343	100

Fuente: S.D.S. San Carlos

Comentarios:

La ocupación del paciente es fundamental en el padecimiento de los síntomas de la L.C.A. Los agricultores masculinos representan el porcentaje más elevado con 34,4%. El femenino fue de 2,3%, demostrando que los hombres son los que realizan mayor actividad en el medio rural, tienen mayor contacto con el vector, el agente de esta afección. Un gran porcentaje de casos, está constituido por los estudiantes, que conviven en el área de influencia.

Cuadro 5

**DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE CASOS DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA AMERICANA, POR SEXO Y OCUPACIÓN,
TRATADOS CON INMUNOTERAPIA EN EL ESTADO COJEDES, ENTRE LOS AÑOS 1988 - 1998**

Edad	1 Dosis		2 Dosis		3 Dosis y +		Total
	F	M	F	M	F	M	
De 0 a 5	1	2	1	2	6	7	19
De 06 a 10	1	1	2	4	10	12	30
De 11 a 15	4	2	2	6	14	16	44
De 16 a 20	1	8	3	3	9	14	38
De 21 a 25	22	4	4	1	10	15	36
De 26 a 30	1	7	1	2	8	12	32
De 31 a 35	1	4	1	3	10	19	38
De 36 a 40		6	2	2	3	14	28
De 41 a 50		4	1	5	7	16	33
De 51 a 60		4			3	14	21
De 61 y +	2	5		3	6	8	24
Total	15	47	17	31	86	147	343
%	4	14	5	9	25%	43%	100%

Fuente: S.D.S. San Carlos

Comentarios:

El estudio de casos diagnosticados entre los años 1988 al 1998, fue de 474 pacientes; 343 de L.C.A., recibieron tratamiento con inmunoterapia (72,36%), según las dosis recibidas, se incrementó la cantidad de pacientes, tratados con una dosis hasta completar tres, o más. Con una dosis 62 (13,08%) casos; 48 pacientes recibieron dos dosis (10,12%), tres dosis en 234 pacientes (49,36%). Se mantiene el predominio del sexo masculino, con 225 (65,54%). El sexo femenino con 118 casos (34,40%).

dosis. Cada paciente fue evaluado, en los primeros 8 días, con el objetivo de medir el tamaño del inóculo, los efectos secundarios y el aspecto de la lesión ulcerosa. Luego se citaban cada 8 semanas, para la aplicación sucesiva de dosis, hasta completar las recomendadas. La evolución del tratamiento demoró 32 semanas; la mayoría, se continuó evaluando hasta las 40 semanas. Al paciente se le recomendaba su control cada 2 meses y hasta 3 por un período de 2 años. En cada evaluación se realizaba un examen clínico, muy bien detallado de cada lesión, exámenes de la mucosa nasal y orofaríngea, para detectar alguna lesión o metástasis de leishmaniasis mucosa. Más de 80% de estos pacientes fueron evaluados por más de año y medio, donde se decidió su alta por curación, se le indicó a cada paciente, volver al Servicio si presentaba alguna manifestación de la mucosas, entre ellas, congestión nasal, expulsión de costras o dolor, epistaxis, etc.

Pocos efectos colaterales fueron referidos con este procedimiento, entre ellos dolor en la aplicación, formación de pequeñas úlceras en el sitio de los inóculos y pequeños queloides de cicatrización.

Podemos concluir en este trabajo, que este método en el tratamiento de L.C.A. es otra herramienta que disponemos de bajo costo, y de pocos efectos secundarios.

Es necesario efectuar nuevas evaluaciones de todos los trabajos realizados en Venezuela y en otros países, para concretar la efectividad de este método en el control terapéutico de esta afección y la posibilidad de su utilización en los individuos de mayor riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- O'DALY, C.J.A.; BON FANTE, R.; RODRIGUEZ, M.B.; BARRROETA, S.; MEJÍAS DE ALEJO, M.A.; SPINETTI, H.; CASTILLO, L.M. Primera vacuna contra la leishmaniasis aplicada en seres humanos en Vzla. GAC. MED. Caracas, 1992; (2): 108-120.
- GARCÍA, L.: Situación histórica de Leishmaniasis Cutánea en el Estado Cojedes. DERM. VENEZ. 1994; (32): 34 - 38.
- ATLAS PRÁCTICO DE VENEZUELA, Cojedes N° 9, 1998, publicación de *El Nacional*, Cartografía Nacional.
- MODABBER, F. Experiences with vaccines against cutaneous leishmaniasis of men and mice. PARASITOLOGY. 1989; (98): 549 - 560.
- SALLES GOMES, L.A. Intra-dermo REACÇÃO de Montenegro na leishmaniose e outras pesquisas affins. BRASIL - MEDICO. 1939; (57): 107.
- Pessoa, S.B.: Ensaio sobre a Vacinação Preventiva na Leishmaniose Tegumentar Americana, com Germens Mortos, REV. BIOLOGIA E HIGIENE. 1940(10): 112 - 118.
- PESSOA, S.B.: Profilaxia de Leishmaniose Tegumentar no Estado São Paulo, FLOHA MEDICA. 1941; 22: 157-161.
- PESSOA, S.B. Segunda nota sobre a Vacinação Preventiva na Leishmaniasis. REV. PAULISTA, MED. 1994 (19): 1-9.
- ANTUNES Y COL. Field trial of a vaccine against American dermal Leishmaniasis. TRAN. ROY. SOC. TROP. MED. HYG. 1979(73): 385 - 387.
- CONVIT, J.; CASTELLANO, P.L.; RONDÓN, A.J.; PINARDI, M.E.; ULRICH, M.; CASTE, M.; BLOOM, B.; GARCÍA, L. Immunotherapy versus chemotherapy in localized cutaneous Leishmaniasis. LANCET 1987. (I): 401 - 404
- ARMIJOS, R.X.; WEIGEL, M.M.; Aviles, H.; Maldonado, R., Racides, Fiel Trial of a Vaccine against, New World Cutaneous, Leishmaniasis in a At-Risk child population: Safety, Immunogenicity, Efficag during the first, 12 months of follow-up. J.I.D 1998. (177): 1352 - 1357.
- CONVIT, J.; CASTELLANO, P.L.; ULRICH, M.; RONDÓN, A.J.; ARANZAZU, N.; PINARDI M.E. Nuevas proyecciones en el desarrollo de un modelo de vacunación usando dos microorganismos y su aplicación en la Leishmaniasis y Lepra. INTERCIENCIA. 1986. (11): 239.
- CONVIT, J. Leishmaniasis: Immunological and Clinical Aspects and Vaccines in Venezuela. CLINICS. IN DERMATOLOGY. 1996 (14): 479 - 487).
- CONVIT, J.; ULRICH, M.; CASTELLANO, P.L.; CASTE, M.; PINARDI, M.E.; D'LIMA H.; ZERPA, O.; HERNANDEZ, N.; HERZ, A. Desarrollo de la inmunoterapia de la Leishmaniasis cutánea americana en el Instituto de Biomedicina. GAC. MED. Caracas. 1996. (3): 232 - 236.
- PESSOA, S.B.; VIANNA, M.A. Pessoa Parasitología Médica, 10ª Edición, Editora GUANABARA KOOGAN S.A. RIO JANEIRO. Leishmaniasis Tegumentar Americana-botoa de Oriente. Pag. 115.
- GARCIA, R.L.; MUZZARELLI, S.A.; JAIME, B.X.; HERNANDEZ, Y.A.; GUERRA, P.V. Estudio de la Leishmaniasis cutánea americana en niños, Municipio Autónomo Anzoátegui, estado Cojedes 1995 - 1996. DERM. VENEZ. 1996. (4): 129 - 132.
- GARCÍA, R.L. Afecciones dermatológicas más frecuentes registradas en el Servicio de Dermatología Sanitaria del Estado Cojedes entre los años 1779 - 1989. DERM. VENZ. 1993. (1): 33-38.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS: Experiencia en el Hospital "Dr. Domingo Luciani".

Antonio Tristano, María Eugenia Chollet, Julián Pérez, María Wilson, Marcos Troccoli.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas con diagnóstico de Paracoccidioidomycosis, en el Hospital "Dr. Domingo Luciani", desde febrero de 1987 hasta enero del 2000. Se extrajeron los siguientes datos: edad, género, lugar de nacimiento, profesión, procedencia, motivo de consulta, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas al momento de la consulta, enfermedades asociadas, estado nutricional, localización de las lesiones, tratamiento. Cada uno de estos parámetros fue asociado con la evolución de la enfermedad y se realizó una clasificación según la localización de las lesiones. Se encontraron treinta casos, veintiocho del género masculino, edad promedio de 48,8 años, 96,7% procedentes de la región central; el motivo de consulta más frecuente fue el aumento de volumen en la región cervical. El estado nutricional fue determinado en 40% de los pacientes y el 15% tenía IMC < 20. Treinta y seis por ciento de los pacientes tenía enfermedad asociada. La forma clínica más común fue la crónica multifocal del adulto. Los pacientes con la forma unifocal tegumentaria recibieron tratamiento con azoles evolucionando de manera satisfactoria. Aquellos con la forma clínica crónica multifocal fueron tratados con combinación de Anfotericina B y derivados imidazólicos, no obteniéndose buenos resultados en 29,8% de los casos. Los síntomas neurológicos, como motivo de consulta y la forma crónica multifocal del adulto, con afección pulmonar, tuvieron peor pronóstico. Todos los pacientes con afección del sistema nervioso central fallecieron.

Palabras clave: Paracoccidioidomycosis. Estudio clínico

Servicio de Medicina Interna Módulo A. Hospital "Dr. Domingo Luciani"
Caracas, Venezuela.

ABSTRACT

A retrospective clinical study of medical records of patients admitted to the Domingo Luciani Hospital with the diagnosis of Paracoccidioidomycosis since February 1987 up to January 2000 was carried out. The following data were collected: age, gender, birth place, profession, residence, presentation symptoms, time between the beginning of symptoms and the moment of consultation, associated diseases, nutritional status, localization of lesions and type of treatment. Each of the parameters was associated with the disease evolution and a classification based on the localization of the lesion was described. We found thirty patients, twenty eight males, mean aged of 48.8 years, 96.7% were geographically distributed in the central area of the country (Venezuela). The most common complaint was increased volume in the cervical region. The nutritional status was determined in 40% of the patients, and 15% of them had BMI > 20. Thirty six percent of the patients had an associated disease. The most common clinical form was the multifocal chronic (adult type). Patients with the unifocal tegumentary form received treatment with azoles with good response. Those with multifocal clinical forms were treated with a combination of Amphotericin B and imidazole derivatives with no good response, in 29.8% of the cases. Neurological symptoms as the initial complaint and the multifocal chronic (adult type) with pulmonary involvement had the worst prognosis. All the patients with central nervous system disease had a fatal course.

Key words: Paracoccidioidomycosis. Clinical study

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomicosis o Blastomicosis Suramericana, también conocida como granuloma paracoccidioidico o enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, es una enfermedad granulomatosa sistémica debida a la presencia en los tejidos del *Blastomyces (paracoccidioides) brasilienses*^(1, 2).

El blastomyces es un hongo dimorfo con fase micelial y levaduriforme, caracterizándose esta última por presentar células redondeadas con gemación múltiple que se han comparado con el timón de un barco^(1, 3), desarrollándose en los tejidos y cultivos a 37°C; a diferencia de la fase micelial, que se encuentra en la naturaleza en zonas húmedas y calientes^(1, 3), infectándose el hombre a partir de ésta.

La infección es endémica para Centro y Suramérica (excepto Nicaragua, Chile y Belice), encontrándose la mayoría de los casos reportados en Brasil, Colombia y Venezuela^(1, 2, 4, 5). En nuestro país se han descrito tres grandes focos ubicados en la región central, oriental y suroccidental. Su prevalencia no es bien conocida, no se han identificado vectores y los casos se originan principalmente en los trabajadores de la agricultura de comunidades rurales^(2, 5).

La paracoccidioidomicosis se caracteriza por producir lesiones granulomatosas y ulcerosas de piel, mucosas, ganglios y órganos profundos. La enfermedad, típicamente comienza en el parénquima pulmonar, desde donde el hongo se propaga por vía linfática y hematogena^(1, 2, 5); en muy raras ocasiones existe una localización mucocutánea aislada⁽⁶⁾. Pueden presentarse formas clínicas diversas, que van desde una forma asintomática benigna, hasta llegar a la forma severa progresiva con desenlace fatal⁽⁷⁾, dependiendo de la respuesta inmune del huésped. Se han realizado diferentes clasificaciones de esta patología basadas en diversos parámetros como la vía de entrada, la presencia o ausencia de síntomas o la duración de la enfermedad; la clasificación más aceptada actualmente es la propuesta en 1986 por el Colegio Internacional de Paracoccidioidomicosis⁽⁸⁾:

1. Paracoccidioidomicosis Infección
2. Paracoccidioidomicosis enfermedad:
 - 2.1. Forma aguda o subaguda (tipo juvenil)
 - 2.1.1 Moderada
 - 2.1.2 Severa

2.2. Forma crónica (tipo del adulto)

2.2.1 Unifocal: Mediana, Moderada, Severa.

2.2.2 Multifocal: Mediana, Moderada, Severa.

3. Formas Residuales: secuelear.

El objetivo del presente trabajo es analizar las diferentes formas clínicas de presentación de la enfermedad, así como las variables epidemiológicas asociadas, su evolución y tratamiento, según la experiencia en el Hospital Dr. Domingo Luciani.

MÉTODO:

Se realizó un estudio retrospectivo con revisión de historias clínicas cuyo diagnóstico era paracoccidioidomicosis, en el Hospital Dr. Domingo Luciani, Caracas, Venezuela, desde febrero de 1987 hasta enero del año 2000. Se encontraron 30 casos que cumplieran con el requisito diagnóstico exigido por nuestro trabajo, como es la identificación del hongo por estudio micológico directo y/o por estudio anatomopatológico con tinciones especiales. Se describen diferentes aspectos de la enfermedad tanto desde el punto de vista clínico, epidemiológico, como del tratamiento y la evolución.

RESULTADOS:

Del total de 30 pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis, 28 pacientes eran del género masculino (93,3%) y el resto de género femenino. En cuanto a la edad, el mayor número de casos se encontró en el grupo etario comprendido entre los 50 y los 59 años con 11 pacientes (36,7%), seguidos por 9 pacientes (30%) entre los 40 y 49 años, en tercer lugar un total de 5 pacientes (16,7%) mayores de 60 años, seguido por el grupo de menores de 20 años y el de 20 a 29 años con 2 (6,7%) cada uno, y por último 1 paciente que equivale al 3,3% en el grupo etario de 30 a 39 años de edad.

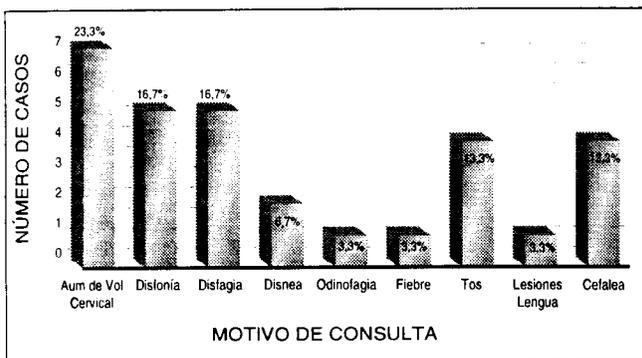
La mayoría de los pacientes, 18 en total (60%), eran naturales de la región central, 5 pacientes (16,7%) de la región centro-occidental, 3 pacientes (10%) de los Andes, 1 paciente del oriente del país, y 1 de la región occidental con 3,3% cada uno, y finalmente 2 extranjeros (6,7%); 14 pacientes (46,7%) son originarios de los sectores rurales, 10 pacientes de áreas suburbanas (33,3%) y 6 de áreas urbanas (20%).

En cuanto a la procedencia, la mayoría habitaban en la región central (96,7%) y un solo caso en la región de los Andes (3,3%). La ocupación del grupo estudiado, se muestra en la tabla 1.

El motivo de consulta más frecuente fue el aumento de volumen de la región cervical con 7 casos que equivale al 23,3%, seguido por disfonía y disfagia, con 5 pacientes cada uno (16,7%), tos y cefalea con 4 pacientes para cada uno (13,3%), disnea en 2 pacientes (6,7%) y finalmente fiebre, lesión en lengua y dolor abdominal con 3,3% respectivamente (Gráfico 1).

Gráfico 1

Distribución de los casos según el motivo de consulta al hospital. Hospital "Dr. Domingo Luciani". Febrero 1987 - Enero 2000.



El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al momento de la consulta fue variable, con un mayor porcentaje de pacientes (14) ubicados en el período comprendido entre 1 y 3 meses (46,7%), entre 3 meses y 1 año, 9 pacientes (30%), después de un año 5 pacientes (16,7%) y menos de un mes 2 pacientes (6,7%). La mayoría de los pacientes ingresaron al servicio de Medicina Interna (60%), 33,3% al servicio de O.R.L., 3,3% al servicio de Gastroenterología y 3,3% al servicio de Neurocirugía.

El 26,7% de los pacientes no tenían hábito tabáquico, del grupo restante 46,7% fumaba más de 20 cigarrillos al día, y 26,7% menos de 20 cigarrillos al día. En cuanto al consumo de alcohol, se observó que 40% de los pacientes no tenían hábitos alcohólicos y el 60% restante se distribuyó según la frecuencia de consumo en 10 pacientes (55,6%) con consumo ocasional (menor o igual de 2 tragos al día), 3 pacientes (16,6%) con consumo moderado (3 a 5 tragos) y 5 pacientes

(27,8%) con consumo acentuado de alcohol (6 o más tragos)⁽⁹⁾.

El estado nutricional se evaluó por las variables de índice de masa corporal (IMC), la hemoglobina y la albúmina sérica. El 60% de los pacientes no tenían valores de talla y peso para poder realizar la determinación del IMC: del 40% restante 9 pacientes (75%) presentaron un IMC menor a 20 y 3 pacientes (25%), presentó un IMC > a 20. En cuanto a la determinación de la albúmina sérica, en 26,7% de los casos no hubo datos reportados en la historia, del 73,3% restante 15 pacientes (68%) presentaron hipoalbuminemia (<3,5gr/%) y 7 pacientes (31,8%) tenían niveles normales. El valor de la hemoglobina fue reportado en 86,7% de los pacientes. Se evidenció que 76,9% de los casos tenían niveles compatibles con anemia y sólo 6 pacientes (23,1%) tenían valores normales.

Al hacer una revisión de las patologías médicas asociadas encontramos que 63,3% de los casos no presentaba ninguna otra patología. El 36,6% restante tenía patología médica que correspondió a: neoplasias sólidas, diabetes mellitus, enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica (EBOC), infección por HIV, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial (ACV/HTA) y artritis por cristales.

Se revisaron los informes radiológicos de tórax, encontrándose éstos en 26 pacientes (86,7%), de los cuales 17 casos presentaban afección pulmonar del tipo infiltrado retículo nodular bilateral (Figura 1), mientras que los nueve restantes tenían radiología normal.



Figura 1

Rx de tórax con infiltrado retículo nodular bilateral.

TABLA I

Cuadro general de los pacientes con Paracoccidioidomycosis. Hospital Dr. Domingo Luciani (1987-2000)

CASO	SEXO	EDAD	NATURAL	PROCEDENTE	OCUPACIÓN	MOTIVO DE CONSULTA	INICIO EA	SERVICIO	TABAQUISMO	ALCOHOL	IMC	Alb	Hb
1	MASC	50	COLOMBIA	TACHIRA	AGRICULTOR	DISFONIA	3M	ORL	20	OCAS	15,6	2,9	12,8
2	MASC	58	VARGAS	PETARE	MESONERO	DOLOR ABDOMINAL	19A	MI	20	OCAS	19,54	2,3	8,5
3	MASC	50	PORTUGUESA	CARACAS	OBRAERO	DISFAGIA	9M	GASTRO	10	MOD			10,9
4	MASC	54	PORTUGUESA	CARACAS	TAXISTA	DISNEA	2M	MI	10	NO		3,1	11,2
5	MASC	18	CARACAS	CARACAS	AUX. CONTAB.	ODINOFAGIA	3M	ORL	NO	OCAS	21,45	4,0	13,5
6	FEM	57	PETARE	PETARE	OBRAERA	AUMENTO DE VOL CUELLO	8M	MI	10	NO		2,9	10,3
7	MASC	45	MIRANDA	MIRANDA	BOMBERO	AUMENTO DE VOL CUELLO	7M	MI	10	OCAS	17,7	3,9	12,6
8	MASC	44	CARACAS	CARACAS	MEDICO	FIEBRE	1M	MI	30	NO	18,3	3,4	9,8
9	MASC	53	CARACAS	VALLES DEL TUY	OBRAERO	TOS, DISNEA	2A	MI	NO	NO	14,1	2,8	8,5
10	MASC	40	CARACAS	GUARENAS	OBRAERO	LESION EN LENGUA	5M	ORL	10	AGENT		3,5	16,7
11	MASC	64	TUY	PETARE	OBRAERO	DISFONIA	1M	MI	10	OCAS			11
12	MASC	72	TACHIRA	VALLES DEL TUY	AGRICULTOR	DISNEA	7M	MI	20	OCAS	14,5	2,5	9,4
13	MASC	83	CARACAS	CARACAS	JUBILADO	ODINOFAGIA	3M	ORL	5	NO			
14	MASC	15	CARACAS	VALLES DEL TUY	ESTUDIANTE	AUMENTO VOL. CUELLO	2M	MI	NO	NO		4,3	11,3
15	FEM	26	SAN CRISTOBAL	PETARE	OBRAERA	AUMENTO VOL CUELLO	3M	ORL	NO	NO	22,8	3,2	11,4
16	MASC	48	CARACAS	PETARE	OBRAERO	CEFALEA, ataxia, diplopia, lateropulsion	2M	MI	AGENT	NO		N	N
17	MASC	62	CAPAYA	CAPAYA	AGRICULTOR	CEFALEA	3M	MI	NO	NO		N	N
18	MASC	35	SUCRE	CARACAS	OBRAERO	DISFONIA	2A	ORL	20	OCAS	19,7	3,9	14,6
19	MASC	22	CARACAS	CARACAS	OFICINISTA	AUMENTO DE VOL CUELLO	3M	MI	NO	NO		2,8	9,4
20	MASC	65	CARABOBO	CARACAS	AGRICULTOR	DISFONIA	2S	ORL	NO	NO	19,6	3,6	14
21	MASC	55	GUAIRA	CARACAS	MARINERO	CEFALEA, ATAXIA	3M	NC	AGENT	AGENT		<3,5	11,2
22	MASC	54	LARA	CARACAS	AGRICULTOR	DISFONIA	2M	ORL	NO	NO			
23	MASC	58	ESPAÑA	CARACAS	OFICINISTA	DISFAGIA	1A	ORL	40	OCAS		4,8	13,9
24	MASC	46	ZULIA	CARACAS	VIGILANTE	TOS	2M	MI	40	OCAS			13,2
25	MASC	56	CARACAS	GUATIRE	JUBILADO	ODINOFAGIA	2S	ORL	10	AGENT	20,6	3,3	13,9
26	MASC	44	MERIDA	GUARENAS	CHOFER	AUMENTO DE VOL CUELLO	9M	MI	40	OCAS		3,33	10,1
27	MASC	58	YARACUY	PETARE	AGRICULTOR	TOS	5M	MI	20	MOD		2,9	10,6
28	MASC	41	CARACAS	CARACAS	VIGILANTE	TOS	5M	MI	40	AGENT		3,9	15
29	MASC	43	CARACAS	PETARE	OBRAERO	AUMENTO DE VOL CUELLO	1A	MI	20	MOD			9,9
30	MASC	49	GUARENAS	GUARENAS	CAMIONERO	CEFALEA, DISNEA	8M	MI	20	AGENT	17,3	3,5	9,9

MI=Medicina Interna ORL=Otorinolaringología. NC= Neurocirugía. Gastro = Gastroenterología. N= Normal. DLN= Dentro de límites normales. ANF= Anfotericina. TABAQUISMO Cigarrillos/día. KETO= Ketoconazol. FLUCO= Fluconazol. ITRA= Itraconazol. M/R= Mejoría con posterior recidiva. Alb= albúmina.

TABLA I
Cuadro general de los pacientes con Paracoccidiodiomicosis. Hospital Dr. Domingo Luciani (1987-2000). Continuación

CASO	RX DE TÓRAX	LOCALIZACIÓN	SEROLOGÍA	BX	DIRECTO	CULTIVO	TRATAMIENTO	PATOLOGÍA	EVOLUCIÓN
1	ANORMAL	LARINGE PULMONAR		SI			NO PRECISA	EBPOC	MEJORÍA
2	ANORMAL	PULMONAR	SI	SI	SI		KETAZOL	DM	M/R
3	ANORMAL	SIST. HIGADO COLON	SI	SI	SI	SI	ANF B		MUERTE
4	ANORMAL	PULMONAR		SI	SI		NO PRECISA	CA TESTICULAR	MEJORÍA
5	DLN	FARINGEO		SI			KETOKONAZOL		M/R
6	NO PRECISA	SIST. HEPÁTICO, FARINGE		SI			ANTIBIÓTICO		MUERTE
7	ANORMAL	FARINGE PULMÓN	SI	SI	SI	SI	FLUCONAZOL		MEJORÍA
8	ANORMAL	PULM + ÓSEO	SI	SI	SI	SI	ANF B+ KETO	ARTRITIS GOTOSA	MEJORÍA
9	ANORMAL	PULMONAR	SI	SI	SI	SI	FLUCONAZOL		MEJORÍA
10	DLN	LENGUA		SI	SI	SI	ITRACONAZOL		MEJORÍA
11	ANORMAL	FARINGE Y PULMÓN		SI	SI	SI	KETOKONAZOL		MEJORÍA
12	ANORMAL	PULMONAR		SI	SI	SI	KETOKONAZOL	CA ESPINOCELULAR	MEJORÍA
13	DLN	FARINGEO		SI			KETAZOL		MEJORÍA
14	DLN	GANGLIONAR	SI	SI	SI	SI	ANF B + KETO		MEJORÍA
15	DLN	MUCOCUTÁNEA		SI			KETO		MEJORÍA
16	ANORMAL	PULMÓN + SNC absceso cerebeloso		SI	SI/NO		ANF B		MUERTE
17	ANORMAL	PULMÓN + SNC cerebelo		SI	SI/NO		ANF B		MUERTE
18	DLN	LARINGEA		SI			KETO		MEJORÍA
19	NO PRECISA	SIST. LARING HEPT. MO		SI			ANF B + KETO	HIV	MUERTE
20	DLN	LARINGE		SI			KETO	CA LARINGE	M/R
21	NO PRECISA	PULM + SIST. SNC	SI	SI	SI/NO		ANF B + TMP		MUERTE
22	NO PRECISA	FARINGEA		SI			ANF B + TMP		MEJORÍA
23	ANORMAL	LARINGE		SI	SI	SI	ITRACONAZOL	CA LARINGE	MEJORÍA
24	DLN	FARINGE		SI			FLUCO + ANF B		MEJORÍA
25	ANORMAL	FARINGE PULMÓN	SI	SI	SI	SI	ITRACONAZOL	HTA, ACV	MUERTE
26	DLN	FARINGEA	SI	SI	SI	SI	ANF B + KETO	DM	MEJORÍA
27	ANORMAL	PULM + CUTÁNEA	SI	SI	SI	SI	ANF B + KETO	EBPOC, HPB	MEJORÍA
28	ANORMAL	PULM	SI	SI	SI	SI	ITRAKONAZOL		MEJORÍA
29	ANORMAL	PULM + GANGLIO		SI	SI	SI	KETAZOL		MEJORÍA
30	ANORMAL	SIST FARINGE, PIEL, SNC, SUPRARENAL, PULMÓN	SI	SI	SI	SI	ANF B + KETO + ITRA		MUERTE

MI= Medicina Interna. ORL= Otorrinolaringología. NC= Neurocirugía. Gastro= Gastroenterología. N= Normal. DLN= Dentro de límites normales. ANF= Anfotericina. TABAQUISMO Cigarrillos/día. KETO= Ketoconazol. FLUCO= Fluconazol. ITRA= Itraconazol. M/R= Mejoría con posterior recidiva.

Al clasificar los casos según las formas clínicas de paracoccidioidomicosis encontramos uno (3,3%) con la presentación aguda juvenil, 29 casos (96,6%) compatibles con la forma crónica del adulto de los cuales 14 (48,27%) eran del tipo multifocal severo, 2 (6,8%) multifocal leve, 5 (17,24%) unifocal pulmonar y ocho (27,5%) unifocal tegumentaria (Gráfico 2).

Gráfico 2

Clasificación clínica de los casos.

Hospital "Dr. Domingo Luciani". Febrero 1997 - Enero 2000.

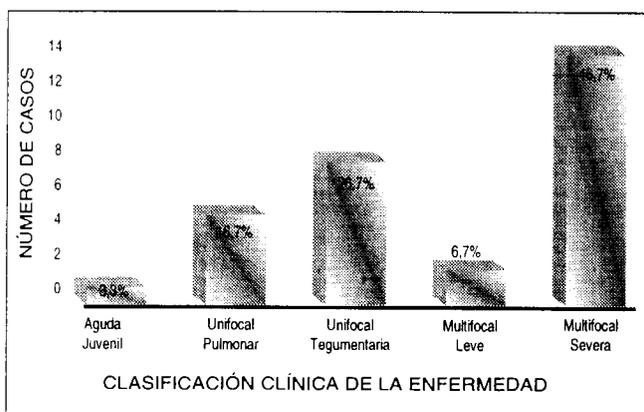


Figura 2

TAC de cráneo donde se aprecian lesiones bilaterales producidas por el hongo.

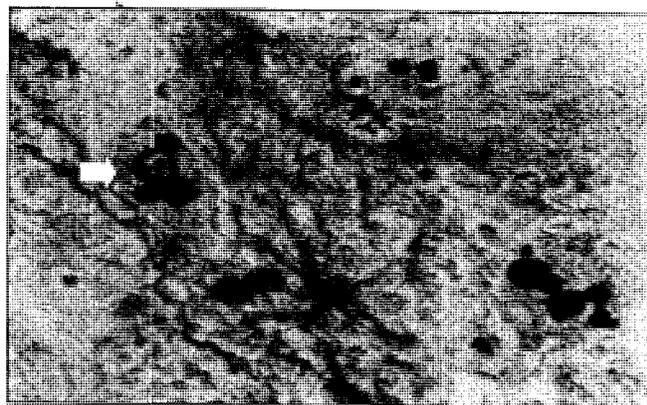


Figura 3

Muestra de piel coloreada con Grocott donde se aprecia el hongo en su forma típica de timón de barco.

En cuanto a la localización anatómica de las lesiones, los órganos afectados fueron: pulmón en 19 casos, faringe en 10, laringe en 5, sistema nervioso central en 4 (figura 2), piel en 3, hígado en 3, ganglios linfáticos en 2, hueso, lengua, colon, médula ósea, mucosa oral y glándula suprarrenal en un paciente cada uno.

Se realizaron pruebas serológicas para diagnóstico en 36,7% de los pacientes con un 100% positividad. Con respecto a la biopsia de tejido, se practicó en 96,7% de los pacientes con visualización del hongo en todos ellos. El examen en fresco de esputo fue realizado en 56,7% de los pacientes y fue positivo en todos ellos, a diferencia del estudio del LCR, en el cual sólo se demostró el hongo en uno de los 4 casos evaluados con clínica neurológica. El examen directo de raspado de las lesiones mucocutáneas se realizó en 23,3% de los casos, evidenciándose el hongo en el total de ellos. Así como el cultivo de las muestras de 12 pacientes (40%) evidenciando el crecimiento del hongo en todos (Figura 3).

El tratamiento administrado a los pacientes fue muy variado, e incluyó: 30% con Ketoconazol, 16,7% anfotericina B más Ketoconazol, 13,3% Itraconazol, 10% Anfotericina, 6,7% Fluconazol, 6,7% Anfotericina B más TMP/SMZ, 3,3% Anfotericina B más Fluconazol, 3,3% Anfotericina B más Ketoconazol más Itraconazol. En 10% no fue precisado en la historia el tipo de tratamiento (se utilizó la dosis estándar de Anfotericina B: 0,5 mg/kg/d IV, ketoconazol: 400 mg/d VO, Itraconazol: 200 mg/d VO, Fluconazol 200 mg/d VO).

La evolución de los pacientes fue satisfactoria en 18 (60%) de los casos, 4 pacientes (13,3%) presentaron recidiva de la enfermedad y 8 pacientes (26,6%) fallecieron durante la hospitalización.

De los 8 pacientes que fallecieron, 7 eran del género masculino. El promedio de edad fue de 50 años, con un rango desde 26-62 años. Sólo dos pacientes tenían una enfermedad asociada, uno con HIV positivo y el otro con HTA. De estos 8 pacientes, 5 (62,5%) tenían bien sea un IMC menor de 20 y/o hipoalbuminemia, 3 (37,5%) tenían hábitos tabáquicos acentuados y 4 (50%) hábitos alcohólicos de moderado a abundante. Cuatro de los pacientes (50%) tenían afección del SNC, 5 (62,5%) afección pulmonar y 3 (37,5%) afección hepática; todos tuvieron más de un órgano afectado. En 3 (37,5%) de los pacientes se reportó una radiología de tórax patológica, el resto no tenía reporte radiológico. El promedio de inicio de la enfermedad fue de 5 meses, 3 pacientes (37,5%) tenían como motivo de consulta, aumento de volumen del cuello, 3 (37,5%) 9) cefalea y el resto de los pacientes (2) disfagia. Con respecto al tratamiento, 3 (37,5%) de los pacientes habían recibido Anfotericina B como único medicamento por un período de más de 3 meses, 3 (37,5%) recibieron Anfotericina B en combinación ya sea con: Ketoconazol, Itraconazol o TMP; 1 paciente recibió antibioterapia que no fue precisada y uno Itraconazol como único tratamiento.

DISCUSIÓN:

La paracoccidioidomycosis es una micosis profunda cuya manifestación más común es la enfermedad pulmonar; eventualmente puede producirse diseminación hematogena, linfática o broncogénica; lo cual puede resultar en afectación de órganos como mucosa de vías aéreas superiores, piel, glándulas adrenales, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central⁽²⁾.

Se sabe que la enfermedad afecta predominantemente adultos del género masculino⁽¹⁰⁾; en nuestro trabajo encontramos una prevalencia del género masculino de 93% (28 de 30 casos), coincidiendo con lo observado en la literatura donde la relación masculino-femenino es de aproximadamente 13:1. Aunque la exposición al hongo es igual para ambos géneros, los estrógenos, a diferencia de otras hormonas esteroideas, han demostrado inhibir *in vitro* la transición

de la forma micelial a la levaduriforme del paracoccidioides, lo cual es esencial para el desarrollo de la infección una vez que el hongo es inhalado por el huésped. Esta propiedad de los estrógenos ha sido postulada como la responsable de la resistencia que tienen las mujeres a sufrir la enfermedad^(11,12).

Se sabe que la enfermedad es más frecuente en adultos entre los 30 y 60 años, lo cual ha sido comunicado por varios autores, incluyendo algunos nacionales^(5,10,12,13,14). En nuestro estudio el 70% de los pacientes se encontraban entre la tercera y quinta década de la vida, con una mayor frecuencia de casos en esta última (36,6%).

Igualmente se ha reportado que es más común la presentación en trabajadores y habitantes del medio rural^(10,14). En nuestro trabajo, 20 (66,6%) eran originarios de dicha zona, siendo procedentes la mayoría de la región central 29 (96,7%). Esta distribución está relacionada con la migración de los campesinos hacia las zonas urbanas, así como con la ubicación de nuestro hospital. A pesar de que 30% de los pacientes se definían como obreros y sólo 20% correspondía a trabajadores de la agricultura, no disponemos de datos que nos demuestren con certeza si estos pacientes se desempeñaron alguna vez en labores de la tierra; y debido a la existencia de condiciones climáticas favorables al crecimiento del hongo a lo largo de casi todo el territorio nacional, aunado a la gran movilidad de la población y al tiempo de evolución tan largo que caracteriza a esta enfermedad⁽¹⁵⁾; pensamos que se hace difícil relacionar la ocupación actual directamente como un factor de riesgo para adquirir la enfermedad.

En cuanto al tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el momento de la consulta al hospital, observamos que la mayoría de los pacientes (46,7%) acudieron en el lapso de 1 a 3 meses de haber iniciado la sintomatología. En nuestro trabajo, la intensidad de las manifestaciones clínicas y la localización de las lesiones fueron los factores determinantes para la consulta médica.

En referencia al motivo de consulta, el de mayor frecuencia fue el aumento de volumen en región cervical con 23,3%, seguido de disfonía y la disfagia con 16,7% respectivamente, tos con 13,3%, y disnea con 6,7%; las lesiones mucocutáneas, pulmonares y ganglionares (generalmente acompañadas de lesiones orofaríngeas), constituyen las manifestaciones más comunes de esta enfermedad⁽⁵⁾ lo cual

pareciera relacionarse con bastante certeza con las localizaciones inferidas por los motivos de consulta anteriormente expuestos. En nuestros pacientes las manifestaciones clínicas fueron extremadamente variables, desde la forma aguda progresiva juvenil hasta la crónica del adulto. En los dos casos ocurridos en adolescentes, uno (3,3%) correspondió a la forma aguda del tipo juvenil, caracterizada por afectación importante del sistema retículo endotelial (hígado, bazo y ganglios linfáticos), así como por una evolución rápidamente progresiva^(8,12), mientras que el otro caso podría clasificarse como perteneciente a la forma crónica del adulto tipo unifocal tegumentaria, con lesión demostrada únicamente en faringe; sin embargo, como reporta la literatura, esta forma clínica es sumamente infrecuente^(6,8) y debido a que a nuestro paciente no se le practicaron estudios que demostraran la extensión de la enfermedad a otros órganos, no podemos descartar una afección pulmonar concomitante, que puede ser silenciosa, llevando al paciente a consultar sólo cuando la enfermedad se ha diseminado a otros órganos (forma multifocal)⁽¹²⁾. Igualmente, al intentar clasificar los casos según las formas clínicas de paracoccidioidomicosis en adultos, encontramos un paciente con lesiones mucocutáneas, sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad pulmonar. Posteriormente un estudio de esputo fue positivo para el hongo, lo cual concuerda con lo observado por Negroni, Londero y otros, en referencia a que las lesiones pulmonares pueden no ser siempre visibles en la radiología de tórax convencional⁽⁶⁾. Así mismo 5 pacientes presentaban lesiones limitadas a la esfera orofaríngea y 3 a la laríngea, 7 de ellos con radiología de tórax normal y un solo paciente con alteración radiológica, lo cual puede ser explicado por el hecho que las lesiones pulmonares son a veces tan pequeñas que escapan a su detección radiológica. En este grupo de pacientes ingresados por el servicio de ORL, la ausencia de síntomas respiratorios probablemente llevó a obviar la realización de estudios complementarios para la detección del hongo en pulmón. El resto de los casos está constituido por 5 (16,7%) pacientes con forma crónica del adulto unifocal (pulmonar) y 14 (46,7%) con la forma multifocal. Llama la atención la afección osteoarticular en un paciente, lo cual es una manifestación inusual de la enfermedad, sin embargo hay series que reportan estas lesiones en 4 a 27% de los casos autopsiados⁽²⁾. Además encontramos 4 pacientes con lesión en SNC lo cual constituye una localización no

muy común⁽¹⁷⁾ coincidiendo con nuestros hallazgos en donde la cefalea y ataxia como motivo de consulta fueron poco frecuentes.

Con respecto a la existencia o no de enfermedades concomitantes encontramos que la mayoría de los pacientes (75%) no tenían patología médica asociada, seguido por enfermedades oncológicas (del tipo tumores sólidos) en 13,3%, diabetes mellitus 6,7%, y HIV en 3,3%. Como ya es conocido, la inmunidad mediada por células es el mecanismo de defensa básico contra el hongo y una alteración de este sistema, inducida por quimioterapia, corticoterapia, infección por HIV o enfermedades como la diabetes mellitus puede resultar en el desarrollo de la enfermedad a partir de un foco latente^(12,18,19,20).

En nuestro trabajo el diagnóstico se realizó en la mayoría de los casos por biopsia de tejido del sitio de la lesión o examen directo (96,7%), utilizando la coloración de Grocott para la demostración del hongo. La serología para hongos sólo fue realizada en 11 pacientes (36,7%), siendo positiva en todos. En la literatura revisada la serología es decisiva para establecer el diagnóstico, sobre todo en pacientes cuyas lesiones no son fácilmente abordables para biopsia o examen directo^(15,25). Creemos que en nuestros centros de salud debería hacerse uso rutinario de estas pruebas tanto por la alta frecuencia de la enfermedad en nuestro medio, como por la alta especificidad y sensibilidad de éstas. El examen directo que incluía muestra de esputo, raspado de lesiones mucocutáneas y líquido cefalorraquídeo fue realizado en 80% de los casos, siendo diagnóstico en la mayoría de ellos (83%); de los cuatro pacientes con estudios negativos 3 de ellos fueron muestras de LCR, coincidiendo con lo ya reportado que el aislamiento del hongo en este fluido es difícil; sin embargo, el diagnóstico fue confirmado por la localización del hongo en otros órganos.

En lo referente a la evolución sabemos que la enfermedad en la mayoría de los casos es de evolución lenta e insidiosa, y la intensidad, diseminación y características de las lesiones, así como las recidivas van a depender de la virulencia del hongo, de las fluctuaciones de los mecanismos inmunológicos y de defensa del huésped, y de factores ambientales. Se debe tomar en cuenta que esta es una enfermedad cambiante y polimórfica, por lo que sus formas de presentación pueden variar a lo largo del tiempo⁽⁸⁾. La

evolución clínica de nuestros pacientes fue satisfactoria en la mayoría de los casos, observándose que en los pacientes fallecidos la forma clínica predominante era la crónica del adulto multifocal severa, y dentro de ésta, la mayoría presentaba compromiso del SNC, de ahí que en nuestros resultados observáramos que los síntomas neurológicos como motivo de consulta se corresponden con un pronóstico sombrío de la enfermedad. Sin embargo, de los 19 pacientes con afección pulmonar, 5 fallecieron, a pesar de que los síntomas respiratorios no fueron un motivo importante de consulta, demostrando aún más que la afección pulmonar es inicialmente poco sintomática, por lo que debe realizarse una valoración pulmonar precoz, ya que una vez establecida una infección pulmonar el pronóstico de estos pacientes empeora. Igualmente se pudo determinar que ni el género, la edad o la presencia de una enfermedad concomitante, tienen efectos sobre el pronóstico (excepción del paciente HIV positivo, en el cual probablemente su condición influyó su evolución). El estado nutricional pudo tener un efecto sobre el pronóstico, ya que de los 9 pacientes con IMC menor de 20, 2 fallecieron; y de los 15 pacientes con hipoalbuminemia, 3 también fallecieron, a su vez se observó que de los 8 pacientes con hábitos alcohólicos entre moderados y acentuados, 4 (50%) fallecieron, de ahí que tanto el estado nutricional como los hábitos alcohólicos, generalmente asociados, pudieran ser tomados en cuenta como factores pronósticos y ser modificados desde el inicio del tratamiento.

Debe tenerse en cuenta que aunque las glándulas adrenales no aparecen como órgano afectado en nuestros pacientes, excepto 1 caso corroborado por autopsia, el toque adrenal ha sido extensamente documentado en la paracoccidioidomycosis: estudios postmortem reportan anormalidades adrenales desde 44 a 80% de los casos⁽²²⁾. Algunos trabajos promueven la evaluación sistemática de la función suprarrenal en todos los pacientes con esta patología, ya que la hipofunción adrenocortical sea o no clínicamente evidente, no es infrecuente^(21,22).

El tratamiento utilizado en nuestros pacientes fue muy variado, desde el uso de sulfas hasta anfotericina B pasando por ketoconazol e itraconazol; dependiendo de las diversas presentaciones de la enfermedad. Si la infección es severa la

anfotericina B es la droga de elección, seguida por un curso prolongado de sulfas como terapia de mantenimiento; lamentablemente, a pesar de esta excelente combinación la frecuencia de recaídas es alta (20-30%)^(2,3,12,23). En los últimos años el itraconazol ha demostrado su superioridad, obteniéndose un período de tratamiento más corto con una menor frecuencia de recidivas (3 a 5%), algunos estudios demuestran que esta droga es segura aun en pacientes con las formas severas tanto juvenil como del adulto^(2,12,23). El ketoconazol fue el primer azol utilizado en el tratamiento de la enfermedad con una respuesta favorable en pacientes con lesiones unifocales o multifocales leves y moderadas, reportándose en la literatura recaídas de hasta 11%; sin embargo, su menor efectividad al compararla con nuevos azoles como el itraconazol aunado a su interferencia con el metabolismo del cortisol y la testosterona, así como la hepatotoxicidad, han limitado su uso en algunos casos^(2,3,12,23,24).

En resumen, nuestros hallazgos confirman lo ya reportado en la literatura nacional e internacional, encontrando que los síntomas neurológicos como motivo de consulta, la forma clínica crónica del adulto multifocal generalmente con afectación pulmonar, se corresponden con un peor pronóstico de la enfermedad. Observamos una tendencia hacia una evolución tórpida en aquellos pacientes desnutridos o con hábitos de alcohol y cigarrillo. Se demostró la dificultad para la visualización del hongo en el LCR de los pacientes con afectación del SNC. Con respecto al tratamiento, las formas mucocutáneas responden bien el tratamiento con azoles, mientras que para las formas crónicas multifocales no se demuestra un tratamiento totalmente eficaz, siendo aún menos satisfactorio el tratamiento para la neuroparacoccidioidomycosis. Una de las principales dificultades en el manejo de estos pacientes la constituye no solamente la escogencia del antimicótico ideal, sino otros factores inherentes al propio paciente tales como su estado de inmunocompetencia, la cual influye tanto en la respuesta al tratamiento inicial como en la aparición de las recaídas, así como en la severidad de las formas clínicas; por lo que nos parece interesante plantear el uso de inmunoestimuladores tales como el glucan⁽⁴⁾ como coadyuvantes a la terapéutica habitual, sobre todo en pacientes con probabilidades de tener una evolución poco satisfactoria (desnutridos y alcohólicos).

REFERENCIAS

1. SARAVIA J. Paracoccidiomycosis. En: Saravia J. y Toro G. *Enfermedades Infecciosas y Parasitarias*. Colombia, 1985, 238-243.
2. AMSTALDENE. KATTAPURAM S, BERTOLOM, SWARTZ M, ROSENBERG, A. Paracoccidiomycosis of Bones and Joints a Clinical, Radiologic and Pathologic Study of 9 cases. *Medicine*: 1996; 75(4): 211-229.
3. INTERNET. Paracoccidioidomycosis. 15/11/99. MD Consult L.L.C. <http://www.mdconsult.com>.
4. ALVES MEIRA D et al. The use of glucan as inmunostimulant in the treatment of paracoccidiomycosis. *Am J. Trop Hyg*: 1996; 55(5): 496-503.
5. SALOMON M, MONTALVO C, URBINA A, KAUFMAN A. Paracoccidiomycosis, a propósito de dos casos: diseminada y ganglionar. *Revista Facultad de Medicina*: 1990; 13 (1): 62-65.
6. TOMIMORI-YAMASHITA J, TAGLIOLATTO S, PORRO A, OGAWA M, MICHALANY N, CAMARGO, Z. Paracoccidiomycosis: an uncomun location in scrotum. *Mycoses*: 1997; 40: 415-418.
7. SOARES J. and FERRARI T. An atypical isolate of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Mycoses*: 199; 38: 481-484.
8. FRANCO M, RUBENS M, PONCIOR, ALENCAR S, DILLON N, GERUSA N. Paracoccidiomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*: 1978; 20 (2): 129-132.
9. KLATSKY A, FRIEDMAN G, et al. Alcohol consumption and blood presure. *The N. Engl. J.M.* 1977; 296(21): 1194-1200.
10. URDANETA E., BELFORT E. Paracoccidioidomycosis. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*. 1965; Vol II: 390 - 393.
11. RESTREPO A., SALAZAR M, STOVER E, FELDMAN D, STEVENS D. Estrogens inhibit mycelium to yeast transformation in fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: Implications for resistance of females to paracoccidiomycosis. *Infect Immun*: 1984; 46: 346 - 353.
12. BRUMMER E, CASTAÑEDA E, RESTREPO A. Paracoccidiomycosis: an Update. *Clinical Microbiology Reviews*: 1993; 6 (2) 89 - 117.
13. JANKEY N, RAJU G., BARROW S. Paracoccidiomycosis in Trinidad. *Trop. Geogr. Med*: 1987; 39: 83-85.
14. RODRIGUEZ C, MARTIN F. La Paracoccidioidomycosis *Brasiliensis* en Venezuela Estudio de 120 casos. *Observaciones Clínicas*. *Gaceta Médica de Caracas*. 1966; Nos. 1-6: 101-38.
15. ALBORNOZ M. Paracoccidioidomycosis. Estudio Clínico e inmunológico en 40 pacientes. *Archivo del Hospital Vargas*: 1976; XVIII. Nos. 5-6: 5-22.
16. RESTREPO, A et al. Gamut of Paracoccidiomycosis. *Am J. Med*: 1976; 61: 33 - 41.
17. PLÁ M, HARTUNG C, MENDOZA P, STUKANOV A, MORENO M. Neuroparacoccidioidomycosis: Case reports and review. *Mycopathologia*: 1994; 127: 139 - 144.
18. MARQUES S, CONTERNO L, SGARBI L, VILLAGRA A. Paracoccidioidomycosis associated with acquired inmudficiency syndrome. Report of seven cases. *Rev. Int. Med. Trop. Sao Paulo*: 1995; 3: 261-65.
19. WELLINGTON J, COSTA J, CEHELLA M, MICHEL T. An unusual presentation of paracoccidiomycosis in AIDS patient: A case report. *Micopathologia*: 1998; 142: 139-142.
20. SILLETTI R, GLEZEROV V, SHAWRTZ I. Pulmonary paracoccidioidomycosis misdiagnosed as pneumocystis pneumonia in an immunocompromised host. *Journal of Clinical Microbiology*: 1996; 34(9): 2328 - 30.
21. FAICAL S, BORRI M., HAUACHE O., AJZEN S. Addison's diseases caused by paracoccidioides brasiliensis: diagnosis by needle aspiration biopsy of the adrenal gland (Letters). *Mycoses*: 1993; 461.
22. COLOMBO A., FAICAL S., KATER E. Systematic evaluation of the adrenocortical function in patients with paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*: 1994; 127: 89-93.
23. REESE E, BETTS R. *Practical approach to infectious disease*. 4th ed. USA. 1996; 1 - 14.
24. GOMES M. Tratamiento da paracoccidioidomycose com ketoconazol. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*: 1983; 25 (3): 127 - 32.
25. RESTREPO A, MONCADA L. Una prueba de latex en lámina para el diagnóstico de la paracoccidioidomycosis. *Bol of Sanit Panam*: 1978; 84(6) 520 - 32.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA DOPAMINA INHALADA EN SUJETOS NORMOTENSOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS

*Yurina Lezama, Silvia Molero, Haydee García, Rubén Puerta, Francisco Hernández, Hugo Herrera, Mario Blanco y Manuel Velasco**

RESUMEN:

Los efectos sistémicos de la Dopamina reportados en la literatura mundial son principalmente por la vía intravenosa y dependen de la dosis utilizada. En pacientes con insuficiencia renal crónica se utiliza dopamina con el propósito de mantener la presión arterial durante las sesiones de hemodiálisis. En este estudio prospectivo, evaluamos los efectos cardiovasculares de la dopamina inhalada a dosis de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en 11 sujetos normotensos sanos y 5 sujetos normotensos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis y los resultados obtenidos nos permiten sugerir, que los mecanismos de control de la presión arterial en ambos grupos son diferentes y que la dopamina inhalada es una vía alterna de administración con efectos colaterales mínimos: irritación faríngea y sabor amargo.

Palabras clave: dopamina, inhalación, presión arterial, insuficiencia renal, hemodiálisis.

INTRODUCCIÓN

La dopamina (DM) ha sido utilizada hasta el presente por vía intravenosa (IV) en infusión continua. La administración IV produce efectos que dependen de la dosis⁽¹⁾: a) Dosis baja, disminuye la presión arterial y tiene una acción diurética por estimulación de receptores dopaminérgicos DA1 a nivel vascular renal en los cuales originan vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo renal, incrementaría la tasa de filtración glomerular y la excreción renal de sodio. b) Dosis media, presenta acción inotrópica positiva por estimulación de los receptores adrenérgicos $\beta 1$ y por liberación de noradrenalina en el terminal nervioso simpático del miocardio, conduciendo a un incremento del gasto cardíaco por acción directa y un

aumento del flujo sanguíneo por efecto indirecto. A estas dosis, generalmente, se produce una discreta disminución de la presión arterial y la frecuencia cardíaca⁽²⁾. c) Dosis alta, se observa aumento de la presión arterial por efecto de DM sobre los receptores $\alpha 1$ a nivel vascular y, adicionalmente, por incrementos en la FC, lo cual conduce a incrementos en el gasto cardíaco por acción a nivel del receptor β adrenérgico cardíaco⁽³⁾. Los efectos terapéuticos de DM por vía IV han permitido su aplicación en las siguientes situaciones clínicas: 1. Como soporte hemodinámico en el shock cardiogénico y séptico⁽³⁾, cirugía cardiovascular^(4,5), estados hipovolémicos⁽⁶⁻¹⁰⁾. 2. En insuficiencia cardíaca prolongada por el efecto inotrópico, potenciando la activación de los receptores $\beta 1$ adrenérgicos. Estudios clínicos experimentales han señalado efectos a nivel de la presión arterial. Se ha reportado en ratas espontáneamente hipertensas⁽¹¹⁾ un defecto en el receptor DA1 renal en la fase de acoplamiento del AMPc y la pro-

Unidad de Investigaciones Cardiovasculares, Cátedra de Fisiopatología, Escuela de Medicina José M. Vargas, Caracas, Venezuela.

ducción de nucleótidos de guanina, el factor estimulador de proteínas G. Por otro lado, agonistas dopaminérgicos DA1 como Piribedil reducen la presión arterial y aumentan la frecuencia cardíaca, lo cual trae como consecuencia vasodilatación con incremento reflejo del tono simpático. La Bromocriptina, agonista dopaminérgico DA2 disminuye el tono simpático por disminución de la liberación de norepinefrina del terminal nervioso adrenérgico⁽¹²⁾. La Domperidona, antagonista dopaminérgico DA2 periférico atenúa el incremento de FC inducida por prueba presora por frío⁽¹³⁾. En base a los antecedentes señalados, decidimos evaluar los efectos cardiovasculares de DM inhalada en sujetos normotensos y en pacientes con IRC en hemodiálisis (HD).

SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS

Estudiamos 11 sujetos normotensos sanos con edades comprendidas entre 20 y 25 años de edad y 5 pacientes normotensos con IRC en HD con edades comprendidas entre 28 y 40 años. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: la no presencia de antecedentes de alergia o lesiones nasales, procesos infecciosos o respiratorios agudos, retraso mental, parálisis facial, sordera, patología psiquiátrica, cardiopatía arritmogénica o hepatopatías.

Se realizó historia clínica completa y se procedió a determinar la presión arterial sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca mediante dynamap en el brazo contralateral a la fístula cada 5 minutos. Se procedió a nebulizar al paciente con un flujómetro a razón de 5 l/min de oxígeno durante 20 minutos bajo las siguientes condiciones: 1) Período placebo con solución fisiológica 0.9%. 2) Período experimental con DM a dosis de 3 µgr/kg/min en 3 cc de solución fisiológica, y 3) Período Placebo II post-dopamina.

Se utilizó en el análisis estadístico, la estadística descriptiva para la media, desviación y error estándar y los datos fueron tratados como datos pareados donde cada sujeto es su propio control, siendo valores de $p < 0.05$ señalados como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

En el grupo control de sujetos normotensos sanos los valores de la presión arterial sistólica/diastólica al inicio del estudio fue de $116 \pm 3.22/70 \pm 2.38$ mmHg y una frecuencia

cardíaca de 87 ± 2.90 y al finalizar el estudio a los 30 minutos el valor de PAS fue de 100 ± 3.22 $p < 0.002$ y el valor de PAD fue de 65 ± 2.36 mmHg $p < 0.05$ y una frecuencia cardíaca de 78 ± 2.34 para un valor de $p < 0.005$, la reducción global de PAS/PAD de 15/5 mmHg y de 9 latidos por min y en el grupo de normotensos con IRC en HD los valores de presión arterial sistólica/diastólica tuvieron tendencia a disminuir, pero no estadísticamente significativo, como lo muestra la tabla.

Cuadro

Efecto de Dopamina Inhalada en Sujetos Normotensos sanos y Sujetos con de IRC (Hemodiálisis)

	PAS	PAS	PAD	PAD
	NTS	NTIRC	NTS	NTIRC
PLACEBO I	116 ± 3.22	131 ± 4.9	72 ± 2.5	77 ± 2.8
DOPAMINA	109 ± 3.6 (-13*)	122 ± 3.7 (-9**)	65 ± 2.3 (-7)NS	71 ± 3.4 (-6)NS

NTS= normotensos sanos

NTIRC= normotensos con insuficiencia renal crónica terminal (n= 5)

* $p < 0.04$

DISCUSIÓN

Estos resultados demuestran que DM inhalada a dosis de 3 µgr/kg/min no redujo la presión arterial en los pacientes con NTIRC en relación a los NTS y este hallazgo es probablemente el resultado de la ausencia de receptores dopaminérgicos renales como consecuencia de la pérdida completa de masa renal en estos pacientes anúricos en hemodiálisis. Se conoce que los receptores dopaminérgicos renales DA1 ubicados en la vasculatura y en la membrana luminal y basolateral del túbulo renal⁽¹⁴⁾, y los receptores DA2 ubicados en el terminal simpático de los vasos sanguíneos renales⁽¹⁵⁾, en pacientes con IRC terminal en hemodiálisis se atrofian y al no poder activarse los receptores DA1, no puede desencadenarse la respuesta natriurética y diurética que disminuye la presión arterial⁽¹⁶⁾. En la HTA del paciente con IRC en HD el factor determinante es la sobrecarga de volumen con expansión del líquido extracelular, lo cual conduce a incrementos del gasto cardíaco y, por ende, de la presión arterial⁽¹⁷⁾.

Estos resultados ratifican que el control de la presión arterial en ambos grupos involucra mecanismos diferentes y

planteamos que la vía inhalatoria es una alternativa de administración de DM, donde los pacientes notificaron sabor amargo e irritación en la garganta, sin efectos secundarios sistémicos descritos con la vía intravenosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HOFFMAN, B. and LEFKOWITZ, R.: Catecolaminas y Drogas Simpaticomiméticas. En GOODMAN, A; RALL, T.; NIES, A., TAYLOR, P. (eds). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1994; 196 - 209.
2. VELASCO, M.: LUCHINGER, A.: Dopamina, aspectos farmacológicos y terapéuticos. Rev. Fed. Med. Ven. 1995; 3 (3-4): 73 - 80.
3. SAFAR, P.; BIRCHE, N.: Dopamina. En: Safar, P. and Birche N. (eds): Reanimación Cardiopulmonar y Cerebral. España: MacGraw Hill Interamericana. 1990; 166 - 167.
4. BLADWIN, L.; HENDERSON, A.; HICKMAN, P.: Effect of Postoperativa lowdose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. Ann Intern Med, 1994; 120 (9): 744 - 47.
5. PAVONI V.; VERRI M.; FERRARD, L; VOLTA, C.A.; PAPA-RELLA, L.; CAPUZZO, M. et al. Plasma dopamine concentration and effects of low dopamine doses on urinary output after major vascular surgery kidney. Int. Suppl. 1998; 66: 75-80.
6. CONGER, J.D.: Interventions in clinical acute renal failure: What are the data? Am J. Kidney Dis 1995; 26 (4): 565 - 576.
7. CHEN, X.; YANG, H.; MAI, W.: A study on combined treatment with ANP and dopamine in acute renal failure in rats. CHUNG HUA NEIKO TSA CHIH. 1995; 3(9): 609 - 11.
8. CONENTINO, F.: Drugs for the prevention and treatment of acute renal failure. Cleve Clin, J. Med. 1995; 62(4): 248 - 53.
9. SINGER, I. and EPSTEIN, M.: Potential of dopamine A-1 agonists in the management of acute renal failure. Am, J. Kidney Dis. 1998; 31(5): 743 - 55.
10. Effect of Dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. Am Surg 1998; 64 (5): 432 - 36
11. SIGETOMI, S. and FUKUCHI, S.: Dopamine and hypertension. Nippon - Naibunpi - Gakkai-Zasshi. 1993; 69 (9): 953.
12. LUCHSINGER, A. VELASCO, M.; URBINA, A. MORILLO J.; ROMERO, E.; AREAZA R. et al. Dopaminergic influence on the cardiovascular and hormonal responses to cold stress in hypertensive patients. Am. J. Ther 1995; 2: 175 - 179.
13. GOMEZ, J.; FORTE, P.; LUCHSINGER. A.; ROMERO; E.; AREAZA, R.; HERNANDEZ, O.; VELASCO M.: Dopaminergic influence on the cardiovascular and hormonal responses to cold stress in hypertensive patients. Am, J. Ther, 1995; 2: 175-179.
14. OLSEN, N.V.: Effects of dopamine on renal haemodynamics tubular function and sodium excretion in normal humans. Dan Med. Bull. 1998, 45(3): 282 - 97.
15. LOKHANDWALA, M.F.; AMENTA, F. Anatomical distribution and function of dopamine receptors in the kidney. FASEB. J. 1991; 5(15): 3023 - 30.
16. WANG, Z.Q.; FELDER, R.A.; CAREY, R.M. Selective inhibition of the renal dopamine subtype. D1A receptor induces antinatriuresis in conscious rats. Hypertensión 1999; 33:5 - 510.
17. DAWBORN, J.K.; Insuficiencia Renal Crónica. En: WHI-WORTH, J.A.; LAWRENCE, J.R. Eds. Enfermedades Renales. México. El Manual Moderno. 1996: 438 - 439.

LEUCEMIA MIXTA Y ASTROCITOMA MALIGNO: UNA RARA ASOCIACIÓN

*Johanel Wanderlinder, *Emma Fioretti, *Eyson Melchor, *Esther Rodríguez,
*Ramón Castro, *Gladys Medina, *Enrique López, **Elsa Tovar, ***Luis Gómez

RESUMEN

Presentamos un caso de **LEUCEMIA MIXTA** asociada a tumor del SNC, en este caso, **ASTROCITOMA MALIGNO**. El caso tuvo presentación clínica atípica y el diagnóstico se obtuvo gracias a la combinación de diferentes métodos.

Se describe este caso por la baja incidencia de leucemias mixtas y por no haberse reportado previamente su asociación con astrocitoma maligno.

Palabras clave: Leucemia mixta, astrocitoma maligno.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias mixtas son aquellas leucemias agudas con un 10% o más de blastos en médula ósea y que coexpresan antígenos linfoides y mieloides⁽¹⁾. La transformación maligna ocurre en precursores muy inmaduros de la hematopoyesis, con capacidad para diferenciarse tanto hacia la línea linfóide como hacia la mielóide. Su frecuencia varía entre 0,6 y 10%⁽²⁾ dependiendo de la metodología utilizada para su clasificación, siendo su diagnóstico un reto para el clínico.

A su vez, este tipo de leucemia se puede clasificar en bifenotípica cuando existe una sola población leucémica que coexpresa marcadores linfoides y mieloides, y bilineal cuando se detectan dos poblaciones leucémicas que muestran por separado características mieloides y linfoides⁽³⁾.

* Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas.

** Laboratorio y Unidad de Citometría Biocell, Caracas.

*** Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

ABSTRACT

In this paper a case of Mixed Leukemia (ML) associated to Malignant Astrocytoma (MA) of the Central Nervous System is reported. Definite diagnosis was achieved by means of several methods. The case was reported because ML is infrequent and its association with MA has not been previously published.

Key words: Mixed Leukemia. Malignant Astrocytoma.

El astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) representa en frecuencia, el segundo tumor interaxial primario del SNC. Suele presentarse entre la tercera y cuarta década de la vida. Es un tumor de crecimiento rápido, infiltrativo, con rápida invasión a estructuras vecinas, produciendo déficit neurológico de temprana aparición y con signos y síntomas de hipertensión endocraneana; tiene mal pronóstico y la sobrevida es de tres años. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de gliomas se han descrito las radiaciones electromagnéticas y la exposición al cloruro de vinilo, fertilizantes, insecticidas y solventes orgánicos⁽⁴⁾.

La asociación entre leucemia y astrocitoma se ha descrito en pacientes que han recibido radioterapia holocraneana profiláctica o tratamiento para infiltración leucémica a meninges.

Se presenta el caso de un paciente de 29 años de edad, sin antecedentes de exposición a radiaciones o a sustancias tóxicas que presenta fiebre prolongada y pérdida de peso.

estableciéndose el diagnóstico definitivo de leucemia mixta y astrocitoma anaplásico después de año y medio de estudios, por la presentación atípica, tanto clínica como paraclínica, de estas dos neoplasias primarias.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 29 años de edad, quien inicia enfermedad actual en junio de 1998 con fiebre recurrente cuantificada en 39 - 40 °C, escalofríos y pérdida de peso de aproximadamente 12 kg en un mes.

Antecedente de hepatitis B en 1991. Antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía isquémica crónica (Padre), hermana fallecida a los 17 años de edad por leucemia (tipo no precisado), sobrino vivo de 7 años de edad portador de tumor de Wilms. Hábitos psicobiológicos contributorios: heterosexual promiscuo.

Al examen físico, paciente en buenas condiciones generales, afebril, hidratado y eupneico.

Signos vitales: TA: 120 / 80 Peso: 56.600 kg
FC: 70 X' TALLA: 1,73 mt
FR: 20 X' IMC: 20,20 kg / m2
T: 37, 6° C

Adenomegalias laterocervicales bilaterales e inguinales, diámetro < 0,5 cm, lisas, móviles e indolorosas

Abdomen blando, depresible, no doloroso, bazo percutible, no palpable, hígado no palpable.

Paciente consciente, orientado en tres planos, sin déficit neurológico ni signos meníngeos.

Paraclínicos:

Leuc: 2000 TGO: 61
Seg: 42% TGP: 74
Linf: 58% BT: 1,11
HB: 11,4 BD: 0,36
Hcto: 34,6% BI: 0,75
VCM: 90 LDH: 720
CHCM: 33,7 VSG: 8 mm
HCM: 29,8 Prot T: 7,2

Plaq: 97000 Alb: 4
Glicemia: 90 Glob: 3,2
BUN: 9,8 PT: 1,11
Creat: 0,81 PTT: + 5,1
Ex. orina y ex. heces: Normales

Se realiza plan de trabajo para síndrome febril prolongado, descartándose origen infeccioso e inmunorreumatológico. Dentro de las causas neoplásicas se planteó leucemia VS linfoma en base a la pancitopenia y a la edad del paciente.

- Frotis de sangre periférica (20.07.98): Pancitopenia sin evidencia de blastos.
 - Aspirado de médula ósea (30.07.98): Serie eritroide con cambios megaloblásticos. Serie mieloide con freno de maduración. Serie megacariocítica deprimida con buena maduración. Plasmocitosis reactiva.
 - Biopsia de médula ósea (30.07.98): Normocelular. Serie mieloide y megacariocítica con adecuada maduración. Serie eritroide con características megaloblásticas..
 - TAC de tórax: Normal
 - TAC de abdomen: Esplenomegalia leve.
 - Prueba terapéutica con Naproxeno: afebril desde agosto de 1998. En abril de 1999 recurre la fiebre con iguales características y en septiembre del mismo año se asocia dolor esternal al cuadro clínico ya descrito; persistía la pancitopenia, por lo que se repiten estudios de médula ósea:
 - Aspirado de medula ósea: Hiperplasia mieloide reactiva sin evidencia de malignidad.
 - Citoquímico de médula ósea: Patrón citoquímico hematopoyético normal.
 - Biopsia de médula ósea: Hallazgos compatibles con leucemia linfocítica aguda.
 - Citometría de flujo: 30% de linfocitos inmaduros de características preB.
- En diciembre de 1999 presenta convulsión tónico-clónica generalizada, sin déficit neurológico ni signos meníngeos al recuperarse del período post-ictal. Fondo de ojo: normal. Punción lumbar normal y serología para hongos, toxoplasma y cisticercosis en LCR negativa.

Se realiza TAC de cráneo donde se aprecia lesión ocupante de espacio hiperdensa en lóbulo parietal izquierdo, sin efecto de masa ni edema cerebral. (Foto 1)

En RMN contrastada se encuentra lesión con características sugestivas de astrocitoma de bajo grado (Foto 2).

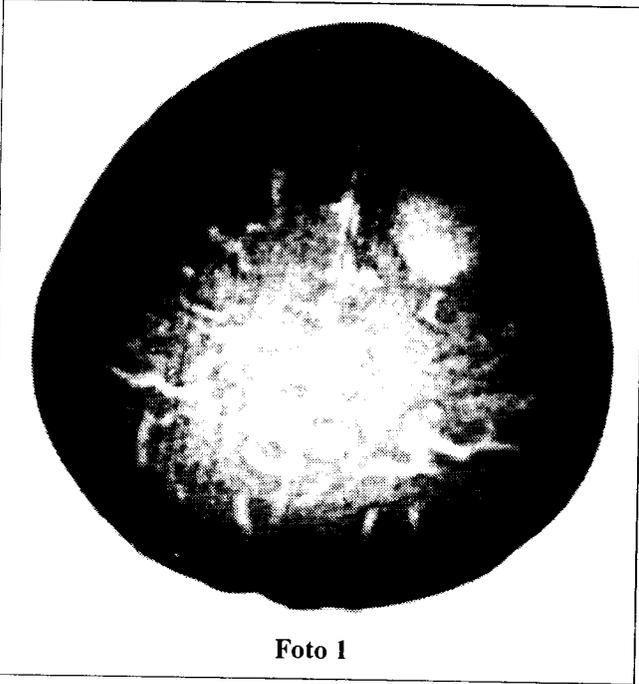


Foto 1

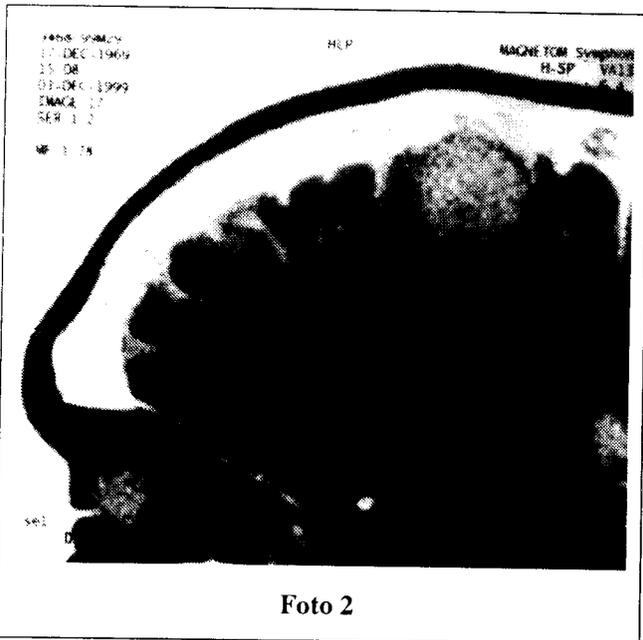


Foto 2

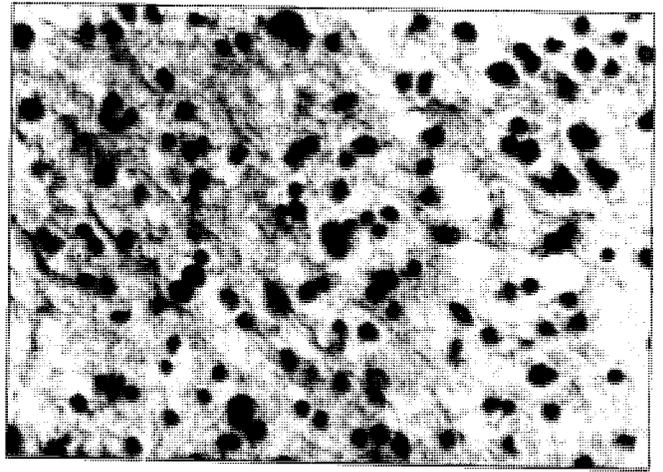


Foto 3

Biopsia de Loe en cráneo sobre un fondo fibrilar se observan numerosas células pleomórficas, de núcleo hiper cromático, nucleolo prominente y escaso citoplasma (HE. 40 x)

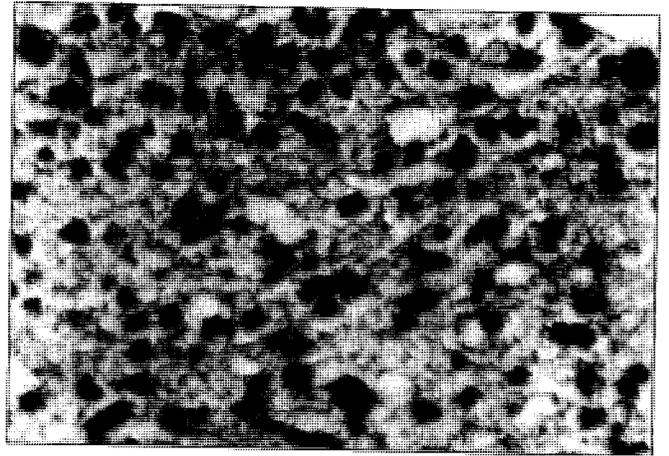


Foto 4

Biopsia de Loe en cráneo. El tumor muestra elevado índice mitótico y formación de microquistes (HE. 40 x).

Se solicita evaluación por el Servicio de Neurocirugía para practicar biopsia de lesión cerebral, la cual es diferida hasta precisar enfermedad hematológica de base, por lo que se repiten estudios de médula ósea:

- Aspirado de médula ósea (08.02.2000): Leucemia aguda indiferenciada compatible con LMA FAB-M4 VS. LLA-L2.

Citoquímico de médula ósea (08.02.2000): Leucemia mielomonocítica aguda LMA-FAB-M4.

Biopsia de médula ósea: Hallazgos compatibles con leucemia mixta bilineal.

El 24.02.2000 se practica craneotomía frontoparietal izquierdo para biopsia de lesión cerebral cuyo reporte histológico es astrocitoma anaplásico grado III según la OMS, planteando que se trata de lesión primaria del SNC no relacionada con enfermedad hematopoyética previamente diagnosticada.

DISCUSIÓN

Las leucemias agudas, definidas como proliferaciones malignas de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) cuya acumulación progresiva se acompaña de disminución en la producción de elementos hematopoyéticos normales, requieren para su diagnóstico la observación de blastosis medular igual o mayor a 30% de la totalidad celular⁽¹⁾, lo cual no estuvo presente por lo menos durante año y medio, en nuestro paciente, a pesar de las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad.

La clasificación de las leucemias agudas que goza de mayor difusión y aceptación internacional es la elaborada en 1976 por el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico; ésta se basa únicamente en el aspecto morfológico y en el comportamiento citoquímico de las células

blásticas; sin embargo, la inmunología y la citoquímica han proporcionado una valiosísima información para el diagnóstico de las mismas, poniendo en evidencia las leucemias agudas con 10% o más de blastos que coexpresan antígenos linfoides y mieloides denominadas leucemias mixtas. Su frecuencia varía entre 0,6 y 10%, donde las discrepancias porcentuales se deben a los criterios diagnósticos y a la metodología de estudio aplicada, representando un reto para el internista, para el hematólogo y para el patólogo, tanto desde el punto de vista diagnóstico como de clasificación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Besses C.; Woessner S.; Sans-Sabrafen J.: Introducción al estudio de las leucemias agudas. Hematología Clínica. 3ª Edición. 1994. pp: 303 - 319.
2. Catovsky D.; Matutes E.: The classification of acute leukemia. 1992; 2: 1-6.
3. Maitreyan J. What is hybrid acute leukemia. Br J. Haematol. 1987; 65: 261 - 264.
4. Vick N. Tumores intracraneales y estados de alteración de la presión intravenal. Cecil. Tratado de Medicina Interna. 19ª Edición. Edit. McGraw Hill. pp: 2578-87.
5. Shapiro W. Brain Tumor. Semin Oncol. 1986; 13: 1-3.
6. Bigner D. Neuro-oncology. Neurol Clin. 1985; 3: 4-5.
7. Russel D.; Rubenstein L. Pathology of tumors of the nervous system. 5th Edithion. 1989. pp: 151-154.
8. Stewart D. The role of chemotherapy in the treatment of gliomas in adults. Cancer Treat. 1989; 16: 129 - 131.