

EL PAPEL DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA EN EL DESARROLLO DE LA EDUCACION MEDICA CONTINUA

La Medicina es sin duda alguna, una de las profesiones donde los cambios científicos y tecnológicos se desarrollan con mayor rapidez. Los descubrimientos en todas las áreas imponen nuevas responsabilidades a las instituciones formadoras de médicos, a los organismos gubernamentales y gremiales y a las Sociedades Científicas ya que es necesario, lograr que esos conocimientos que en numerosas ocasiones inciden de manera determinante en las acciones preventivas y curativas de la práctica profesional estén al alcance de los médicos y favorecer así el aprendizaje continuo que éste realiza dentro de sus múltiples obligaciones. Es decir, como señalaban Lewis y Hassaneim en el *New England Journal Of Medicine* hace más de una década, es necesario "cerrar la brecha existente entre el avance de la investigación y el ejercicio al lado de la cama del paciente". Por eso la Educación Continua en Medicina constituye uno de los retos fundamentales de la Educación Médica y requiere el esfuerzo integrado de todos los sectores que hemos mencionado para que cumpla la delicada función que tiene encomendada.

De acuerdo a la organización Mundial de la Salud, Educación Médica Continua es "aquella que se imparte a los profesionales de la salud, una vez que hayan obtenido su título profesional correspondiente a los estudios de pregrado o después de un entrenamiento ulterior que los haya conducido a la obtención de otro título". En este sentido, se excluye como parte de la Educación Médica Continua a las enseñanzas sistematizadas que permitan adquirir grado de especialista o subespecialista, Maestría o Doctorados.

En Venezuela las Sociedades Científicas han llevado a cabo un trabajo descollante en la realización de programas de actualización de conocimientos y sus Congresos, Jornadas y Cursos periódicos constituyen una expresión de esa obra que ha sido nacionalmente reconocida.

En Medicina Interna, el proceso de la Educación Médica Continua adquiere características especiales. En efecto, en su permanente propósito de colaborar con la adecuada organización y eficacia del sistema de salud, el Internista está llamado a ocupar de manera mucho más relevante que la que hasta ahora le ha sido señalada por las instituciones de salud, un papel de primer orden en los diferentes niveles de atención: primaria, secundaria y terciaria. Por consiguiente requiere de una sistematización del proceso de Educación Continua que refuerce el constante estudio que mantiene en la búsqueda de los nuevos conocimientos.

La organización nacional de un diseño curricular de esa naturaleza requeriría de la existencia dentro del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de una sección que permitiría integrar esfuerzos entre la Sociedad y dicho Ministerio para la planificación y puesta en marcha de programas con objetivos, contenidos curriculares y experiencias educativas acordes con lo que el sistema espera de los Internistas, atención primaria, secundaria y terciaria. Esa era una de las metas de la Unidad de Medicina Interna que existió en el M.S.A.S y desapareció posteriormente sin que hasta el momento se haya dado una explicación satisfactoria al respecto.

La Sociedad por otra parte, está interesada en intervenir en una organización nacional destinada a

la Educación Continua tal como se está estructurando de acuerdo a lo pautado en la ley del ejercicio de la Medicina por la Federación Médica Venezolana. En este sentido nuestros miembros contribuyen de manera permanente con la máxima organización gremial del país.

Un hecho que ha sido aceptado por todas las entidades en un país de tan larga e importante trayectoria en la Educación del graduado como los Estados Unidos, en la urgencia de vincular Universidades, gremios, organismos de salud, otras instituciones académicas y las Sociedades científicas en programas de gran envergadura que utilicen múltiples experiencias educativas para la Educación Médica Continua a los profesionales de atención primaria y en general a todos los que se desempeñan como profesionales de la salud. En Venezuela se instaló en 1982 un Consejo Nacional de Educación Continua así conformado con la creación de Consejos Regionales que merece ser revitalizado, y en lo cual la Sociedad también contribuiría decisivamente.

Conscientes de la realidad y no obstante las limitaciones que hemos señalado la Sociedad Venezolana de Medicina Interna ha desarrollado desde su fundación un extenso programa en Educación Continua no sólo destinada a los Miembros de nuestra asociación sino a todos los Médicos del

país. En sus Jornadas y en sus cuatro Congresos, tal finalidad ha sido parte primordial de esas actividades. Igualmente sus reuniones capitulares y cursos en vinculación con otras Sociedades. En la actualidad mantenemos programas que consideramos de relevante interés: Reuniones Anatómicas Bimensuales, Cursos de actualización también bimensuales, Reuniones con los capítulos mensuales o bimensuales, actividades continuas con otras Sociedades en aspectos básicos de nuestra especialidad.

En esta revista que ya va para dos años, además de los trabajos de investigación mantenemos una sección de artículos de revisión que estamos seguros son de gran utilidad.

En el conjunto de esos planes y realizaciones está presente el pensamiento de que aparte de los objetivos de la Educación Continua como parte de la atención permanente, su meta fundamental es hacer cada vez de mejor calidad la atención Médica de manera de que nuestros profesionales sientan la satisfacción del proceso de aprendizaje cumplido y de ofrecer día a día en mejores circunstancias, un buen servicio a la comunidad. Ojalá que nuestra reiterada solicitud para que los Internistas tengamos una representación en la estructura de los organismos de salud, nos permita en el futuro la consolidación de programas integrados.

EL ESPECTRO CLINICO DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Miguel Garassini*

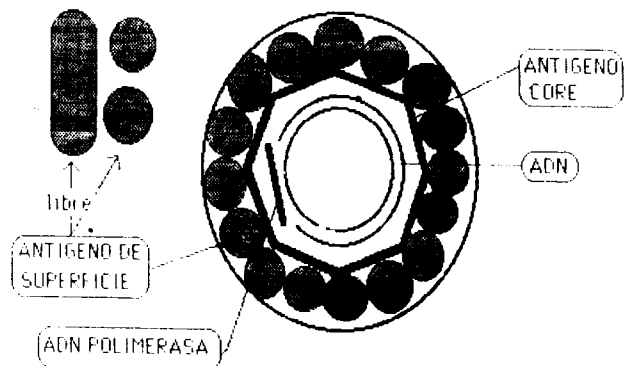
Virus B

El virus de la hepatitis B—VHB—, pertenece a una nueva familia de virus animales cuyo genoma está contenido en ácido desoxiribonucleico —ADN—, recientemente denominados hepadnaviridae —hepatitis—DNA—virus— (1). Otros hepadnavirus han sido descritos en la marmota —woodchuck hepatitis virus—, en las ardillas —ground squirrels hepatitis virus— y en patos domesticados —duck hepatitis B virus—. Si bien todos ellos tienen notables similitudes en relación a su morfología, estructura del ácido nucleico y un singular ciclo de replicación, el virus B es el único que infecta al hombre (2).

La estructura del virus B se caracteriza por la existencia de una cubierta o manto externo lipoprotéico que constituye el antígeno de superficie —Ag_sHB: Antígeno Australia—, el cual rodea a la nucleocápside formada por subunidades polipeptídicas antigénicas que constituyen el antígeno core —Ag_cHB—. Dentro de la partícula core se encuentra una molécula de ácido desoxiribonucleico, circular, parcialmente doble trenzada y una enzima propia del virus, la ADN—polimerasa, requerida para la replicación —ver figura 1— (3).

El virus B es hepatotropo obligado, o sea sólo puede infectar al hígado. Atraviesa la estricta barrera constituida por la membrana plasmática del hepatocito, al adherirse en forma específica a la albúmina polimerizada, envejecida, que debe penetrar a la célula hepática para ser metabolizada al haber cumplido su ciclo funcional. La albúmina polimerizada tiene receptores específicos que se

FIGURA 1. Estructura del virus B



* Servicio de Gastroenterología. Hospital Militar Carlos Arvelo, Caracas

corresponden con sitios particulares de la membrana plasmática del hepatocito por donde puede pasar (4). El virus B penetra de esta forma "colectado" a la célula hepática. Una vez en su interior, la información genética contenida en el genoma viral, interactúa con el genoma del huésped y toma el mando de algunos mecanismos de síntesis lo cual le permite fabricar componentes virales, que una vez ensamblados van a constituir partículas virales completas. Todo este proceso puede ser realizado por el virus B sin destruir la célula huésped, indispensable para su multiplicación.

Una vez sintetizados y ensamblados los componentes virales dentro del hepatocito, las partículas virales completas atraviesan la membrana plasmática y pasan al torrente sanguíneo. Aparentemente, este proceso también se puede realizar sin que se dañe la célula hepática, pero parece ser que al pasar a través de la membrana, fragmentos constitutivos

* Servicio de Gastroenterología. Hospital Militar Carlos Arvelo, Caracas.

del virus pueden quedar adosados o integrados a la superficie de la célula. Estos hepatocitos así "marcados" en su superficie externa pueden ser identificados por los sistemas de vigilancia inmunológica del huésped (5).

Marcadores serológicos

Durante la infección por el virus B no solo se producen virus completos, sino también una inmensa cantidad de partículas virales incompletas constituidas por antígenos de superficie —AgsHB— en una proporción de 10 millones por cada virus (3). Estas partículas de antígeno de superficie, que pueden tomar la forma de esferas o túbulos de 20 nm de diámetro —ver figura 1—, son antigénicas pero no infecciosas y determinan en el huésped la aparición de anticuerpo anti-superficie: anti-sHB (3,6).

El segundo componente antigénico, el antígeno core, se puede encontrar dentro del hepatocito. En la sangre está normalmente formando parte de las partículas virales, escondido bajo la cubierta de antígeno de superficie. Su detección por tanto requiere primero el romper dicha envoltura. Dadas las dificultades técnicas que ello implica, este marcador se utiliza poco en la práctica clínica. El antígeno core determina la aparición de un anticuerpo específico anti-core: anti-cHB. Durante la fase inicial aguda de la infección viral los anticuerpos producidos son principalmente de la clase IgM, transitorios, de duración limitada (7,8). Esta clase de anticuerpos son sustituidos en la convalecencia por anticuerpos de la clase IgG.

El tercer componente antigénico del virus B lo constituye el antígeno e: ÁgeHB. Parece ser un antígeno oculto dentro de las partículas core, constituido por una proteína soluble. Su presencia en la sangre indica existencia de altos niveles de partículas completas del virus B circulantes y por ende que existe replicación activa del virus. El anticuerpo específico anti-e: anti-eHB aparece como respuesta inmunológica y su presencia indica que hay muy poca o ninguna replicación viral activa (3).

Además de los 3 componentes antigénicos mencionados con sus respectivos anticuerpos, durante la infección por virus B pueden detectarse otros dos elementos que pueden servir de "marcadores" y cuya presencia indica la existencia de replicación viral activa: actividad de la enzima ADN-polimerasa específica del virus B y el ADN viral.

Mecanismos patogénicos

Todas las evidencias indican que el virus B es capaz de multiplicarse casi indefinidamente en el hígado del hombre sin lesionarlo, no es por tanto citopático por sí mismo. Las lesiones hepatocelulares que se producen durante la infección por virus B parecen representar más bien el efecto de los mecanismos inmunológicos del huésped, fundamentalmente los mecanismos de inmunidad celular. Los hepatocitos infectados, en los cuales hay replicación activa del virus, quedan "marcados" y una vez identificados por los mecanismos de vigilancia inmunológica, van a ser blanco para el ataque de linfocitos T. Estos linfocitos efectores en su intento por erradicar el virus, se ven obligados a destruir al hepatocito infectado, como única manera de eliminar al genoma viral que se encuentra dentro del núcleo de la célula, en íntima interacción con los ácidos nucleicos del huésped (5,9). El grado de lesión hepática va a depender entonces de dos factores: el número de hepatocitos infectados y la intensidad de la respuesta inmunológica del huésped (10).

Si no hay respuesta inmunológica o la misma es mínima, el virus no será erradicado y va a persistir en el organismo en una especie de convivencia pacífica, sin lesionar al hígado. Se produce así una infección crónica sin alteraciones hepáticas y que no se acompaña de manifestaciones clínicas o bioquímicas.

Si la respuesta inmunológica es vigorosa, se producirá una lesión hepatocelular importante, con todas las manifestaciones clínicas y bioquímicas, en especial elevación de transaminasas, como traducción del daño importante de los hepatocitos, y el paciente presentará una clínica de hepatitis aguda con recuperación total al quedar totalmente erradicado el virus. Si la respuesta es muy vigorosa y el número de hepatocitos infectados es muy grande, se puede producir una necrosis masiva del hígado con la consecuente hepatitis fulminante.

Cuando la respuesta inmunológica es moderada, se produce destrucción de algunos de los hepatocitos pero sin llegar a destruir a todas las células infectadas, la infección se hace crónica con daño hepatocelular progresivo, ya que los mecanismos inmunológicos perseveran en su intento de erradicar al invasor sin lograrlo.

Hepatitis aguda autolimitada

La infección por el virus B puede provocar toda una variedad de respuestas clínicas —tabla 1— (3,

11). Cuando 100 personas se infectan, en general sucede lo siguiente, 65 de ellas presentarán una infección subclínica, anictérica, con elevación de enzimas de corta duración y aparición de anticuerpo anti-superficie como traducción de una respuesta inmunológica adecuada, que logra erradicar al virus antes de que se establezca una infección importante. Este tipo de infección explica la incidencia de anticuerpos contra el virus B en adultos que niegan infección previa. En Venezuela, en población con bajo riesgo de infección por virus B, la prevalencia de anticuerpo anti-superficie es de 13% y de anticuerpo anti-core del 9% (12).

Alrededor de 25% desarrollarán una **hepatitis aguda sintomática** con ictericia (13). El período de incubación es de 1 a 6 meses y durante el mismo ya aparecen algunos marcadores virales: el antígeno de superficie, el antígeno core y el anticuerpo anti-core tanto de la clase IgM como IgG. Al comenzar el cuadro clínico y elevarse las transaminasas, el antígeno desaparece rápidamente y el antígeno de superficie lo hace en un plazo de 1 a 8 semanas. Sin embargo debe tomarse en cuenta que hasta un 10% de pacientes negativizan el antígeno de superficie antes del comienzo de los síntomas, de tal forma que este marcador no es el más sensible para diagnosticar una infección aguda por virus B. El anti-core IgM persiste por meses —3 a 12—, para ser sustituido progresivamente por anti-core IgG, el cual por lo general persiste por tiempo indefinido aunque en títulos decrecientes. Todos los pacientes con hepatitis viral B producen anti-core, de tal forma que este marcador constituye el método más sensible para determinar la existencia de infección por virus B (14).

TABLA 1. Evolución de la infección por virus de la hepatitis B en el adulto.

%	Cuadro clínico	Evolución final
65%	Infección subclínica transitoria	recuperación total: 100%
25%	Hepatitis aguda	recuperación total: 99% muerte (h. fulminante): 1%
10%	Hepatitis crónica	portador "sano": 70-90% cirrosis: 10-30% hepatocarcinoma: ?

El anticuerpo anti-superficie aparece por lo general pocas semanas después de la desaparición del antígeno de superficie, y permanece de por vida aunque en títulos variables confirmando inmu-

nidad. Sin embargo en un 5 a 15% de pacientes, nunca aparece el anticuerpo anti-superficie a pesar de que el virus ha sido erradicado y de que la recuperación es normal (3). El anticuerpo anti-e aparece varias semanas después de la desaparición del antígeno correspondiente.

Hepatitis crónica

Del 5 al 10% de los adultos que se infectan con el virus B no logran erradicar la infección viral, la cual por tanto se hace crónica. Por definición se considera que existe **infección crónica por el virus B**, cuando el antígeno de superficie persiste en la sangre por más de 6 meses. Por lo general el antígeno de superficie desaparece dentro de los tres primeros meses que siguen al inicio del cuadro clínico. Sin embargo debe tenerse en cuenta que durante la fase aguda de la infección, se producen cantidades inmensas de dicho antígeno con niveles que llegan hasta 500 microgramos por cc de suero, — una dosis de la vacuna: 1 cc, contiene sólo 20 microgramos de antígeno de superficie—. Siendo la vida media del antígeno de 7 a 8 días, es posible que se necesite un período prolongado de tiempo para su aclaramiento total, aún después de haber cesado su producción (3). De esta forma, en pacientes con grandes cantidades de antígeno circulante, el mismo puede persistir por varios meses y será detectado aún en ínfimas cantidades por los métodos más sensibles actualmente en uso clínico. Es por ello que se debe tener cautela para diagnosticar una infección crónica B, basándose solo en la persistencia prolongada del antígeno de superficie luego de una infección inicial.

Dos son los factores hasta ahora bien definidos que pueden determinar que la infección se haga crónica: la edad a la cual se produce la infección inicial y la existencia de inmunodepresión. Cuando la infección por el virus B se produce en el momento de nacer —transmisión vertical—, se producirá una infección crónica en el 90-95% de los casos (15), esto parece deberse a un mecanismo de tolerancia del sistema inmunológico inmaduro del neonato, que no logra reconocer como extraños a los hepatocitos infectados. Cuando la infección se produce en la infancia el porcentaje será del 20% y en los adultos del 10% (16).

Las personas inmunodeprimidas tienen mayor tendencia a presentar cuadro inicial leve pero que con frecuencia se hace crónico. Esto se puede observar al comparar el cuadro clínico y la evolución de los pacientes en hemodialisis, con el perso-

nal médico y paramédico sano de la unidad que se infectan simultáneamente. Mientras que los primeros presentan infecciones crónicas con poca o ninguna manifestación, estos últimos hacen cuadros más severos pero con curación total (17).

Por lo general por tanto, el cuadro inicial de los pacientes que presentan luego infección crónica va a ser leve y frecuentemente anictérico, de tal forma que con frecuencia pasa desapercibido (18). El patrón inicial de los marcadores virales, es igual en estos pacientes a la de aquellos con enfermedad aguda autolimitada, se diferencia posteriormente de estos, debido a que los marcadores que indican persistencia de la replicación viral no declinan luego del comienzo de los síntomas, sino que por el contrario persisten por más de 6 meses sin que aparezca el anticuerpo anti-superficie correspondiente.

Esta primera fase de la infección crónica, en la cual existe evidencia de replicación activa dada por los marcadores antes mencionados, así como por la presencia de ADN-polimerasa y ADN específico del virus B circulantes, es llamada **fase replicativa** y se acompaña de lesión hepatocelular progresiva, caracterizada histológicamente por la existencia de una hepatitis crónica de severidad variable (19). Las manifestaciones clínicas pueden ser discretas e inespecíficas: cansancio fácil, astenia, hiporexia. Con frecuencia el paciente se encuentra totalmente asintomático, y solo se detecta el problema al realizar una determinación de transaminasas, en un examen de rutina o por trastornos no relacionados con el área hepática. Las transaminasas constituyen el elemento bioquímico clave, que aporta datos de gran importancia para el clínico en el seguimiento de estos pacientes. Dada su alta sensibilidad para detectar lesión de los hepatocitos, se elevarán al existir daño hepatocelular aunque este sea leve y permanecerán elevadas mientras dicho daño persista.

Por lo general la fase replicativa puede durar varios años al cabo de los cuales se produce una **seroconversión** por desaparición del antígeno-e con aparición del anticuerpo anti-e. Este fenómeno constituye un hecho favorable dentro de la evolución de la enfermedad, ya que con frecuencia se acompaña de normalización de las enzimas y mejoría del proceso inflamatorio hepático, con disminución de las alteraciones histológicas. Es frecuente que se produzca una elevación transitoria de transaminasas antes de la seroconversión (20).

La hepatitis crónica B es más frecuente en el hombre que en la mujer, su evolución es muy variable, sin embargo del 10 al 30% de los afectados de-

sarrollarán una cirrosis, luego de un período de años durante los cuales por lo general la persona permanece asintomática.

Portadores

Una vez que se produce la seroconversión se pasa a una fase **no replicativa** de la infección viral y la persona se transforma en un **portador** "aparentemente sano", que se va a caracterizar por la persistencia del antígeno de superficie con anticuerpo anti-core IgG. Estas personas no presentan alteración clínica o bioquímica algunas atribuibles a lesiones hepáticas. La incidencia de portadores en la población adulta Venezolana se encuentra alrededor del 2% (12).

En la mayoría de los portadores se detecta en la biopsia hepática la presencia de antígeno de superficie en el citoplasma de los hepatocitos, pero menos de un 1% de los portadores con transaminasas sostenidamente normales presentan alteraciones histológicas (21). Durante esta fase se considera que el genoma del virus se encuentra integrado al genoma del huésped.

La persona portadora del virus B se encuentra a riesgo de varias situaciones que pueden alterar la evolución favorable del cuadro: reactivación, superimposición de otra afección hepática, superinfección con otros virus y riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (11).

La **reactivación** se caracteriza por elevación de transaminasas en un portador con enzimas previas normales, que se acompaña con evidencia de replicación viral como es la aparición del antígeno e. Esto se asocia por lo general con alteraciones histológicas que indican actividad del proceso inflamatorio hepático. La reactivación con frecuencia ocurre en portadores que se someten a quimioterapia por diversas afecciones malignas, en personas transplantadas sometidas a inmunosupresión y en pacientes en tratamiento con esteroides por diversas causas (22,23). En muchos de estos casos la reactivación se puede presentar al suspender el tratamiento. La reactivación sin embargo también se puede presentar espontáneamente, sin desencadenante aparente (24). Por tanto, la fase no replicativa no constituye una situación estable e irreversible. La reactivación puede confundir al clínico al presentarse como un cuadro de hepatitis aguda simulando una primoinfección por virus B (25).

La elevación de transaminasas en un portador B puede también significar la **superimposición** de una lesión hepática no viral. Debe tenerse presente la posibilidad de alteraciones por alcohol, medica-

TABLA 2. Patrones serológicos en las diferentes formas evolutivas de la infección por virus B.

Forma clínica	AgsHB	Anti-sHB	IgM Anti-cHB	IgG Anti-cHB	AgeHB	Anti-eHB
Hepatitis Aguda anictérica (subclín)	+	-	+	+	(+)	-
Hepatitis Aguda (fase aguda)	+	-	+	+	(+)	-
Hepatitis curada		+	-	+	-	(+)
Infección Crónica (fase replicativa)	+	-	+	+	+	-
Infección crónica (fase no replicativa);	+	+	-	+	-	(+)

AgsHB = Antígeno de superficie, Anti-sHB = anticuerpo anti-superficie, Anti-cHB = anticuerpo anti-core (clases IgM e IgG), AgeHB = antígeno -e-, Anti-eHB = Anticuerpo anti-e.
(+) = puede estar ausente o solo presente por períodos cortos.

mentos, shock, insuficiencia cardíaca, obstrucción de vías biliares etc (11).

El portador B puede presentar **superinfección** con otros virus hepatotropos como son el virus A, el virus No. A, No. B (NANB) y el virus Delta. Por lo general el cuadro clínico de una **hepatitis A** en un portador B no difiere del cuadro en una infección solo con virus A (26). Sin embargo se producen mecanismos de interferencia viral con disminución de los títulos de los marcadores B, atribuibles a necrosis de hepatocitos en los cuales dicho virus se encontraba o por efecto modular del interferón endógeno que aumenta como consecuencia de la nueva infección viral.

Aunque existen evidencias en animales de experimentación y epidemiológicas de la asociación de infección por virus B y NANB, debido a que no existen aun marcadores para identificar este virus estos cuadros no han sido bien caracterizados.

Virus Delta

La superinfección con virus Delta constituye un fenómeno muy bien reconocido, que con frecuencia provoca alteraciones clínicas severas incluyendo hepatitis fulminante. El virus Delta es un virus incompleto, que requiere obligatoriamente de la presencia del virus B para poder replicarse, ya que su genoma --muy pequeño por cierto-- no contiene la información necesaria para sintetizar el antígeno de superficie con el cual también se

recubre (27). Cuando un portador B, que tiene grandes cantidades de antígeno de superficie en su organismo, se infecta con virus Delta, este encuentra el terreno preparado para su rápida y masiva replicación.

El virus Delta parece ser citopático por si mismo, ya que prácticamente siempre se detecta lesión hepatocelular cuando dicho virus se encuentra presente. La superinfección por virus Delta provoca por tanto en el portador o en el paciente con una hepatitis crónica B en fase replicativa, un aumento importante del daño hepatocelular que acelera la evolución desfavorable del enfermo (28,29). Esta situación se produjo recientemente en forma epidémica entre los indios Yucpas Venezolanos, habitantes de la Sierra de Perijá, provocando un cuadro clínico severo con alta mortalidad (30).

Hepatocarcinoma

Numerosos estudios epidemiológicos realizados durante las últimas décadas, han determinado una estrecha relación entre la incidencia de infección crónica por virus B y la de hepatocarcinoma (31, 32). Las regiones del mundo con alta incidencia de portadores, como son Sur-Asia, China y Africa ecuatorial donde existen poblaciones con más de 10% de portadores, tienen también una muy alta incidencia de hepatocarcinoma, que en muchos de

TABLA 3. Patrones serológicos en infección por virus B asociada a otros virus hepatotropos.

forma clínica	AgsHB	IgM Anti-core	IgM Anti-VHA	IgG Anti-VHA	Anti-HD
Hepatitis A en portador B	+	-	+	(+)	-
Hepatitis A y B agudas simultáneas	+	+	+	(+)	-
Portador B con hepatitis A curada	+	-	-	+	-
Infección B y Delta simultáneas	+	+	-	-	+
Infección Delta en portador B	+	-	-	-	+
Hepatitis NANB u otra afección hepática en portador B	+	-	-	-	-

Anti-VHA IgM=anticuerpo anti virus de la hepatitis A clase IgM

Anti-HD=anticuerpo anti hepatitis Delta

()=ausente o presente a bajos títulos en fase inicial.

dichos lugares es el tumor con mayor incidencia. Dado que dichas regiones son también las más pobladas del mundo, es probable que el hepatocarcinoma sea el tumor más frecuente en el ser humano.

Estudios hechos en Taiwan al seguir en forma prospectiva a un grupo numeroso de empleados del gobierno, determinó que los portadores tienen un riesgo 390 veces mayor que los no portadores de desarrollar hepatocarcinoma (31).

Algunos animales que se infectan con otros hepadnavirus tales como por ejemplo el pato de Pekín, presentan una muy alta incidencia de hepatocarcinoma que en ciertos lugares constituye la primera causa de muerte de los mismos (33).

El fenómeno de la integración parece ser bastante constante si la infección viral dura lo suficiente. Se puede integrar parte o todo el genoma viral en diferentes partes del genoma del huésped, en un patrón de integración muy variable entre diferentes células. La integración parece estar favorecida por la replicación de hepatocitos como respuesta a necrosis hepatocelular, o por efecto de agentes físicos o químicos. La integración del genoma viral al genoma del huésped le confiere al virus B potencial oncogénico (34,35).

Todavía no está definitivamente aclarado el papel del virus B en la génesis del tumor hepático. Es posible que el virus B sea oncogénico por si mismo, o que se requiera de otros factores cocarcinógenos, entre los cuales los más destacados han sido sustancias ingeridas con los alimentos como las aflatoxinas. En todo caso, luego de la infección inicial se requiere un período de 2 a 3 décadas para que se desarrolle el tumor. Es por ello que en aquellas poblaciones donde la transmisión vertical es frecuente y la persona se infecta al nacer, la incidencia de hepatocarcinoma es alta en adultos jóvenes en la tercera década de la vida, en cambio en regiones donde la infección inicial se sucede en el adulto, el tumor aparece con mayor frecuencia luego de la quinta década.

Algunos estudios en relación a la alta incidencia de hepatocarcinoma en paciente con hepatopatía alcohólica, han demostrado que un elevado porcentaje de dichos pacientes con tumor tienen el genoma del virus B integrado a sus cromosomas (36), esto ha llevado a especular que en un alto porcentaje de los tumores que se desarrollan en pacientes con hepatopatía alcohólica el virus B juega papel etiológico.

BIBLIOGRAFIA

1. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317: 489-495.
2. Robinson WS, Marion PL, Miller RH. The Hepadna viruses of animals. *Seminars in liver disease*. 1984; 4: 347-360.
3. Hoofnagle JH, Schafer DF. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Seminars in liver disease*. 1986; 6: 1-10.
4. Imai M, Yanase Y, Nojiri T y Col. A receptor for polymerized human and chimpanzee albumins on hepatitis B virus particles co-occurring with HBeAg. *Gastroenterology* 1979; 76: 242-247.
5. Eddleston ALWF, Mindelli M, Mieli-Vergani G, Williams R. Lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1982; 2: 122s-127s.
6. Kingman S, Overby LR, Mushahwar ZK y col. Viral hepatitis-type B studies on natural history and prevention re-examined. *N Engl J Med* 1979; 300: 101-106.
7. Chau KH, Hergie MP, Decker RH y col. Serodiagnosis of recent hepatitis B infections by IgM class anti-HBc. *Hepatology* 1983; 3: 142-149.
8. Sjogren M, Hoofnagle JH. Immunoglobulin M antibody B core antigen in patients with type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 252-258.
9. Iwarson S, Tabor E, Thomas HC y col. Protection against hepatitis B virus infection by immunisation with hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1985; 88: 763-764.
10. Thomas HC, Lok ASF. The immunopathology of autoimmune and hepatitis B virus-induced chronic hepatitis. *Seminars in liver disease* 1984; 4: 36-46.
11. Seef LB, Koff RS. Evolving concepts of the clinical and serologic consequences of hepatitis B virus infection. *Seminars in Liver Disease* 1986; 6: 11-22.
12. Machado I, Márquez, M, Bianco N. Virus de la hepatitis B. Encuesta epidemiológica en diferentes cortes de población Venezolana. *GEN* 1983; 37: 233-247.
13. Shah N, Ostrow D, Altman N y col. Prospective study al placebo recipients in hepatitis B vaccine trial. *Arch Int. Med* 1985; 145: 881-882.
14. Lieberman HM, LaBrecque DR, Kew MC y col. Detection of hepatitis B virus DNA directly in human serum by a simplified molecular hybridization test: comparison to HBeAg/Anti-HBe studies in HBsAg carriers. *Hepatology* 1983; 3: 285-291.
15. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC y col. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of the hepatitis B carrier state. *Lancet* 1981; 2: 38-393.
16. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603.
17. Szmunes W, Prince Am, Grady GF y col. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and sub-type cross protection. *N Engl J Med* 1982; 302: 1481-1486.
18. Alward WLM, McMahon BJ, Hall DB y col. The long term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis* 1985; 151: 604-609.
19. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seef LB y col. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 744-748.
20. Liaw YF, Chu CM, Su IJ y col. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic B hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 84: 216-219.
21. Koff RS. Management of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier. *Seminars in Liver Disease* 1981; 1: 33-43.
22. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF y col. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Int Med* 1982; 96: 447-449.
23. Nowicki MJ, Tong MJ, Nair PV y col. Detection of anti-HBe IgM following prednisone treatment in patients with chronic active hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1984; 4: 1129-1133.
24. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984; 86: 230-235.
25. Davis GL, Hoofnagle JH. Reactivation of chronic type hepatitis presenting as acute viral hepatitis. *Ann Intern Med* 1985; 102: 762-765.
26. Contas C, Kow H, Rakela J y col. Acute type A hepatitis in three patients with chronic HBV infection. *Gastroenterology* 1985; 83: 953-960.
27. Rizzetto M. The Delta agent. *Hepatology* 1983; 3: 729-737.
28. Smedile A, Farci P, Verme G y col. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2: 945-947.
29. Govindarajan S, Chu KP, Redeker Ag. Fulminant B viral hepatitis, role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; 86: 1417-1420.
30. Hadler S, Monzon M, Ponzerro A y col. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa indians of Venezuela. *Ann Intern Med* 1984; 100: 339-344.
31. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiology agent in hepatocellular carcinoma. *Epidemiological considerations*. *Hepatology* 1982; 2: 21s-26s.
32. Gerin JL. Hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1983; 84: 869-876.
33. Popper H, Gerber MA, Thung SN. The relation of hepatocellular carcinoma to infection with hepatitis B and related virus in man and animals. *Hepatology* 1982; 2: 1s-9s.
34. Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA molecules in the liver of HBsAg carriers: mechanistic considerations in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1982; 2: 35s-41s.
35. London WT, Blumberg BS. A cellular model of the role of hepatitis B virus in the pathogenesis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1982; 2: 10s-14s.
36. Brechot C, Nalpas B, Courouce AM y col. Evidence that hepatitis B virus has a role in liver -cell carcinoma in alcoholic liver disease. *New Engl J Med* 1982; 306: 1384-1387.

EL LABORATORIO EN LAS ENFERMEDADES REUMATICAS

Dr. Martín A. Rodríguez B.*

Las pruebas de laboratorio son un recurso fundamental para definir la naturaleza de la enfermedad responsable de las manifestaciones reumáticas en el paciente.

Además puede ser de gran utilidad en la monitorización del tratamiento y en algunos casos para establecer pronóstico. Como tal no existen pruebas "reumatológicas" y el clínico que ve pacientes reumáticos debe asumir un enfoque integral para cubrir un espectro muy amplio de entidades clínicas que pueden afectar al sistema musculoesquelético. Sin embargo, con fines didácticos vamos a revisar la significación fisiopatológica y clínica de pruebas de laboratorio que habitualmente son de gran ayuda en el diagnóstico por ser características de determinadas formas de artritis y cuyo estudio a nivel básico ha permitido entender mejor los mecanismos patogénicos de estas enfermedades. Deliberadamente dejaremos fuera algunas pruebas pertinentes que por razones de espacio no tendrán cabida en esta revisión. Me refiero a diversas pruebas metabólicas y endocrinas que en ocasiones pueden ser esenciales para el diagnóstico. Tampoco insistiremos en el valor de ciertos exámenes considerados de rutina tales como recuento hematológico o examen del sedimento urinario por su importancia obvia en la evaluación de todo enfermo. Para finalizar esta introducción es importante aclarar que cualquier laboratorio clínico puede disponer de un mínimo de pruebas necesarias para una orientación diagnóstica inicial.

PROTEINAS DE FASE AGUDA:

Constituyen un conjunto de proteínas cuya concentración en sangre aumenta en todo caso de inflamación aguda y crónica. Son marcadores de mucha utilidad en la orientación inicial del paciente y dan una idea de la magnitud y el tiempo de evolución del proceso. Suelen ser normales en condiciones musculoesqueléticas donde la inflamación no es predominante como por ejemplo la osteoporosis post-menopáusica o la osteoartritis degenerativa. Dentro de ellas se encuentran la proteína C reactiva, la haptoglobulina, las proteínas del complemento, el fibrinógeno, la alfa 1-antitripsina, la proteína estimulante de la interleukina 1 sobre el hepatocito (1). Debe recordarse que la interleukina 1 es producida por monocitos/macrófagos activados, un componente frecuente en el infiltrado inflamatorio de pacientes con artritis.

PROTEINA C REACTIVA

Su determinación semicuantitativa por técnicas de aglutinación de latex en lámina carece de valor. Por el contrario, su cuantificación por nefelometría o inmunodifusión tiene mucha importancia en la evaluación inicial y seguimiento del enfermo reumático. Se eleva luego de pocas horas después de una injuria aguda y es de las que se recupera más rápido al ceder la inflamación. Además de su propiedad de aumentar la fagocitosis por neutrofilos y macrófagos, la proteína C-reativa también podría jugar un rol más crítico en inmunoregulación. En efecto, se ha visto que esta proteína puede mediar la solubilización de la cromatina nuclear mediante un proceso que implica la activación del comple-

* Jefe de la Sección de Inmunoreumatología. Centro Nacional de enfermedades Reumáticas. Hospital Universitario de Caracas. Auspiciado en parte por proyecto S1-1409, Consejo de Desarrollo Científico y Tecnológico (CONICIT).

mento (2). Hay evidencias mostrando que esta proteína puede estimular la síntesis de inmunoglobulinas mediante interacción directa con linfocitos B (3). Los linfocitos de pacientes con fiebre reumática muestran una avidéz mayor por esta proteína que los controles sanos (4), lo cual aumenta la potencial significación patogénica de este marcador.

Se ha discutido la posible utilidad clínica de la proteína c-reactiva en distinguir fiebre de origen séptico en pacientes con LES (5), aunque haya todavía controversia al respecto (6). Sin embargo, en general elevaciones marcadas de esta proteína (10mg/dl) obliga a descartar infección intercurrente (7). Hay evidencias claras de que la proteína C reactiva se correlaciona mejor que la velocidad de sedimentación globular en fiebre reumática y artritis reumatoide (AR). Concentraciones superiores a 4 mg/dl se asocian a una mayor incidencia de erosiones en pacientes con AR (8).

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR

Su incremento es proporcional al aumento en la concentración de los niveles séricos de las proteínas de fase aguda. El comité Internacional para la Estandarización en hematología concluyó que la técnica de Westergren es la más confiable y reproducible (9).

Se consideran normales valores máximos de 15 mm en el sexo masculino y de 20 mm en el femenino. Con el envejecimiento tiende a haber un aumento gradual de estos valores, y así hasta un 12% de sujetos ancianos aparentemente sanos pueden presentar valores mayores de 40mm (10). Más recientemente se ha propuesto el método de la relación zeta de sedimentación (11), el cual es más rápido pero requiere de una centrifuga especial lo cual ha impedido su difusión más amplia. Al igual que la proteína C reactiva la VSG carece de especificidad, encontrándose elevada en procesos tan diversos como infecciones bacterianas, inflamación crónica de cualquier naturaleza o incluso, aunque raramente, en condiciones no inflamatorias como el hipotiroidismo. Su utilidad en reumatología es para orientar sobre la naturaleza, inflamatoria o no, del cuadro articular. Se encuentra sistemáticamente elevada en pacientes con polimialgia reumática siendo un criterio indispensable para el diagnóstico de esta afección. Se correlaciona con actividad clínica en artritis reumatoide aunque desciende más tardíamente que la proteína C reactiva. Deben recordarse cuasas asociadas que pudieran conducir

a valores falsamente bajos tales como insuficiencia cardíaca congestiva, policitemia, hemoglobinopatias o hiperproteïnemia con hiperviscosidad.

DETERMINACION DEL ACIDO URICO

Es una de las pruebas usadas más frecuentemente en la evaluación del paciente reumático y también una de las peor interpretadas. Con frecuencia se cataloga a un paciente como gotoso o se incrimina a alteraciones en el metabolismo de las purinas como la causa de los síntomas articulares al encontrarse niveles séricos elevados de ácido úrico. Debe por tanto hacerse énfasis en que el criterio definitivo para el diagnóstico de gota es la demostración de cristales de monourato sódico en el líquido sinovial obtenido durante el ataque agudo articular. Debe también recordarse que el ácido úrico puede elevarse en ausencia de gota y que los antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina a bajas dosis o los diuréticos tiazídicos pueden elevar los niveles de ácido úrico.

En condiciones normales el ácido úrico comienza a aumentar en varones después de la pubertad. Sin embargo después de la menopausia los valores de ambos sexos se equiparan. En todo caso la concentración de ácido úrico no es un valor estático y por tanto no es infrecuente encontrar cifras normales en pacientes durante el ataque agudo de gota. Desde el punto de vista técnico los métodos fluorométricos y las técnicas automatizadas tienden a dar valores más elevados que el de la uricasa. En la mayoría de los estudios epidemiológicos se da como cifra máxima la de 7.0 mg por 100 ml para varones y de 6.0 mg por 100 ml para mujeres.

PRUEBAS INMUNOREUMATOLOGICAS

Factor reumatoide

Por definición constituye un grupo de inmunoglobulinas (Ig) que tienen la propiedad de reconocer (combinarse con) la fracción Fc de IgG. Deben ser distinguidos de otras anti-inmunoglobulinas que ocurren naturalmente en el suero tales como anticuerpos antiidiotípicos o anticuerpos anti-Fab que reaccionan con determinantes no idiotípicos en la fracción Fab de la molécula de IgG. Se ha descrito actividad de FR en todas las clases de Ig, pero la más frecuentemente reconocida es la IgM-FR, la clase predominantemente detectada con la prueba de Latex. También se ha identificado la importancia del IgG-FR como formador de complejos inmunes mediante autoasociación en la cavidad sinovial

(12). Es decir, la misma molécula de IgG-FR reacciona con la fracción Fc de otra y su propia fracción Fc sirve de determinante antigénico para otra IgG-FR. Ello da lugar a la formación de complejos poliméricos capaces de activar complemento en la cavidad sinovial. Más recientemente se ha descrito la asociación del IgE-FR con ciertas manifestaciones extra articulares (13). El IgA-FR se encuentra frecuentemente en pacientes con AR que tienen síndrome de Sjögren asociado (14). Sin embargo, el IgM-FR sigue siendo el marcador serológico por excelencia en pacientes con AR, encontrándose positivo hasta en un 80% de los casos lo cual se corresponde con nuestras propias observaciones en un grupo de pacientes venezolanos con esta enfermedad (15).

El IgM-FR es capaz de activar complemento y su presencia precoz identifica los pacientes con peor pronóstico (16). El impacto de este marcador en la historia natural de la enfermedad se hace evidente en un estudio reciente que demuestra una mayor mortalidad en pacientes con AR seropositiva comparado con AR seronegativa (17). Clásicamente se ha identificado al FR como un autoanticuerpo pero estudios recientes han arrojado dudas al respecto (18). Por ejemplo, el IgM-FR humano reacciona preferencialmente con IgG de conejo en comparación con IgG humano y la constante de afinidad del FR para IgG humana es muy baja para lo que se esperaría de ser la fracción Fc de IgG humana el estímulo antigénico incitante inicial. Por último se ha demostrado reacción cruzada de FR con determinantes antigénicos presentes en el núcleo en particular nucleoproteínas DNA-histonas (19).

La detección del FR se hace principalmente por la técnica de aglutinación del latex (técnica de Singer-Plotz). Inicialmente se utilizó la aglutinación de glóbulos rojos de carnero sensibilizados con IgG (prueba de Waaler-Rose) que es más específica pero ligeramente menos sensible que la anterior y además más laboriosa desde el punto de vista técnico. Ambas son pruebas semicuantitativas que dan una idea de las concentraciones del marcador en base a la máxima dilución del suero capaz de dar aglutinación. Se considera negativa una prueba con positividad igual o menor a una dilución 1/80. Es importante la titulación de los niveles séricos ya que la AR típicamente cursa con altos niveles de FR en forma prolongada. Además, a pesar de ser laborioso el test de latex en tubos es más sensible y de mejor reproductividad que el test en lámina usado en los kits comerciales. El desarrollo de

inmunoensayos ha permitido la cuantificación más precisa del FR, aumentando la sensibilidad de detección al rango nanomolar. Por ejemplo, el radioinmunoensayo desarrollado por Koopman y Schrohenloher (20), permite medir hasta 1 ng/ml de FR, lo cual ha posibilitado examinar los mecanismos que controlan la síntesis in vitro de este marcador en AR y otras condiciones relacionadas. Nosotros hemos desarrollado un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) basado en dicha prueba y que posee la misma sensibilidad. La prueba consiste en fijar IgG humana a platos de poliestireno, añadir la muestra de suero u otro líquido biológico problema, lavar con buffers apropiados y añadir un segundo anticuerpo de conejo anti-IgG humana marcado con peroxidasa. La cantidad de peroxidasa fijada al plato estará en relación directa a la concentración de FR en la muestra, y se detecta mediante la adición de un substrato específico para esa enzima que en presencia de un buffer ácido da un color (una densidad óptica) que puede ser medido en un espectrofotómetro automatizado. Con este tipo de ensayos se ha podido comprobar que los linfocitos de sujetos sanos tienen capacidad para sintetizar FR al ser estimulado con un mitógeno in vitro (21). La producción de FR aumenta en sujetos por encima de 70 años, lo cual puede explicar la mayor frecuencia de seropositividad en sujetos ancianos aparentemente sanos (22). Por otra parte estos estudios sugieren que el aumento de los niveles séricos de FR en pacientes con AR se debe a la expansión anormal de la población de linfocitos B con capacidad de producir estas inmunoglobulinas. Esta a su vez será una consecuencia de la alteración en los mecanismos inmunoregulatorios que mantienen bajo control dicha subpoblación celular en sujetos sanos.

En pacientes con artritis reumatoide juvenil, característicamente seronegativos en su mayoría, hay factor reumatoide no detectable por la técnica de latex por estar asociados con la IgG del suero (factor reumatoide "escondido"). Sin embargo al disociar el complejo a PH ácido se comprueba la presencia del marcador (23).

De esta forma se ha demostrado la correlación de FR con severidad de la actividad clínica en la mayoría de los pacientes con esta enfermedad (24). A pesar de su utilidad clínica debe recordarse que en modo alguno la presencia de FR es indicativa per se de AR dada la lista larga de otras condiciones capaces de dar seropositividad (tabla 1). Por otra parte la existencia de un grupo de pacientes con AR seronegativa (aproximadamente el 20%) indica que el FR no es indispensable para la des-

trucción articular. De la misma forma en que se abusa del diagnóstico de gota en pacientes con artritis y ácido úrico elevado, también se hacen diagnósticos equivocados de AR en pacientes por el hecho de tener el test de latex positivo.

TABLA 1

Enfermedades distintas a la artritis reumatoide que pueden cursar con factor reumatoide positivo en suero.

Infecciones

- Malaria
- Sífilis
- Lepra lepromatosa
- Tuberculosis
- Hepatitis crónica B
- Schistosomiasis
- Kala azar
- Endocarditis bacteriana subaguda
- Mononucleosis infecciosa
- Influenza A

Misceláneos

- Inflamación crónica hepática
- Sarcoidosis
- Silicosis
- Cáncer metastásico
- Enfermedad injerto vs huésped

Sujetos sanos ancianos

(Tomado de Williams RC Jr. Rheumatoid factors. Human Pathol 14: 387, 1983).

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

Son marcadores característicos de enfermedades del tejido conectivo. En la tabla 2 se resumen las asociaciones más comunes entre anticuerpos antinucleares (ANA) y entidades específicas. Además de su valor clínico, el estudio de los ANA ha permitido demostrar la significación fisiopatológica de estructuras subcelulares que sirven de blanco a estos anticuerpos. De esta manera se ha sugerido el posible rol de ANA en alterar funciones críticas de las células, entre otras las relacionadas con los procesos de transcripción de material genético al RNA mensajero (25). Los trabajos iniciales en el laboratorio del Dr. Alarcon - Segovia en México, demostraron que los anticuerpos anti-RNP pueden penetrar dentro de las células T supresoras a través de sus receptores Fc (26). Ello conduce a alteraciones en el ciclo celular de esta subpoblación deteriorando su capacidad inhibitoria de la síntesis de Ig (27). Otro ejemplo de perturbaciones producidas por autoanticuerpos es el de los anticuerpos anti-car-

TABLA 2

Relación entre tipo de anticuerpo antinuclear y enfermedad.

ANA	Enfermedad
I. Ac anti-DNA	
1. nDNA.*	Altamente específicos para LES (40-60% de incidencia).
2. DNA cadena única	LES, otras enfermedades reumáticas y no reumáticas.
3. α -DNA (cadena "zurda")	LES (> 90%) en altos títulos. En bajos títulos en AR y esclerodema.
II Ac anti-histonas	
1. histonas únicas H1, H2A, H2B, H3, H4.	LES (70%), LE-drogas (> 95%), RA (15%).
2. Complejos H2A-H2B y H3-H4.	LES (70%), LE-drogas (> 95%)
III. Ac anti proteínas no-histonas aisladas o ligadas al RNA.	
1. Anti-Sm.*	LES (30%). Altamente específico.
2. U1-RNP.*	Enfermedad mixta tej. conect. (95%), LES (35%).
3. Ro/SS-A.*	Síndrome de Sjögren (70%), LES (50%)
4. La/SS-B.*	Síndrome de Sjögren (50%), LES (15%)
5. Scl 70	Escleroderma (20%). Muy específico.
6. Centromero	CREST (70-90%), escleroderma (20%).
7. RANA (Ac contra Ag nuclear asociado al virus Epstein-Bar).	AR (90%).
8. PM-1	Polimiositis-escleroderma (87%)
9. Mi-1	Dermatomiositis (17%)
10. Jo-1	Polimiositis (31%).

* Prueba disponible en el laboratorio de inmunoreumatología del Centro Nacional Enfermedades Reumáticas.

(Modificado de Tan E.M. The LE cell and antinuclear antibodies: A breakthrough in diagnosis. Landmarks advances in rheumatology. 1985. American Rheumatism Association, Contact Associates International Ltd. pp 44-45).

diolipina que por su reacción cruzada con fosfolípidos pueden prolongar el tiempo parcial de tromboplastina y paradójicamente predisponer al paciente a accidentes trombóticos (28). Finalmente, los anticuerpos anti-RO (SS-A) que reaccionan con una ribonucleoproteína, pueden cruzar la placenta de madres con este marcador y producir bloqueo aurículo-ventricular completo en el feto (29).

Las técnicas de detección de los ANA se han venido perfeccionando en los últimos años. El método de inmunofluorescencia indirecta usando al hígado de ratón como sustrato es muy usado pero presenta desventajas en relación a fibroblastos en cuanto a resolución y sensibilidad (30). En general la prueba es de gran utilidad clínica así por ejemplo un test positivo aumenta notablemente la posibilidad de LES en pacientes con más de dos y menos de 5 criterios clínicos (31). La técnica se puede resumir así: el suero problema, el ANA reacciona con alguna estructura subcelular y es detectado con un segundo anticuerpo anti-IgG humano marcado con fluorescencia. Así se puede determinar si la muestra es positiva, el grado de intensidad de la fluorescencia (que está en relación directa con la cantidad de ANA presente) y el patrón de distribución de la misma: difuso y periférico en anticuerpos contra DNA y ribonucleoproteínas, moteado grueso en anticuerpos anti-RNP y moteado fino o nucleolar en anticuerpos anti-centrómero. El patrón difuso puede verse en todas las enfermedades del tejido conectivo y en el lupus inducido por drogas. El moteado puede verse en LES, AR, esclerosis sistémica progresiva y síndrome de Sjögren. El patrón periférico se ve más frecuentemente en LES y se correlaciona con anticuerpos anti-DNA de doble cadena o nativo (anti-nDNA). Hay la posibilidad de factores técnicos que pueden conducir a una observación incorrecta, por ejemplo, un suero con alta concentración de anticuerpos anti-RNP puede dar un patrón difuso pero al diluirlo se observará el patrón moteado característico. Debe aclararse que el patrón de fluorescencia es solo una guía aproximada y lo ideal es identificar el anticuerpo presente.

Para la detección de anticuerpos anti-nDNA se usa como sustrato la *Cithidia lucillae* cuyo quinetoplasto contiene exclusivamente n-DNA. La técnica de Farr es un radioinmunoensayo que se basa en la detección de anticuerpos anti-DNA que reaccionan con DNA marcado radiactivamente. La cantidad de inmunoprecipitado medible en cuentas por minuto, está en relación directa con la cantidad de anticuerpo presente. Tiene la ventaja de ser

cuantitativa pero requiere material radioactivo y en general es más costosa. Ambas pruebas se correlacionan bastante bien y cuando no lo hacen el paciente rara vez evoluciona a LES (32).

Las técnicas de inmunodifusión en placas de agar han permitido detectar y caracterizar las distintas especificidades de los ANA. Sin embargo son relativamente poco sensibles. La contraelectroforesis aumenta la sensibilidad y permite distinguir líneas de precipitación para diferentes determinantes antigénicos dentro del material crudo usado como antígeno. Las técnicas más sensibles, son las de aglutinación y los inmunoensayos. Estos últimos incluyen radioinmunoensayo y ensayo enzimático inmunoabsorbente (ELISA). Las primeras se basan en la aglutinación de glóbulos rojos sensibilizados con el antígeno correspondiente por anticuerpos específicos. Se usan en la determinación de anticuerpos anti-ENA (antígenos "extractables" del núcleo). Los inmunoensayos han probado ser de gran utilidad para incrementar la especificidad y sensibilidad de las pruebas tradicionales.

Los anticuerpos anti-nDNA en altos títulos son específicos para el diagnóstico clínico de LES y han sido añadidos como un nuevo criterio en la revisión reciente de la Asociación Americana de Reumatismo (33). Bajo títulos han sido descritos en artritis reumatoide, glomerulonefritis crónica no lúpica y hepatitis crónica activa. Sin embargo en esta última condición la reactividad es debida a DNA de cadena única que contamina el n-DNA en la técnica de Farr (34). En efecto, los anticuerpos anti-DNA de cadena sencilla se encuentran presentes en LES pero también en aproximadamente el 50% de pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo (tabla 2). En el lupus inducido por drogas pueden haber anticuerpos que reaccionan contra histonas aisladas o asociaciones de ellas.

Los anticuerpos anti-Sm se miden por hemaglutinación, inmunodifusión y más recientemente por ELISA. Son altamente específicos para LES aunque se encuentran presentes en solo la cuarta parte de los casos. Dada su gran especificidad la presencia de estos anticuerpos se ha incluido como uno de los criterios diagnósticos de LES en la versión revisada de la Asociación Americana de Reumatismo. Se asocian con una frecuencia menor de nefritis pero con una mayor incidencia de enfermedad neurológica (35).

Los anticuerpos anti-RNP a altos títulos se consideran el marcador característico de la enfermedad mixta del tejido conectivo (36). Sin embargo se pueden encontrar presentes en pacientes con LES que tienen bajos títulos de anticuerpos anti-

DNA y baja incidencia de nefritis. Debe tomarse en cuenta que la diferenciación en patrones clínicos y serológicos con estos anticuerpos no es siempre absoluta ya que en el curso de su evolución los pacientes pueden cambiar alternativamente el anticuerpo predominante en el suero (37).

La mayoría de pacientes con LES tienen ANA detectables por las técnicas convencionales. Un pequeño porcentaje de aproximadamente el 5% pueden ser negativas y aproximadamente dos tercios de estos tienen anticuerpos anti-RO (SS-A) (38). Por otra parte, este grupo de pacientes presenta una mayor incidencia de los marcadores HLA-DR2 y HLA-DR3. Además, están presentes prácticamente el 100% de los pacientes con LES neonatal y en el 60% de los casos con lupus cutáneo subagudo.

Los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti La/SSB fueron originalmente descritos en pacientes con LES y síndrome de Sjögren. Reaccionan contra conjugados RNA-proteínas. Los anticuerpos anti-Ro/SSA ocurren en 25 al 40% de pacientes con LES. Ya se mencionaron las características clínicas de pacientes lúpicos con este marcador. Aproximadamente 40 - 50% de pacientes con síndrome de Sjögren primario o secundario presentan este marcador y la presencia del primero se asocia a una mayor incidencia de vasculitis (39).

Los anticuerpos anticentrómero se detectan usando células Hep-2 como sustrato. Producen un patrón moteado fino o nucleolar y están presentes en aproximadamente el 90% de casos con el síndrome CREST (calcinosis, Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) y en el 50% de casos con esclerosis sistémica progresiva (40). Su presencia se correlaciona con una menor incidencia de lesión visceral en esta última enfermedad.

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Constituye un conjunto de proteínas cuya activación en secuencia ordenada genera un serie de productos intermedios capaces de modular la respuesta inflamatoria del huésped. Además, sus componentes finales activados, C8 y C9, son capaces de insertarse en la capa lipídica de la membrana produciendo lisis celular. De esta manera el complemento (C) constituye un sistema inespecífico efector de defensa y de amplificación de la respuesta inflamatoria. En la tabla 3 aparecen algunas de las funciones biológicas de los diversos componentes del C. Las distintas subpoblaciones de células inmunocompetentes tienen receptores para varias de estas fracciones, a través de los cuales el C tendría

también un papel potencial en inmunoregulación. Defectos en la interacción del C3b con su receptor en varias subpoblaciones celulares se ha incriminado como responsable de los altos niveles de complejos inmunes circulantes en pacientes con LES (41).

TABLA 3

Actividad biológica de los componentes del complemento	
Componente	Actividad biológica
C1Q	Agregación complejos Ag-Ac
C4	Neutralización actividad viral
C2	Actividad de kininas
C3a	Anafilotoxina
C3b	Oponización, interacción con receptor C3b en linf B, neutrófilos, macrófagos y eritrocitos.
C3d	Interacción con receptor C3d en linfocitos y macrófagos.
C5a.	Factor quimotáctico, anafilotoxina
C6-C7	Factores quimotácticos
C9	Lisis celular.

En la práctica clínica la medición de la actividad del complemento es de gran utilidad porque permite detectar defectos heredados de algunos de sus componentes, lo que predispone al desarrollo de enfermedad autoinmune (tabla 4). Además su medición en sangre es representativo del balance que normalmente hay entre síntesis y consumo periférico. Así en espondiloartritis seronegativa hay aumento en los niveles séricos y sinoviales (por aumento en la síntesis del C y otras proteínas de fase aguda), mientras que en LES hay descenso tanto en sangre como en líquido sinovial debido a un mayor consumo periférico. En AR hay descenso del C en cavidad sinovial pero los niveles en sangre tienden a mantenerse dentro de límites normales.

La actividad del C total se mide mediante la técnica hemolítica con eritrocitos de carnero sensibilizados con inmunoglobulina. La cantidad de suero capaz de lisar 50% de esta preparación representa el complemento hemolítico 50 (CH50) que

a 100 ug/ml, con variaciones de acuerdo a la edad). Este precipitado es luego estudiado inmunoquímicamente para la caracterización del tipo de crioglobulinas. Las crioglobulinas de tipo I contienen Ig monoclonal de clase única, generalmente dan concentraciones muy altas (en el rango de mg/ml) y se ven en enfermedades linfoproliferativas y mieloma múltiple. Las crioglobulinas de tipo II contiene IgM monoclonal con actividad de FR más IgG policlonal. Son características de la macroglobulina de Waldstrom y de la hepatitis crónica activa. Las más frecuentes encontradas en enfermedades reumáticas son las tipo III donde tanto la IgG-FR como la IgG son policlonales.

Test de banda para lupus.

Detecta la presencia de complejos de Ig y de fracciones del C en la unión dermoepidérmica (42). En pacientes con LES la prueba es positiva en piel sana por lo meno para IgG, IgM y C3. En lupus discoide la prueba es positiva en las lesiones pero no en piel sana.

Tipaje HLA.

Un análisis detallado del complejo mayor de histocompatibilidad y su asociación con enfermedad rebasa los límites de esta revisión. Sin embargo, es importante recordar que ciertas enfermedades reumáticas se asocian fuertemente con determinados marcadores dentro del complejo, y que eventualmente estas asociaciones pueden contribuir en el diagnóstico y en ocasiones dar una idea del pronóstico. Por ejemplo, la combinación de dolor lumbar matutino en un paciente joven del sexo masculino, con sospecha radiológica de sacroiliitis y que aporta el marcador HLA-B27 sugiere fuertemente el diagnóstico de espondiloartropatia seronegativa. El índice de sospecha aumenta si hay otro miembro de la familia con enfermedad ya definida. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que la relación HLA-enfermedad debe ser confirmada en distintos grupos étnicos antes de ser considerada universal. Así entre nosotros, la frecuencia de HLA-B27 en pacientes con espondilits anquilosante es menor que en poblaciones caucásicas (43). Pacientes con AR juvenil poliarticular que poseen el marcador HLA-DR4 tienden a evolucionar igual que la AR del adulto (44). Es bien conocida la asociación entre el marcador HLA-DR5 y la iridociclitis crónica en niños con ARJ oligoarticular (45). El posible papel del tipaje HLA para anticipar el riesgo de toxicidad al oro en pacientes con AR

es de sumo interés, aunque por los momentos la aparente predisposición a lesión renal y a trombocitopenia en pacientes HLA-DR3 debe ser confirmada en grupos más amplios.

EXAMEN DEL LIQUIDO SINOVIAL

En todo paciente con artritis se debe obtener una muestra de líquido sinovial con fines diagnósticos. Todo líquido debe ser examinado en cuanto a color, turbidez viscosidad, calidad del coágulo de mucina, conteo leucocitario total y recuento diferencial. Además se debe examinar la muestra con microscopia de luz polarizada para investigar la presencia de cristales y en caso de estar presentes identificarlos en base a sus características morfológicas y de birrefringencia. Cuando la clínica sugiera etiología infecciosa debe practicarse estudio bacteriológico del líquido y determinación de glucosa simultánea con glicemia.

La disminución de la viscosidad y la presencia de un coágulo de mucina malo sugiere alteración del hialuronato y por tanto inflamación crónica como es característico en artritis reumatoide. El conteo leucocitario total se correlaciona con el grado de inflamación activa. El líquido sinovial normal contiene menos de 50 cel/mm³. Clásicamente se habla de un líquido no inflamatorio con conteo entre 200 a 2.000 cel/mm³; inflamatorio entre 2.000 y 5.000 cel/mm³ e infeccioso en conteos superiores a 50.000 cel/mm³. Este esquema debe verse con prudencia pues en ocasiones artritis no sépticas como la del síndrome de Reiter o la gota aguda pueden dar conteos muy altos.

El uso del microscopio de luz polarizada es fundamental para el diagnóstico de sinovitis inducida por cristales. La importancia de este examen se hace evidente si se entiende que muchas de estas artritis son pleomórficas en su presentación clínica y con frecuencias dan problemas de diagnóstico diferencial. Por ejemplo, la pseudogota con condrocalcinosis puede simular en su forma poliarticular a la artritis reumatoide, la monoartritis por gota se confunde con artritis séptica y en cada caso la única forma de establecer el diagnóstico definitivo es mediante el examen del líquido sinovial y la demostración de cristales de pirofosfato de calcio y de monourato sódico respectivamente.

Los tres tipos de cristales que se presentan con mayor frecuencia en la práctica clínica son los de monourato sódico con su aspecto típico en agujas y birrefringencia negativa débil, los de pirofosfato

calcico con forma predominante de bastón y birrefringencia positiva o los de hidroxapatita de calcio que pueden dar conglomerados positivos con la coloración del rojo de alizarin (46).

BIBLIOGRAFIA

1. Dinarello C. An update on human interleukin-1: From molecular biology to clinical relevance. *J Clin Immunol* 1985; 5: 287.
2. Robey FA et al: C-reactive protein mediates the solubilization of nuclear DNA by complement in vivo. *J Exp Med* 1985; 161, 1344.
3. Whisler RL et al: C-reactive protein mediated modulation of human B cell colony development. *J Immunol* 1983; 130, 248.
4. Williams RC Jr: Lymphocytes binding C-reactive protein during acute rheumatic fever. *J Clin Invest* 1978; 61, 1348.
5. Becker GJ et al: Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1980; 39, 50.
6. Morrow WJ et al: C-reactive protein in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1981; 8, 599.
7. Morley JJ: Serum C reactive protein levels in diseases. *Ann NY Acad Sci* 1982; 77, 406.
8. Amos RS et al: Rheumatoid arthritis: Relation of serum C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to radiographic changes. *Br Med J* 1977; 1, 195.
9. International Committee for measurement of erythrocyte sedimentation rate of human blood. *Am J Clin Pathol* 1977; 68, 505.
10. Sharland DE. Erythrocyte sedimentation rate: The normal range in the elderly. *J Am Geriatrics Soc.* 1980; 28, 346.
11. Editorial: E.S.R. or Z.S.R. *Lancet* 1976; 1, 1394.
12. Pope RM et al. The molecular basis for self-association of antibodies to IgG (rheumatoid factors) in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71, 517.
13. Zuraw BL et al. IgE-rheumatoid factor in the serum of patients with rheumatoid arthritis, asthma and other diseases. *J Clin Invest.* 1981; 68, 1610.
14. Dunne JU et al. IgA-rheumatoid factor in the sera and saliva of patients with rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1979; 38, 161.
15. Rodriguez MA et al. Immune complexes and clinical manifestations in patients with rheumatoid arthritis (letter). *J Rheumatol* 1984; 11, 245.
16. Williams RC Jr. Rheumatoid factors. *Human Pathol* 1983; 14, 387.
17. Mitchell DM et al. Survival, prognosis and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29, 706.
18. Williams RC Jr. A second look at rheumatoid factors and other "autoantibodies". *Am J Med* 1979; 67, 179.
19. Hannstedt K: Certain rheumatoid factors react with both IgG and an antigen associated with cell nuclei. *Scand J Immunol* 1978; 7, 127.
20. Koopman WJ Schrohenloher RE: A sensitive radioimmunoassay for quantitation of IgM-rheumatoid factor. *Arthritis Rehum* 1980; 23, 302.
21. Koopman WJ. Schrohenloher RE: In vitro synthesis of IgM-rheumatoid factor by lymphocytes from healthy adults. *J Immunol* 1980; 125, 934.
22. Rodriguez MA et al: IgM-rheumatoid factor production by young and old subjects. *J Immunol* 1982; 128, 2422.
23. Moore TL et al: Hidden rheumatoid factors in seronegative juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1974; 33, 255.
24. Moore TL et al: Complement-fixing hidden rheumatoid factor in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1978; 21, 934.
25. Christian CI. Elkon KB: Autoantibodies to intracellular proteins. Clinical and biological significance. *Am J Med* 1986; 80, 53.
26. Alarcon-Segovia D et al: Antibodies to nuclear ribonucleoprotein penetrate live human mononuclear cells through Fc-receptors. *Nature* 1978; 271, 67.
27. Alarcon-Segovia D et al: Antibody penetration into living cells. I Anti-ribonucleoprotein IgG penetrates into T gamma lymphocytes causing their deletion and the abrogation of suppressor function. *J Immunol* 1979; 122, 1985.
28. Lechner K Pabinger-Fasching I: Lupus anticoagulants and thrombosis. A study of 25 cases and review of the literature. *Hemostasis* 1985; 15, 254.
29. Scott JS et al. Connective tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein and congenital heart blockade. *N Engl J Med* 1983; 309, 209.
30. Kallenberg CGM et al: Human fibroblasts, a convenient nuclear substrate for detection of antinuclear antibodies including anti-centromere antibodies. *Scand J Rheumatol* 1982; 12, 193.
31. Richardson B: Utility of the fluorescent antinuclear antibody test in a single patient. *Ann Int Med* 1981; 95, 333.
32. McGuigan L et al: The significance of discrepant Farr and Crithidia Luciliae tests *J Rheumatol* 1984; 11, 172.
33. Tan EM et al: Revised criteria for the classifications of systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum* 1982; 25, 1271.
34. Pollard KM et al: Measurement of DNA binding in chronic active hepatitis and systemic lupus erythematosus using the Farr assay. *Rheumatol Int.* 1986; 6, 139.
35. Winfield JB et al. Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Arthritis Rheum* 1978; 21, 289.
36. Sharp GC et al. Mixed connective tissue disease-An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with an specific antibody to extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972; 52, 148.
37. Fisher DE et al: Temporal shifts from Sm to ribonucleoprotein reactivity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; 28, 1348. Tapanes F et al: Observaciones no publicadas.

-
38. Provost TT et al. Antibodies to cytoplasmic antigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1457.
 39. Alexander EL et al: Ro (SSA) antibodies in the clinical spectrum of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1982; 9: 239.
 40. Tan EM et al: Diversity of antinuclear antibodies in scleroderma: Antiventricular antibody and its relationship to CRETS. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 617.
 41. Miyakawa Y et al. Defective immune adherence (C3b) receptor on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1981. II: 493. Wilson JG et al: Decreased expression of the C3b/C4b receptor (CR1) and the C3d (CR2) on B lymphocytes and of CR1 on neutrophils of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 739.
 42. Harris TJ. Mihm MC Jr: The specificity and clinical usefulness of the lupus band test. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 479.
 43. Perez Rojas G et al: Seronegative spondyloarthropathies and HLA antigen in a mestizo population. *Tissue Antigens* 1984; 23: 107.
 44. Clemens LE et al: HLA studies in IgM rheumatoid factor positive arthritis of childhood. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 431.
 45. Glass D et al: Iritis, antinuclear antibodies, HLA and pauciarticular onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 680.
 46. Paul H et al: Alizarin red S staining as a screening test to detect calcium components in synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 191.

DISFUNCION SEXUAL E HIPERTENSION

Dr. Pedro Monsalve U.*

La sexualidad es una actividad fisiológica de gran importancia para la estabilidad emocional de los seres humanos. La disfunción sexual es una complicación frecuente no sólo relacionada a la terapéutica anti-hipertensiva sino también parece estar relacionada a la propia evolución de la Hipertensión. Así Bulpitt (1) reporta 17,1% de hipertensos no tratados comparado con 6,9% en normotensos.

La relación sexual normal es un proceso complejo que envuelve factores emocionales y físicos. En los seres humanos. Una secuencia coordinada de eventos fisiológicos, psíquicos, endocrinológicos, vasculares y neurológicos controlan la función sexual normal. En los hombres ésta puede dividirse en cinco eventos: cada uno de los cuales tiene mecanismo de una regulación diferente: Libido, erección, eyaculación, orgasmo y descongestión. En la tabla No. 1 puede verse como cada una de estas fases está mediada por distintos mecanismos fisiológicos. (2).

Las drogas utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial puede clasificarse en cinco grandes grupos: 1) Diuréticos, 2) Simpaticolíticos, 3) Vasodilatadores 5) Inhibidores de la enzima convertidora y 6) Bloqueantes de los canales de calcio. Distintos estudios reportan diferentes incidencias de trastornos sexuales producidas por dichas drogas y en la tabla No: 2 podemos ver un resumen de lo reportado (3).

Cuando se constata la existencia de disfunción sexual sus características deben ser bien definidas

debiendo precisarse cual de las fases es la más comprometida.

El trabajo de Reichgott (1) sugiere que la evaluación de la función sexual debe comenzar aún antes de prescribirse las drogas ya que algunos hipertensos pueden presentar anomalías en el desempeño de su función sexual antes de recibir ningún tratamiento.

TABLA I
FUNCION SEXUAL MASCULINA

FASES	MEDIADOR
I Libido	S.N.C. fenómenos psíquicos andrógenos testiculares
II Erección	Mecanismos neurogenicos S.N.C.: F. Psíquicos (+ ó -) Reflejo parasimpático Reflejo simpático Mecanismos vasculares Sangre en senos cavernosos
III. Eyaculación	Mecanismos simpáticos Emisión Seminal Eyaculación verdadera
IV. Orgasmo	S.N.C. Fenómeno sensorial cortical
V. Descongestión	Vasoconstricción arteriolar

* Profesor de la Cátedra de Clínica y terapéutica Médica B. Escuela de Medicina Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

TABLA 2

INCIDENCIA DE TRASTORNOS SEXUALES PRODUCIDA POR DROGAS HIPOTENSORAS

	%
1. Diuréticos	
Tiacídicos	1,2 - 32
Espironolactona	30 -
2. Simpaticolíticos	
Metildona	14 - 32
Clonidina	0 - 24
Propranolol	4 - 15
Reserpina	32 -
Guanetidina	20 - 60
3. Vasodilatadores	
Prazosin	1 - 5
Hidralazina	1 - 5
4. Inhibidores de enz. convertidora	?
5. Inhibidores de canales de calcio	?

La anamnesis previa basada en los siguientes aspectos, nos suministrará el estado basal de la función sexual y nos permitirá la evaluación del efecto de las drogas anti-hipertensivas sobre esta función posteriormente.

- 1) Libido. interés sobre la actividad sexual; ¿Cuál es la frecuencia de las relaciones sexuales?
- 2) Capacidad de realizar y mantener la erección.
- 3) Calidad de la eyaculación: ¿Es lenta, precoz, anterograda o retrograda?
- 4) ORGASMO.. ¿Es satisfactorio?
- 5) Descongestión: ¿En qué momento ocurre?

Sabiendo que el paciente sin disfunción previa a la terapia puede desarrollar este problema, una vez instituido el tratamiento, es muy importante re-evaluar el desempeño sexual en cada visita de control cuando se constata disfunción sexual, sus características deben precisarse ya que los agentes anti-hipertensivos producen algunos patrones característicos de disfunción y la definición de estos patrones pueden auxiliar en el diagnóstico de si tal alteración es o no producida por la droga. En la tabla No. 3. se puede ver las relaciones que se han establecido entre los distintos anti-hipertensivos y las diferentes fases de la función sexual. (3).

TABLA 3

EFFECTOS ADVERSOS DE DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS SOBRE LA FUNCION SEXUAL

HOMBRES

EFECTO ADVERSO	DROGA (S)
Pérdida ó disminución de la libido.	Diuréticos, reserpina, metildopa, propranolol, guanetidina.
Ginecomastia.	Espironolactona, Clonidina, metildopa.
Impotencia.	Casi todos los antihipertensivos.
Trastornos de la eyaculación, y dificultades orgásmicas.	Clonidina, metildopa, guanetidina, reserpina.
Ref. Steven A. Wartman Postgraduate Medicine Vol. 73/No. 2/133-138. 1983.	

Diuréticos:

Con excepción de la espironolactona, rara vez los diuréticos producen alteración de la función sexual. Sin embargo se han descrito casos de impotencia asociados con hidroclorotiazida y con Clortalidona e incluso algunos estudios señalan una incidencia parecida de disfunción sexual cuando se usa tiacidas que cuando se utilizan simpático-líticos de acción central, como la metildopa.

Los mecanismos por los cuales los diuréticos tiacídicos pueden causar disfunción sexual no están esclarecidos.

SIMPATICOLITICOS:

La mayoría de las drogas antihipertensivas usadas en el pasado pertenecen a este grupo. Se subdividen a su vez en aquellas de acción central como la metildopa, la clonidina y la reserpina y los de acción periférica entre los cuales está la guanetidina que actúa a nivel de la terminación simpática y los agentes bloqueadores de los receptores simpáticos, ya sea alfaadrenérgicos como el Prazosin o sobre los receptores beta adrenérgicos como el propranolol y las nuevas generaciones de este grupo de fármacos.

La incidencia de alteraciones sexuales reportada en pacientes hipertensos que se tratan con Prazosin es baja (4), reportando algunos estudios sólo 0,6%. Tratándose de un agente alfa-bloqueador podría presumirse que la función eyaculatoria podría estar alterada en mayor grado que la potencia, principalmente porque se conoce que este agente no tiene acción a nivel de SNC.

La incidencia de impotencia en pacientes tratados con Propanolol se ha reportado desde 4,7% en distintos estudios. La disfunción erectil usualmente ocurren con dosis de 120 mgs o más al día. La reducción de la libido se ha reportado en 2 a 5% de los casos. Por limitaciones de espacio no podemos describir los hallazgos reportados con los otros bloqueadores beta. La Guanetidina puede causar eyaculación retrograda. La incidencia de este efecto se ha reportado hasta en un 60% de los casos y está relacionada con la dosis utilizada. La eyaculación retrograda se produce por la insuficiencia del esfínter uretral, que ocurre porque aunque el reflejo parasimpático de la eyaculación está intacto, el esfínter interno de la uretra no puede contraerse adecuadamente debido a la alteración en la liberación del transmisor simpático. Por lo tanto la secreción seminal puede llegar a la vejiga. Usualmente no debería de alterarse la potencia, ni el orgasmo, sin embargo algunos pacientes han reportado pérdida de la libido o impotencia.

METILDOPA:

La incidencia de disfunción sexual entre hombres que toman metildopa varía entre 14 y 32%. Las alteraciones de la eyaculación se han reportado con mucho menos frecuencia; 4%. Conociendo que la droga actúa fundamentalmente a nivel central, este patrón de disfunción no es sorprendente. Teóricamente, el componente mediador psicortical de la erección que ocurre a través de los centros simpáticos centrales, estarán más severamente alterados que el control simpático periférico en la fase de eyaculación. No debe ocurrir ninguna alteración sobre el componente simpático de la eyaculación.

Además de lo antes dicho, la depresión y sedación que generalmente ocurren con este agente, puede conllevar a una disminución de la libido y de ese modo afectar la potencia sexual.

CLONIDINA:

La incidencia de impotencia reportada en diversos estudios varía entre 0 y 24%. También se ha reportado eyaculación retrograda en incapacidad

para alcanzar el orgasmo en las mujeres. En una serie se reportó ginecomastia en pacientes tratados con clonidina planteándose la posibilidad que esta droga pueda alterar funciones parasimpáticas y quizás alterar funciones endocrinológicas.

RESERPINA:

Actúa tanto a nivel de SNC como periféricamente alterando la función simpática. Parece causar impotencia y alteraciones de la eyaculación aunque por sus efectos centrales podría disminuir la libido.

LABETALOL:

Se han descrito casos de pacientes que tomando Labetalol tienen trastornos en la eyaculación. Teniendo esta droga efecto de bloqueo tanto alfa como beta tal efecto puede reflejar bloqueo alfa de la inervación de las vesículas seminales y los vasos deferentes.

HIDRALACINA:

No encontramos referencias claras de disfunción sexual en paciente tratado con esta droga: sin embargo rara vez resulta efectiva cuando se le utiliza como único agente.

BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO

Tampoco encontramos información específica en relación a este grupo de agentes antihipertensivos farmacológicos. Sin embargo King et al (5) reportan impotencia en 3 de 14 pacientes tratados con Verapamil por fibrilación auricular. Se especula que tal efecto pudiera ser debido a interferencia con receptores y/o neurotransmisores periféricos.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA:

También son escasos los datos con relación a este grupo de drogas. En un estudio con 8 pacientes, 2 de ellos desarrollaron impotencia al recibir Enalapril sólo o combinado con hidrocortiacida (6).

De tal manera que no es de extrañar que en el futuro aparezcan datos sobre disfunción sexual en pacientes tratados con estas drogas.

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION SEXUAL. EN EL PACIENTE HIPERTENSO TRATADO FARMACOLOGICAMENTE.

El médico debe estar alerta acerca de efectos adversos de las drogas antihipertensivas en la función sexual de los pacientes tratados y es conveniente suponer que si tales efectos aparecen cuando no existían previamente es lógico suponer que las drogas sean las responsables. Es importante tener en cuenta el tipo de disfunción que aparece ya que conociendo el mecanismo de acción de las drogas se podrá correlacionar si tal efecto depende o no del efecto farmacológico de la misma. El médico debe ser muy sutil al investigar y manejar este tipo de problemas para de esta manera evitar el componente emocional en la medida de lo posible y mantener como objetivos un control efectivo de la hipertensión y eliminar o reducir al máximo los efectos adversos de las drogas.

Insistimos en la necesidad de que el terapeuta tenga una información básica de la actividad sexual del paciente hipertenso antes de iniciar ningún antihipertensivo. En caso de que en dicha evaluación se detecte una dificultad se debe iniciar el tratamiento con agentes vasodilatadores ya que este grupo de drogas es el que tiene menos efectos adversos sobre la función sexual.

Aunque los diuréticos rara vez producen disfunción sexual se han descrito casos en los cuales quedó francamente demostrada la responsabilidad de estos agentes en tales casos.

En general el Propranolol a dosis baja no produce reacción adversa de tal manera que si un paciente en tratamiento con Propranolol se queda de disfunción sexual una estrategia podría ser disminuir la dosis y si es necesario mantener la presión arterial bien controlada, se puede asociar otra droga. No tenemos información precisa con otros bloqueadores Beta-adrenérgicos.

En cuando a los simpaticolíticos de acción central como la Clonidina y la Metildopa ya hemos mencionado que ellos producen considerable disfunción sexual.

Llama la atención que en ocasiones al cambiar un paciente de Clonidina y Metildopa o lo contrario parece solucionar el problema. Pero si aún así continúa la disfunción se cambiará el tratamiento por drogas Vasodilatadores tipo Prazosin; Capoten o Bloqueante de canal de calcio, la selección de cada uno de estos será individualizada de acuerdo a las circunstancias particulares de cada paciente.

En nuestra experiencia, al igual que la de otros autores, la substición racional, de un medicamento por otro, siempre tratando de mantener la norma de que el tratamiento debe ser lo más fisiopatológico posible, y lo más individualizado.

La tabla No. (4) (3) tomada del trabajo de Steve A. Wartman muestra posibles estrategias a seguir.

TABLA 4

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES HIPERTENSOS CON DISFUNCION SEXUAL.

SI ESTA RECIBIENDO	CAMBIAR POR
Tiazida o Clortalidona	Bloqueador Beta
Tiazida + Metildopa	Tiazida + Bloqueador Beta
Tiazida + Clonidina	Tiazida + Bloqueador Beta
Tiazida + Bloqueador Beta	Tiazida + Prazosin o disminuir bloqueador Beta y añadir Hidralazina.

BIBLIOGRAFIA

1. Reichgott, M.J. Problems of sexual function in patients with hypertension J. Cardiovas. Med. 1979: 4: 149, 154.
2. Jhon E. Morley. Impotence Am J. Med 1986: 80: 897-905.
3. Wartman, S.A. Sexual side effect of antihypertensive drugs. Treatment, Strategies and strictures. Postgrad Med. 1983: 73: (2): 133-8.
4. Lipson, L. G. Treatment of hypertension in diabetic men: problems with sexual dysfunction. Am J. Cardiol 1984: 53 (3): 46A-50A.
5. Bernard, D King; Roberta Pichon, Eric H. Stern; Pavol Schweitzer; Richard R. Schneider; Isaac Weiner: Impotence During Therapy with Verapamil Arch. Intern Med. 1983: vol. 143: 1248
6. Ferguson, R.K., Vlases, Ph; Irvin, J. D. et el. (jefferson Med. Coll. Philadelphia, Pa. U.S.A. A comparative pilot study of enalapril, a new converting enzyme inhibitor, and hydrochlorothiazide in essential hypertension. J. Clin. Pharmacol. 1982: 22: 281-289.

EL INTERNISTA EN LA ENSEÑANZA DE LA SEMIOLOGIA

Dr. Roberto Ochoa Iturbe*

La pasantía de semiología ocupa un lugar determinante en la formación del futuro médico. El pasar de las clases magistrales, demostraciones y experimentos de laboratorio, trabajo con animales y cadáveres, a la tarea de interrogar y examinar seres humanos enfermos, bajo una enseñanza de tipo tutorial, constituye un cambio radical que da lugar a profundas transformaciones en el estudiante quien deja de ser totalmente bachiller para empezar a ser un poco médico.

El simple volumen de conocimiento y destrezas a ser adquirido es enorme, pero lamentablemente el tiempo que le asignan las facultades de medicina es cada vez menor a pesar del mayor número de estudiantes.

El docente de semiología tiene ante sí un reto y una responsabilidad: transformar las actitudes propias de un estudiante, en las propias de un médico; dotarlo de conocimiento y destrezas que le permitan establecer una buena relación médico-paciente, elaborar una historia clínica completa y adecuada, interpretar los hallazgos clínicos y paraclínicos y llegar a una primera aproximación diagnóstica: el diagnóstico sindromático.

En el curso del proceso enseñanza-aprendizaje se tocan además múltiples aspectos conductuales y éticos que hacen del profesor de semiología ya no un simple profesor, sino realmente un maestro, un educador.

En nuestras Escuelas de Medicina la enseñanza de la semiología ha estado tradicionalmente bajo la tutela de las cátedras de Medicina Interna. La razón de que esto sea así no es fortuita. Cada quien conoce bien aquello de lo que vive y constituye su trabajo cotidiano, variando el instrumento de

trabajo de una especialidad a otra. Para un Internista su principal instrumento de trabajo es la historia clínica; de la buena realización y análisis de la misma depende en gran medida su mejor atributo, la capacidad de hacer diagnósticos. Resulta natural entonces que sea el profesional más capacitado para la enseñanza de todo lo relacionado con el proceso diagnóstico que incluye, como piedra angular, una buena historia clínica.

Otro atributo importante del Internista es su visión integral del hombre enfermo esta visión se transmite al educando y le hace más fácil la aproximación a la enfermedad como un padecimiento que afecta al hombre en una, varias o todas sus facetas.

Si la semiología fuese dada única o principalmente por sub-especialistas se produciría una tendencia a la disgregación, a ver las partes y no el todo, a ver el órgano enfermo y no a la persona enferma, a creer que la disnea, por citar un ejemplo, solo puede deberse a causa cardiovasculares o respiratorias, porque es en esos enfermos y con especialistas de esas áreas en donde el estudiante usualmente encuentra el síndrome disneico.

La visión integradora del Internista lo lleva a hacer énfasis en que se trata de un síndrome de múltiples causas y no en su síntoma patognomónico de una enfermedad en particular o de la malfunción de un órgano específico. Igual comentario podría hacerse con respecto a otros síndromes como el icterico o el edematoso.

No puede enseñarse a los futuros médicos historias parcializadas a un sistema (neurológico-gastroenterológico) porque desvirtúan totalmente la formación integral que queremos del futuro Médico General y pueden conducir a graves errores diagnósticos y por ende terapéuticos.

* Profesor de la cátedra de Clínica y Terapéutica Médica. Escuela de Medicina Luis Razetti Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Adicionalmente el Internista es el Médico más adecuado, quizás en la actualidad el único capacitado, para ser profesor guía durante todo el curso de semiología y enseñarla en todos sus aspectos.

La adecuada utilización del Internista como profesor guía y de los sub-especialistas en sus respectivas áreas de competencia, ofrece en la

actualidad la modalidad educativa más adecuada para tratar de dar al estudiante de medicina una buena base semiológica. Sin ésta no se puede ser un buen Médico General ni buen especialista y mucho menos buen sub-especialista de cualquier área clínica.

NOTICIAS DE LA SOCIEDAD

1) La Junta Directiva Nacional, en base a las disposiciones estatutarias, aprobó la creación del Capítulo Anzoátegui. Damos la bienvenida a ese nuevo Capítulo de la Sociedad y le deseamos el mayor éxito en sus actividades. Oportunamente informaremos los nombres de los miembros de su Junta Directiva.

2) Dentro de la programación de actividades de la Sociedad se prevé la realización de los siguientes cursos de Educación Médica Continua:

– “Avances terapéuticos en Medicina Interna”, coordinado por el Dr. Roberto Ochoa, a realizarse el 1º de Noviembre en el Hotel Caracas Hilton.

– “Procedimientos diagnósticos en Medicina Interna”, coordinado por el Dr. Pedro Perdomo, el día 6 de Diciembre en el auditorio de La Electricidad de Caracas.

– “Ansiedad y depresión en la práctica médica”, coordinado por el Dr. Marcos Tróccoli en conjunto con la Sociedad Venezolana de Psiquiatría, el 24 de Enero de 1987.

Invitamos a todos los colegas a mantenerse pendientes de los avisos de prensa donde regularmente se anuncian las actividades de nuestra Sociedad.

3) En el mes de Abril de 1988 se realizará en la ciudad de Barquisimeto el V Congreso Venezolano de Medicina Interna. El Comité Organizador y la Junta Directiva Nacional han elaborado un interesante programa que cubre temas de permanente actualidad dentro de nuestra especialidad.

Como es costumbre, asistirán distinguidos invitados extranjeros y nacionales. Queremos desde ya invitar a todos nuestros colegas a participar

activamente en este evento y a enviar sus trabajos libres en las fechas que próximamente anunciaremos.

4) Por considerarlo de especial interés transcribimos a continuación la carta enviada por el presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Dr. Carlos A. Moros Ghersi, al Ciudadano Ministro de Sanidad, en relación al planteamiento de la reapertura de la Sección de Medicina Interna en ese Ministerio.

Caracas, 16 de Diciembre de 1986

Ciudadano
Dr. Otto Hernández Pieretti
Ministro de Sanidad y Asistencia Social
Presente.

Muy estimado Dr. Hernández Pieretti:

Con fecha 12 de Febrero de 1986, nos fue enviada comunicación DGS-No. 92 firmada por el Dr. Luis Morales Araujo, copia de la cual anexamos en respuesta a nuestra carta de fecha 3 de Julio de 1985 (también anexa) dirigida a Ud. solicitando se restableciera en el despacho a su cargo la Sección de Medicina Interna creada en 1967 y la cual desapareció como unidad estructural del Ministerio en fecha posterior sin que hasta el momento hayamos obtenido una explicación de las causas que determinaron tal hecho.

En la respuesta del Dr. Morales Araujo, se nos informa “Estamos concientes de la necesidad de contar con el apoyo cognoscitivo de varias especialidades médicas para la buena marcha de nuestros programas, pero ello debe obedecer a una visión amplia e integradora evitando la formación de

“islas”, que pudieran entorpecer las acciones administrativas. En el momento oportuno invitaremos a esa Sociedad para intercambiar ideas al respecto”.

Atendiendo la gentileza expresada en la carta de intercambiar ideas, la Junta Directiva de la Sociedad ha considerado importante dirigirse a Ud., con el fin de expresarles algunos conceptos que consideramos fundamentales y que pueden servir de base para la reunión que Uds., han sugerido y que nosotros estaremos muy complacidos de atender en el momento en que seamos requeridos.

En realidad, en nuestro criterio no se trata de abrir una sección sino de reinstaurarla ya que por propia iniciativa del MSAS dicha sección se creó en el MSAS en 1967, siendo su primer Director el Dr. Israel Montes de Oca. De acuerdo a todos los documentos de los cuales disponemos, incluyendo una publicación aparecida en la revista del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (Revista Venezolana de Sanidad y Asistencia Social 40: 49-108-1975) y firmada por los tres directivos de la sección de Medicina Interna, dos de ellos médicos jefes de Salud Pública, se afirma (pág 101) lo siguiente: “Un año después se establecen conversaciones entre los Directores del curso y el Ministerio en relación a la creación de una sección de Medicina para centralizar las labores de los egresados de los cursos de Postgrado de Medicina Interna, de estas gestiones resulta el nombramiento del Dr. Israel Montes de Oca el 16 de Mayo de 1967, comenzando así la sección de Medicina adscrita a la Secretaría de Servicios Médicos Asistenciales de la Dirección de Salud Pública. En la actualidad la Sección está integrada por tres Médicos Internistas”.

En tal sentido insistimos en lo que anotábamos en nuestra carta de fecha 3-7-86, en el sentido de que la solicitud es de restablecer y no de crear la sección. Conceptuamos básica y fundamental esta exposición por cuanto no creemos que la reapertura de la sección pueda ser comparable a otras peticiones similares de otras sociedades” como se señala en la comunicación del Dr. Luis Morales Araujo.

Más aún, pensamos que nuestra posición es similar al resto de las Especialidades Generales como la Pediatría cuya actuación en el MSAS conceptuamos como determinante y de grandes beneficios en la política del Ministerio.

Dentro de las consideraciones que para este momento hace urgente la reapertura de la Sección, tiene un aspecto primordial el hecho de que, gracias al apoyo que le dio el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social a la Medicina Interna y a la continuidad de la política de Postgrado, existen en la actualidad 13 residencias Universitarias de Post-

grado de Medicina Interna, de las cuales egresan aproximadamente 80 Internistas al año.

Este recurso humano debe a nuestro juicio ser aprovechado por el estado ya que el Internista está, en condiciones de actuar en cuidados primarios, secundarios y terciarios, así como en docencia e investigación. Por su preparación y la eficiencia de su labor, el propio Ministro en el artículo al cual hicimos referencia señaló lo siguiente: “Desde la creación de este Curso, El Ministerio de Sanidad y Asistencia Social ha incorporado en forma sostenida médicos Internistas a los centros hospitalarios a todo lo largo del territorio nacional, esto ha conllevado la transformación favorable de la medicina institucional, de la organización y funcionamiento de los Departamentos Clínicos y del mejor aprovechamiento de los injentes recursos técnicos de que gozan estos establecimientos”.

El auge de la Medicina Interna y los evidentes y palpables resultados de su utilización en países como Estados Unidos, Canadá y Cuba han tenido como consecuencia el incremento de los cursos de Postgrado y su total reconocimiento por parte de las políticas del Estado. Sería lamentable que en Venezuela, donde ya existe esa estructura administrativa-docente, no se le diera a nivel institucional el rango que se merece nuestra especialidad.

Es indudable que sin una representación de los Internistas en los niveles de dirección del MSAS como antes había, los graduados de los cursos encuentran tremendas dificultades para su ubicación lo cual facilita la subespecialización que es en definitiva el no aprovechamiento cabal de un Especialista de tres años de formación y en cuyo entrenamiento se ha hecho una gran inversión. Por otra parte, se truncan las labores de asistencia, investigación y extensión que la sección desarrolló cuando estaba vigente.

Esperamos Sr. Ministro que estas apreciaciones puedan servir de base para la reunión que en la carta del Dr. Morales Araujo se nos participó, a la cual hemos hecho referencia.

Reciba nuestras mejores consideraciones de amistad y aprecio personal.

En espera de su invitación para conversar más ampliamente sobre el particular.

Atentamente,

Dr. Carlos A. Moros Ghersi
PRESIDENTE

Dr. Marcos Tróccoli
SECRETARIO GENERAL