

LA MEDICINA INTERNA, UNA ESPECIALIDAD PRIORITARIA EN LOS RETOS QUE TIENEN PLANTEADOS LOS SISTEMAS DE SALUD

En Venezuela y en otros países, la práctica de la Medicina Interna ocupa uno de los primeros lugares, tanto en los aspectos cuantitativos como cualitativos dentro de las prioridades de Especialistas que tiene los sistemas de salud.

En efecto, una especialidad general como la Medicina Interna, de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud, que surge y se expande como consecuencia del desarrollo científico de la Medicina, tal como lo hemos señalado en esta revista en varios artículos, posee características singulares que le han permitido tener una amplia aceptación como recurso humano médico tanto en el pasado como en el presente. Pero más aún por los retos que tienen planteados los sistemas de salud, se convierte en una especialidad preferencial para la integración de los equipos de salud en el futuro.

Esas características que distinguen al Internista y que se derivan de observaciones provenientes de la aplicación de su práctica profesional son las siguientes:

- 1.) La experta calidad de la relación interpersonal con el paciente desde los puntos de vista científico y humano.
- 2.) La comprensión y atención de la salud y la enfermedad, dentro del concepto de la totalidad de conducta, de la fisiología y de la patología humana.
- 3.) Su capacidad de observación clínica, sensorial e instrumental y el empleo experto de amplios conocimientos y recursos materiales e intelectuales con el fin de establecer diagnósticos correctos.

- 4.) La aplicación de avances científicos y tecnológicos sin que ello altere la calidad de su relación personal con el enfermo.
- 5.) Sus responsabilidades en los niveles primario, secundario y terciario de la atención de adultos y adolescentes.
- 6.) Su ubicación central de enlace con respecto a otras especialidades y su actuación como consultante en los centros ambulatorios y hospitalarios.

Por estas peculiaridades, el Internista ha sido un médico capaz de enfrentarse a cualquier paciente adulto con la seguridad de que por intermedio de una buena historia clínica y un nivel óptimo de conocimientos puede diagnosticar un altísimo porcentaje de enfermedades, y además, orientar las situaciones dentro de los esquemas y prioridades emanadas de su razonamiento lógico. Con las medidas terapéuticas a su alcance, así como en la continuidad de la atención por el permanente contacto que mantiene con el enfermo, y con la cooperación sub-especialista de ser necesario, llega en su ejercicio directo y personal a elevados niveles de eficiencia y resolución de problemas.

Por supuesto, este especial enfoque derivado de su formación, lo transformó en un médico prioritario en cuanto al alcance de sus realizaciones para ejercer una medicina de primera línea en la atención de adultos, tanto en la parte preventiva como curativa y para responder así a los requerimientos de los servicios que constituyen las bases fundamentales de los niveles primario, secundario y terciario. Es decir, un especialista general en adultos, eficaz en su acto individual y con la posibilidad

de cubrir por sí mismo a densos sectores de la población, en contraste con la aparente necesidad de implicar un grupo mayor de médicos para actuar en conjunto ante una situación similar.

Eso explica, por qué en Venezuela cuando se diferencia y consolida la especialidad y se crea la Sociedad Venezolana de Medicina Interna en 1956, los organismos sanitarios del país consideran al Internista como una necesidad para atender los requerimientos y apoyan decididamente la creación de los cursos de Postgrado.

La experiencia en Venezuela con la utilización del Internista en nuestro sistema de salud, no precisa de comentarios adicionales porque es suficientemente conocida y se revela por sus resultados. Como ejemplo de ello basta citar que en 1971, cuando los egresados de los Cursos estaban ubicados en un 85% en los Departamentos de Medicina de los Hospitales del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, y un alto porcentaje de ellos era para esa época Jefe de Servicio o de Departamentos Docentes asistenciales, fuentes autorizadas del propio Ministerio expresaron lo siguiente: "Esto ha conllevado a la transformación favorable de la Medicina Institucional, de la organización y funcionamiento de los Departamentos Clínicos y al mejor aprovechamiento de los ingentes recursos técnicos que gozan estos establecimientos; a la llegada de los primeros egresados de Postgrado a los Hospitales, la célula madre de la organización fue transformándose.

Similares anotaciones se hacen en relación al papel del Internista en el Ambulatorio, el Servicio de Emergencia y las unidades de cuidados intensivos.

Los fenómenos que ocurren actualmente, corroboran la visión de quienes en Venezuela actuaron de acuerdo con estas directrices. El auge de la Medicina Interna Generalista ha sido considerado como uno de los hechos más relevantes a partir de la década del 70.

El requerimiento de Internistas ha ocurrido en los tres niveles de atención. Como hecho singular, cabe anotar en lo que respecta a la atención ambulatoria, que las unidades de medicina Interna destinadas a la asistencia, docencia e investigación en ese nivel de atención médica existen en el 77% de las Escuelas de Medicina (Atención médica primaria) en los Estados Unidos cuando menos del 5% las tenían funcionando en 1970.

Tales unidades han sido conceptuadas como el cambio académico más importante en la organización de los Departamentos de Medicina.

En Canadá, país en el cual existe una buena proporción de médicos de familia los Internistas han sido requeridos en los Hospitales docentes como lo señalaba Hollenberg en reciente publicación. Se ha constatado dice el autor "una evidente brecha entre los servicios ofrecidos por los médicos de familia por un lado y las sub-especialidades por el otro". Esta brecha, continúa el autor, "ha sido particularmente notable en el cuidado que se debe prestar a pacientes con serias enfermedades crónicas y con afecciones multisistémicas".

Otro factor que ha provocado lo que se ha calificado como la "reemergencia del Internista" es la percepción de la identidad del Internista, especialmente por la preparación científica que recibe en su formación. En este sentido Soffer en artículo publicado en el JAMA en 1979 anotaba: "Ninguna voz se ha elevado para sugerir abandonar los importantes avances científicos de los últimos años, pero la Medicina Interna por sus metas, es capaz de combinar dichos progresos científicos con una capacidad por sí solo de proveer el cuidado de la salud que alcanza así a un amplio sector de la población".

Las Universidades de Yale, Harvard, Rochester, Miami, Stanford, California y Chicago organizaron en Miami una conferencia sobre el Internista Generalista y a la cual asistieron más de 450 personas en representación de 120 instituciones, la cual concluyó conceptualizando a la Medicina Interna como una legítima disciplina científica. Todo ello explica por qué existe ese permanente interés de las principales revistas médicas en la Medicina Interna y también el hecho de la prioridad que se le da a la Medicina Interna en conjunto con otras especialidades generales para el otorgamiento de becas.

No hay duda que en los planes nacionales de salud de muchas naciones la Medicina Interna Generalista es una especialidad prioritaria.

En Venezuela país que cuenta con una importante Sociedad Nacional de la Especialidad que tiene 800 miembros, y con 14 cursos de Postgrado Universitarios, tiene en esos recursos una potencialidad que esperamos sea muy tomada en cuenta en el Sistema Nacional de Salud próximo a ser sancionado como Ley de la República.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

Gloria Urquiola de Zambrano*

La comprensión de las inter-relaciones entre el LES y el embarazo es de una importancia clínica considerable, debido particularmente a que la enfermedad ocurre más frecuentemente en mujeres en su edad reproductiva.

Existen numerosos reportes que señalan que aunque el embarazo tiene un efecto adverso sobre la actividad del LES, su diagnóstico no siempre implica que no se pueda lograr un embarazo exitoso, aún en pacientes con compromiso multisistémico y nefropatía lúpica (5,6,10).

La remisión clínica completa durante 6 meses o más antes de la concepción indica un pronóstico favorable para un embarazo sin complicaciones y un producto nacido vivo. En tanto que, signos continuos de actividad de la enfermedad o enfermedad renal reducen la posibilidad de un curso no complicado y disminución de la rata de nacimientos a 25-30% (6).

A una paciente con LES, que se encuentra en remisión, que tiene sólo un mínimo compromiso renal, y que desea tener hijos, no hay razón para contraindicar el embarazo. Sin embargo, debe advertírsele a ella y a su familia, la posibilidad de exacerbaciones de la enfermedad durante el embarazo y el post-parto, así como también la asociación frecuente con pérdidas fetales. (7).

Se pueden ver exacerbaciones post-parto en un 25-40% de las pacientes, sin embargo, éstas, pueden ser tratadas efectivamente y hasta profilácticamente con terapia corticoesteroides. Por otra parte, el curso de embarazos anteriores sin complicaciones, no garantiza una evolución similar en

embarazos posteriores, por lo cual este dato no tiene valor pronóstico. (7).

La incidencia de LES de primera aparición durante el embarazo o en el post-parto es de 20% en la mayoría de las series. En estos casos la enfermedad se caracteriza usualmente por manifestaciones clínicas moderadas a severas. (6,7).

El LES no reduce la fertilidad de las pacientes, ésta probablemente esté disminuida debido a la insuficiencia renal que éstas presentan.

La rata de nacidos vivos está reducida a niveles más bajos que en la población general en las pacientes con LES. La muerte fetal y la prematuridad es más común en pacientes con LES activo. En pacientes con remisión clínica para el momento del embarazo, la incidencia de nacidos vivos reportada ha sido hasta de un 90%, comparable con embarazadas normotensas con diversos tipos de enfermedad parenquimatosa renal. El pronóstico del embarazo es pobre cuando hay deterioro de la función renal y está presente la hipertensión arterial. La proporción de pérdidas fetales es directamente proporcional al grado de deterioro de la función renal de la madre. Una proteinuria de más de 300 mg/24 horas en pacientes con LES, se ha asociado a 38% de pérdidas fetales, y una depuración de creatinina menor de 100ml/min con un 45% de pérdidas fetales. La combinación de estas anomalías en una misma paciente aumenta la posibilidad de pérdidas fetales a un 80%. Algunos autores sugieren que estas anomalías renales son manifestaciones de un compromiso de pequeños vasos que está ampliamente diseminado. Cuando el LES se instala durante la gestación, se considera un signo de pobre pronóstico, reportándose en algunas series pérdidas fetales

* Cursante del 3er año de la Residencia de Postgrado de Medicina Interna en el Hospital Vargas. Escuela de Medicina J. M. Vargas. Facultad de Medicina - UCV.

de un 45%. En éstos casos se hace particularmente importante el concurso de un equipo multidisciplinario que incluya al internista, al obstetra y a un perinatólogo con el objetivo de tratar de disminuir los riesgos tanto para la madre como para el feto. (6,7,10).

Se ha tratado de explicar la elevada morbilidad y mortalidad fetal de estos casos y se han implicado algunos factores tales como patología vascular de la decidua placentaria, paso transplacentario de anticuerpos antinucleares y presencia de anticuerpos linjocitotóxicos. Estos factores condicionarían isquemia placentaria con el consiguiente trastorno en el desarrollo placentario, deterioro de las funciones placentarias, retraso en el crecimiento fetal y hasta la muerte del mismo feto. (10,7).

En el Lupus neonatal las manifestaciones más frecuentes son dermatológicas y cardíacas, sin embargo también pueden estar presentes las manifestaciones hematológicas como anemia y trombocitopenia. Las manifestaciones cutáneas son eritematosas, escamosas y atróficas, afectando generalmente la cara y el tórax superior, resolviéndose por lo general al año de edad. El retardo de crecimiento intrauterino es muy frecuente en estos niños. El bloqueo AV congénito es una de las complicaciones cardíacas reconocidas, siendo de carácter permanente pero no progresivo; algunos niños requieren de la colocación de marcapasos definitivos. Con cierta frecuencia, el bloqueo se acompaña de insuficiencia mitral, conducto arterioso persistente, etc. Por otra parte, se ha observado que mujeres aparentemente sanas que han tenido hijos con bloqueo cardíaco congénito desarrollan, con cierta frecuencia, LES u otra enfermedad del tejido conectivo ulteriormente, por lo cual es importante mantener el control a largo plazo. (2).

Lockshin y colaboradores realizaron un estudio prospectivo de los embarazos de mujeres con LES e identificaron dos patrones clínicos que precedieron la muerte fetal: 1) Aparición de anomalías progresivas de la frecuencia cardíaca fetal antepartum durante los monitoreos de rutina y, 2) Pre-eclampsia materna. Estos autores investigaron la presencia de anticuerpo anticardiolipina en estas pacientes, (este anticuerpo se encuentra comúnmente en pacientes con LES) y examinaron su relación con la evolución de sus embarazos, encontrando que puede ser utilizado como predictor del síndrome de distress fetal o de muerte fetal. Observaron una relación cuantitativa entre la presencia y títulos de anticuerpo anticardiolipina y la severidad del cuadro de distress fetal. Por estos hallazgos,

ellos proponen que pacientes con LES confirmado o sospechoso, e incluso mujeres con historia de pérdidas fetales no explicadas, debieran ser evaluadas en cuanto a la presencia del anticuerpo anticardiolipina precozmente en el embarazo. Si el anticuerpo está presente, la mujer debe ser monitorizada cercanamente y deben realizarse pruebas de no stress tan pronto como se considere que el feto es medicamento viable. Si se observa un deterioro progresivo con desaceleración cardíaca, debe entonces, inducirse el parto. (9).

El mal llamado anticoagulante lúpico también ha sido asociado con pérdidas fetales. Este anticoagulante es un anticuerpo Ig G, Ig M o ambos, que prolonga las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Fue descrito originalmente en pacientes con LES pero hoy día se sabe que se encuentra más frecuentemente en pacientes que no padecen dicha afección. Por otra parte no se asocia con sangramiento anormal en la mayoría de los pacientes, excepto cuando coexiste con hipoprotrombinemia, trombocitopenia o alteraciones cualitativas de las plaquetas. Por el contrario hoy día se le asocia con incidencia aumentada de fenómenos trombóticos. Se ha reportado la asociación de la presencia de anticoagulante lúpico con abortos en el primer trimestre y pérdidas fetales en el segundo y tercer trimestre en mujeres con o sin diagnóstico de LES. Los hallazgos patológicos reportados han sido: infarto placentario, trombosis de los vasos de la placenta y decidua. (1,3,8,4,9).

MANEJO DE LA PACIENTE LUPICA EMBARAZADA:

Estas pacientes deben ser controladas a intervalos más cortos que lo usual y deben ser evaluadas por un grupo multidisciplinario que incluya al obstetra, al internista y al perinatólogo como mínimo.

Salicilados: Permanecen como las drogas de elección para artritis, artralgiás, fiebre, síntomas pleuríticos y pericárdicos no asociados a derrames que comprometan la función. Los riesgos de la terapia con salicilados pueden ser: períodos gestacionales prolongados, partos prolongados, aumento de la incidencia de post madurez, incrementos en la pérdida de sangre, además de los ya clásicamente conocidos. La indometacina también ha sido utilizada en pacientes con fiebre y poliserositis. Otros antiinflamatorios no esteroideos no ofrecen ninguna ventaja sobre los salicilados y deben ser evitados.

Hidroxiclорокина: Es un agente efectivo para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas y osteomusculares del LES pero debe evitarse en la embarazada.

Corticoesteroides: A las pacientes lúpicas que se embarazan y que recibían esteroides previamente, debe continuárseles la dosis de mantenimientos. Si se exacerban las manifestaciones sistémicas o disminuye el complemento sérico, se requiere el aumento de la dosis de prednisona a 40-60 mg/día. Una vez que se ha alcanzado una respuesta terapéutica, debe disminuirse la dosis, 5-10 mg/semanal.

Existe evidencia de que las determinaciones mensuales de complemento sérico pueden ser de valor pronóstico, un descenso en los valores de C3 (en contraste con el incremento normal que se observa en los embarazos no complicados) debe ser indicación para iniciar una terapia más agresiva con esteroides.

Aunque se ha reportado disminución del crecimiento fetal por altas dosis de glucocorticoides, no hay evidencia de que el uso de éstos induzca anomalías del desarrollo en la descendencia de mujeres con LES tratadas durante el embarazo. La placenta humana, por acción de la 11 Beta deshidrogenasa, convierte a la prednisona y prednisolona en formas ceto inactivas, protegiendo así al feto; sin embargo, esta enzima no inactiva otros esteroides como la dexametasona o la betametasona por ejemplo.

Se han utilizado los corticoesteroides para reducir las exacerbaciones intraparto y post-parto. La dosis usual es de 100 a 150 mg cada 8 horas por vía intravenosa, incluyendo el primer día del post-parto. Los esteroides orales deben continuarse por dos meses, a niveles ligeramente superiores a los requeridos antes del parto.

La prednisona y otros esteroides se secretan a través de la leche materna. Aunque dosis de prednisona menores de 30 mg/día es poco probable que cree problemas, se discute la alimentación con leche materna mientras se mantengan los esteroides. También se ha discutido sobre el mantenimiento de los salicilados y los inmunosupresores.

Inmunosupresores: La azatioprina es la única que se acepta hasta ahora sobre todo en pacientes que ya venía recibiendo antes del embarazo. La brusca retirada de la azatioprina puede causar exacerbaciones refractarias severas. Los exámenes de cariotipo, pruebas de inteligencia y exámenes neurológicos de niños de madres que recibieron azatioprina durante el embarazo, no han revelado anomalías. Sólo existe un reporte de polidactilia preaxial en asociación con su uso. Cuando se combinan glucocorticoides con inmunosupresores

se han observado que provocan una disminución en el tamaño del timo y un ligero descenso del recuento linfocitario en el neonato.

Se ha propuesto un esquema terapéutico para aquellas pacientes que presentan el anticoagulante lúpico que consiste en una combinación de prednisona: 40-50 mg/día y aspirina: 75 mg/día. Este esquema parece mejorar la evolución perinatal del niño, aún cuando no disminuya la frecuencia de preeclampsia. También se han señalado reportes acerca del beneficio de este esquema de tratamiento en aquellas embarazadas con anticuerpo anticardiolipina. (1,3,9).

Aborto: Indicaciones y riesgos. El aborto terapéutico no solo puede fallar en alcanzar su objetivo, que sería el de terminar con una crisis lúpica, sino que el aborto per se, es capaz de aumentar aún más la actividad de la enfermedad.

El aborto puede estar indicado en algunos casos, incluso por razones de índole psicosocial, pero debe ser realizado en el primer trimestre del embarazo cuando es relativamente seguro para la madre.

En todo caso siempre debe considerarse antes una enérgica terapia corticoesteroidea para las complicaciones renales o de otra índole, en lugar de preferir el aborto; sobre todo debido a que no hay evidencia de que los esteroides e incluso la azatioprina produzcan anomalías en el feto.

Planificación familiar:

- 1) Dispositivos intrauterinos: Existe cierto recelo en cuanto a su uso, particularmente en pacientes inmunosuprimidas, debido al riesgo aumentado de infecciones que posee. Por otra parte, se considera que también pueden provocar un aumento del daño tisular y una elevada formación de anticuerpos. (10).
- 2) Anticonceptivos orales: Las pacientes con LES no debieran utilizar este método de anticoncepción, existen varios datos que así lo sugieren:
 - Aparición de hallazgos clínicos compatibles con LES luego de iniciar su uso.
 - Aparición de anticuerpos antinucleares.
 - Exacerbación de la enfermedad en algunos casos. (7,10).
- 3) Métodos mecánicos o de barrera: Representan un método apropiado cuando existe el deseo de posibles embarazos en el futuro, debido al hecho de que son reversibles e inocuos. La combinación del uso del preservativo más un espermicida ha demostrado su utilidad.

4) Esterilización quirúrgica: Debe considerarse en casos muy particulares, individualizando la situación de cada paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BRANCH B, SCOTT J, et al. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. N. Engl. J. of Med. 1985; 313: 1.322-1.326.
2. CHAMEIDES L, TRUEX R, et al. Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block. N. Engl. J. of Med. 1977; 297: 1.204-1.207.
3. FARQUHARSON R, PEARSON J, JOIN L. Lupus anticoagulant and pregnancy management. Lancet. 1984; July 28: 228-229.

4. EINSTEIN D. Lupus anticoagulant, thrombosis and fetal loss. N. Engl. J. of Med. 1985; 313: 1.348-1.350.
5. GARFENSTI IN M, POLLAK V, et al. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. N. Engl. J. of Med. 1962; 267: 165-169.
6. HYSLETT J, HARDIN J. Advances in Systemic lupus erythematosus. Proceeding of Symposium. New York, Oct. 2-3, 1981. Grune & Stratton, 1983.
7. KAPLAN H. Rheumatic diseases, en Medical care of the pregnant patient by Richard Abrams and Paul Wesler. 1983. Little Brown and Company. Boston.
8. Lupus anticoagulant. Lancet. Editorial. Mayo. 26. 1984.
9. LOCKSHIN M, DRUZIN M, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. of Med., 313: 152-156.
10. SYROP C, VARNER M. Lupus eritematoso sistémico. Clínicas obstétricas y ginecológicas de Norteamérica. 1983; 3: 657-669.

TRATAMIENTO DEL SHOCK SEPTICO

Dr. José España Pino*

A pesar del avance en las técnicas de soporte cardíaco y respiratorio, la infección bacteriana sistémica continúa asociada con una inaceptable alta mortalidad, en particular cuando va acompañada por la presencia de shock séptico. Las estadísticas de mortalidad nos recuerdan que aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollan un cuadro de shock séptico florido morirán (1). Se ha reportado que el desarrollo concomitante de insuficiencia respiratoria aumenta la cifra a más del 90 por ciento (2). Las medidas utilizadas en el tratamiento pueden ser divididas en tres categorías:

1. De efectividad indiscutible: a) Eliminación o drenaje quirúrgico del foco séptico. b) Antibióticos adecuados. c) Reposición de la volemia efectiva.
2. De uso probablemente beneficioso: a) Vasopresores. b) Esteroides. e) Digital. d) Ventilación mecánica precoz.
3. De aplicación experimental o muy controversial: a) Fibronectina. b) Inhibidores de la ciclooxigenasa. c) Antagonistas de los opioides. d) Anti-endotoxinas.

La eliminación o drenaje quirúrgico del foco séptico, la elección correcta de los antibióticos y la pronta reposición de los líquidos perdidos constituyen la base del tratamiento en los pacientes que sufren de shock séptico.

Eliminación o drenaje quirúrgico del foco séptico: El objetivo inmediato en el manejo de un paciente que presente un cuadro de shock séptico es llevar a cabo tan pronto como sea posible, la

estabilidad cardio-respiratoria del paciente para de esta manera poder eliminar de la manera más rápida posible el foco de infección.

El adecuado drenaje del punto o de los puntos infectados asume una importancia primaria requiriendo en la mayoría de los casos intervenciones operatorias. Evidentemente, el principio de adecuado drenaje quirúrgico no puede ser agresivamente aplicado a infecciones del parénquima pulmonar. Sin embargo, cuando el proceso infeccioso afecta el espacio pleural, abdomen, u otras cavidades orgánicas, la intervención quirúrgica puede tener un impacto importante sobre el pronóstico. Esta conclusión es clave a partir de casi cualquier serie importante que trate de pacientes sépticos y desde el punto de vista de frecuencia, es importante en aquéllos con infección intra-abdominal. (3,4). En la mayoría de los abortos infectados complicados con shock séptico es procedente la revisión de la cavidad uterina con la finalidad de remover cualquier producto de la concepción retenido; esto debe hacerse tan pronto como las otras medidas de tratamiento se hayan iniciado. Si después de seis horas no ha habido una respuesta favorable, una forma más radical de eliminación del foco séptico deberá ser realizada y consistirá en una histerectomía total con salpingooforectomía bilateral más drenaje adecuado de la cavidad abdominal. Esta misma conducta deberá tomarse si hay progresión de la sepsis abdominal, ruptura uterina o infección por *Clostridium* (5). Generalmente el shock séptico que se presenta después del parto o la cesárea, implica la existencia de infección más allá de la cavidad uterina; cuando tal infección puerperal ocurre, con frecuencia es resistente a todo tipo de fármacos, en estos casos se recomienda la histerec-

* Médico Coordinador del Curso de Postgrado de Medicina Crítica UCV.

tomía total más la remoción de anexos, además del drenaje de la cavidad abdominal; todo esto deberá hacerse antes que el paciente entre en shock irreversible.

ANTIBIOTICOS:

El uso de antibióticos específicos, basado en cultivos y pruebas de sensibilidad, es lo deseable cuando es posible. Los resultados en ocasiones no suelen estar disponibles durante muchos días, pero información de gran utilidad puede ser obtenida de cultivos realizados previamente durante la fase temprana del proceso séptico. Por lo general, los antibióticos pueden ser elegidos sobre la base de la sospecha del organismo y su patrón previo de sensibilidades. Estos patrones de sospecha son tan diversos que es prácticamente imposible la elección de un solo antibiótico que sea efectivo contra todos los patógenos potenciales. La perfusión inadecuada de los tejidos, que ocurre en el shock, elimina la posibilidad de utilizar antibióticos por vía oral o intramuscular. Deberán administrarse por vía intravenosa. Los patrones de sensibilidad varían ampliamente según el hospital y la familiaridad con factores locales es esencial para una terapia inicial efectiva.

A falta de un conocimiento específico acerca de los patógenos infectantes, el tratamiento inicial debe ser amplio, cubriendo los probables patógenos que podrán ser responsables de las manifestaciones clínicas. Cada vez reconocemos más la importancia de las infecciones polimicrobianas en los compartimientos orgánicos que son de una naturaleza mixta, con dos o más patógenos principales. En la cavidad abdominal y pélvica las infecciones mixtas parecen ser la regla más que la excepción, no contándose con ningún agente antimicrobiano único que ofrezca cobertura amplia de todas las categorías principales de patógenos infectantes probables. Además la terapia combinada favorece el índice bactericida. Algunas combinaciones de penicilinas y aminoglucósidos parecen inactivar a los microorganismos a un ritmo más rápido que cualquiera de esos agentes por separado. Una tercera razón, a menudo citada, es prevenir la aparición de resistencias, ésta es muy común entre gérmenes como la *Pseudomona Aeruginosa*.

En la actualidad se considera una buena combinación inicial el uso de un antibiótico beta lactámico asociado con un aminoglucósido. En los pacientes donde exista la sospecha de anaerobios en el proceso séptico, al esquema

anterior debe asociarse uno de los siguientes antibióticos: Clindamicina, Cloranfenicol o Metronidazol (7). Si utilizamos en el esquema inicial como antibiótico beta lactámico al Cefoxitin, no asociamos ningún otro para anaerobios debido a la excelente cobertura que tiene éste sobre ese grupo de bacterias (8). En los pacientes en los cuales se sospeche infección por *Estafilococo Coagulans* positivo, deberá incluirse una penicilina del grupo penicilinasa resistente como la Oxacilina o en su defecto Vancomicina. En pacientes inmunosuprimidos utilizamos una cefalosporina de tercera generación más un aminoglucósido y una penicilina antipseudomonica del tipo Carbenicilina, Ticarcilina o más recientemente Piperacilina (9).

Monitoreo adecuado de la reposición de líquidos: Interpretada adecuadamente, la presión venosa central (PVC) dará una estimación aproximada de la capacidad del lado derecho del corazón para bombear la sangre que le llega. Es mejor usada como una guía de límite superior; un aumento veloz en la PVC, sin tomar en cuenta el valor inicial, puede indicar que los líquidos están siendo administrados muy rápido o que el corazón es incapaz de manejar un volumen adicional. Si la PVC está por debajo de 10 cm de agua, los líquidos pueden ser administrados rápidamente; si se halla por encima de ese nivel, todavía éstos son administrados, pero a menor velocidad. La PVC puede caer y la presión arterial elevarse debido a mejor perfusión de las arterias coronarias, con mejoría de la función miocárdica. Una súbita elevación de la PVC, o una caída de la presión arterial puede indicar incapacidad del corazón para responder, y el uso de fármacos que aumenten el funcionamiento miocárdico deberá entonces ser considerado.

En muchos casos la sola medida de la PVC durante la infusión de líquidos no es suficiente, debido a que no da información directa acerca de la función del lado izquierdo del corazón. Esto es particularmente cierto en los pacientes sometidos a ventilación mecánica y presión positiva espiratoria final (10).

Krausz y Cols (11) evaluaron el valor del control de la PVC durante la reposición de líquidos en pacientes con shock séptico y encontraron que el grupo que tenía la presión en cuña pulmonar (PCP) menor a la PVC era el que se normalizaba con la administración de líquidos, y el otro grupo, el cual cursaba con PCP mayor a la PVC, no mostraba ninguna recuperación con la reposición de la volemia.

Colocación de un cateter en la arteria pulmonar: Se utiliza para ello el catéter de Swanganz, el cual se introduce por medio de flebotomía o por punción percutánea de la vena yugular interna; una vez que la punta llega a la vena cava superior nos guiamos por registros de presiones intracavitarias y ayudados a la vez por el inflado del pequeño balón que tiene en la punta el catéter, procedemos a introducirlo y a ubicarlo a nivel de la arteria pulmonar; (12). Con el balón desinflado iniciamos la lectura de las presiones de la arteria pulmonar cuando inflamamos el balón ocluimos el flujo de la arteria pulmonar, leyendo entonces la presión en cuña pulmonar, la cual es un refluo de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. En pacientes con hipotensión arterial, la reposición de líquidos puede hacerse rápidamente hasta que una PCP de 18 mmHg sea alcanzada; el riesgo de edema pulmonar por debajo de ese rango es raro (13), excepto en las alteraciones de la permeabilidad del endotelio capilar pulmonar, informado en los casos graves de sepsis (14).

Algunos de estos catéteres vienen provistos de un dispositivo que permite de manera relativamente fácil la determinación del gasto cardíaco por medio del método de termodilución. Con la medida de éste podemos calcular en forma indirecta otras variables como: índice cardíaco, volumen latido, la resistencia vascular periférica y pulmonar, etc.

Presión arterial directa: La utilización en pacientes en shock séptico de registros directos de presión arterial está justificada por tres razones principales:

1. En dichos pacientes, la toma de la presión arterial por métodos auscultatorios no es fiable debido a la vasoconstricción periférica existente, lo cual conduce en la mayoría de los casos a lecturas erróneas.
2. El uso de fármacos vasoactivos muy potentes hace que la vigilancia continua de la presión arterial nos sirva para una mejor dosificación de ellas.
3. La necesidad de tomar gran cantidad de muestras de sangre para la determinación de gases arteriales y otros exámenes de laboratorio tan necesarios para el control adecuado del tratamiento.

Diuresis horaria: La inserción de un catéter de Foley y la vigilancia cuidadosa de la diuresis constituyen parte fundamental del control en estos pacientes, ya que nos provee de una información básica sobre la perfusión tisular.

Reemplazo de líquidos: La pronta corrección de déficits previos de líquidos es esencial. La mayoría de los pacientes tendrán pérdidas de líquido del proceso que inició la sepsis y el shock. Las "pérdidas del tercer espacio" con secuestro masivo de plasma y líquido extracelular son características de muchas entidades quirúrgicas, incluyendo peritonitis, quemaduras, obstrucción y estrangulación del intestino e infecciones extensas de tejidos blandos. El tipo de líquidos a utilizar variará, aunque muchas pérdidas del tercer espacio son reemplazadas apropiadamente con solución salina del tipo ringer lactato (15).

Cualquier déficit en glóbulos rojos deberá ser corregido con la administración de concentrados globulares, con el fin de mantener una capacidad óptima en el transporte de oxígeno por la sangre; se considera un hematócrito alrededor de 33% ideal en el tratamiento de pacientes críticos (16). Grandes cantidades de líquidos de reemplazo son a menudo necesarias para mantener un volumen circulante efectivo; sin embargo, un balance muy estricto entre el volumen necesario de reemplazo y el efecto peligroso que una sobrecarga de líquidos puede tener sobre los pulmones ya dañados por el proceso séptico, debe ser tomado muy en cuenta. El intento de aumentar la presión oncótica con la infusión de plasma o albúmina en ausencia de una necesidad específica puede ser perjudicial debido al aumento de la permeabilidad capilar asociada a sepsis grave; por tanto, el uso de grandes cantidades de soluciones coloidales puede conducir a una mayor cantidad de agua pulmonar extravascular (17).

El reemplazo cuidadoso de las pérdidas del tercer espacio con soluciones cristaloides, sobre la base de la respuesta del paciente y el control adecuado y continuo de la PVC, la presión de la arteria pulmonar y la presión en cuña pulmonar, son esenciales.

La corrección de la acidosis metabólica se hará en base a la administración de bicarbonato de sodio; siempre tratando de no reemplazar totalmente el déficit de éste; la alcalosis metabólica debe de evitarse en dichos pacientes, ya que disminuye la perfusión cerebral, aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y hace al corazón más sensible a las arritmias (18).

Muchos de los pacientes responderán favorablemente a la terapia antes descrita, en estos casos ningún tratamiento adicional será necesario.

Vasopresores: A menudo son utilizados de manera incorrecta en el tratamiento del shock

séptico. Hay que recordar que el "shock" indica inadecuada perfusión tisular más que cualquier nivel absoluto de presión sanguínea. En general, los vasopresores no deberán ser utilizados hasta que una carga adecuada de líquido se haya administrado como base de la terapia. Si los líquidos apropiados han sido suministrados y los signos de inadecuada perfusión tisular persisten, una prueba con vasopresores estará entonces indicada.

Muchas clasificaciones existen para los vasopresores. La más usada es la que los clasifica con base en el tipo de receptor simpático afectado por un vasopresor dado. Hay dos tipos de estos receptores: alfa y beta. La estimulación de los primeros causa vasoconstricción arteriolar, mientras que la de los segundos aumenta el funcionamiento cardíaco y causa vasodilatación arteriolar. Un ejemplo de un estimulador puro de los receptores alfa es la metoxamina, mientras el isoproterenol es un estimulador beta puro. Muchos vasopresores tienen ambos efectos. La dopamina a bajas dosis (1-4 mcg/kg/minuto) posee un efecto de vasodilatación selectiva sobre el lecho renal, independiente de su efecto beta (efecto sobre los receptores dopaminérgicos renales) (19).

La elección del agente estará dada por la estimulación cardíaca y de vasoconstricción o vasodilatación requerida para un estado hemodinámico particular de cada paciente. En general, a mayor dosis de vasopresores para mantener la circulación, hay menor probabilidad de recuperación (20).

Debido a que el corazón es incapaz de satisfacer las demandas circulatorias aumentadas de la sepsis, el uso de un agente inotrópico como el isoproterenol, la dopamina o la dobutamina parece ser ideal cuando el reemplazo adecuado de volumen y otras medidas han fallado en restituir la circulación adecuada. El isoproterenol tiene efectos inotrópicos y cronotrópicos potentes sobre el corazón, produciendo además una vasodilatación periférica moderada. Es un producto relativamente seguro, pero una vigilancia muy cuidadosa es necesaria, debido a que taquicardia aguda o arritmias suelen aparecer en particular en pacientes digitalizados o ancianos; 1 o 2 mg diluidos en 500 ml de dextrosa al 5% pueden ser administrados por goteo intravenoso lento, a una dosis promedio de 1-4 mcg por minuto, dependiendo ésta de la respuesta obtenida. La infusión deberá reducirse o suspenderse en caso de taquicardia importante o arritmias. Una disminución en la presión arterial puede ocurrir debido a la vasodilatación inducida por isoproterenol y nos indica la necesidad de reemplazo adicional de volumen para

mantener la presión de llenado cardíaco; esta combinación puede, efectivamente, restaurar el flujo sanguíneo, aunque la presión arterial sistólica permanezca menor a 100 mm Hg. La respuesta es a menudo temporal, pero en ocasiones puede mantenerse durante dos a tres días sin perder los efectos o causar efectos perjudiciales. La dopamina, un precursor de la norepinefrina, ejerce un efecto inotrópico y cronotrópico sobre el corazón por la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos. La infusión a pacientes con shock séptico por lo general aumenta el ritmo y el índice cardíaco, la presión arterial media y el trabajo láctido efectivo del ventrículo izquierdo. Con frecuencia es utilizada a razón de 2-10 mcg/Kg/minuto, pero la dosis puede ser aumentada hasta 50 mcg/Kg/minuto. Cuando se compara con el isoproterenol, puede ofrecer tres ventajas: 1. Causa vasodilatación coronaria. 2. Parece tener más efectos beneficiosos sobre el metabolismo miocárdico. 3. Tiene efecto de vasodilatación selectiva del lecho renal (19).

La dobutamina, es predominantemente un agonista beta uno selectivo. Utilizando inicialmente en el tratamiento del shock cardiogénico, causa una disminución en la presión de llenado del ventrículo izquierdo, aumenta el gasto cardíaco, no altera de manera significativa la frecuencia excepto en dosis superiores a 15 mcg/Kg/minuto. También causa vasodilatación periférica. Se recomienda un monitoreo hemodinámico más preciso para un control más adecuado de su dosificación (2-10 mcg/Kg/minuto) (21).

El levarterenol tiene efectos tanto alfa como beta dependiendo de la dosis utilizada. Además también tiene un efecto inotrópico positivo sobre el corazón. Su mayor efecto es sobre los alfa receptores produciendo vasoconstricción de muchos lechos vasculares, la dosis usual oscila entre 2 a 8 mcg/minuto. (20). Debido a las características hemodinámicas de muchos casos de shock sépticos caracterizados por gasto cardíaco elevado con caída de la resistencia vascular periférica, en esta situación el uso de un estimulante alfa produciría una disminución en la gran vasodilatación existente por lo que la administración de líquidos a este paciente también decaería, evitando el riesgo de edema intersticial severo con todas las consecuencias negativas que él traería (22). En estos casos lo utilizamos asociado con dopamina a bajas dosis (efecto dopa) con el objetivo de proteger el lecho renal.

En los casos en los que predomina la vasoconstricción con cifras de PVC superiores a 14 cm de agua, la vasodilatación puede ser inducida por la actividad alfa bloqueadora de la clorpromazina

en una dosis de 0.75 mg/Kg; debido a que puede producir hipotensión grave, ésta siempre se administra dividida, cada 30-60 minutos. Una vez obtenida la vasodilatación, más líquidos y plasma deberán administrarse para mantener la PVC en el límite superior de lo normal.

La respuesta clínica a la infusión de dopamina, isoproterenol, dobutamina o levarterenol es impredecible. Algunos pacientes responderán a uno de estos agentes y otros no; unos requerirán una combinación de estos dependiendo del efecto buscado. La utilización de un fármaco o combinación de ellos requerirá de control clínico y hemodinámico continuo (23).

Esteroides: El uso de dosis farmacológicas de corticosteroides en el tratamiento del shock séptico es controversial, pero se ha hecho una práctica común de nuestros hospitales. Es conocido que grandes dosis de esteroides ejercen un modesto efecto inotrópico sobre el corazón, además parecen ser necesarios para una respuesta vascular adecuada a las catecolaminas (24). Otros han sugerido que los esteroides protegen la célula y sus componentes de los efectos de la endotoxina (25).

Un estudio prospectivo de 172 casos de shock séptico demostró disminución significativa en la mortalidad (38°% en los no tratados y 10.4°% en el grupo con esteroides) cuando grandes dosis de esteroides fueron administradas. Este efecto beneficioso se presentó solamente al dar los esteroides dentro de las primeras 24 horas, después que el diagnóstico fue sospechado. Metilprednisolona (30 mg/Kg) o dexametasona (3 mg/Kg) se suministraron por infusión intravenosa en un período de 20 minutos. No hubo aumento significativo en la frecuencia de infecciones (nuevas o empeoramiento de la original) o complicaciones (hemorragia digestiva, hiperosmolaridad, diabetes) en comparación con el grupo control (26). Con base en esta evaluación, creemos necesaria la utilización de dosis masivas de esteroides en todo pacientes con diagnóstico de shock séptico.

Ventilación mecánica precoz: La aparición de cortocircuitos intrapulmonares con hipoxemia, por lo general acompañados de una radiografía de torax normal, son un hallazgo común en el shock séptico. La utilización precoz de ventilación mecánica, a menudo en anticipación al deterioro en el intercambio gaseoso, es cada día más frecuente (27). Esta hipoxemia normalmente mejora con la aplicación de esta técnica más presión positiva espiratoria final, lo cual nos va a permitir disminuir la fracción inspirada de oxígeno a menos de 0.5,

que es el límite inferior considerado como tóxico para el pulmón (28); en estos casos la vigilancia de los diferentes parámetros hemodinámicos se hace más compleja, ya que la sola utilización de la presión positiva espiratoria final puede alterarlos (29).

Algunos pacientes, horas o días después de iniciado el shock séptico pueden experimentar insuficiencia respiratoria progresiva, conocida como síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Se caracteriza por disnea, taquipnea, disminución de los niveles de presión de oxígeno arterial y una radiografía de tórax normal; en algunos casos se interpreta como "sugestiva de edema pulmonar". La causa precisa de su aparición se desconoce. El tratamiento efectivo está constituido por: erradicación de la infección, corrección del shock y apoyo ventilatorio por medio de ventilación mecánica (30).

Digital: Los pacientes con shock séptico a menudo muestran evidencias de disfunción miocárdica, pero la expolicación para esto es desconocida. En modelos experimentales la digital mejora la contractilidad miocárdica (31). En pacientes con shock séptico por gramnegativos existe una correlación entre el valor inicial del índice cardíaco y el porcentaje de supervivencia (32). El efecto inotrópico positivo de la digital puede ser útil, pero no tiene un efecto mayor que el isoproterenol, dopamina o dobutamina sobre el gasto cardíaco en el paciente en shock (20). En aquellos casos con frecuencia de pulso mayor de 120 por minuto y la PVC por encima de 15 cm de agua, la digitalización rápida se hace necesaria (33).

La utilidad de la digitalización de rutina en el shock séptico ha sido establecida en un estudio prospectivo de 113 enfermos en quienes este método constituyó parte básica del tratamiento, logrando los autores una disminución de la mortalidad del 71°% al 47°% (27).

Fibronectina: Una deficiencia de sustancias opsonicas puede conducir a fallas en la fagocitosis y pérdida de la resistencia a la infección (34). Una de estas sustancias, la fibronectina, se encuentra muy disminuida en los pacientes con sepsis severa (35). Estos bajos niveles pueden ser restituidos con la administración intravenosa de plasma crioprecipitado (35). La fibronectina dada de esta forma ha mejorado el promedio de sobrevivencia en animales (36). Estudios hechos en pacientes con sepsis revelan mejoría fisiológica en la anormalmente alta fracción de shunt pulmonar, gasto cardíaco, creatinina sérica y niveles de bilirrubina (37).

Stevens (38) en un estudio doble ciego, prospectivo y randomizado muestra una sobrevivencia de un 75% en el grupo tratado con fibronectina contra un 42% en el grupo no tratado. Ellos concluyen que este tipo de tratamiento parece ser beneficioso en la sepsis grave.

Inhibidores de la ciclo-oxigenasa: La aspirina, la indometacina y el ibuprofen han sido fármacos usados en modelos animales de sepsis. En general, todos estos fármacos anti-inflamatorios no esteroideos mejoraron la supervivencia tras infusiones, bien de endotoxinas o de bacterias gram negativas. No se ha podido demostrar que esta mejoría este dada por el bloqueo de la síntesis de uno de los productos de la ciclo-oxigenasa (39). Estos medicamentos ejercen muchas otras acciones anti-inflamatorias que podrán contribuir a su efecto beneficioso en la sepsis.

Reines y colaboradores (40) observaron que los niveles de tromboxano B2 fueron 10 veces más altos en 8 pacientes que murieron que los hallados en 6 que sobrevivieron y en 6 controles. La actual evidencia experimental indica que el tratamiento con inhibidores de la ciclo-oxigenasa puede ser útil en el tratamiento de los pacientes con shock séptico.

Antagonistas de los opiodes: Los sistemas opiodes endógenos parecen estar implicados en la etiología del shock endotóxico, séptico y bacteriémico. Las inyecciones de naloxone (antagonistas de los opiodes) tras el comienzo del shock circulatorio no solo mejoraron los puntos finales hemodinámicos, sino también los metabólicos y autonómicos (41). Los efectos terapéuticos de la naloxona se demostró que eran esteroespecíficos, relacionados con la dosis, y probablemente mediados por receptores ubicados en puntos neuro-efectores, o cerca de ellos, dentro del sistema nervioso central. También se ha demostrado que las fases de la descompensación cardiovascular en el shock séptico son invertidas de manera más completa por la naloxona que las fases posteriores. Dos estudios recientes no han encontrado eficacia en el uso de naloxone en el tratamiento del shock séptico en humanos (42, 43) además de reportar muchos efectos colaterales (43). Por lo anteriormente descrito al naloxone se le considera todavía como un agente experimental en el tratamiento del shock séptico.

A diferencia de la naloxona, la hormona liberadora de tirotrofina (HLT) es un tripéptido que no se une a los receptores opiáceos, y sin embargo antagoniza mucho de los efectos biológicos de los sis-

temas opiodes endógenos sin alterar la analgesia. Las acciones de ésta son independientes de sus bien conocidos efectos fisiológicos sobre el eje hipotálamico-tiroideo. No sólo es más eficaz en cuanto a mejorar constantes hemodinámicas a corto plazo sino que no parece interferir con los sistemas analgésicos. Se ha reportado que la HLT, en condiciones relacionadas con la dosis, mejoraba la presión arterial, la presión de pulso, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria en modelos experimentales de shock séptico (44,45). La HLT ha demostrado ser superior al naloxone en el tratamiento del shock tras la hemorragia aguda, traumatismo de la médula espinal y anafilaxia (46).

Antiendotoxinas: Gran parte de la morbilidad y mortalidad asociadas con infecciones por bacterias gramnegativas se consideran causadas por la endotoxina (lipopolisacárido) de estos micro-organismos (47).

Ziegler y colaboradores (48) utilizaron una anti-endotoxina antiséptica en una serie de pacientes que presentaban infecciones severas por gérmenes gramnegativos obteniendo una reducción significativa en la mortalidad.

Insuficiencia renal: Por lo general la función renal retorna a la normalidad una vez que las medidas de reanimación han sido iniciadas, en algunos pacientes esto no ocurre y su pronto reconocimiento es importante para prevenir insuficiencia renal grave y oliguria. La determinación de los diferentes índices de función renal es importante para la diferenciación entre oliguria funcional e insuficiencia renal intrínseca; en algunos casos se hace necesaria una prueba con manitol o furosemina.

Una vez exista insuficiencia renal aguda el tratamiento se hará en base a hemodiálisis o diálisis peritoneal, para de esta manera llevar a cabo un control más adecuado del volumen extracelular, la hiperpotasemia y tanto de la urea como de la creatinina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kreger, B.E., Craven, D.E., McCabr, W.R.: Gram negative bacteremia: IV. Reevaluation of clinical features and treatment of 612 patients. *Am J Med* 68: 344-355, 1980.
2. Kaplan, R.L., Sahn, S.A., Petty, T.L.: Incidence and outcome of the respiratory distress syndrome in gram-negative sepsis. *Arch Inter Med* 139: 867-869, 1979.
3. Sinanan, M., Maier, R.V., Carrico, C.J.: Laparotomy for intra-abdominal sepsis in ICU patients: Indications and outcome. *Arch Surg* 119: 692-6, 1984.

4. Bell, R.C., Coalson, J.J., Smith, J.D., Johanson, W.G.: Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 99: 293-298, 1983.
5. Charles, D.: Major problems in obstetrics and gynecology. W. B. Saunders, Co. Philadelphia, 1980.
6. Shires, G.T.: Principles of surgery. Schwartz, Third Ed. McGraw-Hill, Book 00. New York, 1979.
7. Bartlett, J.G.: Recent developments in the management of anaerobic infections. *Rev Infect Dis.* 5: 235-245, 1983.
8. Sweet R.L., Robie M. and Hadley K.: Cefoxitin in treatment of obstetric and gynecologic infections. *Rev Infect Dis.* 1: 202-205, 1979.
9. Klastersky J.: Empiric treatment of infections in neutropenic patients with cancer *Rev Infect Dis.* 5: S21-S31, 1983.
10. Pick R.A., Handler J.B., Friedman A.S.: The cardiovascular effects of positive end-expiratory pressure. *Chest*, 82: 345-350, 1982.
11. Krausz M.M., Perel A., Eimerl D., Cotev S.: Cardiopulmonary effects of volume loading in patients in septic shock. *Ann. surg.* 185: 429-434, 1977.
12. Maran A.G.: Variables in pulmonary capillary wedge pressure: variation with intrathoracic pressure, graphic and digital recorders. *Crit. Care Med.*, 8: 102-105, 1980.
13. Swan H.J.C., Ganz W.T., Forrester J., Marcus M., Diamond G., Chonette D.: Catheterization of the heart with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N. Engl. J. Med.*, 283: 447-451, 1970.
14. Cloves H.A., Hirsch E., Williams L., et al: Septic lung and shock lung in man. *Ann. Surg.*, 181: 681-692, 1975.
15. Shires G.T., Carrico C.J., Canizaro P.C.: Shock, W.B. Saunders, Co. Philadelphia, 1973.
16. Collinns J.A: Problems associated with the massive transfusion of stored blood. *Surgery* 75: 274-295, 1974.
17. Robin E.D., Carey L.C., Grenvik A., et al: Capillary leak syndrome with pulmonary edema. *Arch. Intern. Med.*, 130: 66-71, 1972.
18. Goldberger E.: A primer of water, electrolyte and acid-base syndrome. 5 ed. Lea febinger. Philadelphia, 1975.
19. Goldberg L.I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potencial clinical applications. *Pharmacol. Rev.*, 24: 1-29, 1972.
20. Alper J.S. and Ripe J. M.: Manual of cardiovascular diagnosis and therapy. Lettle Brown and Co. Boston, 1980.
21. Regnier B., Safran D., Carlet J., Teisseire B.: Comparative haemodynamic effects do dopamine and dobutamine in septic shock. *Intens. Care Med.*, 5: 115-120, 1979.
22. Schaer G.L., Fink M.P., and Parrillo J.E.: Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low-dose dopamine: Enchance renal flow with combination pressor therapy. *Crit, Care Med.*, 13: 492-496, 1985.
23. Parrillo J.E.: Septic shock: Clinical manifeccations, pathogenesis, hemodynamic, and management in a critical care unit. In: Major Issues in Critical Care Medicine. Parrillo J.E., Ayres S.M. Wilkins and Wilkins. Baltimore, 1984.
24. Sprung C.L., Caralis P.V., Marcial E.H. et al: The effects of high dose corticosteroides in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 311: 1137-1143, 1984.
25. Weissman G.: Lysosomes. *N. Engl. J. Med.*, 273: 1143-1149, 1965.
26. Shumer W.: Steroids in the treatment of sepsis shock. *Ann. Surg.*, 184: 333-339, 1976.
27. Ledingham M.I. and McArdle E.S.: Prospective study of the treatment of septic shock. *Lancet* 1: 1194-1197, 1978.
28. Nash G., Blennerhassett J.B., Pontoppidan H.: Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N. Engl. J. Med.* 276: 368-374, 1967.
29. Van Hook C.J., Carilli A.D., Haponik E.F.: Hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure. *Am. J. Med.* 81: 307-310, 1986.
30. Weinstein M.E., and Skillman J.J.: Management of severe respiratory failure. *Surg. Clin. North Am.* 60: 1403-1412, 1981.
31. Weisel R.D., Vito L., Dennis R., Valery C.R. and Hechtman H. B.: Myocardial depression during sepsis. *Am. J. Surg.* 133: 512-521, 1977.
32. Weil M.H., Shubin H., Cavanilles J.: Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with gram negative bacteria. *Medicine* 52: 287-294, 1973.
33. Maclean L.D., Duff J.H., Scott H.M., Peretz D.I.: Tretament of shock in man based on hemodynamic diagnosis. *Surg. Gynec. & Obst.* 120: 1-8; 1965.
34. Alexander J. W., McClellan M.A., Ogle C.K., and Ogle J.D.: Consumptive opsoninopathy: Possible pathogenesis in lethal and opportunistic infections. *Ann. Surg.* 184: 672-678, 1976.
35. Richards W.O., Scovill W.A., and Shin B.: Opsonic fibronectin deficiency in patients with intra-abdominal infections. *Surgery*, 94: 210-217, 1983.
36. Saba T.M., and Cho, E.: Reticuloendothelial system responce to operative trauma as influenced by cryoprecipitate or cold-insoluable globulin therapy. *J. Reticuloendothel. Soc.* 26: 171-186, 1979.
37. Scovill W.A., Annest, S.J., Saba T.M.: Cardiovascular hemodynamics after opsonic alpha 2 surface binding glycoprotein therapy in injured patients. *Surgery*, 86: 284-293, 1979.
38. Stevens L.E., Clemmer T.P., Myron Laub, R., et al: Fibronec-tin in severe sepsis, *Surg. Ginec. Onstet.* 162: 222-228, 1986.
39. Fletcher J.R., Herman C.M., Ramwell P.W.: Improved survival in endotoxemia with aspirin and indomethacin pretreatment. *Surg Forum* 27: 11-16, 1976.
40. Reines H.D., Cook J.A., Halushka P.V., Wise W.C.: Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock. *Lancet* 2: 174-176, 1982.
41. Peter W.P., Johnson M.W., Friedman P.A.: Prossor effect of naloxone in septic shock. *Lancet* 1: 529532, 1981.

-
42. DeMaria A., Craven D.E., Jeffernan J.J.: Naloxone versus placebo treatment of septic shock. *Lancet* 1: 1363-1366, 1985.
 43. Rock P., Silverman H., Plump D.: Efficacy and safety of naloxone in septic shock. *Crit. Care Med.* 13: 28-33, 1985.
 44. Holaday J. W., D'Amato R., Faden A.I.: Thyrotropin releasing hormone improves cardiovascular function in experimental endotoxic and hemorrhagic shock. *Science* 213: 216-218, 1981.
 45. Holaday J.W., Rubio B.A., Faden A.I.: Thyrotropin-releasing hormone improves blood pressure and survival in endotoxic shock. *Eur. J. Pharmacol.* 74: 101-105, 1981.
 46. Holaday J. W.: Neuropeptides in shock and traumatic injury: Sites and mechanisms of action. *Neuroendocrine Perspect* 3: 161-166, 1984.
 47. Wolff S.M.: Biological effects of bacterial endotoxin in man. *J. Infect. Dis.* 128: S259-262, 1973.
 48. Ziegler E.J., McCutchan J.A., Fiere J.: Treatment of gram-negative bacteremia: A septic shock and human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N. Engl. J. Med.* 307: 1225-1230, 1982.
-

SENTIDO COMUN EN EL USO DE DROGAS ANTIMICROBIANAS

Dra. María Josefina Núñez¹ y Dra. Libia Henao²

El éxito del tratamiento de un proceso infeccioso es el producto proporcional de la agudeza del clínico, del diagnóstico microbiológico y la administración apropiada de las drogas antimicrobianas.

Un análisis cuidadoso de estos tres factores, permite una óptima terapia, utilizando la droga específica, evitando el abuso y el mal uso de estas valiosas drogas.

Debemos considerar que en muchas situaciones el médico tendrá que instalar una terapia, con un diagnóstico **presuntivo**, en base a los hallazgos clínicos existentes y a otros factores que debemos considerar.

En procesos agudos y severos, un diagnóstico presuntivo junto con la instalación de terapia se imponen, antes de que se obtenga el diagnóstico etiológico.

La evaluación cuidadosa con una buena historia clínica y con un examen físico bien hecho deben ser la regla. Debe hacerse una buena revisión de los antecedentes epidemiológicos, de las estadísticas bacteriológicas que junto con una coloración de Gram y otras coloraciones permitan precisar un diagnóstico más o menos acertado de la situación. La clínica será substanciada por la ayuda de otros parámetros como cultivos bacteriológicos, Rx, estudios endoscópicos, tomográficos, etc., pero que son auxiliares y no siempre la situación permite

esperar estos resultados para la instauración de una terapia apropiada (1,2).

ALGUNAS PREGUNTAS DEBE EL CLINICO HACERSE CUANDO SOSPECHA UNA INFECCION:

¿EXISTE EN REALIDAD UNA INFECCION?

Aunque esta pregunta parezca trivial, la imposibilidad de realizar un diagnóstico diferencial entre una enfermedad infecciosa y otra que no lo es, pero que se presenta con manifestaciones clínicas semejantes siempre debe tenerse en mente. Muchas enfermedades pueden presentarse con síntomas muy parecidos por ejemplo: la fiebre aunque es un signo frecuente de infección no es patognomónico, puede ser la primera manifestación de un proceso neoplásico, como linfomas; de una enfermedad del tejido conectivo, de enfermedades inflamatorias del intestino, de embolismos pulmonares, de tromboflebitis, atelectasias, reacciones a cuerpos extraños, de estados de hipersensibilidad, etc. Una erupción puede acompañar un proceso infeccioso, bien bacteriano como viral, sin embargo, puede estar presente en otras entidades como afecciones alérgicas o autoinmunes. Igual ocurre con otros síntomas como: mialgias, artralgias o cefalea. (1,2,6,9).

¿SI LA INFECCION ESTA PRESENTE, ES ESTA TRATABLE CON DROGAS ANTIMICROBIANAS?

El hecho de estar presente un proceso infeccioso, no necesariamente implica que sea susceptible de ser tratado con drogas antimicrobianas, por ejemplo procesos virales producidos por el virus de

1. Profesora. Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto del H.U.C. Profesora Jefe de la Cátedra de Microbiología de la Escuela "Luis Razetti", Facultad de Medicina (U.C.V)
2. Especialista I, Adjunta del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto. H.U.C. Instructora Contratada de la Cátedra de Microbiología de la Escuela "Luis Razetti". Facultad de Medicina (U.C.V).

la mononucleosis, virus coxackie, adenovirus, virus del catarro común no pueden ser tratados con medicación de las disponibles hasta ahora; aún cuando, existen algunas drogas que se han utilizado para el tratamiento de ciertas virosis como la Adenosina Arabinosa, la cual es efectiva para el tratamiento de la Encefalitis herpética, y la 5-iodoxiuridina útil para el tratamiento de la queratitis herpética. Otros productos como el Interferon y algunos nucleótidos han sido utilizados para el tratamiento de infecciones virales, sin embargo a pesar de su demostrada utilidad, éstas drogas no son efectivas en todos los casos; y muchas drogas antivirales están todavía bajo experimentación. Por otra parte, muchas enfermedades por virus curan espontáneamente. (1,2,6,9). Entre las infecciones tratables se encuentran aquellas producidas por bacterias comunes, por Hongos, por Micoplasma, por Clamidas y por Rickettsias, siendo a veces difícil diferenciar una de estas afecciones de otras producidas por virus. En esta situación, la clínica, los antecedentes epidemiológicos, las coloraciones apropiadas y una comprensión adecuada del proceso infeccioso pueden ayudar a identificar la existencia o no, de una infección tratable con drogas antimicrobianas. En situaciones graves, cuando existe una amenaza de vida, con los datos disponibles, puede instaurarse una terapia antes de que los resultados definitivos de diagnóstico se obtengan (cultivos, pruebas serológicas, Rx).

Si por otra parte los antibióticos se usan en todo lo que se sospeche sea de origen infeccioso, en vez de obtener un resultado beneficioso se obtendrá más bien un efecto adverso a la terapia: toxicidad, alergia, superinfección, modificándose algunas veces el curso evolutivo de la enfermedad. (3,9).

¿SI LA INFECCION ES TRATABLE, CUAL ES EL PROBABLE AGENTE ETIOLOGICO?

Nuevamente se requiere recordar la revisión cuidadosa de la clínica, epidemiológica, estadística bacteriológicas, coloraciones y otros parámetros.

Presentamos algunos ejemplos: Paciente que no ha sufrido varicela y entra en contacto con paciente que la padece y le aparece una erupción maculopápulo-vesicular; varicela es la consideración diagnóstica primaria. Pero si por el contrario ha padecido varicela y recibe drogas inmunosupresoras, el diagnóstico podría ser el de un Herpes zoster.

En relación con las estadísticas bacteriológicas se pueden plantear las causas más frecuentes de faringitis o sinusitis. Faringitis exudativa tiene como primera causa los virus, mientras que faringitis

supurativas tiene como causa principal el estreptococo piógeno, haciendo el diagnóstico diferencial con la mononucleosis, la difteria, H. influenza o N. gonorrea. Entre las causas más frecuentes de sinusitis aguda, están el Neumococo, el H. influenza, el Estreptococo y algunas bacterias anaeróbicas. (1).

En el diagnóstico diferencial de las meningitis de origen viral, de la meningitis tuberculosa y de las bacterianas parcialmente tratadas, es importante mencionar que los caracteres clínicos ayudan poco y a veces son la fórmula leucocitaria del LCR, la glucorraquia, y su evolución lo que nos permite orientarnos hacia una u otra entidad.

En el caso de endocarditis, no sólo es importante el tiempo de evolución, sino también la localización si es izquierda o derecha. La aparición de soplo cardíaco, de fiebre y de episodios de neumonías en diferentes sitios del pulmón sugieren la posibilidad de una endocarditis del lado derecho, aún cuando los hemocultivos sean negativos (33% de los casos). Es básico además precisar el uso de drogas endovenosas que pueda propiciar la presencia de patógenos poco usuales en el endocardio.

La coloración de Gram y otras coloraciones como la de Zielh Nielsen y la tinta china demostrando la morfología y caracteres tintoriales de los microorganismos predominantes o de los elementos de la sangre de utilidad en el diagnóstico tentativo de ciertas entidades.

La celularidad orienta entre un proceso viral de uno bacteriano, observándose predominio de mononucleares en el primero y polinucleares en el segundo, esto se observa en el exudado faringeo, el LCR, heces, etc. La presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en el esputo es de valor en el diagnóstico de TBC y un LCR mostrando elementos capsulados nos orienta hacia criptococo.

El examen de esputo con coloración de Gram de pacientes con neumonía revelando abundantes polimorfonucleares y predominio de un microorganismo favorece el diagnóstico de neumonía bacteriana. La presencia de polinucleares con ausencia de bacterias orienta hacia micoplasmas y la observación de mononucleares o presencia de pocos elementos blancos aunque haya bacterias presentes orienta hacia una etiología viral.

¿CUAL ES LA TERAPIA OPTIMA?

Considerar la interacción de dos factores: (4,8)

A) Mecanismos de defensa:

Barreras mecánicas:

- Piel
- Mucosas

Equilibrio biológico:

- Flora normal.

Repuesta inflamatoria:

- Sistema fagocítico mononuclear
- Inmunidad Humoral
- Hipersensibilidad retardada
- Complemento

B) Adecuada terapia antimicrobiana. Mecanismo de acción: (2,3,10)

- Antibióticos que modifican la función y estructura de la pared celular: Penicilinas, Cefalosporinas, Vancomicina, bacitracina, Cicloserina.
- Antibióticos que modifican la estructura y la función de la membrana celular: Anfotericina B, Nistatina, Polimixinas.
- Los que modifican la síntesis de proteína: Tetraciclinas, Macrólidos, Cloranfenicol, Aminoglicósidos.
- Los que interfieren con los ácidos nucleicos: Griseofulvina, Rifampicina, Novobiocina.
- Los que comprometen el metabolismo intermediario: Sulfas.

Todas las consideraciones de una terapia antimicrobiana adecuada, debe comprender lo anteriormente expuesto además de:

- 1) Seleccionar los antibióticos de actividad más específica contra el organismo problema.
- 2) Elegir el que tenga menos efectos tóxicos.
- 3) Tener en cuenta otros estados patológicos y fisiológicos: acidez gástrica, embarazo, edad, función renal y hepática, anormalidades genéticas, enfermedades como diabetes, cirrosis, etc. (4).
- 4) Adecuado uso de combinaciones.
- 5) Distribución y excreción de la droga. Niveles sanguíneos.
- 6) Dosis. Ruta. Duración de la terapia.
- 7) Bajo costo.

El análisis final de la elección de un antimicrobiano depende básicamente de los datos concernientes al paciente y al microorganismo implicado

y por otro lado, a un amplio conocimiento de las drogas disponibles (10). No deben usarse los Antibióticos al azar, ni deben usarse en la prevención de enfermedades no prevenibles con antibióticos; no debe indicarse cuando no hay seguridad de un proceso infeccioso, el abuso y el mal uso de un antibiótico en vez de lograr el objetivo de la droga que es la curación, podrían más bien ocasionar otra enfermedad como la SUPERINFECCION, además de modificar innecesariamente la flora del paciente y la del ambiente. (1,4,7,8).

PUNTOS DE INTERES PRACTICO:

I. En relación a pruebas in vitro:

- 1) El antibiograma es útil para determinar la sensibilidad del Enterococo.
- 2) Un reporte de Bacteria moderadamente sensible (MS) debe interpretarse en la práctica como microorganismo resistente al antimicrobiano en estudio.
- 3) La resistencia a la Oxacilina debe indicarnos resistencia a las cefalosporinas y otros Beta-lactámicos.

II. En relación a dosis de antimicrobianos:

- 1) Hasta tanto no se tenga acceso en forma rutinaria a concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) y a niveles séricos de antimicrobianos, procesos infecciosos severos tales como endocarditis, sepsis, deben ser tratados con antimicrobianos Bactericidas, a dosis altas e intervalos cortos que nos garanticen niveles séricos mantenidos por encima de la CIM.

III. En relación a la selección de la droga:

- 1) La penicilina sigue siendo bactericida y la droga de primera elección para estreptococo (Grupo A, B, C, D, G, F, etc.) incluido neumococo. La excepción la constituye el enterococo (urro de los estreptococo del Grupo D), el cual necesita la utilización de dos drogas Penicilina o Ampicilina más Gentamicina. (La resistencia a Estreptomina ha incrementado en la última década y otros aminoglicósidos no han demostrado sinergismo con Penicilina de forma consistente).
- 2) El Cloramfenicol debe preferirse sobre Ampicilina en las infecciones severas por Hemophilus Influenza hasta tanto no se tengan los resultados de susceptibilidad a Beta-lactámicos.

- 3) La Ampicilina sigue siendo útil para infecciones moderadas de vías urinarias (ya que alcanza altos niveles en orina), en otitis media por *Hemofilus influenza* y en gastroenteritis por *Shigella* (en los pocos casos que amerite tratamiento). Pero no debe usarse como droga de elección en infecciones de punto de partida abdominal por la alta resistencia de las Enterobacterias a esta penicilina.
- 4) Entre las cefalosporinas de 2da generación sólo cefoxitin ha demostrado efectividad contra bacterias anaeróbicas en forma regular a nivel clínico. Pero debe recordarse que éstas cefalosporinas son estables a cefalosporinasas y muy buenos inductores cromosómicos de éstas enzimas, por lo que deben tenerse como drogas de reserva para evitar en lo posible la selección de cepas resistentes. Las cefalosporinas de 3ra. generación deben ser consideradas antibióticos de **Reserva** para infecciones severas por bacterias Gram Negativas, combinadas en general con un aminoglicósido excepto en casos de ancianos o pacientes con insuficiencia renal donde deberán analizarse otros factores.
- 5) El metronidazol y otros Imidazoles son excelentes drogas contra microorganismos anaeróbicos estrictos especialmente Bacteroides, pero no tienen acción contra bacterias Gram (+) y Gram (-) anaeróbicas y anaeróbicas facultativas.
- 6) Los aminoglicósidos difieren en su actividad contra bacterias Gram Negativas resistentes (enterobacterias y no fermentadores). Pero en general pueden igualarse en sus efectos tóxicos y en la ineficacia contra bacterias Anaeróbicas.

- 7) La combinación de antibióticos debe restringirse a casos de Sepsis de origen desconocido, endocarditis por enterococo e infecciones polimicrobianas (Ej: infecciones de punto de partida intestinal).
- 8) Trimetoprin - Sulfa es la única combinación del mercado farmacéutico con indicaciones antibacterianas aceptadas y precisas Tratamiento de infecciones urinarias y de salmonellosis en pacientes alérgicos a Betalactámicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Weinstein L. Common sense in the diagnosis and antibiotic therapy of etiologically undefined infections. *Pediatr. North. Am.* 15: 141-156, 1968.
2. Rubbo S. Common sense in Chemotherapy. *The Med. J. Aust.* 1: 431-439, 1969.
3. Grafton J. Some principles in the Chemotherapy of Bacterial Infections. *British Med. Journal.* 2: 137-141-209-212. 1969.
4. Weinstein L. Dalton A.C. Host determinations of response to antimicrobial agents. *N. Engl. J. Med.* 279: 467-531-580-588. 1968.
5. Kunin C. M. Tupasi T. Craig W. A. Use of Antibiotic: a brief exposition of the problem and some tentative solutions *Ann Intern Med.* 79: 55-560. 1973.
6. Klainer A. An analytical approach to antimicrobial therapy. A monography. CIBA Pharmaceutical Co. 1979.
7. The choice of antimicrobial drugs. *The Med. Letter.* Vol. 24 No. 604: 21-28. March 5, 1982.
8. Hermans. P. General principles of antimicrobial Therapy. *Mayo Clin. Proc.* 52: 603-610. 1977.
9. Núñez. M. Edelstein. M. Principios y reglas en la selección de los antibióticos. *Boletín H.U.C.* Vol. 15, No. 18, Jul. 1982.
10. Gilman, A. Goodman, L. The Pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. 1985.

LIPIDOS MARINOS Y ATHEROESCLEROSIS

Dr. Miguel Ron Pedrique*

La Aterosclerosis Coronaria (AEC) y su consecuencia principal, el infarto del miocardio, son los silenciosos asesinos número uno del mundo civilizado occidental (1). Solamente en Estados Unidos, ellos son responsables por la muerte de unos 750.000 ciudadanos (2) cada año, y esta cifra de mortalidad duplica a la de todos los cánceres juntos. El 20% de los hombres por debajo de los sesenta años de edad, presentan síntomas de esclerosis coronaria y la cuarta parte de los infartados mueren repentinamente o durante las tres primeras horas, sin que puedan recibir la asistencia médica adecuada, la mayoría de ellos. Los avances logrados con los departamentos de terapia intensiva de las clínicas y hospitales no han podido ser aprovechados para disminuir estos rápidos fallecimientos, en consecuencia, si queremos disminuir efectivamente la mortalidad por AEC y prolongar el promedio de vida, especialmente para el hombre, es necesario pensar en términos de prevención, más que en los de curación de la enfermedad.

La lesión aterosclerótica se caracteriza por una acumulación de lípidos intra y extra celulares en la túnica íntima de las coronarias, la que se acompaña de una proliferación celular y fibrosa que motiva la disminución de calibre del vaso y su obstrucción final por trombosis. Como estas alteraciones comienzan desde la infancia y son ya muy pronunciadas en el adulto, es necesario tomar medidas de por vida para lograr prevenirlas. El depósito de lípidos es el fenómeno inicial y está comprobado que el colesterol que en él se encuentra proviene de las lipoproteínas plasmáticas altera-

das por las dietas ricas en grasa y colesterol (3 y 4). Los conocimientos derivados del estudio de la biología celular y sus mecanismos fisiopatológicos nos permiten afirmar que la aterosclerosis resulta cuando la entrada del colesterol que le brindan las lipoproteínas a las células de la pared arterial, excede a su salida de estos tejidos (4). Durante años se discutió la relación de la dieta con la aterosclerosis y los muchos adelantos realizados por la investigación en este campo, permitieron establecer definitivamente esta relación a través de los cambios provocados por la dieta en las lipoproteínas plasmáticas que como sabemos, son macromoléculas integradas por varias clases de lípidos y unos componentes proteínicos específicos llamados apoproteínas, que son las que, en último término, regulan el metabolismo y rigen el papel que juegan estas lipoproteínas en los trastornos lipídicos. Hoy está científicamente demostrado que existe una relación lineal entre la cantidad de colesterol y grasas saturadas de la dieta, la elevación de las lipoproteínas de baja densidad del suero, la AEC y la mortalidad por infarto. En la obstrucción final y casi siempre repentina de las coronarias interviene la coagulación sanguínea provocada por la estrechez y la lesión aterosclerótica de la pared vascular. Sabemos que cuando se lesiona un vaso se ponen en juego un conjunto muy complejo de mecanismos vasculares, plaquetarios, plasmáticos y leucocitarios, que conducen a la reparación del daño vascular. Este proceso ha sido revisado recientemente por el Dr. Virgilio Bosch (5). La posibilidad de que la trombosis estuviese relacionada con la dieta a través de las alteraciones de la túnica endarterial, ha sido contemplada desde hace muchos años. En efecto, el funcionamiento de las

* Profesor Titular, Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica (Escuela de Medicina José María Vargas).

plaquetas está íntimamente relacionado con el inicio de los fenómenos que conducen a la trombosis. Basta que se produzca la menor alteración del endotelio, para que entre en acción la capacidad de adhesión de las plaquetas, produciéndose un tapizado plaquetario sobre la zona lesionada. Esta adherencia de las plaquetas al endotelio activa a muchas de ellas, liberando, con sus gránulos, a las numerosas sustancias que ellos contienen, entre las que se encuentran el tromboxano A₂, el ADP, el factor plaquetario 3, la betatrombomodulina, la heparina y otros. El efecto de liberar este complejo de sustancias activas es el de reclutar más plaquetas y desencadenar el mecanismo en cascada de la coagulación, que completa la formación del trombo al añadirle los glóbulos rojos y blancos, y la malla de fibrina. Un papel muy importante en estas fases iniciales de las trombosis lo desempeñan los llamados eicosanoides que son derivados de los ácidos grasos poliinsaturados, de cadena larga, con veinte átomos de carbono y con tres, cuatro o cinco dobles enlaces. Los trabajos de Vane y sus colaboradores nos han permitido comprender que el ácido araquidónico (un ácido 20: 4n6, designado así por tener 20 carbonos, y 4 insaturaciones, la primera de las cuales está en sexto enlace a partir del grupo metilo) puede ser modificado por sistemas enzimáticos plaquetarios y endoteliales, en los que, a través de fenómenos de peroxidación y endoperoxidación, efectuados por oxigenasas se obtienen, de parte de las plaquetas el tromboxano A₂, una sustancia altamente agregante y de parte del endotelio, la prostaciclina I₂, otro factor intensamente antiagregante de las plaquetas. Esta interacción endoteli-plaquetas, con producción de moléculas eicosanoides contrapuestas en su función, permitió conocer las bases moleculares de las tendencias hemorrágicas y hemostáticas que se ponen en juego en las lesiones del endotelio vascular. Debemos señalar que el muy interesante ácido araquidónico (AA) se encuentra formando parte de los fofolípidos de la membrana plaquetaria, de donde es liberado por un mecanismo complejo para servir de sustrato al proceso descrito. El organismo lo ingiere o lo sintetiza partiendo del ácido linoleico que obtiene por la ingestión de unos 10 gr diarios. Lo más importante es tener presente que a partir de este ácido se forman numerosas sustancias llamadas eicosanoides, además de las familias de ácidos grados N₃, N₆ y N₉, que son independientes, conservando siempre su estructura, de manera que ningún metabolito de una de ellas puede dar origen a uno de las otras, porque todo nuevo enlace de la serie siempre se hace hacia el grupo carboxilo. En relación con estas

explicaciones que, como dije, fueron revisadas recientemente por Bosch, ha sido de mucha importancia la observación de Dyerberg y Bang (6 y 7), referente a la dieta de los esquimales, cuando demostraron que por el alto consumo de pescados marinos de esta población, una parte importante del 20: 4n6 de las plaquetas estaba reemplazado por el 20: 5n3 (ácido eicosapentanoico), dando lugar a la síntesis del tromboxano A₃, desprovisto del efecto agregante del A₂, en tanto que la prostaciclina I₃, producida paralelamente, mantiene su función antiagregante, lo que permitió explicar por qué en estos sujetos se observaba un tiempo de sangramiento largo y una incidencia muy baja de trombosis coronaria. Esta noción fue el motivo para que hoy dispongamos de preparados comerciales. Cada cápsula contiene ácido eicosapentanoico y ácido docosaexanoico, disueltos en el aceite marino, del cual se han eliminado las vitaminas A y D contenidas en estos lípidos, para evitar la hipervitaminosis que produce la ingestión excesiva del aceite natural, y para evitar la oxidación, se le añade vitamina E y se aísla en forma de cápsula. Este producto experimentalmente ha demostrado tener una acción antitrombótica y antiaterogénica.

Recientes investigaciones (9,10 y 11) han ido acumulando evidencias de que el desarrollo de la aterosclerosis puede ser modificado por medidas dietéticas e higiénicas. Particular atención ha sido dedicada a los aparentes beneficios del consumo de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie n3 en la reducción de la incidencia de la enfermedad. P. Harold y J. Kinsella (12), en un ensayo en humanos y animales sometidos a la ingestión de lípidos marinos naturales, llegan a la conclusión de que tanto en los hombres como en los animales se obtuvieron similares respuestas en los parámetros bioquímicos escogidos en la observación (lipoproteínas, colesterol y triglicéridos), siendo lo más notorio el descenso de los niveles de estos últimos. Los cambios observados en el experimento fueron generalmente consistentes y acordes con una reducción en el desarrollo de la enfermedad. Las limitaciones propias de la complejidad del experimento, dicen los autores, requieren nuevas investigaciones para obtener conclusiones seguras. Von Schack y Weber (13), en un estudio reciente, reportan como resultado de una dieta normal suplementada con 10 a 40 cc de aceite de bacalao, consumida por un grupo de hombres durante seis meses, un descenso marcado de los triglicéridos y el colesterol, un aumento del ácido eicosapentanoico (EPA) y docosaexanoico (DHA) en las plaquetas y eritrocitos y una reducción del

50% en la producción del tromboxano A₂, con aumento de la prostaciclina y disminución de la agregabilidad de las plaquetas. Los estudios comparativos hechos entre poblaciones vecinas de la misma raza y costumbres, pero diferentes en el consumo de pescado, han llegado a las mismas conclusiones, demostrando una relación inversa entre el consumo de pescados marinos y la baja incidencia de la enfermedad coronaria. En Japón, donde la mortalidad por esta enfermedad es baja (14), se encontró que en Okinawa, que muestra la más baja incidencia, el consumo de pescado por habitante es el doble que el de las islas principales (15). En otro estudio reciente, hecho por Hiray y colaboradores (16) en China, Japón, comparando la mortalidad por AEC entre un pueblo de pescadores y uno cercano a la agricultura con una marcada diferencia en el consumo de pescado, se encontró también la misma diferencia en los resultados, favorable a los pescadores. La investigación llevada a cabo por Kromhout y colaboradores (17), estudiando la mortalidad coronaria entre los consumidores y no consumidores de pescado en la población alemana de Zutphen, con un seguimiento estadístico de 20 años, llegan a la conclusión de que la mortalidad fue un 50% más baja entre los consumidores de pescado y del mayor interés es su observación de que aún el pequeño consumo de dos peces por semana tiene un valor preventivo en la AEC. Estos resultados están de acuerdo con los cambios bioquímicos observados en los sujetos sometidos a dietas diferentes en sus ingredientes lipídicos y a su contenido en ácidos grasos poliinsaturados de la serie n3. En la investigación realizada por Hillipson y sus numerosos colaboradores (18), basados en la reducción de las cifras normales de triglicéridos con las dietas ricas en EPA, sometieron a una dieta similar a 20 pacientes con hipertrigliceridemia (10 del tipo IIB y 10 del tipo V), con dos grupos controles, uno con dieta pobre en grasa y el otro solamente con aceites vegetales. Cada dieta fue seguida durante 4 semanas. Las conclusiones, copiadas textualmente, fueron las siguientes: en el grupo 2 b la Dieta de lípidos marinos produjo un descenso de las cifras de colesterol y triglicéridos (27 y 64% respectivamente), en comparación con los grupos controles. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) fueron también reducidas notablemente. La dieta de aceites vegetales tuvo sólo un pequeño descenso. En los pacientes del tipo V, la dieta marina obtuvo un notable descenso de las cifras de colesterol y triglicéridos (45 y 79% respectivamente) y los niveles de la VLDL fueron dramáticamente disminuidos.

En los sometidos a la dieta de aceite vegetal, en cambio, se observó una pronunciada elevación de las cifras de triglicéridos. En conclusión, dicen los autores, los aceites marinos son un complemento dietético muy útil en el tratamiento de los pacientes con hipertrigliceridemias. Para no abundar más en citas de trabajos científicos, demostrativos de los benéficos efectos de los ácidos poliinsaturados n3 los lípidos sanguíneos y la prevención de la enfermedad coronaria, remitimos al lector a la bibliografía adjunta, que es sólo una pequeña parte de los numerosos estudios relacionados con esta materia.

Para terminar, debemos mencionar que recientemente se viene acumulando suficiente evidencia de que los ácidos n3 pueden también disminuir el riesgo del proceso aterosclerótico por su acción sobre los monocitos y neutrófilos. En los estadios iniciales de la lesión, los monocitos se adhieren al endoterio vascular y migran hacia la íntima, donde se transforman en macrófagos y se cargan de lípidos cedidos por las lipoproteínas circulantes y posiblemente son ellos los que liberan los factores estimulantes de la proliferación celular de la musculatura lisa. Se ha demostrado que el leukotrieno B₄, derivado del ácido arquidónico (AA), por acción de una lipoxigenasa estimula la adherencia de los neutrófilos y probablemente de los monocitos sobre el endotelio vascular. La sustitución del ácido arquidónico por el EPA y el DHA, que sirve también de sustrato para la oxigenasa, promueve la formación del leukotrieno B₅ que a diferencia del B₄ no estimula la adherencia de los neutrófilos y monocitos, reduciendo de esta manera el desarrollo de la lesión aterosclerótica.

La investigación de esta posibilidad fue el objeto del trabajo realizado por Tak H. Lee (35) y su equipo, al estudiar los efectos de una dieta con EPA y DHA sobre el contenido de los monocitos y neutrófilos en ácido araquidónico EPA y DHA y sobre la producción del leukotrieno B₄ y la repercusión de estos cambios en la actividad adherencial de estos leucocitos. Como ya sabemos, el ácido araquidónico es metabolizado por la acción de la ciclooxigenasa en prostaglandinas y tromboxanos, y paralelamente, por la acción de la 5-lipooxigenasa en leukotrienos B₄. El EPA y el DHA, en actuación competitiva con el araquidónico, inhiben su utilización como sustratos por las oxigenasas cambiando, como ya dijimos, la producción de tromboxano A₂ por la de A₃, que tiene poco efecto en la aglutinación de las plaquetas y por la vía de la 5-lipoxigenasa cambia la producción de leukotrieno B₄ por la del estructuralmente homólogo, leukotrieno

B5, con un poder muy inferior en su estimulación quimiotáctica y la actividad adherencial de los neutrófilos. En comparación con el EPA, el DHA, resultó un sustrato muy inferior en la producción de los efectos mencionados. Como se suponía, después de 6 semanas de aplicación de la dieta se comprobó que ella aumenta el contenido en EPA de monocitos y neutrófilos en más de 7 veces, sin cambiar el del araquidónico y DHA. Cuando estos leucocitos fueron estimulados, la producción de los derivados araquidónicos marcados, disminuyó en un 39% para la vía de la cicloxigenasa y en un 58% para la producción del leukotrieno B4. La respuesta quimiotáctica y actividad adherencial de estas células fue inhibida dramáticamente. La conclusión de esta investigación fue que la dieta, suplementada con el EPA y el DHA demostró un marcado efecto antiinflamatorio sobre los neutrógenos y monocitos, inhibiendo la producción del leukotrieno B4. En resumen, los efectos obtenidos por la administración del EPA en la disminución de la aglutinación de las plaquetas, de la actividad inflamatoria de los leucocitos y de los niveles de lípidos sanguíneos, autorizan científicamente su indicación en la terapia preventiva de la AEC, la que unida a las medidas higiénicas y correctoras de los otros factores de riesgo, contribuirán seguramente a disminuir estadísticamente la mortalidad por estos silenciosos asesinos del mundo civilizado.

BIBLIOGRAFIA

- Cooper, R., Stamler, J., Dyer, A., et al.: The Decline in Mortality from Coronary Heart Disease; U.S.A., 1968-1975. *J. Chron. Dis.*, 31: 709-720, 1978.
- Rifkind, Goor and Levy: Current Status of the Role of Dietary Treatment in the Prevention and Management of Coronary Heart Disease; *The Medical Clinics of N.A.* Sept. 1979. V. 63. Nr. 5.
- Mahley, R.: Atherogenic Hyperlipoproteinemia; U.S.A. *Medical Clinics of N.A.* March 1982. V. 66 No. 2.
- Camejo, C. y Colegas: Eventos Tisulares y Moleculares Asociados con la Aterosclerosis; *Revista de Medicina Interna*. 1986. VI-Nr. 1.
- Relaciones entre los Ácidos Grasos y de la dieta y la Trombosis. Publicaciones del Laboratorio de Lipidología de la U.C.V.
- Dyerberg, J.: Platelet-Vessel Wall Interaction: Influence of Diet. *Philos Trans R Soc Lond* 1981; B294: 373-87.
- Dyerberg J., Bang HO. A Hypothesis on the Development of Acute Myocardial Infarction in Greenlanders. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42: 7-13.
- Croft KD, Beilin LJ, Vandongen R, Mathews SE. Dietary Modification of Fatty Acids and Prostaglandin Synthesis in the Rat. *Biochim Biophys Acta* 1984; 795: 196-207.
- Scherag R., Kramer HJ, Dusing R. Dietary Administration of Eicosapentaenoic and Linoleic Acid Increases arterial blood pressure and suppresses vascular prostacyclin synthesis in the rat. *Prostaglandins* 1982-23: 369-82.
- Ten Hoor F, De Dechere EAM, Haddeman E, Hornstra G, Quadt JFA. Dietary manipulation of prostaglandin and thromboxane synthesis in heart, aorta and blood platelets of the rat. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res* 1980; 8: 1771-81.
- Hornstra G, Chris-Haxelhof E, Haddeman E, Ten Hoor F, Nugteren DH. Fish Oil Feeding Lowers Thromboxane and Prostacyclin Production by Rat Platelet and aorta and does not result in the formation of prostaglandin I₃. *Prostaglandins* 1981; 21: 727 - 38.
- Herol P. and Kinsella J. Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Medicine*. April 1986. Nr. 43.
- Von Scharcky C., Fischer S., Weber P. Long Term Effects of Dietary Marine w-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function and eicosanoid formation on humans. *J. Clin Invest* 1985; 76: 1626 - 31.
- Keys A. Seven Countries: a Multivariate Analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1980.
- Kagawa Y., Nishizawa M., Suzuki M. et al.: Eicosapolyenoic acid of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J. Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1982; 28: 441-53.
- Hirai A. Hamazaki T., Terano T. et al. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* 1980; 2: 1132 - 3.
- The inverse relation between fish consumption and 20 years mortality from AHD. *The New England Journal of Medicine*. V. 312 Nr. 19.
- Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N. Engl J Med* 1985; 312 (19): 1210 - 9.
- Harris WS, Connor WE. The effects of salmon oil upon plasma lipids, lipoproteins and triglyceride clearance. *Trans Assoc Am Physicians* 1980; 93: 148 - 55.
- Harris WS, Connor WE, McMurry MP. The Comparative reductions of the plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats: salmon oil versus vegetable oils. *Metabolism* 1983; 32: 179 - 84.
- Thorngren M, Gustafson A. Effects of 11-week increase in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids and platelet aggregation. *Lancet* 1981, ii: 1190 - 3.
- Fehily AM, Burr ML, Phillips KM, Deadman NM. The effect of fatty fish on plasma lipid and lipoprotein concentration. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 349 - 51.
- Sanders TAB, Vickers M, Haines AP. Effect on blood lipids and haemostasis of a supplement of cod liver oil, rich in eicosapentaenoic and decosahexaenoic acids, in healthy young men. *Clin Sci* 1981; 61: 3167 - 24.

-
24. Brox JH, Lillie JE, Osterud B, Holme S, Nordoy A. Effects of cod liver oil on platelets and coagulation in familial hypercholesterolemia (Type IIa). *Acta Med. Scand* 1984; 19: 617 - 24.
 25. Van Gent CM, Luten JB, Brongeeest-Schoute HO, Ruiter A. Effect, on serum lipid levels of n-3 fatty acids, of ingesting fish oil concentrate. *Lancet* 1979; ii: 1249 - 50.
 26. Hamazaki T, Makasawa R, Tateno S, et al. Effect of fish oil rich in eicosapentaenoic acid on serum lipids in hyperlipidemic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984; 26: 81 - 9.
 27. Nestel PH, Connor WE, Reardon MF, Connor S, Wong S, Boston R. Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J Clin Invest* 1984; 74: 82 - 9.
 28. Sanders TAB, Mistry M. Controlled trials of fish oil supplements on plasma lipid concentrations. *Br J Clin Pract* 1984; 38: 78 - 81.
 29. Mortensen JZ, Schmidt EB, Nielsen AH, Dyerberg J. The effect of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on hemostasis, blood lipids and blood pressure. *Thromb Haemost* 1983; 50: 534 - 46.
 30. Saynor R, Verel D. Effect of marine oil high in eicosapentaenoic acid on blood lipids and coagulation. *IRCS Med Sci* 1980; 8: 378 - 9.
 31. Hay CRM, Durber AP, Saynor R. Effect of fish oil on platelet kinetics in patients with ischaemic heart disease. *Lancet* 1982; 8: 378 - 9.
 32. Saynor R, Verel D, Gilliot T. The long-term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding times, platelets and angina. *Atherosclerosis* 1984; 50: 3 - 10.
 33. Driss F, Vericel E, Legarde M, Dechavanne M, Darcet P. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis after intake of small amount of eicosapentaenoic acid. *Thromb Res* 1984; 36: 369 - 96.
 34. Glomset JA. Fish fatty acids, and human health. *N. Engl J. Med* 1985; 312 (19): 1263 - 4.
 35. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, et al. Effect of dietary eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1.
-

EL MEDICO INTERNISTA Y LA ATENCION AL ANCIANO

Dra. Eva Essensfeld de Sekler*

En la medida que han evolucionado los métodos diagnósticos y terapéuticos, se ha prolongado el promedio de vida y la composición de las poblaciones en el mundo ha cambiado, con un número cada vez mayor de personas cuya edad supera los 65 años, y un grupo bastante numeroso de personas mayores de 85 años.

Según estadísticas proporcionadas por el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, en 1984 habían en Venezuela 566.241 personas mayores de 65 años (o sea, 3,4% de la población total) (1).

En los EE.UU. este porcentaje es de 11%, lo que constituye 25 millones de personas (2).

Estas cifras nos deben llamar a la reflexión y a la preocupación, pues es evidente que esta situación tiene y tendrá, cada vez más, un profundo impacto en la atención médica. En este grupo etario inciden muchas de las enfermedades crónicas, posiblemente coincidiendo varias de ellas en un mismo paciente anciano, debilitado y frecuentemente sin recursos. Se ha estimado que el 33% del tiempo de los médicos, 25% de los medicamentos administrados y 40% de los ingresos a hospitales de agudos se adjudican a este grupo etario. (3).

El Médico Internista ejerce "una especialidad compleja, que excluye las prácticas pediátricas, quirúrgica y obstétrica, pues se encuentra orientada hacia el estudio del hombre sano o enfermo, que cubre desde la adolescencia hasta la senectud, y lo considera en sus aspectos biológico, psíquico,

espiritual, social y ecológico; mediante la realización de labores de prevención, asistencia, rehabilitación, investigación, docencia y administración" (4).

Si analizamos la definición mencionada, el Internista Generalista característicamente posee la capacidad de resolver los problemas médicos crónicos que presentan los ancianos no hospitalizados, atendiéndolos a nivel del ambulatorio, con la cual ejerce cuidados primarios, pero además es capaz de resolver los complejos problemas agudos a nivel de cuidados secundarios y terciarios, ya que posee la capacidad de establecer una larga y adecuada relación médico-paciente-familiar, y conoce, por su formación, la acción e interacción de múltiples drogas que deben ser administradas cuidadosamente en el anciano.

La atención a largo plazo, así como la adecuada relación médico-paciente-familia, capacitan al internista para construir equipos que compendén profesionales de diferentes disciplinas (enfermeras, trabajadores sociales, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, etc.), así como otros especialistas, cuando la incapacidad del paciente ya no le permite, ni a él ni a su familia, manejar adecuadamente la situación planteada (5).

A medida que el número de personas ancianas aumente, la necesidad para una atención médica coordinada e integral, como la que es capaz de proporcionar el Internista Generalista, aumentará proporcionalmente, pues habrá mayor requerimiento de médicos sensibles a los especiales problemas del anciano, con capacidad de reliazar funciones diagnósticas y que posee la destreza gerencial así

* Médico Internista - Vicepresidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.- Adjunto Servicio Medicina II - Hospital General del Oeste. Profesora de Clínica Médica - Escuela Luis Razetti - Facultad de Medicina - UCV.

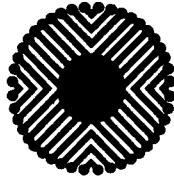
como el conocimiento clínico para movilizar el cuidado de la salud y los recursos sociales.

Considero que en el futuro inmediato deberán hacerse cambios en los programas de los Cursos de Postgrado de Medicina Interna con el fin de aumentar aún más la capacidad de los internistas Generalistas en esta área.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ferrer, M. La atención del anciano en Venezuela. Trabajo para optar al Título de Especialista en Medicina Interna otorgado por la UVC, 1984.
2. Long-Term Care of the Elderly. Position Paper ACP. Ann Intern Med 1984; 100: 760-63.
3. Rowe JW, Grossman E, Bond E. Academic geriatrics for the year 2000. N. Engl J Med 1987; 136: 1425-28.
4. Essenfeld-Sekler E, Sucre Mendoza L, López JE, López A. Medicina Interna y Medicina General. Ponencia presentada en el 1er. Congreso Venezolano de Medicina Interna, Caracas 1974.
5. Alternatives to Nursing Home Care. Senior Medical Review. Vol 1, June 1986.

REUNION ANATOMOCLINICA



HISTORIA CLINICA

Paciente: A.H.

Edad: 40 años. Natural de Naiguatá y procedente de Caracas (Caricuao).

Ocupación: Contador.

Motivo de consulta: Astenia, pérdida de peso.

Enfermedad actual: Refiere el inicio de su enfermedad actual en forma imprecisa en Agosto de 1985 cuando comienza a presentar acidéz, que mejoraba con la ingestión de alimentos, náuseas y eructos a predominio matutino y que mejoraba en el transcurso del día. Concomitentemente astenia e insomnio. Los síntomas progresan en forma paulatina por lo que decide consultar en Noviembre de 1985 a gastroenterólogo, quien practica esofagogastroscoopia interpretada como gastritis, según informa el paciente, y se le indicó antiácido y medicamento que no precisa. Empeora la sintomatología y se asocian vómitos matutinos de aspecto bilioso procedidos de náuseas y pérdida de peso de aproximadamente 5 Kg. Decide consultar otro médico, quien le indica Librax y Cholibin. Desde febrero de 1986 comienza a notar aumento de volumen y de consistencia en ganglios de regiones cervicales, inguinales y axilares en forma progresiva sin síntomas locales o sistémicos. Desde Marzo de 1986, comienza a presentar orinas espumosas, poliuria y nicturia e incremento de la astenia y náuseas. Una semana antes de su ingreso, luego de un tratamiento dental, presentó dolor intenso mandibular por lo que se le prescribió Dipirona que consumió en forma repetida. Finalmente el incremento de la sintomatología le impide acudir a su trabajo, consulta este centro y se decide el día 09 de Mayo de 1986 su hospitalización.

ANTECEDENTES PERSONALES:

- Síndrome disenterico en la infancia.
- Parotiditis a los 9 años.
- Sarampión, varicela en la infancia.
- Hernioplastia inguinal izquierda.
- Hipertensión arterial, diagnóstico en 1981, al consultar por epistaxis. Se le practicaron los siguientes estudios: Urea $44\text{mg}^\circ/\circ$, Creatinina $0.78\text{ mg}^\circ/\circ$, Colesterol $221.5^\circ/\circ$, Glicemia $89.1\text{ mg}^\circ/\circ$, Hb $14.7^\circ/\circ$, Orina DLN, Urografía de eliminación: DLN.
- Hepatitis viral en Noviembre de 1984 tratada con dieta, suplementos vitamínicos y reposo en cama durante 2 meses.
Antígeno de superficie negativo, anti Core negativo el 26-11-84.
SGOT: $377\text{ mgs}^\circ/\circ$, SGPT: $689\text{ mgr}^\circ/\circ$, (maximas). Creatinina: $1.26\text{ mgr}^\circ/\circ$.

ANTECEDENTES FAMILIARES:

- Padre vivo y sano.
- Madre viva, hipertensa, aterosclerosis.
- 2 hermanos hipertensos, 1 con asma bronquial.

HABITOS:

- Niega tabaco, alcohol o drogas.
- Medicamentos: Nadolol y Furosemida para hipertensión. Dipirona para el dolor.

EXAMEN FUNCIONAL:

- Pérdida de peso durante su E.A. Habitual 52 Kg., actual 44 Kg.
- Astenia, cansancio, inapetencia con E.A.

- Máculas hipocromicas en piel de la espalda, asintomáticas.
- Caída del cabello, cefalea y mareo ocasional.
- Usa lentes correctivos.
- Caries dental en tratamiento.
- Hábito intestinal, una evacuación diaria normal
- Náuseas y vómitos matutinos con E.A., eructos frecuentes.
- Nicturia y poliuria; orinas espumosas.
- Insomnio.

EXAMEN FISICO DE INGRESO (09-05-86):

Temperatura 36 gC°. TA: 120/90. Respiraciones: 22. Pulso: 60. Peso: 44Kg. Talla: 1.66 m.

Paciente en regulares condiciones generales, luce adelgazado, enfermo y debilitado.

Piel: Morena con escaso panículo adiposo, seca, buen llenado capilar, palidez cutáneo mucosa moderada, lesiones hipocromicas puntiformes dispersas en tobillo, lesiones descamativas pequeñas 1-2 mm. blanquecinas y pruriginosas en piel del escroto. Ojos: Pterigion bilateral, conjuntivas pálidas. Fondo de ojo: disminución del calibre arterial con aumento del brillo, relación AV 1/2, sin exudados ni hemorragias. Oídos: DLN. Boca: caries dental, saliva espesa, lengua suburral, alimento urémico. Faringe: DLN. Cuello: Carotidas laterales simétricas sin solpos, tiroides ni visible ni palpable, movilidad DLN, adenomegalias móviles, no dolorosas, con leve aumento de consistencia, no confluentes, de aproximadamente 1 cm., de diámetro localizadas en la cadena anterior, posterior y retro auricular. Adenomegalias de iguales características en ambas regiones supraclaviculares, auxiliares, epitrocleares, e inguinales. Torax: longilíneo, simétrico, de buena expansión, auscultación pulmonar normal. Examen del precordio: apex no visible ni palpable, se ausculta soplo mesosistólico I/IV aórico. Abdomen: plano, blando, depresible no doloroso, hígado percutible borde superior en 6to. espacio intercostal derecho en la línea medio claviclar palpable a 1-2 cm debajo del reborde costal, borde cortante, liso.

Bazo palpable a 3 cm. del reborde costal izquierdo, incursiona con la inspiración, con aumento de consistencia, escotadura presente.

Examen articular: normal. Miembros: pulso simétrico de buena amplitud, hipotrofia muscular. Examen neurológico: normal. Tacto recta y genitales: normales.

LABORATORIO DE INGRESO:

Hb: 10.1g/dl Hcto.: 32% Leucocitos: 8.600 Neutrofilos 81% linfocitos 17%, eosinofilos 2%, vsq 20 mm 1a h. 60 mm 2a. h. IK 25. Creatinina: 6.24mg%.

Urea: 183 mg% Nat—: 136 Eg/1 K—: 3.9 mEg/1. Fofatasa alcalina: 84 mg% SGOT: 15 Acido Urico: 9.1 mg%. Suero anicterico. Calcio: 10.6 mg%. Fosforo: 4.7 mg% Glucosa: 96 mg%. Proteínas totales: 8.5 g. Albumina: 3.1 Globulinas: 5.4 Ra/g: 0.57 Orina: Proteína —, Bacterias, leucocitos y Píocitos abundantes, Monotest: negativo V.D.R.L.: no reactivo.

Rx torax: Silueta cardiopulmonar normal.

Rx abdomen simple: sombras renales de tamaño normal, resto DLN.

Electrocardiograma: normal.

EVOLUCION:

Se indica al paciente desde su ingreso dieta con restricción de proteínas a 30 gramos por día, con un gramo de sal, bajo contenido de fósforo y potasio. Nadolol mg/día y Pepsamar.

Se indican los siguientes exámenes:

P.P.D.O. mm Depuración de creatinina: 28 ml/min/1.73 m2

Volumen de orina de 24 horas: 2.40 ml. Proteinuria: 1 gramo/24h.

Creatinina en orina: 78 mg%. Gasometria: ph: 7.35. pO2: 79.5 pCO2: 32 HCO3: 21.6 Heces: Normal. Urocultivo: negativo. Sedimento Urinario: sulfosalicilico —, densidad 1010, cristales de oxalato de calcio presentes.

Serología para hongos: negativa para Histoplasmosis y Coccidioidomicosis.

BK en esputo, contenido gástrico, orina: Negativo.

Intradermorreacción Toxoplasmina: 0 mm.

Hemoaglutinación indirecta para toxoplasma: 1/512.

Calcio en orina: 319 mg/24h. Fosforo en orina: 464 mg/24h.

Hematología especial: Drepanocitos positivos.

Electroforesis de Hemoglobina: Hb AS.

Aspirado de médula ósea: buena maduración y presencia de todas las series sin evidencia de infiltración tumoral.

Evaluación oftalmológica (lámpara de hendidura): Normal.

Anti-DNA: Negativo.

IgG: 2.649 (vn:700-1700) AgA: 728 (vn: 70-350) IgM: 271 (vn: 70-210) C3: DLN Plaquetas: 166.000/mm³ PT y PTT: DLN

Biopsia ganglionar (axilar): Ganglio linfático con pérdida total de su arquitectura con marcada fibrosis que tiende a formar nódulos y/o bandas; presencia de células gigantes tipo Langhans y células epitelioides. No hay necrosis central.

Ultrasonido abdominal: Hígado: DLN, Vesícula: paredes engrosadas con imágenes ecogénicas múltiples que dejan sombra posterior.

Pancreas: normal, Bazo: 12.2 cm de diámetro con ecopatron homogéneo.

No se visualizan ganglios prearticos.

Investigación de Bk en ganglio: Negativa.

A los 12 días de hospitalización mejoría importante de los síntomas el paciente luce más activo y denámico refiere sentirse mejor. Durante su hospitalización se mantiene asintomático, afebril y normotenso con incremento en el apetito. Se indica aumentar las proteínas de la dieta a 50 gramos/día. Se piden los siguientes exámenes:

Hb: 9.2 Hcto.: 31.1 Leucocitos 4.700 Neutrofilos 66% Linfocitos: 32% monocitos: 1% Eosinofilos 1% VSG: 68mm 1a. h. 106mm, 2a. h. 60.5 IK Creatinina: 5.1 Na+: 132mEq/l. K+: 4.3 mEq/l Urea: 94 mg.°/o Acido úrico: 10mg°/o.

Espirometría: Patrón ventilatorio con retardo severo de flujo espiratorio y disminución del volumen espiratorio forzado del 1er segundo y del o/o de capacidad vital del 1er. segundo compatible con patrón obstructivo severo.

Rx torax: Interpretada normal.

Coloración de ZN para BAAR y Grocott para hongos en ganglio fueron reportadas negativas.

El 29-05-86 continua asintomático, normotenso y afebril, aumento de 1.5 Kg de peso en aproximadamente 20 días. Persisten adenomegalias de iguales características y distribución que al ingreso aunque impresionan de menor tamaño. El paciente refiere sentirse mucho mejor y se le nota mucho más activo, también refiere notar disminución de las adenomegalias. Características palpatorias del bazo similares a las de ingreso. En fondo de ojo se aprecia exudado blanco en retina de ojo izquierdo a 1 y 1/2 diámetros discuales en hora 3. No hay evidencia de alteración visual. Se omite el Nadolol. Se piden siguientes exámenes:

Creatinina 4.6 mg°/o Urea 66 mg°/o Glicemia 82 mg°/o

Hb. 9.8 mg°/o Hcto: 31.1 Leucocitos: 4.500 N 65% L 29% M5% E1% Electrolitos: DLN Fostatasa alcalina: 110mg°/o

Rx ambas manos: Sin lesión ósea aparente.

Tomografía lineal del torax: adenomegalia para hiliar izquierda.

Ultimo laboratorio del 03-06-86.

Hb. 9.2 Hcto: 32.4 Leucocitos: 4.600 N: 63% L: 34% E: 3%

Plaquetas: 196.000 VSG: 29 1a. h. 53 2a. h. 27.75 IK

PT y PTT: DLN Acido Urico: 9.3 mg°/o Calcio 10.5 Fosforo: 2.5 mg°/o

Creatinina: 5mg°/o Glucosa: 118 mg°/o Urea: 126 mg°/o Na+: 133 K+: 4.5

Proteínas totales: 8.1 g. Albúmina 3.09 Globulinas 5.01

Relación A/G: 0.61 SGOT: 10 Fosfatasa alcalina: 108.

Se practicó procedimiento diagnóstico.

DISCUSION CLINICA:

Dr. Rafael Vargas Arenas*.

De acuerdo a los datos clínicos relevantes (Tabla 1), la presencia de una enfermedad sistémica de evolución subaguda o crónica con afectación poliganglionar en estos pacientes, es a mi modo de ver el pilar fundamental para el planteamiento diagnóstico diferencial. De acuerdo a nuestra experiencia, hay dos tipos de enfermedades del tejido linfoide, frecuentes en nuestro medio que pueden expresarse clínicamente en esta forma: las enfermedades granulomatosas y los desórdenes linfoproliferativos crónicos tipo linfomas. El plan de estudio por ende, debía como en efecto se cumplió, estar orientado inicialmente a la confirmación o despistaje de enfermedades granulomatosas tales como la Tuberculosis Ganglionar (TBCG), micosis profundas (Paracoccidioidomicosis, Histoplasmosis y Coccidioidomicosis) y Sarcoidosis, o desórdenes linfoproliferativos tipos Leucosis Linfoide Crónica (LLC) y Linfomas. Los exámenes y exploraciones complementarias (Tabla 2) permiten concluir en la existencia de un enfermedad granulomatosa benigna sin necrosis central en ganglios linfáticos, adenopatía hiliar torácica sin lesiones radiológicas pulmonares, espirometría con patrón obstructivo ventilatorio severo, Insuficiencia Renal (IR) en fase poliúrica con leucocituria y

* Jefe del Servicio de Medicina 2.º Hospital Vargas, Caracas. Profesor Agregado de la Cátedra Clínica Médica B. Escuela J. M. Vargas. UCV.

TABLA I

DATOS CLINICOS RELEVANTES

1. Adulto joven (40 años). Varón. Afebril.
2. Síndrome Adenomegálico
3. Síndrome Hepato-esplénico
4. Síndrome Nutricional: Desnutrición moderada
5. Síndrome Nefrológico: Poliúrico (Insuficiencia Renal).
6. Síndrome Digestivo Superior: Gastroduodenal.
7. Síndrome Dermatológico.
8. Antecedentes Epidemiológicos sin importancia.
9. Antecedentes Personales:
 - 9.1. Hipertensión Arterial (Esencial?): Dx 5 años antes.
 - 9.2. Hepatitis Viral (?) con SGOT/SGPT moderadamente elevadas. HBsAg y anti-HBc negativos: Dx 20 meses antes.

TABLA 2

DATOS PARACLINICOS RELEVANTES

1. Lesiones ganglionares granulomatosas sin necrosis central.
2. Adenomegalia para-hiliar izquierda en torax sin lesiones radiológicas pulmonares.
3. Espirometría con patrón obstructivo severo.
4. PPD: Negativo. BAAR negativos en ganglio, esputo, contenido gástrico y orina.
5. Serología para hongos: negativa, Investigación directa en ganglios para hongos negativa.
6. Hipercalcemia. Fosfatemia normal (en nivel alto). Hipercalcemia. Cristales de oxalato de calcio en sedimento urinario. Radiología ósea y articular normal.
7. Hígado Portal. Función hepática normal. Eco-sonograma y colecistografía oral: Litiasis Vesicular.
8. Hiperglobulinemia. IgG, IgA e IgM elevadas. Complemento sérico total normal.
9. IRC precedida de poliuria, actualmente en fase hiperazotémica con riñones de tamaño normal. Leucocituria y piuria estéril. Radiología simple de abdomen técnicamente insatisfactoria sin signos de litiasis y/o nefrocalcinosis.
10. Células Falciformes positivas. Hemoglobina: AS.

piuria estéril, hipercalcemia e hipercalcemia con cristaluria de oxalato de calcio, hiperganmaglobulinemia policlonal, Litiasis Vesicular y Drepanocitosis Heterocigota con Hemoglobina A.S.

Los datos relevantes clínicos y paraclínicos aquí reportados descartan la posibilidad de un desorden linfoproliferativo de evolución subaguda o crónica tipo LLC o linfoma (tanto en sus variedades Hodgkin como distintas al Hodgkin). Las características semiológicas de la afectación ganglionar, la ausencia de fiebre, la presencia de esplenomegalia en ausencia de adenomegalias retroperitoneales demostrables ecosonográficamente, la ausencia de alteraciones hematológicas y las lesiones granulomatosas benignas reportadas en la biopsia ganglionar van en contra de estos diagnósticos (1). Las complicaciones renales en los linfomas y particularmente en la Enfermedad de Hodgkin pueden expresarse clínicamente como un síndrome nefrótico por lesiones glomerulares mínimas o para-amiloidosis glomerular, IR Aguda por nefropatía úrica (hiperuricemia secundaria al desorden linfoproliferativo) o más raramente IR progresiva por infiltración linfomatosa o leucótica del tejido renal (condicionando riñones aumentados de tamaño o de tamaño normal en presencia de IR) (2). La hipercalcemia con hipercalcemia e IR, hallazgos relevantes en este enfermo, no han sido descritas en pacientes con linfomas y menos aún en ninguna variedad de Leucosis Linfocítica, la hiperuricemia discreta en este enfermo puede ser interpretada como secundaria a la IR y no relacionada con un trastorno linfoproliferativo.

La clínica del paciente y los resultados de la evaluación orientan definitivamente el problema hacia una enfermedad granulomatosa. La TBCG puede ser descartada por varios elementos clínicos y paraclínicos; la presencia de granulomas ganglionares no gaseosos, la velocidad de sedimentación globular (VCG) normal y PPD negativos son elementos importantes en contra de este diagnóstico. Aunque el PPD puede estar negativo en casos asociados TBCG/linfoma, este es usualmente positivo e incluso hiperenérgico hasta la necrosis en casos de TBCG pura. En un estudio practicado en el Hospital Vargas, reportado en 1960 (3), 42 de 43 pacientes con TBCG mostraron tuberculina positiva, 40 de ellos con más de 10 m.m. De otra parte, en este mismo estudio 67 de 70 pacientes (97,5%) mostraron VSG elevada y más de la tercera parte (35,7%) supuración ganglionar. El compromiso hepatoesplénico no es usual en pacientes con TBCG; generalmente éste es observado en diseminaciones hematógenas de la enfermedad que

se asocian a lesiones pulmonares o cavitarias con manifestaciones clínicas agudas o bien, crónicamente en pacientes portadores de una Tuberculosis Pulmonar (TBCG) asociada a una Amiloidosis (4). El compromiso esplácnico de la Amiloidosis Secundaria a TBCP o a otras enfermedades inflamatorias crónicas se observa en más del 70% de los pacientes y afecta con frecuencia órganos como el riñón, el bazo y las glándulas suprarrenales (5). La IR en este enfermo aunque pudiera ser debida a Amiloidosis, pareciera más estar relacionada directamente con la enfermedad de base o con la hipercalcemia, hipercalcemia y eventualmente nefrocalcinosis lo cual no es frecuente en TBCG. Las nefropatías tuberculosas hematógenas postprimarias (de evolución aguda o subaguda), ni las crónicas terciarias que llevan el riñón mastique y se asocian frecuentemente a compromiso genital, tienen el comportamiento del compromiso renal de este enfermo (6).

La ausencia de antecedentes epidemiológicos, las características semiológicas del compromiso ganglionar, las alteraciones del metabolismo fosfocálcico con IR, las características del compromiso esplácnico, la negatividad de las pruebas serológicas para hongos y la negatividad de la coloración de Grocott en ganglio linfático son elementos diagnósticos en contra de micosis profundas tales como Paracoccidioidomicosis, Histoplasmosis y Coccidioidomicosis (7, 8).

Sin entrar en mayores detalles por razones de tiempo y espacio y por la magnitud de los elementos en contra podemos concluir que no hay argumentos epidemiológicos, clínicos y paraclínicos en este enfermo que sustenten el diagnóstico o mejor aún los diagnósticos de: Beriliosis, Toxoplasmosis, formas crónicas de Mononucleosis, Infecciosa, enfermedades de almacenamiento, angitis granulomatosas o enfermedades autoinmunes tipo Lupus Eritematoso Sistémico, Poliarteritis Primaria o Granulomatosis de Wegener.

La asociación de un síndrome poliganglionar periférico e hilar pulmonar, con lesiones granulomatosas no caseosas y fibrosis, hipercalcemia con hipercalcemia y IR, hiperganmaglobulinemia policlonal, VSG casi normal y PPD negativo son elementos suficientes para el planteamiento diagnóstico de SARCOIDOSIS CRÓNICA. La Sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de etiología desconocida, mundialmente distribuida, con una alta incidencia en USA y países escandinavos (9, 10). En Venezuela, después del reporte del primer caso por el Dr. González Rincones en 1948 (11), se han publicado más de 300 casos (12-19), siendo la serie

más grande la de Ayala P. con 18 casos reportados en 1969 (20). En su etiología se han involucrado diferentes agentes etiológicos que van desde diversas especies de *Mycobacterium*, sílice, polen de pino y otros, con diversas evidencias epidemiológicas, clínicas y experimentales en favor de cada uno de ellos (9). En general se considera hoy en día, que probablemente corresponde a una reacción inflamatoria crónica que puede ser desencadenada por diversos estímulos antigénicos o sustancias de diferente naturaleza. En una serie de 1177 pacientes publicada por James en 1974 (21) que agrupa estudios de los hospitales Mount Sinai (New York), Royal Northern (London) y Bichat (París), se reporta una mayor incidencia en hembras menores de 40 años; sin embargo, la incidencia fue de 44% promedio en varones y 30,6% promedio en mayores de 40 años. Las manifestaciones ganglionares y pulmonares intratorácicas han sido clasificadas en tres (22) y más recientemente en cuatro (23) estadios radiológicos. El estadio 0 corresponde a teleradiografía de tórax normal, el 1 a adenopatía hilar bilateral sin lesiones parenquimatosas pulmonares, el 2 a combinación de adenopatías hiliares con lesiones pulmonares nodulares o exudativas, el 3 a lesiones pulmonares nodulares, fibróticas o calcificadas sin adenopatías hiliares y la clasificación que incluye un 4to estadio considera en este a pacientes con lesión pulmonar e insuficiencia ventilatoria restrictiva severa con o sin Cor pulmonar. En la publicación de James (21) y en la más reciente de Spiteri y col. (22) consideran el estadio 1/3 como el más frecuente (46,25 y 69% respectivamente). En las series reportadas por James (21), la intradermorreacción de Kveim-Siltzbach fue encontrada positiva en más del 80% de los pacientes estudiados; la tuberculina fue reportada negativa en más de las 2/3 partes de los casos; la hiperglobulinemia en el 40,36% y la hipercalcemia en el 14,8%. Según estas series la afectación de órganos intratorácicos por la Sarcoidosis se observa en más del 88% de los casos, siendo el compromiso de los ganglios hiliares, usualmente bilateral el más frecuente (70%). La presencia de lesiones pulmonares es menos frecuente (46,47%) al igual que el compromiso de ganglios periféricos (29,23%). De tratarse nuestro paciente de una Sarcoidosis estaría en el estadio 1 intratorácico con compromiso de ganglios periféricos. Es interesante destacar en este paciente las severas alteraciones espirométricas, que dieron un patrón ventilatorio obstructivo severo en ausencia de alteraciones radiológicas parenquimatosas; aunque este contraste ha sido descrito repetidamente

en pacientes con Sarcoidosis, en nuestro caso en particular no se podría estar seguro en que la enfermedad es la causa, en vista del tratamiento que tenía recibiendo con Nadolol, un betabloquador poco cardioselektivo que pueden producir broncoespasmo. En la serie de James, las complicaciones oculares (tipo uveitis aguda o crónica) y el compromiso de glándulas salivales fueron reportadas en un 20,9 y 6,71% de los pacientes. Estas complicaciones sobre todo han sido descritas en pacientes con sarcoidosis aguda, acompañadas generalmente de fiebre (Fiebre uveoparotídea de Heerfordt); ninguna de ellas estuvieron presentes en el caso que nos ocupa y el compromiso crónico del tracto uveal fue descartado con el estudio con lámpara de hendidura. Las complicaciones dermatológicas de la Sarcoidosis han sido reportadas en aproximadamente la quinta parte de los pacientes; en aquellos con Sarcoidosis Aguda el eritema nodoso es la manifestación dermatológica más frecuente. En pacientes con Sarcoidosis Subaguda o Crónica, las lesiones dermatológicas pueden ser muy polimorfas consistentes en placas (lupus Pernio de Boeck), máculas, púpulas y cicatrices; las lesiones diseminadas maculares y micropapulares descritas en la historia clínica de este enfermo pueden por tanto corresponder a lesiones sarcoidóticas crónicas de piel. No hay reporte de biopsia de tales lesiones en la información que me fué suministrada. La afectación esplénica y hepática ha sido reportada en más del 70% de los casos fallecidos con Sarcoidosis; la incidencia de esplenomegalia clínica ha sido reportada entre un 11 a 25% en diversas publicaciones (9). Las lesiones granulomatosas en ambos órganos tienden a tener una distribución focal, sobre todo en las etapas iniciales; en hígado generalmente la función no se altera, ni se compromete la circulación portal intrahepática. Sin embargo, se han descrito casos que evolucionan a la cirrosis. En nuestro paciente, los únicos indicios de patología hepatoesplénica, fueron reportados en el examen físico con la existencia de un bazo hepático palpable patológico (descrito como cortante) y una esplenomegalia dura e indolora con escotadura presente como se observa en los procesos fibrocongestivos e inflamatorios crónicos. Aunque no tenemos elementos de juicio suficientes en apoyo de este acerto, la patología hepatoesplénica de este paciente pudiera ser de origen granulomatoso Sarcoido, pudiendo ayudar en el diagnóstico definitivo de este compromiso esplacnico los estudios gammagráficos y tomográficos de hígado y la biopsia hepática percutánea, positiva en un alto porcentaje de casos a pesar del carácter focal de la lesión gra-

nulomatosa. Hay que darle mucho valor al antecedente de "Hepatitis Viral" no confirmada por biopsia ni estudios inmunológicos; aunque poco frecuente, la ictericia y alteraciones del funcionamiento hepático, pueden ser la expresión de una hepatopatía Sarcoido. Estimo poco probable que el síndrome hepatoesplénico de este paciente, esté de alguna manera relacionado con una hepatitis evolutiva hacia una forma crónica o una cirrosis; aunque la evaluación fue limitada, la clínica y exploraciones practicadas van en contra de un síndrome de hipertensión portal intrahepático.

La hipercalcemia (Tabla 3), según la bibliografía revisada (9, 24, 25) esta presente entre el 10 al 20% de los pacientes con Sarcoidosis, la hipercalcemia en cerca del 8% y la Litiasis Urinaria (usualmente de exalato de calcio) en cerca del 5%; la nefrocalcinosis ha sido reportada entre el 23 a 100% de pacientes hipercalcémicos. La Litiasis y la Nefrocalcinosis pueden ser clínicamente demostradas por radiología simple de abdomen, nefrotomografía, econosografía renal y TAC abdominal. En el paciente motivo de discusión, se demostró la existencia de una hipercalcemia, normo a hiperfosfatémica, normo a hipofosfática, en presencia de IR, con fosfatasas alcalinas normales y sin lesiones radiológicas óseas.

TABLA 3

SARCOIDOSIS. FRECUENCIA DE ALTERACIONES DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO Y COMPLICACIONES RENALES SEGUN BIBLIOGRAFIA MEDICA.

	PORCENTAJE
HIPERCALCEMIA	10 - 19
HIPERCALCIURIA	7,50
LITIASIS URINARIA	4,20
NEFROCALCINOSIS/HIPERCALCEMICOS	23 - 100
IRC/HIPERCALCEMICOS	23
AFECTACION RENAL CLINICA	5 - 20
N.T.I. GRANULOMATOSA (BRP)	4 - 41
N.T.I. GRANULOMATOSA (AUTOPSIAS)	13 - 28
GLOMERULONEFRITIS	?

N.T.I.: NEFRITIS TUBULO-INTERSTICIAL

B.R.P.: BIOPSIA RENAL PERCUTANEA

Tomado de referencias bibliográficas: 10, 24, 25, 29, 31, 32 y 34.

De acuerdo a los nuevos criterios generalizados por Pak (26), y a pesar de no disponer de otras determinaciones como PTH y 5-AMPcíclico, ni pruebas especiales del metabolismo fosfocálcico, considero que las alteraciones mencionadas van en contra de hipercalcemias primarias renales (reabsortivas) y de hipercalcemias resorptivas, y en favor de hipercalcemia absorptiva como las primarias tipo I, II, III (la tipo cursa con hipofosfatemia) y las absorptivas secundarias a hipervitaminosis D, Síndrome Lacteo Alcalino o de Burnet, Beriliosis y Sarcoidosis. A diferencia de las hipercalcemias absorptivas primarias, la observada en la Sarcoidosis cursa con hipercalcemia en forma idéntica a la hipervitaminosis D; hoy en día se considera que la hipercalcemia en Sarcoidosis es debida a la participación de 1,25-dihidroxi-cole-calciferol o sustancias relacionadas tratándose por tanto de una variante de hipervitaminosis D3 (27). En nuestro paciente, no se practicaron las exploraciones necesarias para descartar de manera definitiva litiasis renal y nefrocalcinosis; la Rx de abdomen simple ni permitió visualizar bien los nefrogramas y el borde de los psoas lo cual limita su valor diagnóstico en tal sentido. De todas formas, la poliuria con leucocituria y piuria estéril, en presencia de hipercalcemia, hipercalcemia y cristaluria de oxalato de calcio, es altamente sugestivo de nefrocalcinosis para explicar la IR progresiva en este paciente. No es infrecuente (28) que el diagnóstico de esta complicación no se haga por radiología sino por histología, sobre todo si se utilizan técnicas de coloración más selectivas como la de Van Kossa (29) o microscopía de transmisión en las formas más incipientes (28, 30). La hipercalcemia per-se independientemente de la causa pueden tener un largo curso asintomático o determinar manifestaciones inespecíficas como congestión de conjuntiva bulbar, síntomas digestivos simulando enfermedad ulcerosa gastroduodenal e hipertensión arterial de curso variable, usualmente en crisis. No sería descabellado por tanto, plantear que la hipertensión arterial diagnosticada como esencial 5 años antes, fuese realmente la primera manifestación clínica de hipercalcemia y por ende de Sarcoidosis en este paciente.

La afectación renal clínica es observada en el 5 a 20% de pacientes con Sarcoidosis (31, 32); la IR Crónica se observa en más de la quinta parte de pacientes sarcoidóticos hipercalcémicos (9). Desde un punto de vista práctico las complicaciones renales en Sarcoidosis pueden ser clasificadas en dos grupos (Tabla 4): relacionadas con la hipercalcemia y no relacionadas con la hipercalcemia (28).

TABLA 4
SARCOIDOSIS.
COMPLICACIONES RENALES

1.	RELACIONES CON LA HIPERCALCEMIA
1.1.	Insuficiencia Renal sin cambios orgánicos
1.2.	Nefrocalcinosis y Litiasis Cálctica
2.	NO RELACIONADAS CON LA HIPERCALCEMIA
2.1.	Nefritis Túbulo-intersticial Sarcoide
2.2.	Glomerulonefritis
2.2.1.	Membranosa
2.2.2.	Focal
2.2.3.	Proliferativa Difusa
2.2.4.	Crónica

Las relacionadas con la hipercalcemia pueden ser: IR Funcional sin cambios orgánicos (de patogenia obscura) y la Nefrocalcinosis/Litiasis Urinaria con o sin cambios pielonefríticos ya comentada (28, 30). Las no relacionadas con la hipercalcemia pueden ser a su vez debidas a dos tipos de complicaciones. Una: La Nefritis Túbulo-intersticial Granulomatosa Sarcoide (NTIG) que por su carácter focal puede tener un largo curso asintomático y dar manifestaciones de IR cuando el daño es muy extenso con fibrosis intersticial difusa y atrofia tubular severa; sin embargo la IR observada en algunos pacientes con Sarcoidosis más frecuentemente es relacionada con la hipercalcemia y no con la NTIG Sarcoide (28). La incidencia de este tipo de lesión es de 4 a 41% según las series publicadas (9, 24, 25, 28-43). La otra lesión renal no relacionada con la hipercalcemia en la Sarcoidosis, es la Glomerulonefritis; todavía se discute, si esta es una patología asociada ocasional o relacionada directamente con la inmunopatología de la Sarcoidosis. No se conoce con exactitud su frecuencia, ya que generalmente se han publicado casos aislados. Cuando estas lesiones glomerulares están presentes, el cuadro nefrológico dominante es un síndrome nefrótico (28); la evaluación inmunopatológica del tejido renal puede morfológicamente reportar variantes membranosas, proliferativas difusas o un cuadro histológico inespecífico de glomerulonefritis crónica (35). Los depósitos de inmunoglobulinas de fracciones del complemento sérico cuando están presentes son discretos y aislados, y siguen un

patrón de distribución congruente con la variante morfológica. La proteinuria discreta a moderada en rango no nefrótico asociada a hiperganmaglobulina policlonal no son elementos suficientes para plantear una Glomerulonefritis Sarcoidótica por probables inmunocomplejos circulantes en este paciente, más aún si el complemento sérico total y sus fracciones están normales. La proteinuria puede ser de origen tubular (lo cual no fue evaluado en este paciente) y la hiperganmaglobulinemia puede ser un evento asociado a la Sarcoidosis sin implicaciones en patología glomerular; es un hecho que la hiperglobulinemia es común en Sarcoidosis, no así la Glomerulonefritis Sarcoidótica (28).

Quiero finalizar esta discusión exponiendo mis impresiones diagnósticas en la Tabla y plantear la indiscutible necesidad de una biopsia renal percutánea (BRP) en este enfermo por sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. La BRP permitiría precisar el tipo, grado y la posible reversibilidad de las lesiones sarcoidóticas arriba comentada, descartar lesiones asociadas amiloidóticas de pronóstico sombrío y predecir la respuesta esteroidea de eficacia indiscutible en las complicaciones renales sarcoidóticas precoces, sobre todo hipercalcémicas y de ninguna eficacia en las lesiones avanzadas nefrocalcínóticas, tubulointersticiales severas y de glomerulonefritis (9, 28, 30).

TABLA 5

IMPRESIONES DIAGNOSTICAS

I. SARCOIDOSIS CRONICA

- 1.1. Afectación Ganglionar Periférica
- 1.2. Estadio I Intratorácico
- 1.3. Afectación Hepática
- 1.4. Afectación Esplénica
- 1.5. Afectación Dermatológica
- 1.6. Hiperglobulinemia: Gammapatía Policlonal
- 1.7. Hipercalcemia. Hipercalcituria.
- 1.8. Nefropatía Crónica en Insuficiencia Renal Hiperazoémica
 - 1.8.1. Nefropatía Hipercalcémica (!): Nefrocalcinosis probable.
 - 1.8.2. Nefritis Tubulointersticial Granulomatosa con Fibrosis Intersticial y Atrofia Tubular ?.
 - 1.8.3. Lesiones Glomerulares Asociadas?

2. DREPANOCITOSIS HETEROCIGOTA SA

3. LITIASIS VESICULAR.

BIBLIOGRAFIA

1. Sarna, GP.: Enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. En : Stein, JH. (ed). Medicina Interna. Salvat Editores SA. 1983. II. 283. pp: 1728-1736.
2. Friedman, EA y Adler, AJ.: Renal disease due to extrarenal malignancy. En: Hamburger, J., Crosnier, J. y Grünfeld, JP. (eds), Nephrology. Wiley-Flammarion. 1979. 55. pp: 813-828.
3. Wuani E, H., Alvarez C, L. y Lima Gómez, O.: Algunos aspectos de la tuberculosis ganglionar en Venezuela. Presentación de 70 casos. Arch. Hosp. Vargas. II (2): 201-217, 1960.
4. Hopewell, PC.: Tuberculosis y enfermedades producidas por microbacterias no tuberculosas. En: Stein, JH. (ed). Medicina Interna. Salvat Editores SA. 1983. II. 249. pp: 1473-1489.
5. Gafne, J., Sohar, E. y Zemer, D.: Amyloid Nephropathy. En: Hambruger, J., Crosnier, J. y Grünfeld, JP. (eds). Nephrology. Wiley-Flammarion. 1979. 45. pp: 689-710.
6. Cukier, J.: Renal tuberculosis. En: Hamburger, J., Crosnier, J. y Grünfeld, J.P.: (eds). Nephrology. Wiley-Flammarion. 1979. 74. pp: 1033-1041.
7. Campins, H.: El diagnóstico de las micosis profundas en la práctica médica: Clínica y Radiología. Gaceta Médica de Caracas. LXXXVI (1-2-3): 35-82, 1978.
8. Wuani E, H. y Oletta, JF.: Algunos aspectos de la forma ganglionar de la Paracoccidioidosis Brasiliensis en Venezuela. Arch. Hosp. Vargas. XI (1-2): 13-34, 1969.
9. Daly, WJ.: Sarcoidosis. En: Stein, JH. (ed). Medicina Interna. Salvat Editores SA. 1983. I. 56. pp: 384-388.
10. Selroos, O.: The frequency, clinical picture and prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland. Acta Med. Scand. (Supp.). 503: 9-73, 1969.
11. González Rincones, R.: Enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann en Caracas. Gaceta Médica de Caracas. LVI (14-24): 232-233, 1948.
12. Cordero Moreno, R y Ayala, C.: Manifestaciones oculares de la Sarcoidosis. Rev. Oft. Venez. VII (1-2): 11-15, 1962.
13. Delgado Rivas, H.: Sarcoidosis: presentación de 8 casos. Rev. Tisiol. Neum. II (1): 41-55. 1960.
14. León Acosta, A. y Homez Ch, J.: Sobre un caso de enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann: Forma gangliopulmonar pura. Rev. Soc. Med. Quir. del Zulia. IV-V-VI: 51-66, 1955.
15. Mauri, A.: Aspectos radiológicos de la sarcoidosis. Red. Med. Nuc. Ven. 10: 56-124, 1965.
16. Morales B, E., Labrador, M., Sanoja, E., y Hernández P., O.: Estudio anatomoclínico de un caso de pancarditis sarcoidótica. El primero descrito en Venezuela. Arch. Venez. Cardiol. III (3-4): 49-57, 1976.
17. Padrón C., R.: Sarcoidosis. Rad. Med. Nuc. Venez I-IV (2-7): 109-114, 1961-1964.
18. Rodríguez, C., López, LA y Rincón, NL.: Contribución al estudio de la patología torácica en nuestro medio. Rev. Sanidad y Asistencia Social. Nos. 3-4. 205-330, 1958.

19. Yamín de Barboza, G., Torres de Torres, CE., Sánchez, N., Casale O, E y Wadckzol de Smichmajer, E.: Sarcoidosis en una niña menor de cuatro años. Arch. Venez. Puer. Ped. 48 (3-4): 115-119, 1985.
20. Ayala Pérez, C.: Manifestaciones de la Sarcoidosis. Acta Med. Venez. XVI (11-12): 360-382, 1969.
21. James, DG.: The many faces of sarcoidosis. J. Irish Med. Ass. 67 (12): 329-336, 1974.
22. Spiteri, MA., Matthey, F., Gordon, T., Carstairs, LS y Geraiut, JD.: Lupus Pernio: a clinico-radiological study of 35 cases. Brit. J. Dermatol. 112: 315-322, 1985.
23. Hillerdal, G., Nöw, E., Osterman, K. y Schmekel, B.: Sarcoidosis: Epidemiology and prognosis. A 15 year European Study. Ann. Rev. Resp. Dis. 130: 24-32, 1984.
24. Löfgren, S., Snellman, B. y Lindgren, AGH.: Renal complications in sarcoidosis: functional and biopsy studies. Acta Med. Scand. 159: 295, 1957.
25. Mayock, RL., Retrand, P., Morrison, Ce y Scott, JH.: Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients with a review of nine series selected from the literature. Am J. Med. 35: 67, 1963.
26. Pak, CYC.: Review article: Medical management of nephrolithiasis. J. Urol. 128: 1157-1164, 1982.
27. Stern, PH., De Olazabal, J. y Rell, NH.: Evidence for abnormal regulation of circulatory 1, 25-dihydroxyvitamin D in patients with sarcoidosis and normal calcium metabolism. J. Clin. Invest. 66: 852-855, 1980.
28. Tisher, CC y Mc Coy, RC.: The kidney in sarcoidosis. En: Hamburger, J., Crosnier, J. y Grünfeld, JP. (eds). Nephrology. Wiley-Flammarion. 1979. 41. pp: 655-663.
29. Brun, C. y Olsen, S.: Interstitial nephritis granulomatous inflammation. En: Atlas of Renal Biopsy. Munksgaard W.B.: Saunders. Co. 1981. 7. pp: 138-143.
30. Heptinstall, RH.: Calcium and the kidney: Stone formation. En: Pathology of the kidney. 2nd edition. Little, Brouwn, & Co. 1974. II. 28. pp: 1091-1122.
31. Longscope, WT. y Freiman, Dg.: A study of sarcoidosis. Medicine. XXXI: 1, 1952.
32. Ricker, W. y Clark, M.: Sarcoidosis: a clinicopathological review of 300 cases including 22 autopsies. Am. J. Path. 19: 725, 1949.
33. Murray, TG. y Neilson, EG.: Acute and chronic interstitial nephritis. En: Mc Donald, FD. (ed): Progress in clinical kidney disease and hypertension. Georg Thieme Verlag. 1985. II. 4. pp: 55-72.
34. Vogt, H.: Morbus Besnier-Boeck-Schaumann. Helv. Med. Acta (Suppl.) 16: 6, 1949.
35. Rurkholder, PM.: Miscellaneous Renal Diseases. En: Atlas of Human Glomerular Pathology. Harper & Row, Pub. 1974. 17. pp: 361-367.

DISCUSION ANATOMOPATOLOGICA:

Dr. Renato Olavarría*

A) BIOPSIA RENAL: La biopsia del riñón mostró glomerulos indemnes. A nivel del intersticio se observaron múltiples granulomas duros y en los túbulos contorneados priximales sus células tenían un citoplasma con abundantes gránulos pequeños intensamente eosinófilos, positivos

con la reacción de P.A.S. muy sugestivo de aminaciduria.

B) BIOPSIA GANGLIONAR: Arquitectura general del ganglio linfático, perdida y sustituida por granulomas duros. Las coloraciones para bacilos A.A.R. y hongos fueron negativos.

DIAGNOSTICO DEFINITIVO: SARCOIDOSIS.

* Médico Jefe del Servicio de Anatomía patológica del Hospital Vargas de Caracas. Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Domingo Luciani. IVSS. Caracas.

INDICES PRONOSTICO EN LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR AGUDA

Doctores:
Troccoli Marcos*,
Boadas Apsara**,
Contreras Roberto***,
Guía Pablo****.

RESUMEN:

La enfermedad cerebrovascular aguda o apoplejía es una de las principales causas de mortalidad e incapacidad. Es importante para el médico, disponer de criterios clínicos que le permitan predecir la evolución de esta enfermedad en su etapa aguda. En este estudio se describen las características clínicas y de laboratorio que tuvieron importancia pronóstica, al evaluar en forma prospectiva 77 pacientes que ingresaron al hospital con el diagnóstico de apoplejía. Se elaboró una escala o índice pronóstico, asignándosele puntos a dichas características: Paciente mayor de 70 años (1), apoplejía previa (1), inicio gradual (1), inicio brusco o en escalera (2), somnolencia, obnubilación o estupor (1), coma (2), fondo de ojo anormal (2), paresia (1), signo de Babinsky (1), tomografía cerebral computarizada anormal (1). Un puntaje igual o superior a 7, indica un mal pronóstico.

Palabras claves: Enfermedad cerebrovascular aguda. Apoplejía. Indices pronóstico.

Troccoli M, Boadas A, Contreras R y Guía P: Medicina Interna (Caracas) 1986, 2.

La apoplejía constituye uno de los problemas de salud pública más importante. Según las cifras de la Organización Mundial de la Salud publicadas en 1980, existe una mortalidad de un 30% en el transcurso de las tres primeras semanas de establecido, de las cuales un 20% corresponde a muerte súbito. De los sobrevivientes, el 67% quedará incapacitado durante el primer mes, y al cabo de 12 meses un 25% continuará incapacitado. En un grupo de hospitales europeos siguieron durante un año a los sobrevivientes de una apoplejía, de ellos un 14% estaban trabajando productivamente, 60% eran independientes pero con limitaciones importantes para el trabajo y un 9% eran totalmente dependientes (1).

La mortalidad tardía en pacientes con apoplejía, es mayor que en la población general de la misma edad. Datos registrados en Dinamarca, indican que la sobrevivencia de un paciente que sufrió una apoplejía es de 4 años, en comparación con una sobrevivencia mayor de 10 años, en un grupo de población de la misma edad sin haber padecido apoplejía. Resultados similares se obtuvieron en un estudio realizado en Rochester, Minesota. En los estudios de Framingham (USA) (1) y otro en Ontario (Canadá), demostraron que la recurrencia anual de apoplejía es de aproximadamente 9%, lo cual significa que en 5 años de seguimiento fué de 44%.

La división de Estadísticas del M.S.A.S. informó en enero de 1986 a los medios de comunicación social, su estimación de mortalidad del año 1984, donde señaló a las afecciones cerebrovasculares

* Médico Internista Adjunto de los hospitales, Genral del IVSS "Dr. Ildemaro Salas" y Militar "Dr. Carlos Arvelo" de Caracas.

** Médico Residente del Postgrado de Medicina Interna, Hospital "Dr. Ildemaro Salas".

*** Médico Residente del Servicio de Neurología, Hospital "Dr. Carlos Arvelo".

**** Médico Residente del Postgrado de Medicina Interna, Hospital "Dr. Carlos Arvelo".

res como la 4ta causa. La División de Estadística Vital del M.S.A.S. dio como cifras oficiales de mortalidad por apoplejía, para 1982, 33,6 x 100.000 habitantes y las cifras de morbilidad para 1980, indican que 29 x 100.000 habitantes sufrieron una apoplejía.

Sin embargo, en Norteamérica y en Europa se ha informado un dramático descenso en la incidencia y mortalidad por apoplejía, en los últimos años, lo cual no se ha visto igualmente en nuestro país (1). Esta modificación es el resultado de una campaña de medicina preventiva, que incluyó un mejor control de la hipertensión arterial (HTA) y la detección y corrección de los factores de riesgo de arterioesclerosis, así como también, la modificación del estilo de vida y hábitos alimenticios, mediante la educación a la población general y con énfasis particular a la población en riesgo.

La atención médica de pacientes con apoplejía, requiere de criterios acerca de la probabilidad de recuperación. Estos criterios nos parecen importantes ya que permiten clasificar a los pacientes y de acuerdo a ello, planear las pautas terapéuticas y la rehabilitación que se seguirá con cada uno de ellos.

Algunos autores han intentado establecer características clínicas y de laboratorio que tengan significación en la evaluación del pronóstico (3,6,8,9,10).

Este estudio intenta establecer un método sencillo que le permita al médico predecir el pronóstico cuando ingrese un paciente con una apoplejía.

PACIENTES Y METODO:

Se estudiaron en forma consecutiva los pacientes que ingresaron a los servicios de Medicina Interna de los Hospitales General del IVSS "Dr. Ildemaro Salas" y Militar "Dr. Carlos Arvelo" de Caracas, con el diagnóstico de Apoplejía entre Abril de 1985 y Enero de 1986.

Se utilizaron los criterios diagnósticos de apoplejía aguda y sus categorías clínicas: trombótico, embólico, lacunar, hemorrágico intraparenquimatoso y hemorragia subaracnoidea, establecidos previamente por otros autores (2,3).

El protocolo de estudio consistió en la historia clínica, haciendo énfasis en los antecedentes personales y familiares de apoplejía, isquemia cerebral transitoria, hipertensión arterial, diabetes mellitus y factores de riesgo tales como: cardiopatía, tabaquismo, hiperlipidemia, obesidad y anticonceptivos orales. A todos los pacientes se le realizaron los exámenes de laboratorio de rutina, como son:

hematología completa, química sanguínea y examen de orina. Además, electrocardiograma, telerradiografía de torax, punción lumbar y tomografía computarizada cerebral. En algunos casos especiales se practicaron: Holter, ecocardiograma, doppler carotídeo y angiografía cerebral.

Se hizo un seguimiento clínico hasta el momento del egreso del paciente.

Para la obtención de las características clínicas y paraclínicas que fuesen de utilidad para predecir el pronóstico de la apoplejía, se dividieron los pacientes en 4 grupos de acuerdo al nivel de recuperación para el momento del egreso. Esta clasificación es una modificación de la propuesta por otros investigadores (3,4,5):

GRUPO I.— BUENA RECUPERACION: El paciente reasume su vida normal. Pueden existir síntomas residuales, pero es completamente independiente en las actividades de la vida diaria.

GRUPO II.— INCAPACIDAD MODERADA: Los pacientes son independientes para realizar las actividades de su vida diaria. La incapacidad incluye disfasia, hemiparesia, cambios en la personalidad, ataxia y defectos intelectuales o de la memoria. Pueden caminar sin ayuda, pueden viajar por transporte público y pueden vivir solos.

GRUPO III.— INCAPACIDAD SEVERA: Los pacientes están conscientes, pero incapacitados física o mentalmente. No pueden caminar sin asistencia. Son dependientes en las actividades de la vida diaria. Son incapaces de vivir solos.

GRUPO IV.— MUERTE O ESTADO VEGETATIVO.

En cuanto a los niveles de conciencia se definieron de la manera siguiente:

Letargia, somnolencia y obnubilación: El paciente permanece dormido durante el examen, con los ojos cerrados, a menos que sea despertado por estímulos auditivos.

Estupor: El paciente debe ser continuamente despertado para que permanezca alerta o con los ojos abiertos, aplicando estímulos físicos.

Coma: El paciente no abre los ojos ante ningún estímulo ni tampoco habla ni obedece órdenes.

Se utilizaron definiciones para otras características clínicas, de laboratorio y de factores de riesgo de apoplejía, establecidos por otros autores (6,7).

La evaluación de las características clínicas útiles para el pronóstico se hizo en base al estado clínico del paciente para el momento del egreso, el cual fué en promedio de 3 semanas (20 días).

Se realizó análisis estadístico utilizando un computador IBM y el programa BMDP, para estudiar el efecto de diferentes factores cuali y cuanti-

tativos sobre el nivel de recuperación de la apoplejía. Se analizaron 24 parámetros los cuales se encuentran enumerados en la tabla 1, para ver su influencia sobre el nivel de recuperación en la apoplejía, y de ellos, por medio de los análisis de covariancia y regresión, se encontró que los que más influyeron fueron: fondo de ojo, nivel de conciencia, signo de Bainsky, disartria, forma de inicio de la enfermedad actual, edad del paciente, la presencia de plejia y los hallazgos de la tomografía computarizada cerebral.

TABLA I

Parámetros analizados para el pronóstico de apoplejía.

Edad	Paresia
Sexo	Plejia
Forma de inicio	Signo de Babinsky
Antecedentes familiares	Afasia
Antecedentes personales	Alteraciones de la sensibilidad
Fatores de riesgo	Convulsiones
Presión arterial sistólica	Alteración de esfínteres.
Presión arterial diastólica	Cardiopatía
Nivel de conciencia	Tomografía computarizada cerebral
Fondo de ojo (●)	Glicemia
Parálisis facial	Diagnóstico final
Disartria	Mortalidad

(●) Anormalidades producidas por la Diabetes mellitus o por la Hipertensión arterial.

RESULTADOS:

Se incluyeron 77 pacientes que completaron el protocolo de estudio. Las características generales: distribución por edad, sexo, causa de la apoplejía y distribución vascular, aparecen en la tabla 2. La distribución del grupo total de los pacientes, según el nivel de recuperación de la enfermedad, para el momento del egreso, se describen en la tabla 3.

TABLA 2

Características generales de los pacientes con apoplejía.

Edad promedio	62 años
Sexo: Masculino	36 (47 ^o /o)
Femenino	41 (53 ^o /o)

Continuación Tabla No. 2 ...

Causas de la apoplejía:	
Aterotrombótico	38 (49 ^o /o)
Embólico	7 (8 ^o /o)
Lacunar	10 (14 ^o /o)
Hemorrágico	22 (29 ^o /o)
Distribución vascular:	
Territorio carotídeo	77 (100 ^o /o)

Fuente: Hospital General del IVSS "Dr. Ildemaro Salas" y Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, abril 1985 a enero 1986.

TABLA 3

Nivel de recuperación para el egreso de los pacientes.

Nivel	No. Pacientes	%
I. Buena recuperación	22	28,6
II. Incapacidad moderada	17	22,0
III. Incapacidad severa	23	29,9
IV. Muerte o vida vegetativa	15	19,5

Fuente: Hospital General del IVSS "Dr. Ildemaro Salas" y Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, abril 1985 a enero 1986.

Los promedios de las variables que más influyeron en la predicción del pronóstico, están enumerados en la tabla 4. El promedio general de la variable: "nivel de recuperación", fué 2,40.

TABLA 4

Promedio de las variables más importantes para el pronóstico de apoplejía.

Variable	Promedio (X)	Desviación Standard (S)
Fondo de ojo		
Normal	4.48	2.96
Patológico	8.11	13.75
Nivel de conciencia		
Conciente	2.0	0.89
Coma	3.26	1.09
Signo de Babinsky		
Ausente	5.09	6.99
Presente	3.85	3.80

Continuación Tabla No. 4...

Disartria		
Ausente	3.33	6.55
Presente	2.55	2.16
Inicio de la apoplejía		
Gradual	2.04	0.93
Súbito	2.55	1.11
En escalera	2.75	1.39
Presencia de plejía		
Ausente	2.0	1.06
Presente	4.47	8.65
Tomografía cerebral computarizada		
Una área hipodensa	4.37	1.0
Más de un área hipodensa	3.50	1.0
Área hiperdensa	3.71	1.0
Normal	1.93	1.03

Fuente: Hospital General del IVSS "Dr. Ildemaro Salas" y Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, abril 1985 a enero 1986.

En lo sucesivo se presentarán las características de los pacientes en cada grupo o nivel de recuperación. En cuanto a la distribución por edad, se observó una tendencia al predominio de los pacientes mayores de 70 años a ubicarse en los niveles 3 y 4 de peor pronóstico.

En lo referente al sexo, hubo un ligero predominio del sexo femenino en los niveles 1 y 2, de mejor pronóstico, sucediendo lo contrario con el sexo masculino.

Una cantidad mayor de pacientes con un pobre nivel de recuperación, tuvieron un inicio de la apoplejía brusco o en escalera, mientras que los pacientes que se recuperaron bien, tuvieron tendencia al inicio gradual.

Los antecedentes familiares de hipertensión arterial, diabetes mellitus y apoplejía, no guardaron relación con el nivel de recuperación de los pacientes. Igualmente ocurrió con la presencia de factores de riesgo, tales como: tabaquismo, obesidad, hiperlipidemia y anticonceptivos orales. No sucedió igual con los antecedentes personales, en donde se observó que los pacientes que previamente habían sufrido una apoplejía, se ubicaron en los niveles de peor pronóstico.

En cuanto a la utilidad de la tomografía cerebral computarizada como elemento de valor pronóstico en la recuperación de un paciente con apoplejía, se observó que aquellos que presentaron

una o varias zonas hipodensas o una lesión hiperdensa, tenían una evolución desfavorable, mientras que aquellos en los cuales la tomografía era normal, tendían a recuperarse bien.

Del grupo total de 77 pacientes, murieron, 8, siendo el porcentaje de mortalidad 10.4. De los pacientes que fallecieron, 6 se encontraban en el grupo 4 de recuperación. En tres casos la muerte no pudo ser atribuida a otra causa diferente a la apoplejía y el diagnóstico clínico en los otros tres casos fue: bronconeumonía en uno, embolia pulmonar en otro y sepsis en el restante. En cuanto a los otros dos pacientes que fallecieron, uno se encontraba en el nivel 3 y falleció por bronconeumonía y el otro murió por embolia pulmonar, estando ubicado éste último en el nivel 1 de recuperación. Las causas de muerte concuerdan con lo reportado por otros autores (8,14).

En base a los resultados obtenidos, se elaboró una escala o índice para predecir el pronóstico, durante la fase aguda, de un paciente que ingrese con el diagnóstico de apoplejía. Este índice aparece en la tabla 5.

TABLA 5

Índice para predecir el pronóstico de un paciente con apoplejía durante la fase aguda.

Paciente mayor de 70 años	1 punto
Apoplejía previa	1 punto
Inicio gradual	1 punto
Inicio brusco o en escalera	2 puntos
Somnolencia, obnubilación o estupor	1 punto
Coma	2 puntos
Fondo de ojo anormal	2 puntos
Parésia	1 punto
Plejía	2 puntos
Signo de Babinsky	1 punto
Tomografía cerebral computarizada anormal	1 punto

Un puntaje igual o superior a 7, indica un mal pronóstico. Los pacientes permanecerán en los grupos 3 ó 4 de recuperación al momento del egreso.

DISCUSION:

A pesar de la elevada incidencia y severidad de la apoplejía, existen pocos trabajos acerca de los índices pronósticos de esta enfermedad en su etapa aguda, de manera que el clínico no cuenta con criterios apropiados para responderle a los pacien-

tes y a sus familiares con respecto a la posibilidad de recuperación.

Los resultados de nuestro estudio intentan informar acerca de una serie de características clínicas que encontramos asociadas a la recuperación de una apoplejía en su etapa aguda.

Las características clínicas encontradas en nuestro protocolo de estudio, y que por lo general fueron registradas a la admisión del paciente al hospital, nos ponen de manifiesto que los pacientes que están en un riesgo particular de evolucionar desfavorablemente, son aquellos con una edad por encima de 70 años, de sexo masculino, con un inicio brusco de la enfermedad, con antecedentes personales de haber sufrido previamente una apoplejía y que al examen físico tuvieron una alteración del sensorio, disartria, plejía y signo de Babinsky. Esto probablemente sea debido a la extensión del daño isquémico y tamaño del infarto cerebral, ocurriendo en un terreno previamente deteriorado por atrofia o por un infarto cerebral antiguo. Estos hallazgos están en concordancia con lo reportado por otros autores (3,9,10).

La presencia de coma en un paciente con una apoplejía, significa que directa o indirectamente se ha afectado el sistema activante reticular, el cual anatómicamente corresponde al segmento del tegmentum del puente y mesencéfalo. Una lesión hemisférica cerebral unilateral no causa coma sino hasta que el edema cerebral produzca una herniación e interfiera la función del hemisferio opuesto o de la parte superior del tallo cerebral. Esto supone la producción de un infarto cerebral extenso, el cual se debe generalmente a una brusca oclusión de la arteria carótida interna o el tronco de la arteria cerebral media (10,11,12,14).

La tomografía cerebral computarizada pudiera ser otro elemento utilizado para predecir la evolución, la cual es satisfactoria en los pacientes en los cuales este estudio es informado como normal. Esto hace suponer que el paciente no tiene atrofia cerebral o daños previos, ya que para el momento de la realización del estudio no se había producido una zona hipodensa en el tejido cerebral o que el infarto era menor de 10 ó 15 mm. es decir, un infarto lacunar. Los pacientes con varias zonas hipodensas o una zona hiperdensa, evolucionaron mal, probablemente debido a una recurrencia de la enfermedad cerebrovascular o a la presencia de una lesión hemorrágica, lo cual en todas las series tiene una mortalidad elevada (13).

En lo referente al diagnóstico definitivo y a su relación con el pronóstico, observamos que los pacientes con infarto lacunar estuvieron en los

grupos de mejor recuperación y los pacientes con infarto embólico y hemorragia subaracnoidea, en los de peor pronóstico.

Nos encontramos que los antecedentes familiares de apoplejía, hipertensión, diabetes mellitus y la presencia de factores de riesgo, así como otras características de laboratorio comprendidas en nuestro protocolo de estudio, no tuvieron importancia para predecir la evolución de los pacientes con apoplejía.

Es de señalar, que en nuestro estudio hubo una paciente de 21 años con un infarto cerebral isquémico extenso, la cual tenía Lupus Eritematoso Sistémico. Clínicamente presentó un inicio brusco, coma, afasia y hemiplejía con signo de Babinsky y su evolución fue favorable. Un buen pronóstico en pacientes jóvenes ha sido reportado por otros autores (14).

El análisis estadístico de los resultados de este estudio, permitió la elaboración de una escala pronóstica (Tabla 5), tomando en cuenta los elementos de mayor significación clínica en la evolución de la apoplejía en su etapa aguda. Si el puntaje de un paciente es igual o mayor de siete (7), tiene las mayores probabilidades de evolucionar desfavorablemente o morir.

Según los resultados de nuestro estudio, consideramos que el médico cuenta con características clínicas sencillas que le permitan predecir la evolución de una apoplejía en su etapa aguda. Aunque las características clínicas utilizadas como índices pronósticos, pueden ser consideradas obvias para la evolución de un caso determinado, este tipo de trabajo permite dar números y porcentajes a lo que ya es conocido por la experiencia.

Otra de las utilidades que nos parecen más importantes, de estos índices pronósticos, es que permite agrupar en forma más homogénea a los pacientes con respecto a la probabilidad de recuperación y de esta manera poder juzgar el beneficio de nuevas modalidades de tratamiento.

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Omar Verde, por su valiosa colaboración en el análisis estadístico del presente trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. Segal j., Troccoli M y Quintero G: Plan de prevención de las enfermedades cerebro y cardiovasculares. Detección precoz de la población con riesgo. 1985. XXII^o Coloquios Médicos del Hospital Militar de Caracas "Dr. Carlos Arvelo".
2. Mohr J., Caplan L et al: The Harvard cooperative stroke registry: A prospective registry. *Neurology*. 1978, 28: 751-762.
3. Allen CMC: Predicting the outcome of acute stroke: A prognostic score. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1984, 47: 475-480.
4. Levy DE et al: Prognosis in nontraumatic coma. *Ann. Intern. Med.* 1981, 94: 293-301.
5. Jennett B and Bond M: Assesment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975, 1: 480-484.
6. Levy DE et al: Clinical predictor of recovery from stroke, in *Cerebrovascular diseases*, Revic M and Hurtig H (Ed), Raven Press, New York, 1983, pag. 121-128.
7. Wolf P, Kannel W, and Verter J: Current status of risk factors for stoke. *Neurologic Clinic*. 1983, 1: 317-343.
8. Brown M and Glassenberg M: Mortality factors in patients with acute stroke. *JAMA* 1973, 224: 1493-1495.
9. Oxbury M, Greenhall R, and Grainger K: Predicting the outcome of stroke: Acute stage after cerebral infarction. *Br. Med. J.* 1975, 3: 125-127.
10. Caronna J and Levy D: Clinical predictors of outcome in ischemic stroke. *Neurologic Clinics*. 1983, 1: 103-117.
11. Pulsinelli WA et al: Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: A neuropathologic study in the rat. *Neurology*. 1982, 32: 1239-1246.
12. MacMillan V and Shankaran R: Influence of lactate accumulation on Na⁺, K⁺ ATP-ASA activity of ischemic and post ischemic brain. *Brain Research*. 1984, 303: 125-132.
13. Boadas A, Goitia A, Zepa E. et al: Tomografía y ACV: Importancia diagnóstica. *Salus Militiae*. 1984, 9: 43-46.
14. Hachinski V and Norris J: The acute stroke. F.A. Davis. Co. Philadelphia. 1985.

PITIRIASIS ROSADA

ESTUDIO CLINICO, HISTOLOGICO, VIROLOGICO E INMUNOLOGICO

Doctores:

Ramón Martínez A. *

Roberto Ochoa I. **

Víctor Salas ***

RESUMEN:

La Pitiriasis es una enfermedad exantemática, de etiología desconocida, descrita inicialmente por Gilbert en 1860. Por la similitud de esta entidad clínica con algunas enfermedades exantemáticas virales, se ha pensado en una etiología viral; igualmente se han reportado alteraciones de la inmunidad celular con incremento de linfocitos que poseen inmunoglobulinas de superficie. Estos hechos y el hallazgo fortuito de hipocomplementemia en un paciente con la enfermedad motivaron este estudio.

Realizamos evaluación clínica e histológica de 16 pacientes comprobándose el diagnóstico de Pitiriasis Rosada en todos ellos. Se tomaron muestras de hisopado faringeo y de lesiones activas de la piel. Estas muestras fueron procesadas para investigación virológica mediante cultivo celular e inoculación en ratones lactantes.

Además se hizo investigación serológica viral en sueros de estos pacientes en fase clínicamente activa (suero agudo) y en fase de convalescencia (suero de remisión). Los virus investigados de esta manera fueron: Citomagalovirus, Herpes Simple, Influenza, Parainfluenza I y II, Virus Sincitial respiratorio, Adenovirus, Coxsackie B y Hepatitis B (antígeno de superficie). En el análisis estadístico se usó la prueba de la T Pareada de Student.

Salvo linfocitosis absoluta en fase aguda en 11 de 13 pacientes, no se encontraron alteraciones en ninguno de los parámetros bioquímicos o hematológicos evaluados.

El estudio virológico no demostró presencia de agentes virales.

La evaluación inmunológica demostró lo siguiente:

1) Hubo una disminución significativa de los niveles séricos de CH50 ($P < 0.01$) en los sueros de fase aguda.

2) Se encontró un aumento significativo en los niveles séricos de IgG ($p < 0.05$), IgM ($p < 0.01$) y complejos inmunológicos circulantes ($P < 0.01$) en los sueros tomados en fase de remisión.

3) Hubo una tendencia al aumento de los niveles séricos de IgA ($P = 0.05$) en los sueros de fase de remisión. Consideramos que probablemente existe un consumo de complemento en la fase aguda de la enfermedad.

La elevación de los niveles séricos de IgG, IgM y complejo inmunológico circulante sugieren la existencia en la Pitiriasis Rosada de una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos.

Estudiar los mecanismos implicados en esta enfermedad autolimitada puede dar información acerca de mecanismos involucrados en enfermedades autoagresivas.

INTRODUCCION:

La Pitiriasis Rosada es una enfermedad autolimitada exantemática, de etiología desconocida, descrita inicialmente por Gilbert en 1860 (1,2,3).

* Ejercicio Privado en Cumaná.

** Instructor, Servicio de Medicina C, H.U.C., UCV.

*** Instructor, Servicio de Medicina C, H.U.C., UCV.

Excepto por algunos síntomas constitucionales los cuales son moderados y que pueden verse en los pródromos o durante la fase temprana activa, no hay reporte de compromiso sistémico, ni se han descrito complicaciones o secuelas (4).

Basándose en la similitud de la Pitiriasis Rosada con algunas enfermedades exantemáticas virales (corta evolución, baja rata de recurrencia, valor terapéutico de la gammaglobulina humana y suero de convalesciente) se ha reportado que tiene una etiología viral (5, 6). Otros han planteado una etiología autoagresiva, basándose en datos estadísticos y curso clínico de la enfermedad (7). Se ha reportado alteración de la inmunidad celular en Pitiriasis Rosada con incremento de linfocitos que poseen inmunoglobulinas de superficie del tipo IgM o IgD o ambas en fase aguda de la enfermedad (8).

Estos hechos y el hallazgo fortuito de hipocomplementemia en un paciente con la enfermedad motivaron este estudio.

MATERIAL Y METODOS:

En el presente trabajo se hizo el diagnóstico clínico e histológico de Pitiriasis Rosada en 16 pacientes; a 13 de ellos se les practicaron estudios inmunológicos y virológicos en fase clínicamente activa y en remisión. Definimos como **suero agudo** el tomado en presencia de enfermedad clínicamente activa y **suero de remisión** el correspondiente a la desaparición clínica de la misma; esta segunda muestra se tomó 6 a 8 semanas después de la primera consulta. Se incluyeron 10 mujeres y 6 hombres con edades comprendidas entre 7 y 30 años (promedio 21 años), que se presentaron en la consulta de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas entre dos y siete semanas de haberse iniciado la enfermedad (promedio de 25 días).

Para el estudio clínico fueron tomadas en consideración el patrón de lesión (máculas, pápulas, placas), distribución de las mismas, tiempo de aparición de las lesiones secundarias posterior a la presentación de la lesión madre o heráldica; así como la presencia de prurito y su intensidad (intenso: —, moderado: —, ausente: 0).

Para el Análisis Estadístico se usó la prueba T pareada de Student.

LABORATORIO:

A todos los pacientes se les practicó Hb, Hto, conteo y fórmula blanca, VDRL, Urea, Creatinina, Glicemia, Antígeno Australia, Fosfatasa Alcalina,

Bilirrubina, Transaminasas, Tiempo de Protrombina, Test de Coomb y exámenes de Heces y Orina.

ESTUDIO INMUNOLOGICO:

Este se realizó en la Unidad de Inmunología Clínica del Instituto de Anatomía Patológica - Facultad de Medicina. UCV. Se evaluaron:

A.— **COMPLEMENTO HEMOLITICO CH50:** El complemento Hemolítico fue evaluado midiendo la actividad hemolítica total del suero por el método de Kent y Fife (9); se consideran valores normales de 200 ± 50 UH/cc.

B.— **DETERMINACION de C3 y C4:** se hizo por Inmunodifusión Radial.

C.— **ANTICUERPOS ANTINUCLEARES:** se investigó utilizando cortes por congelación de hígado de ratón, los cuales son incubados con el suero del paciente (dilución 1:30). La presencia de anticuerpos se mide por antisuero polivalente fluoresceinado (atlantic antibodies).

D.— **DETERMINACION DE COMPLEJOS INMUNOLOGICOS CIRCULANTES:** Se estudió la presencia de estos complejos por la técnica de unión al C1q radioiodinado por el método de Zubbler et al (10). Esta prueba mide la unión del C1q radioiodinado a un complejo macromolecular. Consiste en mezclar el C1q marcado con la muestra a ser investigada, separando luego el C1q que ha permanecido libre del que se ha unido a complejos por precipitación con polietilenglicol (PEG). La prueba se hace en dos pasos: primero la muestra del suero se incuba en EDTA para prevenir la integración del C1q aislado dentro de los complejos intrínsecos que poseen C1q. El segundo paso consiste en añadir C1q marcado con Iodo 125 y PEG en concentración final de 1,5% a la mezcla, con posterior incubación. Bajo estas condiciones el C1q libre permanece soluble mientras que el C1q unido al complejo precipita.

El porcentaje de radioactividad unido a la proteína, la cual es precipitada por centrifugación, se refiere como "actividad de unión de C1q en la muestra explorada" Actividades de unión por encima de 3,2% se consideran anormales.

E.— **FACTOR REUMATOIDE:** se determinó en suero usando la técnica de aglutinación de las partículas de latex según el método de Singer y Plotz (1). Aglutinaciones de 1:20 o más se consideran positivas.

F.— **DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINAS:** se determinó en suero los niveles de IgG, IgA e IgM por Inmunodifusión radial. La determinación de IgE se hizo por radioinmunoanálisis.

ESTUDIO VIROLOGICO:

Fue realizado en el Departamento de Virología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de acuerdo a técnicas publicadas en el Manual de Técnicas para el Diagnóstico Viroológico de los Departamentos de Virología del IVIC e INH "Rafael Rangel" y en el texto de Lennette y Schmidt (13, 14).

A.— AISLAMIENTO VIRAL: Se tomaron muestras de lesiones activas de piel, mediante el raspado de las mismas. Se practicó hisopado faríngeo en los pacientes en la fase activa: estas muestras, transportadas en solución salina balanceada, se guardaban a -60°C y después de exprimir los hisopos, estos se desechaban. el contenido resultante se centrifugaba a 2.500 rpm durante una hora y se decantaba, utilizándose el sobrenadante. Este fue tratado con una solución de antibióticos utilizando 200 unidades de Penicilina y 200 ng de Streptomina por ml. La centrifugación y adición de antibióticos permite eliminar de la muestra aquellos gérmenes diferentes a los virus.

Para realizar el aislamiento viral se utilizaron células HEP2, línea celular cuyo origen es Carcinoma Humano de Laringe y células LLCMK2, línea obtenida de Riñón de Macacus Rhesus, ambas llevadas en el departamento de cultivo celular del INH "Rafael Rangel", triptinizadas y resuspendidas en proporción de 250.000 células /ml en medio de crecimiento MEN (medio Eagle) con 10% de suero fetal de bovino, Glutamina, vitaminas y aminoácidos en concentraciones adecuadas; al momento de usarlas se le agrega Penicilina y Streptomina a una concentración de 200 Unid. y 200 ng/ml respectivamente. De esta suspensión celular se coloca 1 ml en cada tubo y al presentar cepa celular completa se inoculan con las muestras para aislamiento virológico (0,2 ml/tubo), empleando 3 tubos de cada línea celular. Las células así inoculadas se llevan a estufa a 37°C y se observan por 10 días; la presencia o ausencia de cualquier agente viral se evidencia mediante la demostración de efecto citopático (ECP). Se dejan tubos sin inocular como controles.

Al no observar ECP durante 10 días estos tubos con células e inóculo se congelan, se suspenden y se les hace un pase en las mismas líneas (pago ciego); al no observar ECP en 10 días más, se descartan por considerarse negativas. Las observaciones se hacen diariamente en microscopio a partir del 3er día.

Las muestras para aislamiento también fueron inoculadas en camadas de 8 ratones lactantes

(hasta 24 horas de nacidos) por muestra, administrándose 0,03 ml por vía intraperitoneal a cada ratón; se observan por 14 días en búsqueda de signos paralizantes u otros signos que pudieran indicar acción viral sobre el ratón. Si durante este tiempo no se observaba enfermedad, se descartaban como negativos.

B.— ESTUDIO SEROLOGICO VIRAL: Para este estudio se extrajo 5 cc de sangre a cada paciente en ambas fases, obteniéndose suero, el cual fue utilizado en las pruebas serológicas recibiendo el tratamiento adecuado, de acuerdo al grupo viral que se estaba estudiando. Se utilizaron antígenos de Citomegalovirus, Herpes Simple, Parainfluenza 1 y 3, Sincicial Respiratorio, Adenovirus, Virus del subgénero Coxsackie B (B1-6) e Influenza; adicionalmente se hizo investigación serológica de Mycoplasma Pneumoniae.

Para los antígenos Citomegalovirus, Herpes Simple, Parainfluenza 1 y 3, Sincicial Respiratorio y Adenovirus se empleó la técnica de fijación del complemento que utiliza el 50% de hemólisis. Los Antígenos utilizados son de origen comercial excepto el de Adenovirus, que se prepara en el laboratorio a partir de una capa de referencia de Adenovirus tipo 1 multiplicada en células LLC-MK2 (Riñón de Rhesus - Línea estable).

En la determinación de los títulos de anticuerpos para los virus del subgénero Coxsackie B se utilizó la técnica de Neutralización usando placas "microtiten"; estas placas son específicas para esta prueba carentes de toxicidad y estériles. Se leen mediante el uso del microscopio invertido.

Para las dos variantes del virus Influenza A2 (Victoria) y B (Hong Kong) se emplearon técnicas de inhibición de Hemaglutinación de eritrocitos de pollo. Los antígenos utilizados se prepararon en el laboratorio a partir de líquidos alantoideos de pollos inoculados con cepas de referencia.

Para la determinación de anticuerpos contra Mycoplasma Pneumoniae se utilizó la técnica de inhibición metabólica enfrentando diluciones seriadas de los sueros con 100 unidades de cambio de color de una cepa de referencia.

ESTUDIO HISTOLOGICO DE LESION DERMICA:

El material de biopsia fue procesado en forma convencional, la coloración utilizada fue Hematoxilina-sosina. Se observó bajo microscopio de luz en la unidad de Dermatología del Servicio de Dermatología del HUC.

RESULTADOS:

ASPECTO CLINICO:

Once de los pacientes eran mujeres. Hubo una pareja en la que los cónyuges presentaron la enfermedad. La placa inicial o Lesión Madre se localizó en el tronco en 9 pacientes, en los brazos en 3, y en la cara en 1 (Cuadro No. 1).

El tiempo transcurrido entre la aparición de la Lesión Madre y el examen clínico fue en promedio 25 días, con rango de 15 a 56 días. Esta lesión procedió a las Lesiones Secundarias en un lapso de pocos días hasta 2 semanas.

Las lesiones dermatológicas predominantes fueron : placas en 8 pacientes, placas y pápulas en 2 y máculas en 3 (Cuadro No. 2).

Las Lesiones Secundarias aparecieron en zonas no expuestas (tronco) en todos los pacientes, con distribución adicional en la cara en dos de ellos.

Hubo prurito en 12 de los 13 pacientes, siendo considerado como moderado en 11 de ellos e intenso en los restantes (Cuadro No. 3).

PITIRIASIS ROSADA

DISTRIBUCION DE LESIONES MADRE

	Nº de pacientes	%
Tronco	9	69
Cara	1	8
Brazos	3	23

Cuadro N° 1

LESION PREDOMINANTE

	Nº de pacientes	%
Placas	8	62
Pápulas y Placas	2	15
Manchas	3	23

Cuadro N° 2

PRURITO

	Nº de pacientes	%
Ausente	1	8
Moderado	11	84
Intenso	1	8

Cuadro N° 3

ESTUDIO HISTOLOGICO:

Todos los pacientes presentaron cambios histológicos comparables con el diagnóstico clínico: Estos cambios son los de una dermatitis crónica inespecífica. Se observa acantosis, para queratosis, espongiosis y edema intracelular en la epidermis. En algunos casos aparecen microvesículas o microabcesos epidérmicos en el acné de la erupción. En la dermis hay dilatación vascular moderada, edema e infiltración linfocitaria.

LABORATORIO:

Se encontró Linfocitosis absoluta en fase aguda en 11 de 16 pacientes (Cuadro No. 4). Un paciente presentó 14.000 glóbulos blancos x mm³. Excepción hecha de esto, los análisis de hemoglobina, hematocrito, úrea, creatinina, glicemia, transaminasas, fosfatasas alcalinas, bilirrubina, antígeno Australia, tiempo de protrombina, VDRL, Prueba de Coombs, exámenes de Heces y Orina arrojaron resultados normales.

VIROLOGIA:

A.— AISLAMIENTO VIRAL: no se demostró la presencia de agentes virales en ninguna de las muestras inoculadas en los medios de cultivos celulares al no observarse efecto citopático en las células dedichos medios.

B.— ESTUDIO SEROLOGICO: en un mismo paciente hubo aumento significativo de los títulos de anticuerpos para Citomegalovirus y Para-influenza 3 en suero de remisión. En otro paciente hubo aumento significativo de los títulos de anticuerpos para Herpes simple en el suero de remisión.

% LINFOCITOS

Caso	Leucocitos	
1	5.800	63
2	8.300	39
3	6.800	46
4	9.300	31
5	8.000	39
6	6.300	36
7	6.200	46
8	8.850	41
9	5.800	34
10	7.000	39
11	8.900	30
12	8.000	37
13	14.000	23
14	9.000	40
15	5.300	62
16	10.000	49

Cuadro N° 4

	Citomegalovirus	Para-influenza	Herpes Simple
		3	
Suero Agudo	1.8	1.8	1.8
Suero Remisión	1.128	1.164	1.128

En el resto de los pacientes no se demostró serológicamente la presencia de ninguno de los agentes virales estudiados.

ASPECTOS INMUNOLOGICOS:

A.— ANTICUERPOS ANTINUCLEARES: No se demostró la presencia de anticuerpos antinucleares en ninguno de los sueros.

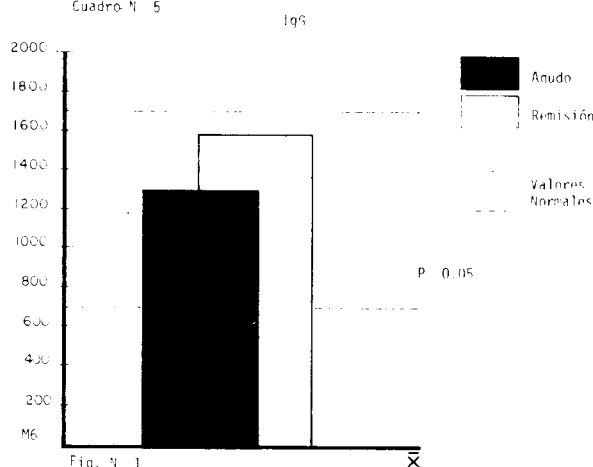
B.— FACTOR REUMATOIDE: El F.R, investigado mediante la prueba de latex fue negativo en todos los pacientes.

C.— INMUNOGLOBULINAS:

1.- IgG: Salvo en dos pacientes, los niveles de IgG, tanto en fase Aguda como en Remisión permanecieron dentro de límites normales; sin embargo, 10 de 13 pacientes presentaron elevación de IgG en fase de remisión. La diferencia de los promedios de fase aguda y de fase de remisión fue estadísticamente significativa (P 0.05) Cuadro No. 5 y Fig. No. 1

Suero	Agudo	Remisión
1	1.642	1.954
2	.928	1.587
3	1.006	1.127
4	.973	1.695
5	1.555	1.414
6	1.302	.951
7	1.161	1.594
8	1.316	1.667
9	1.509	1.627
10	.843	1.349
11	1.731	1.424
12	1.594	2.103
13	1.542	1.667

Cuadro N° 5



2.— IgM: En la fase aguda, 5 de 13 pacientes presentaron valores por encima de lo normal; pero el promedio de fase aguda se mantuvo dentro de la normalidad (X: 139 mg^o/o). En la fase de remisión 11 de los sueros presentaron elevación de IgM por encima del valor normal, siendo su promedio elevado (X: 227 mg^o/o).

La diferencia de los promedios fue estadísticamente significativa (P 0.01) Cuadro No. 6 y Fig. No. 2.

3.- IgA: 5 de 13 pacientes presentaron elevación de IgA en fase aguda, manteniéndose el promedio de estos sueros dentro del rango normal (X: 213,4 mg^o/o). En la fase de remisión hubo elevación de IgA en 11 de los sueros y su promedio estuvo por encima de los valores normales (X: 326,7 mg^o/o).

La diferencia de los promedios está en el límite de la significancia estadística. Cuadro No. 7 y Fig. No. 3.

IgM: (VN= 40 - 160 mg%).

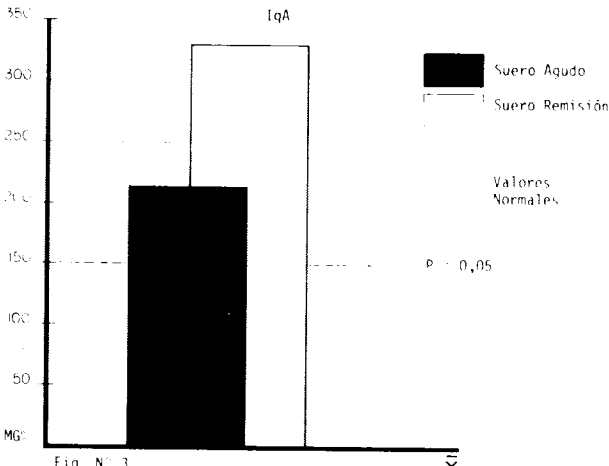
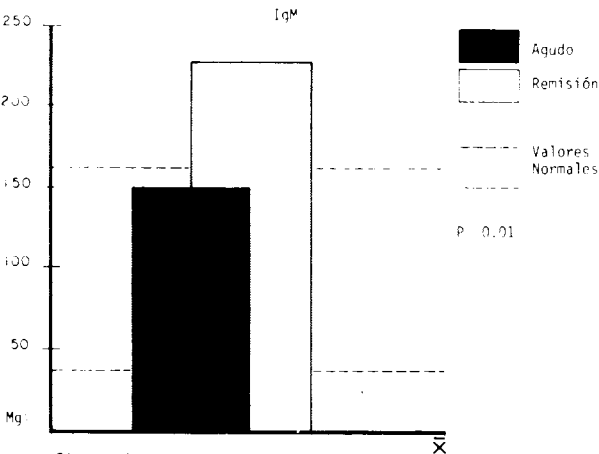
N	Fase Aguda	Fase de Remisión
1	220	258
2	99	286
3	169	191
4	65	172
5	163	273
6	137	93
7	136	261
8	46	192
9	137	254
10	143	256
11	123	262
12	190	127
13	176	320
14	$\bar{X}$ = 139	$\bar{X}$ = 227

Cuadro N° 6

IgA. (VN= 150 - 220 Mgs.%)

N°	Fase Aguda	Fase de Remisión
1	284	278
2	237	314
3	118	314
4	94	169
5	289	475
6	360	475
7	156	411
8	58	305
9	311	295
10	166	319
11	191	220
12	330	412
13	180	260
	$\bar{X}$ = 213	$\bar{X}$ = 327

Cuadro N° 7



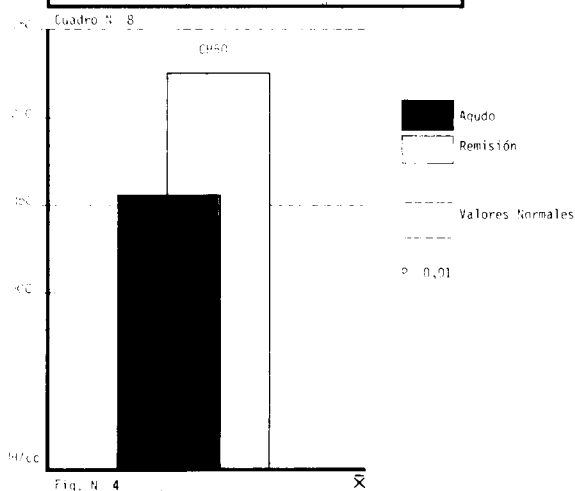
4.- IgE: Sólo se pudieron procesar muestras de suero agudo; en 5 de estos sueros se encontraron valores por encima de lo normal.

D.- COMPLETO:

1.- COMPLETO HEMOLITICO TOTAL (CH50): la determinación de CH50 en 13 sueros de fase aguda arrojó un promedio de 158UH/cc con rango de 50 a 278 UH/cc. En 6 de estos pacientes hubo disminución del CH50, siendo esta disminución acentuada en 3 de ellos. En fase de remisión el promedio de CH50 fue de 214 UH/cc, con rango de 172 a 320 UH/cc.

La diferencia de los promedios fue estadísticamente significativa ($P < 0.01$) Cuadro No. 8 y Fig. No. 4.

CH50 UH/cc		
Suero	Agudo	Remisión
1	50	238
2	50	179
3	147	227
4	147	172
5	147	197
6	122	228
7	161	179
8	161	172
9	263	192
10	179	238
11	185	225
12	167	210
13	274	320



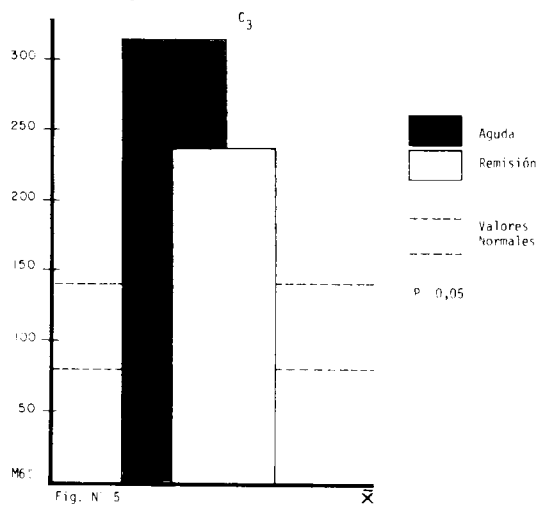
2.- C3: este se investigó en 12 de los pacientes. En 11 de los sueros de fase aguda se encontró el C3 elevado, siendo su promedio también elevado ($X: 313 \text{ mg}^{\circ}/\%$). En fase de remisión todos los pacientes presentaron elevación de C3, con un X de $236 \text{ mg}^{\circ}/\%$.

La diferencia de los promedios no fue estadísticamente significativa; pero llama la atención la elevación persistente en ambas fases. Cuadro No. 9 y Fig. No. 5.

3.- C4: Los niveles de C4 sólo pudieron ser investigados en 10 de los pacientes. En fase aguda 3 de estos sueros presentaron valores por encima de lo normal, permaneciendo el promedio de los sueros de fase aguda dentro de la normalidad ($X: 40 \text{ mg}^{\circ}/\%$). En fase de remisión se encontraron valores

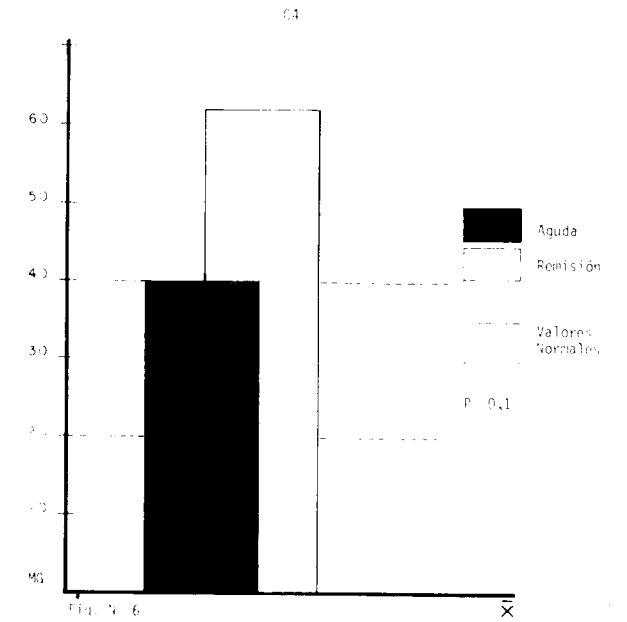
C3 mg%		
ETAPAS		
N°	Aguda	Remisión
1	355	270
2	96	421
3	420	216
4	355	281
5	232	311
6	381	124
7	330	222
8	260	238
9	176	187
10	393	164
11	294	158
12	462	238

Cuadro N° 9



elevados en 6; siendo el promedio de la fase de remisión también elevado (X: 62 mg^o /%).

La diferencia de los promedios no fue estadísticamente significativa. Fig. No. 6.



E.— COMPLEJOS INMUNOLOGICOS:

Estos sólo pudieron ser estudiados en 11 de los pacientes. En sueros de fase aguda se encontró un promedio de 1,87^o /% (VN: hasta 3^o /%). Sólo uno de estos presentó valores por encima de lo normal. Todos los pacientes en fase de remisión presentaron elevación de los Complejos Inmunológicos en relación a la fase aguda, y en 6 de ellos hubo elevación por encima de los valores normales; siendo el promedio de todos también elevado (X: 3,5^o /%).

La diferencia de los promedios fue estadísticamente significativa: (P 0.01). Cuadro No. 10 y Fig. No. 7.

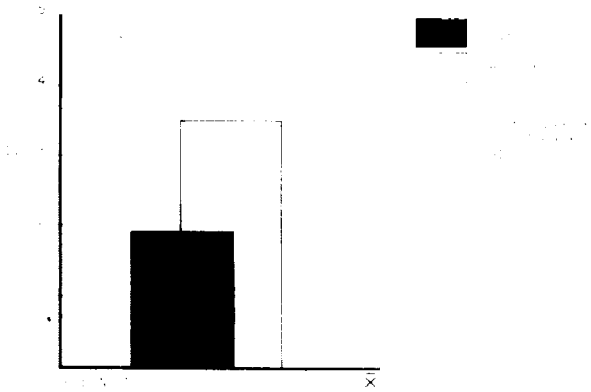
DISCUSION:

Hemos realizado un estudio prospectivo en 16 pacientes con Pitiriasis Rosada, en fase aguda y de remisión, mediante evaluación clínica, histológica, virológica e inmunológica.

En nuestra muestra hubo un predominio de pacientes del sexo femenino, mientras que en la literatura no se reporta predominio de sexo (ref. 2) Dos de nuestros pacientes eran esposos y en la literatura se ha reportado la enfermedad en contactos cercanos (esposos, padres e hijos, etc.) Este es uno de los argumentos a favor de la hipótesis de una etiología infecciosa en Pitiriasis Rosada.

COMPLEJOS INMUNOLOGICOS

Fig. No. 10		
Suero	Aguda	Remisión
1	1,17	1,17
2	1,17	1,17
3	1,17	1,17
4	1,31	1,31
5	1,87	1,87
6	1,87	1,87
7	1,87	1,87
8	1,87	1,87
9	1,87	1,87
10	1,87	1,87
11	1,87	1,87
Cuadro No. 10		



En 1968 Raskin, de la Universidad de Maryland, realizó un estudio en 23 pacientes con P.R. a los cuales tomó muestras de diversos tejidos y líquidos orgánicos, logrando demostrar partículas de RNA predominantemente intranucleares en células con ECP de dos líneas de cultivo celular inoculadas con escamas dérmicas y piel de las lesiones. Estas partículas tenían características histológicas semejantes a los Picornavirus. En ese trabajo se planteó la existencia de un virus dermatotropo probablemente del grupo de los Picornavirus, como agente etiológico de la enfermedad.

En el presente estudio, usando los mismos métodos que Raskin, no se evidenció directamente presencia viral, ni serología positiva para los virus estudiados, con las excepciones mencionadas en los

resultados. Debemos recalcar que no hubo efecto citopático en las líneas celulares HEP2 y LLCMK2, ni evidencia de acción viral en los animales inoculados.

En 1978 Kermani-Arab y col. de la Universidad de Oregon reportaron un incremento en la población de linfocitos B con IgD, IgM, o ambas, en su superficie, en pacientes con PR en fase aguda. Esto no había sido descrito en publicaciones previas. En nuestro estudio el 69% de los pacientes presentó linfocitos absoluta en la fase aguda. No se determinó el tipo de linfocitos responsables de ese aumento.

En un estudio clásico sobre P.R. publicado en 1962 por Bjornberg y Helgren (2) no se demostró aumento de las Gammaglobulinas. En la publicación de Jermeni-Arab (8) las Inmunoglobulinas estaban dentro de límites normales y no hubo diferencia entre la fase aguda y la de remisión.

En nuestros pacientes la IgM estaba elevada por encima de los valores normales en 5 de 13 en la fase aguda y en 11/13 en la fase de remisión, con un promedio de IgM de remisión por encima del valor normal. Asimismo la diferencia entre la primera y segunda fase fue estadísticamente significativa ($P < 0.01$). La IgG se mantuvo dentro de límites normales en ambas fases pero hubo una elevación en fase de remisión que fue estadísticamente significativa ($P < 0.05$). La IgA estaba elevada por encima de los valores normales en 5/13 pacientes en fase aguda y en 11/13 en fase de remisión, estando el promedio en esta última también por encima del rango normal. La diferencia entre las dos fases para IgA estuvo en el límite superior de la significancia ($P = 0.05$).

En enfermedades virales exantemáticas bien caracterizadas desde el punto de vista de su respuesta inmunológica, como la Rubeola, se sabe que hay una elevación de anticuerpos del tipo IgM pocos días después de la aparición de la erupción. Estas IgM se elevan y declinan en aproximadamente 3 semanas. Paralela pero posterior a las IgM aparecen anticuerpos antivirales del tipo IgG que permanecen en sangre por muchos años, a menudo por toda la vida (12). Si tomamos suero de un paciente con más de un mes de convalecencia de Rubeola sólo encontramos anticuerpos anti-rubeolas del tipo IgG. Con los Poliovirus se ha descrito cambios parecidos adicionándose elevación de IgA (15). En nuestros pacientes no podemos saber si las elevaciones de inmunoglobulinas observadas en la fase de remisión ocurren como respuesta específica a un factor desconocido que se comporta como antígeno. Este factor (Virus ?) podría postularse

como el agente causal de la enfermedad. Si podemos afirmar en cambio, que comparando las respuestas de inmunoglobulinas en P.R. con las de otras enfermedades exantemáticas, encontramos que en P.R. las respuestas fueron más variadas.

La alteración del Complemento Hemolítico Total (CH50) con un promedio en fase aguda de 158 UH/cc y en fase de remisión de 214 UH/cc ($P < 0.01$), plantea que la Cascada del Complemento tiene participación o se compromete en el curso de la enfermedad. Su disminución en la fase aguda pudiera explicarse por aumento del consumo, disminución de la síntesis o alteración de uno de los mecanismos de regulación. El hecho de que aumente el CH50 en fase de remisión plantea la posibilidad de una activación del sistema de complemento en fase aguda, responsable de un aumento en el consumo del mismo. Desconocemos el mecanismo a través del cual se hubiese activado el sistema del Complemento.

El C3 está elevado por encima de los valores normales tanto en fase aguda como en remisión, siendo mayor su elevación en la primera. La diferencia no fue estadísticamente significativa. Esta elevación de C3 constituye una respuesta inmunitaria inespecífica ya que es una de las proteínas del complemento con mas alta rata sintética, y es, habitualmente, el que mas se eleva en diversos procesos.

En todos nuestros pacientes los niveles de Complejos Inmunológicos en la fase de remisión, aumentaron en relación a la fase aguda, siendo notable y por encima de los valores normales en 6 de ellos; la diferencia entre ambas fases es estadísticamente significativa ($P < 0.01$). Existe un grupo de enfermedades relacionadas con complejos inmunológicos con implicaciones fisiopatológicas diversas; describiendoso complejos inmunológicos que causan lesión tisular, bloqueo efector específico y otras funciones no dilucidadas. En los pacientes objeto de esta investigación, la aparición de complejos inmunológicos en mayor cantidad coincide con la remisión clínica de la enfermedad y sugiere que estos pudieran estar jugando un papel importante en la curación de la misma.

CONCLUSIONES:

Los hallazgos del presente estudio permiten hacer los siguientes planteamientos:

- 1.- La Pitiriasis Rosada guarda relación con una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos.

- 2.- Los complejos inmunológicos tienen una relación temporal con la remisión de la enfermedad y pudiera estar desempeñando un papel importante en su curación.
- 3.- Probablemente existe un consumo del complemento en la fase aguda de la enfermedad.
- 4.- Se demostró una elevación absoluta de IgM e IgA en la fase de remisión con un aumento relativo de IgG. Este comportamiento de la inmunoglobulina es similar, pero más tardío, al observado en algunas enfermedades virales; sin embargo no pudimos demostrar directa y/o indirectamente la presencia de virus en forma significativa.
- 5.- Estudiar los mecanismos implicados en esta enfermedad autolimitada puede dar información acerca de mecanismos similares en enfermedades autoagresivas.

BIBLIOGRAFIA:

1. Gibert, C. *Traite Practique des Maladies de la Peau* 5th. ed. París, 1869, p. 402.
2. Bjornberg, A. and Hellgren, L. Pityriasis Rosea. A statistical, clinical and laboratory investigation of 826 patients and matched healthy investigation of 826 patients and matched healthy controls. *Acta Dermato Venereologica*. 42 (suppl. 50): 1962.
3. Klauder, V.J. Pityriasis rosea with particular reference to its unusual manifestations. *J. Am. Med. Ass.* 82: 178-183 (1924).
4. Hurley, H.J. Papulosquamous Eruption and Exfoliative Dermatitis 409-458. En *Dermatology*. Moschella, S.L., Pillsbury and Hurley, J.H. Editorial W. Saunders Philadelphia. 1975.
5. Raskin, J. Possible dermatropic virus associated with Pityriasis Rosea. *Acta Derm. Venereol.* 48: 474, 1968.
6. Salin, R.W., Curtis, A.C. and Wheeler, A. Treatment of Pityriasis Rosea with convalescent plasma, gammaglobulin and pooled plasma. *Arch. Dermatol.* 76: 659. 1957.
7. Burch, P.R. and Rowell, P. Pityriasis Rosea a auto aggressive disease. *Br. J. Derm.* 82: 549. 1970.
8. Kermani-Arab, V., Roberts and Gerrie, A. Structure and biological function of Human Ig D. *Int. Archs. Allergy. Appl. Immun.* 57: 201-209. 1978.
9. Kent, J.F. et al: Precise standardization reagent for complement fixation assay. *Am. J. Trop. Med.* 12: 103. 1963.
10. Zubbler, R. H. et al: Detection of immune complexes on unheated sera by a modified 125 I - C1g binding test. *J. Imm.* 116 (1). 232. 1976.
11. Singer, J.M. and Plotz, C.M. The latex fixation test I. Application to the serologic diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Med.* 21: 888. 1956.
12. Marymont, J.H. and Herrmann, K.L. Rubella in Pregnancy: Review of current problems. *Postgraduate Med.* Vol. 56 No. 4, Oct. 1974.
13. Lennette, E. H. y Schmidt, N.J. *Diagnostic Procedures for Viral Rickettsial and Chlamydial Infections*. American Public Health Association (Eds). Washington, U.S.A. Fifth Edition. 1979.
14. *Manual de Técnicas para el Diagnóstico Viroológico*. Departamento de Virología del IVIC e INH "Rafael Rangel". Traducción y recopilación por Mazzali R. Centros de Estudios Avanzados IVIC (Editor). 2da. Edición 1980.
15. Hauptman, S.P. y Thomas, T.B. El sistema inmunitario secretorio. Pag. 237-238, en Fundenberg, H.H. et al (Editores) *MANUAL DE INMUNOLOGIA CLINICA*. 2da. Edición. Editorial El Manual Moderno. México 1980.

INMUNOFLUORESCENCIA DE PIEL SANA EN PACIENTES CON SINDROME DE FIBROMIALGIA PRIMARIA

Carlota Acosta de Maita*

Carlos M. Zabala V.***

RESUMEN

Se practicaron biopsias de piel sana para estudios de inmunofluorescencia (IF) a 13 pacientes con diagnóstico de Fibromialgia (FM) con objeto de investigar la frecuencia de depósitos inmunofluorescentes en la unión dermoepidérmica y su ayuda en el diagnóstico de la enfermedad. IF de piel fue negativa en 11/13 pacientes (85%). Estos hallazgos parecen indicar que la presencia de depósitos IF en piel de pacientes con FM es poco frecuente y de poca ayuda diagnóstica.

SUMMARY

We performed immunofluorescent studies of uninvolved skin from 13 patients with Fibromyalgia (Fib). 11/13 patients had no immunofluorescent deposits at the Dermal-epidermal junction (DEJ) (85%). Our conclusion is that identification of immunofluorescence at the DEJ is not present in a large percentage of patients with Fib and is not a useful marker in helping to diagnose the disease.

Palabras claves: Fibromialgia, biopsia, piel, inmunofluorescencia, puntos dolorosos.

INTRODUCCION

Los reumatismos de partes blandas constituyen una de las causas principales de dolor músculo-esquelético e incapacidad. Muchos de estos reumatismos son localizados y comúnmente su causa puede ser identificada y tratada.

Una proporción considerable de pacientes con reumatismos de partes blandas se quejan de dolor músculo-esquelético difuso, mal localizado y a menudo asociado a otros síntomas generales y cuya etiología se atribuye con frecuencia de manera equivocada a "espasmos musculares, artritis degenerativa o reumatismos psicogénicos" (1).

El concepto de Fibrositis fue usado inicialmente por Gowers 1904, para describir un proceso de dolor muscular mal localizado asociado a "inflamación del tejido fibroso". Sin embargo, el término de fibrositis resulta inapropiado, ya que hasta ahora no se han demostrado cambios inflamatorios al examen histológico (2).

En la actualidad se utiliza el término de Fibromialgia Primaria para definir una entidad clínica caracterizada por dolor músculo-esquelético difuso crónico, acompañado de múltiples puntos dolorosos (Tender Points), y otros síntomas generales como rigidez matinal, fatigabilidad y trastornos del sueño (3).

El punto doloroso (tender point) constituye el signo clínico fundamental en el Síndrome de Fibromialgia Primaria (SFP). Los puntos dolorosos son áreas localizadas de dolor a la presión en diferentes sitios anatómicos.

Aunque pueden existir puntos dolorosos en sujetos normales, en pacientes con SFP es común la observación de múltiples puntos dolorosos y más

* Residente del Servicio de Reumatología, Hospital Vargas, Caracas.

** Adjunto del Servicio de Reumatología, Hospital Vargas de Caracas. Profesor de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica C. Escuela Vargas. Facultad de Medicina. U.C.V.

sensibles que en controles sanos (4). En la literatura se han reportado cerca de 70 puntos dolorosos en diversas localizaciones. El número de puntos dolorosos considerados necesarios para hacer diagnóstico de SFP varía de acuerdo a los autores (5,6).

La prevalencia del SFP en la población general y en la práctica reumatológica no se conoce con certeza; sin embargo, se estima que el SFP ocupa el tercer lugar en frecuencia en la consulta reumatológica, después de Osteoartritis y Artritis Reumatoide (7,8,9).

La etiopatogenia del SFP se desconoce en la actualidad. En los últimos años se han postulado una serie de hipótesis que tratan de explicar el origen de los síntomas fibrosíticos.

Dentro de estas podemos mencionar:

- 1) Los síntomas músculo-esqueléticos son el resultado de una inadecuada adaptación al stress de la vida (10, 11, 12).
- 2) Alteración de la etapa 4 del sueño (Sueño de Ondas Lentas, Sueño No-REM) descrito en 2/3 de los pacientes fibrosíticos (10, 12, 14, 8).
- 3) Alteración en la concentración de Triptófano Serotina Cerebral (10, 1, 13).
- 4) Alteración en el estado afectivo del paciente (14, 15, 10, 11).
- 5) Alteración en la producción y/o excreción de norepinefrina por pacientes con SFP (10).

Varios autores han reportado la presencia de depósitos inmunofluorescentes en piel de pacientes con SFP, tanto en la unión dermo-epidérmica como en la pared de los vasos sanguíneos dérmicos (6, 17, 18, 19, 20, 21).

Estos depósitos han sido observados con frecuencia variable desde el 12% (19) al 86% (16, 27).

Uno de los criterios diagnósticos del SFP es la ausencia de anormalidad en las pruebas de laboratorio de rutina o exámenes inmunológicos que puedan sugerir un mecanismo de esta naturaleza en la etiopatogenia de esta entidad. Por tal motivo llamó nuestra atención los reportes antes mencionados así como la carencia de uniformidad de estos resultados.

Este hecho nos motivó a investigar sobre la frecuencia de depósitos inmunofluorescentes en piel sana de un grupo de pacientes con diagnóstico clínico de SFP pertenecientes a la consulta externa de nuestro Servicio. Pensamos que este estudio es de importancia en la comprensión de los fenómenos etiopatogénicos de la enfermedad.

PACIENTES Y METODOS

Nuestro universo lo constituyen 13 pacientes pertenecientes a la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital Vargas de Caracas, entre Enero 1985 a Enero 1986 (11 mujeres y 2 hombres), con un rango de edad de 17 a 64 años, promedio de 40,6 años; los cuales cumplían con los criterios para el diagnóstico clínico de Síndrome de Fibromialgia Primaria (SFP) (3, 8).

Para propósito de nuestro estudio los pacientes debían cumplir los siguientes criterios:

- 1) Dolor músculo-esquelético generalizado con más de 3 meses de evolución.
- 2) Mínimo de 5 puntos dolorosos de 18 puntos examinados.
- 3) Disturbios del sueño.
- 4) Rigidez matutina.
- 5) Fatigabilidad.

Ningún paciente recibía medicación al momento de ser incluido en el protocolo de estudio, tampoco cumplía criterios para el diagnóstico de otra enfermedad reumática.

Todos los pacientes se incluyeron en un protocolo de estudio donde se registraron los siguientes datos: edad, sexo, ocupación, tiempo de evolución de los síntomas, localización del dolor al momento de la primera consulta, presencia o no de rigidez y duración de la misma, trastornos del sueño y la fatigabilidad. También se investigó la influencia de factores moduladores (stress, temperatura, ruido, etc.) sobre la intensidad de los síntomas fibromiálgicos, particularmente el dolor.

Exploración Física

A cada paciente se le practicó examen físico completo, haciendo especial énfasis en la investigación de puntos dolorosos en las siguientes localizaciones:

- 1) Columna Cervical: ligamento inter-apófisis espinosas C4, C5, C6.
- 2) Punto medio del borde superior de los músculos trapecios.
- 3) Uno a dos centímetros distal al epicóndilo.
- 4) Origen del músculo supraespinoso.
- 5) Músculos paravertebrales dorsales.
- 6) Región de epitroclea.
- 7) Ligamento inter-apófisis espinosas L4-L5.
- 8) Región sacroilíaca.
- 9) Cara medial de rodillas.

Laboratorio y Radiología:

A todos los pacientes se les practicó exámenes de laboratorio que incluyeron: Hemoglobina, hematocrito, cuenta y fórmula leucocitaria, velocidad de sedimentación globular, examen general de orina, úrea, creatinina, glicemia, proteínas totales y fraccionadas, calcio, fósforo, fosfatasas alcalina, transaminasas, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, complemento hemolítico total; además se les practicó estudios radiológicos de tórax, manos, pies y articulaciones sacroilíacas.

Estudio de Inmunofluorescencia Directa de Piel:

A cada paciente se le tomó una muestra de piel sana expuesta al sol de la región extensora del antebrazo.

Una vez tomada la biopsia se congeló inmediatamente en nitrógeno líquido y luego se hicieron cortes de 4-5 micras en el criostato, colocándose éstos en láminas de vidrio; luego se secaron al aire por 30 minutos y se lavaron durante 10 minutos con solución salina buffer pH 7.4. Posteriormente se aplicó al corte a estudiar el antisuero marcado: Antisuero Polivalente anti-Igs humanas IgG, IgA, IgM, IgD e IgE marcado con fluoresceína (Atlantic Antibodies Scarborough Maryland, dilución 1: 50) y a otro corte de control se le aplicó solución salina buffer pH 7.4. Las mismas se guardaron en cámara húmeda en la oscuridad durante 30 minutos y posteriormente fueron examinadas con microscopio con fuente de luz ultravioleta.

Los resultados de la inmunofluorescencia de piel se expresaron respecto a la localización y morfología de las mismas.

Controles :

Se practicó estudio de inmunofluorescencia de piel sana, por la técnica descrita a un grupo de 22 pacientes (20 mujeres y 2 hombres) comprendidos en un rango de edad de 16 a 60 años, promedio de 41,2 años, provenientes de la consulta externa de Reumatología del Hospital Vargas de Caracas, con diagnósticos de Artritis Reumatoide: 12 pacientes (10 mujeres y 2 hombres); Lupus Eritematoso Sistémico: (10 mujeres) y 10 sujetos normales con un rango de edad de 18 a 65 años promedio de 40,5 años pertenecientes al personal médico y paramédico del Hospital Vargas, Caracas (22).

Ambos grupos carecían de evidencia clínica de Síndrome de Fibromialgia Primaria y a todos los sujetos se les practicaron los mismos estudios de laboratorio.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

En el grupo de pacientes estudiados predominó el sexo femenino (11 mujeres y 2 hombres) y la gran mayoría (más del 80%) tenía edad comprendida entre 35 y 64 años (Tabla No. 1).

TABLA No. 1
PACIENTES CON FIBROMIALGIA PRIMARIA
SEGUN EDAD Y SEXO
HOSPITAL VARGAS
CARACAS 1985 - 1986

EDAD (AÑOS)	SEXO		TOTAL	°/o
	V	H		
15 - 24	—	1	1	7.7
25 - 34	1	—	1	7.7
35 - 44	1	7	8	61.5
45 - 54	—	1	1	7.7
55 - 64	—	2	2	15.4
TOTAL	2	11	13	100.0

Durante la primera consulta, una elevada proporción de pacientes se quejaba de dolor localizado en la región dorsal, hombros y región cervical; con mucho menor frecuencia los pacientes acusaban dolor en las extremidades (Tabla No. 2).

En la Tabla No. 3 se muestran los pacientes según el número de puntos dolorosos detectados al momento de la primera consulta, pudiéndose observar que el 70% de ellos tenía entre 5-8 puntos dolorosos. Dos pacientes (15,4%) tenían más de 13 puntos, uno de ellos 15 y otro 18 puntos dolorosos.

Estos puntos dolorosos se localizaron en su mayoría en el área de los trapecios y región dorsal (infraespinoso, paravertebral dorsal y columna cervical), con menor frecuencia se localizaron en las extremidades (ver Tabla No. 4).

Los síntomas de la enfermedad en la mayoría de nuestros pacientes tenían una evolución comprendida entre 3 y 12 meses. Tres pacientes presentaban síntomas con más de 3 años de evolución (Tabla No. 5).

TABLA No. 2
PACIENTES CON FIBROMIALGIA PRIMARIA
SEGUN LOCALIZACION DEL DOLOR
HOSPITAL VARGAS
CARACAS 1985 - 1986

LOCALIZACION	No. DE PACIENTES	%*
Región Dorsal	8	61.5
Hombros	5	38.4
Región Cervical	5	38.4
Trapecios	2	15.4
Región Lumbar	2	15.4
Paravertebrales	1	7.7
Supraespinoso	1	7.7
Suboccipital	1	7.7
Infraespinoso	1	7.7
Epicondíleo	1	7.7
Rodilla	1	7.7

* % sobre 13 pacientes.

TABLA No. 4
PACIENTES CON FIBROMIALGIA PRIMARIA
SEGUN LOCALIZACION DE "PUNTOS DOLOROSOS"
HOSPITAL VARGAS
CARACAS 1985 - 1986

LOCALIZACION	No. DE PUNTOS DOLOROSOS
Trapecios	20
Intraespinoso	17
Columna Cervical	11
Epicondíleo	11
Columna Lumbar	11
Paravertebrales Dorsales	10
EpitrocLEAR	7
Rodillas	7
Supraespinoso	6
Sacroilíacos	4

TABLA No. 3
PACIENTES CON FIBROMIALGIA PRIMARIA
SEGUN NUMERO DE "PUNTOS DOLOROSOS"
HOSPITAL VARGAS
CARACAS 1985 - 1986

No. PUNTOS DOLOROSOS	No. DE PACIENTES	%
5 - 8	9	69.2
9 - 12	2	15.4
13 - 16	1	7.7
17 - 20	1	7.7
TOTAL	13	100.0

TABLA No. 5
PACIENTES CON FIBROMIALGIA PRIMARIA
SEGUN TIEMPO DE EVOLUCION EN MESES
HOSPITAL VARGAS
CARACAS 1985 - 1986

TIEMPO (MESES)	No. DE PACIENTES	%
3	2	15.4
6	2	15.4
12	4	30.7
24	2	15.4
36	1	7.7
48	1	7.7
60	1	6.7
TOTAL	13	100.0

En la Tabla No. 6 se muestran los resultados del estudio de inmunofluorescencia de piel sana de pacientes con SFP. En 11 de 13 pacientes (84,6%) no se observaron depósitos inmunofluorescentes en la unión dermo-epidérmica, núcleos celulares de la dermis ni alrededor de paredes de vasos sanguíneos dérmicos. En 2 pacientes (15,4%) se demostró la presencia de depósitos en forma de glóbulos fluorescentes en la unión dermo-epidérmica. En el grupo de pacientes estudiados como controles, se observó la presencia de depósitos inmunofluorescentes en la unión dermo-epidérmica en el 70% de L.E.S. y en ningún paciente con Artritis Reumatoide (10 pacientes) y controles sanos (10 sujetos) (Tabla No. 7).

TABLA No. 6
PACIENTES CON FIBROMIALGIA PRIMARIA
SEGUN INMUNOFLUORESCENCIA DE PIEL SANA
HOSPITAL VARGAS
CARACAS 1985 - 1986

RESULTADO	No. DE PACIENTES	%
POSITIVO	2	15.4
NEGATIVO	11	84.6
TOTAL	13	100.0

TABLA No. 7
RESULTADO DE INMUNOFLUORESCENCIA DE PIEL EN PACIENTES
CON SÍNDROME DE FIBROMIALGIA PRIMARIA
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, ARTRITIS REUMATOIDE Y SUJETOS SANOS
HOSPITAL VARGAS
CARACAS 1985 - 1986

RESULTADOS	ENFERMEDAD						CONTROLES SANOS	
	SFP No. PAC.	%	LES No. PAC.	%	AR No. PAC.	%	No. PAC.	%
POSITIVOS	2	15.4	7	70.6	—	—	—	—
NEGATIVOS	11	84.6	3	30.0	10	100.0	10	100.0
TOTAL								
(No. DE PAC.)	13	100.0	10	100.0	10	100.0	10	100.0

La diferencia entre los porcentajes de positividad del SFP y LES fue estadísticamente significativa ($p = 1\%$), usando la prueba exacta de Fisher.

DISCUSION

El Síndrome de Fibromialgia Primaria (SFP), una condición reumática bastante común, puede ser definida como una forma de reumatismo no articular caracterizado por dolor difuso músculo-esquelético que puede ser modulado por ciertos factores tales como: calor, actividad física, stress físico o mental y calidad del sueño, y que está asociado a múltiples puntos dolorosos en tejidos blandos (8, 2, 23).

Se han utilizado otros términos como "Síndrome Fibrosítico" (8) o "Fibrositis" (3) para describir una condición similar.

La prevalencia del Síndrome de Fibromialgia Primaria ha sido reportada por varios autores, encontrándose marcada variación desde 3,7% (7) hasta el 20% (3). Esta variación en la prevalencia del SFP o Fibrositis puede ser explicada por factores tales como los patrones de referencia de pacientes o por el interés del médico en ciertas enfermedades, pero mucho más importante sería la carencia de criterios uniformes para el diagnóstico de esta entidad clínica.

Smithe en 1972 propuso una serie de criterios diagnósticos para el Síndrome Fibrosítico (24), los

4. Campbell, S.M.: Is the tender point concept valid?. *Am. J. Medicine* 81: (suppl. 3 A) 33-37, 1986.
5. Wolfe, F.: Development of criteria for the diagnosis of Fibrositis. *Am. J. Medicine* 81: (supl. 3 A) 99-104, 1986.
6. Simms, R.; Mason, J. & Filson, D.: Tenderness in 75 anatomic sites: Distinguishing fibromyalgia from controls. *Arthritis Rheum.* 29 (Supl.) 88, 1986.
7. Wolfe, F. & Cathey, M.: Prevalence of primary and secondary Fibrositis. *J. Rheumatol.* 10: 965-968, 1983.
8. Smithe, H.A.: Fibrositis and other diffuse musculoskeletal syndromes. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders 1985, 485-489.
9. Cathey, M.A.; Wolfe, F. & Kleinheksel, S.M.: Socioeconomic impact of Fibrositis. *Am. J. Medicine* 81: (Suppl. 3 A) 78-84, 1986.
10. Russel, J.; Vipraio, G.; Morgan, W. & Bowden, Ch.: Is there a metabolic basis for the Fibrositis Syndrome. *Am. J. Medicine* 81: (Supl. 3 A) 50-54, 1986.
11. Goldenberg, D.L.: Psychologic studies in Fibrositis. *Am. J. Medicine* 81: (Suppl. 3 A) 67-70, 1986.
12. Wolfe, F.; Cathey, M.A. & Klein-Herkse, S.A.: Psychological status in primary Fibrositis and Fibrositis associated with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 11: 4, 500-506, 1984.
13. Moldofsky, H.: Sleep and musculoskeletal pain. *Am. J. Medicine* 81: (Suppl. 3 A) 85-89, 1986.
14. Ahles, T. & Yunus, M.: Psychological factors associated with Primary Fibromyalgia Syndrome. *Arthritis Rheum.* 27: 10: 1101-1106, 1984.
15. Payne, T.C.; Leavitt, F. & Garron, D.: Fibrositis and psychological disturbance. *Arthritis Rheum.* 25: 2: 213-217, 1982.
16. Caro, X.J. Immunofluorescent detection of IgG at the dermal-epidermal junction in patients with apparent primary fibrositis syndrome. *Arthritis Rheum.* 27: 1174-1179, 1984.
17. Caro, X.J. & Schorroeter, A.L.: Cutaneous vascular immunofluorescence in Primary Fibrositis Syndrome. *Arthritis Rheum* 29 (Suppl.) S87, 1986.
18. Caro, X. J. & Quismorio, F.P. IgG subclass distribution of deposits at the dermal-epidermal junction (DEJ) of the skin in primary fibrositis syndrome (PFS). *Arthritis Rheum.* 29 (Suppl.) S88, 1986.
19. Dinerman, H.; Felson, D. & Goldenberg, D.: Lupus band-test and antinuclear antibodies in Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 28 (Suppl.) S53, 1985.
20. Caro, X. J. & Quismorio, F.P. Immunological studies of skin and circulating autoantibodies in Primary Fibrositis Syndrome. *Arthritis Rheum.* 28 (Suppl.) S98, 1985.
21. Caro, X. J.: Immunofluorescent studies of skin in Primary Fibrositis Syndrome. *Am. J. Medicine* 81: (Suppl. 3 A) 43-49, 1986.
22. Zabala, C., Villegas, S. & Herrera, J.A.: Immunofluorescencia de piel en Lupus Eritematoso Sistémico. Asociación con manifestaciones clínicas, anomalías serológicas y nefritis. *Archivos del Hospital Vargas*. Vol. XXV: 3-4: 5-13, 1983.
23. Smythe, H.A.: Non articular rheumatism and the Fibrositis Syndrome. Hollander, J., Mc Carty, D.J. Ed. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985.
24. Smithe, H.A.: Fibrositis as a disorder of pain modulation. *Clin. Rheum. Dis.* 5: 823-832, 1979.
25. Yunus, M.B.: Fibromyalgia Syndrome: A need for uniform classification (Editorial). *J. Rheumatol.* 10: 841-844, 1983.
26. Wolfe, F.: The clinical Syndrome of Fibrositis. *Am. J. Medicine* 81 (Suppl. 3 A). 7-14, 1986.
27. Wallace, D.J.: Immunofluorescence and Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 28: 7: 836, 1985.

LEPTOSPIROSIS: ANALISIS CLINICO Y TERAPEUTICO DE 17 CASOS

Doctores:

Gisela Ettedgui de Pérez*

Carmen Alicia Valdivieso de Salomón**

Pedro Pagés***

Renata Betancourt de Latouche***

Leila Pereira,****

Luis Sierra**.**

INTRODUCCION:

La leptospirosis es una zoonosis, difundida ampliamente en el mundo y considerada infrecuente en nuestro medio. Es producida por micro-organismos del género *Leptospira*, especie *Interrogans*, con sus diversos serotipos patógenos.

Ocurre al infectarse el hombre con animales enfermos, o sus excretas y posiblemente también por la ingesta de agua, o, alimentos contaminados con leptospirosis. Puede originarse endemias, así como brotes epidémicos de diversa magnitud.

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1886 por Weil (1) y en 1916, Inada descubrió que la leptospira icterohemorrágica era la causa de esta enfermedad (2).

En Venezuela, desde 1968 la enfermedad ha sido ampliamente estudiada en animales por el Dr. Francisco Jelambi, microbiólogo del Instituto de Investigaciones Veterinarias de la Universidad Central de Venezuela en Maracay, sin embargo, la investigación humana no se ha seguido en forma paralela, lo cual motiva la presentación de nuestra casuística.

Servicio de Medicina II. Hospital Central de Valencia.
Médico Jefe de Servicio: Dr. Rómulo Requena

- * Médico Internista-Cardiólogo. Especialista I, Servicio de Medicina II. Hospital Central Valencia.
- ** Médico Gastroenterólogo. Especialista I. Servicio Gastroenterología. Hospital Central Valencia.
- *** Médico Residente. Servicio Medicina II. Hospital Central Valencia.
- **** Interno de Pre-grado. Servicio Medicina II. Hospital Central Valencia.

Trabajo presentado en el IV Congreso Venezolano de Medicina Interna, Valencia, Abril 1986.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisaron las historias de 17 casos de leptospirosis estudiados en el Servicio de Medicina B No. 2 del Hospital Central de Valencia, desde Julio de 1981 hasta Noviembre de 1983. Se realizan los datos clínicos y paraclínicos más importantes, haciendo hincapié en la metodología diagnóstica, a través de la detección de los anticuerpos en las muestras de los pacientes (sangre, líquido céfalo-raquídeo), mediante pruebas de micro-aglutinación. En todos los pacientes se descartó la existencia de Hepatitis Viral A y B.

RESULTADOS:

Se presentan 27 casos estudiados en el Servicio de Medicina B No. 2 del Hospital Central de Valencia, desde Julio de 1981 hasta Noviembre de 1983, todos ellos del sexo masculino, en su mayoría adultos jóvenes (Tabla No. 1), provenientes en un 88,2% de los casos, de los barrios marginales de la zona sur de la ciudad y en un 11,8% de Tinaquillo, Estado Cojedes (Tabla No. 2).

Las profesiones más frecuentemente encontradas fueron albañil (29,4%), comerciante (23,5%) y obrero (11,7%), recabándose en la mayoría de los pacientes (70,6%) el antecedente de contacto con aguas negras y/o ratas previo al inicio de la enfermedad, ocurriendo todos los casos en épocas de lluvias.

La enfermedad estuvo caracterizada por inicio brusco, con fiebre, malestar general, mialgias, artralgias, cefalea y trastornos gastro-intestinales diversos, todas ellas manifestaciones clínicas inespecíficas (Tabla No. 3). La ictericia progresiva

TABLA No. 1

**LEPTOSPIROSIS HUMANA EN VALENCIA.
DISTRIBUCION ETARIA.**

Edad	No.	°/o
11 - 20	5	29,4
21 - 30	7	41,2
31 - 40	4	23,5
41 y +	1	5,9

por hepatopatía, la nefropatía, las manifestaciones neurológicas y hemorrágicas y la neumonitis fueron frecuentes (Tabla No. 4).

La hepatopatía, presente en el 82,4°/o de los pacientes, estuvo caracterizada por discreta elevación de las transaminasas, con hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina conjugada.

Las alteraciones renales consistieron en elevación de Creatinina sérica en el 70,6°/o de los pacientes y sedimento urinario patológico en el 47,1°/o, pudiendo existir proteinuria, piuria, hematuria, mioglobinuria y cilindruria.

Entre otras manifestaciones clínicas, el 29,4°/o tuvo neumonitis y el 11,8°/o afectación del Sistema Nervioso Central, uno de los casos con un Síndrome de Hipertensión Endocraneana (Tabla No. 5).

TABLA No. 2

**LEPTOSPIROSIS HUMANA EN VALENCIA.
PROCEDENCIA.**

Procedencia	N	°/o
Valencia	15	88,2
Zona Sur		
Tinaquillo	2	11,8

TABLA No. 4

**LEPTOSPIROSIS HUMANA EN VALENCIA.
MANIFESTACIONES CLINICAS.**

Manifestaciones clínicas	n	°/o
Hepatía	14	82,4
Nefropatía	12	70,6
Creatinina+		
Sedimento Urinario Patológico		
Neumopatía	8	47,1
Manifestaciones Neurológicas	5	29,4
Manifestaciones hemorrágicas	3	17,6

TABLA No. 3

**LEPTOSPIROSIS HUMANA EN VALENCIA.
MANIFESTACIONES CLINICAS.**

Manifestaciones Clínicas	n	°/o
Instalación brusca	17	100
Fiebre	17	100
Malestar General	17	100
Mialgias	15	88,2
Artralgias	12	70,6
Trastornos Gastrointestinales	12	70,6
Cefalea	11	64,7
Conjuntivitis	4	23,5

TABLA No. 5

**LEPTOSPIROSIS HUMANA EN VALENCIA.
MANIFESTACIONES CLINICAS.**

Manifestaciones clínicas	n	°/o
Trastornos Respiratorios	8	47,1
Tos		
Neumontis		
Dolor Toraxico	4	23,5
Afectación del SNC	2	11,8
Hipertensión	1	5,9
Endocraneana		

El diagnóstico de certeza se fundamentó en la identificación del agente patógeno mediante la detección de los anticuerpos contra la leptospina en muestras de los pacientes (suero, líquido céfalo-raquídeo) por puebas de micro-aglutinación, encontrándose 9 serotipos diferentes (Tabla No.6), siendo los más frecuentes hardjo, icterohaemorrhagiae, canicola, castellanis y seiroe. Muchos de los pacientes estuvieron afectados por varios serotipos en forma simultánea (Tabla No. 7).

La demostración de las leptospiras en sangre, orina y líquido céfalo-raquídeo es una tarea ardua y la mayor parte de las veces infructuosa. No se logró en ninguno de nuestros pacientes.

TABLA No. 6

**LEPTOSPIROSIS HUMANA EN VALENCIA.
SEROTIPOS INFECTANTES.**

Serotipo	n	o/o
Hardjo	14	82,3
Icterohaemorrhagiae	13	76,4
Canicola	7	41,2
Castellanis	4	23,5
Seiroe	4	23,5
Copenhaghi	2	11,8
Wolffi	2	11,8
Pomona	1	5,9
Hebdomanis	1	5,9

TABLA No. 7

**LEPTOSPIROSIS HUMANA EN VALENCIA.
NUMERO DE SEROTIPOS INFECTADOS.**

Serotipos Identificados	Personas Infectadas	
	n	o/o
7	1	5,9
4	4	23,5
3	5	29,4
2	3	17,6
1	4	23,5

El tratamiento se fundamentó en antibioterapia con Penicilina Cristalina a altas dosis y terapia de sostén variable de acuerdo a la sintomatología de cada paciente.

El primer caso diagnosticado falleció con cuadro de insuficiencia renal severa y hepatopatía grave, con cifras de bilirrubina total que sobrepasaron los 80 mg^o/o a expensas de la fracción conjugada.

DISCUSION:

La leptospirosis es una zoonosis que afecta a una gran variedad de animales domésticos y salvajes afectándose el hombre al ponerse en contacto con animales infectados o sus excretas y posiblemente también por ingesta de agua contaminada con leptospiras (3,4). De acuerdo al Comité de expertos del OMS/FAO, la leptospirosis es probablemente la zoonosis más ampliamente distribuida en el mundo (5). En Venezuela, sin embargo, se desconoce casi por completo el aspecto humano de ella, el primer caso fue descrito por R. Pino Pou en 1919 (6), existiendo 115 casos denunciados con 37 muertes desde 1942 hasta 1978, de los cuales 1 sólo había ocurrido en Carabobo, sin embargo, todos ellos se fundamentaron sobre bases clínicas, sin confirmación de laboratorio, por lo cual J. Halbrohr del Departamento de Vigilancia Epidemiológica establece que no deberían considerarse como verdaderos (6). Entre 1975 y 1979 de 209 sueros analizados en el Departamento de Investigaciones Veterinarias de Maracay, se hicieron 13 diagnósticos positivos con muestras provenientes de hospitales de Caracas y Maracay, sin embargo, estos casos comprobados, aparentemente no fueron notificados (6).

En la presente revisión, se presentan 17 pacientes atendidos en nuestro Servicio, entre Julio de 1981 y Noviembre de 1983, todos ellos debidamente confirmados por pruebas de micro-aglutinación y notificados ante las autoridades sanitarias competentes.

La infección en el hombre es incidental, y ocurre al ponerse este en contacto con animales infectados o sus reservorios. En el 70,6^o/o de nuestros pacientes se recogió el antecedente de contacto con aguas negras y/o ratas, ocurriendo todos los casos en épocas de lluvia y generalmente relacionados con las inundaciones ocurridas en la zona sur de la ciudad, es por ello, que no sólo es importante investigar los antecedentes laborales, sino también los contactos accidentales (7).

El período de incubación es variable, de 2 a 20 días (8,9) y la enfermedad aunque en la mayoría de los casos es sub-clínica, generalmente se caracteriza por inicio brusco, con fiebre, malestar general, mialgias, artralgias, cefalea y trastornos gastro-intestinales diversos (anorexia, diarrea, náuseas y vómito), todas ellas manifestaciones clínicas totalmente inespecíficas (7, 10) y que coinciden con la fase leptospirémica (4). En esta primera etapa el signo físico más característico es la sufusión hemorrágica conjuntival, la cual estuvo presente en el 23,5% de nuestros pacientes.

La ictericia aparece entre el 4° y 7° día de la enfermedad en el 80% de los pacientes y es un signo de gravedad (11), estuvo presente en 82,4% de nuestros casos. Se debe a lesión hepática, aún cuando su paragénesis no está bien determinada. Se caracteriza por diversos grados de hiperbilirrubinemia a predominio de la bilirrubina conjugada, con escasa elevación de las fosfatasa alcalinas y de las transaminasas. Se piensa que es debida a una alteración funcional en la excreción de bilirrubina por el hepatocito (11).

Las alteraciones renales son muy frecuentes y se caracterizan por elevación de la creatinina sérica y sedimento urinario patológico. Ocurre en aproximadamente 50 a 80% de los pacientes (11, 12), generalmente son transitorias con máximas elevaciones de úrea y creatinina alrededor del 7° día (4), sin embargo, en la serie de Heath y cols en 1965, los casos mortales ocurrieron en aquellos pacientes que tenían ictericia asociada con insuficiencia renal, tal como ocurrió en nuestro paciente fallecido, el cual tuvo cifras de bilirrubina total que alcanzaron los 82.5 mg% e insuficiencia renal aguda con anuria. La presencia de proteinuria, hematuria, piuria y/o cilindruria, presente en el 47,1% de nuestros pacientes, tiende a ocurrir entre el 4° y 7° día (12). La lesión histológica renal característica es a nivel tubular, con edema intersticial e infiltración linfocitaria (12).

El compromiso pulmonar es variable en las diversas series, dependiendo de los métodos de estudio empleados (13), y estuvo presente en el 29,4% de nuestros casos. La afectación del sistema central es frecuente (3) y comprende una gran variedad de cuadros clínicos, uno de nuestros casos se presentó como un Síndrome de Hipertensión Endocraneana (14). Son sobre todo frecuentes las alteraciones citoquímicas del líquido céfalo-raquídeo, con pleocitosis y aumento de las proteínas. Se pueden efectuar pruebas de micro-aglutinación en el líquido céfalo-raquídeo. En dos de nuestros pacientes (11,8%), fueron positivas.

Existen además manifestaciones hemorrágicas evidenciadas por sangramiento gastro-intestinal, epistaxis, equimosis o petequias.

El diagnóstico se sospecha por la clínica y el laboratorio y se confirma con pruebas serológicas de micro-aglutinación, considerándose como positivas cuando los títulos tienen una dilución de 1:100 o mayores. El pretender demostrar las leptospiras en sangre, líquido céfalo-raquídeo y orina es la mayor parte de las veces infructuoso.

El tratamiento antibiótico (penicilina o Eritromicina) es efectivo si se inicia temprano (15), ya que después de 7 días parece no haber respuesta (16). Posteriormente sólo es necesaria una terapia de sostén, que variará con la clínica de cada paciente.

En Venezuela, se desconoce casi por completo el aspecto humano de esta zoonosis, tal vez por la ignorancia de su presencia en nuestro medio, la carencia de laboratorios especializados para el diagnóstico y la falta de facilidades por parte de las autoridades sanitarias regionales para el traslado de las muestras al único laboratorio existente en el país, ubicado en el Centro de Microbiología del Instituto de Investigaciones Veterinarias de la Universidad Central de Venezuela en Maracay.

Se recomienda a los médicos pensar en la existencia de esta enfermedad y pedir los exámenes específicos, ya que sin ellos no se puede establecer el diagnóstico de certeza de leptospirosis.

RESUMEN:

La leptospirosis es una zoonosis, hasta el presente considerada infrecuente en nuestro medio, ocurre al infectarse el hombre con animales enfermos o sus excretas. Puede originar endemias, así como brotes epidémicos de diversa magnitud.

Se analizan desde el punto de vista clínico, paraclínico y terapéutico la experiencia en el manejo de 17 pacientes, siendo importante resaltar que la enfermedad se caracterizó por inicio brusco (100%), con fiebre (100%), malestar general, mialgias (88,2%), artralgias (70,6%), cefalea (64,7%), mialgias (88,2%), artralgias (70,6%), cefalea (64,7%) y trastornos gastro-intestinales diversos (70,6%), todas ellas manifestaciones clínicas inespecíficas.

Resultó bastante característica la presencia de hepatopatía (82,4%), con ictericia de tipo obstructivo, escasa elevación de las transaminasas y fosfatasa álclicas, y alteraciones renales con

insuficiencia renal aguda en el 70,6°/o de los casos y sedimento urinario patológico en el 47,1°/o.

El diagnóstico se fundamentó en la demostración de los anticuerpos contra la leptospira por pruebas de micro-aglutinación, encontrándose nueve sero-tipos diferentes.

Se llama la atención sobre la presencia de la enfermedad en el país y se resalta la metodología para llegar a un diagnóstico adecuado.

SUMMARY:

Leptospirosis is a zoonosis, considered infrequent in our country. Generally, infection of man will occur after direct contact with organs of carriers animals or its urine.

17 cases of leptospirosis are presented and analyzed from the clinical, laboratory and therapeutic point of view. The onset of the illness was sudden (100°/o), with high fever (100°/o), malaise (88,2°/o), severe headache (64,7°/o), myalgia (88,2°/o), arthralgia (70,6°/o) and diverse gastrointestinal manifestations (70,6°/o), all of them non specific.

Hepatic involvement (82,4°/o), with obstructive type icterus, slight elevation of transaminases and alkaline phosphatases, with altered renal function and pathological urine sediment was characteristic.

The diagnosis was based on the presence of a positive micro-agglutination test for leptospira. Nine different sero-types were identified.

BIBLIOGRAFIA:

1. Weil A. Über eine eigenthümliche mit Milztumor, Icterus, und Nephritis einhergehene, acute Infektionskrankheit Dtsch. Arch Klin Med 1886; 39: 209-232.
2. Inada R, Ido Y, Hoki R, Kaneko R, Ito H. The etiology, mode of infection and specific therapy of Weil's disease (spirochaetosis icterohaemorrhagica). J Exper Med 1916; 23: 477-402.
3. Heath CW, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States (Concluded). N Engl J Med 1965; 273: 915-922.
4. Vilaseca J, Ruiz J, Ballester M y cols. Consideraciones clínicas sobre la Enfermedad de Weil. Rev Clin Esp 1978; 149: 63-66.
5. Pernas J. Leptospirosis. Ecology, Epidemiology and Prophylactic Measures. Ann Sclavo 1978; 20: 71-105.
6. Halbrohr J. Aspectos Epidemiológicos de la Leptospirosis en Venezuela. M.S.A.S. División de Epidemiología. Departamento de Vigilancia Epidemiológica. Caracas. Abril 1980.
7. Heath CW, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man 1949-1961. N Engl J Med 1965; 273: 857-864.
8. Turner LH. Leptospirosis. Brit Med J 1973; 1: 537
9. Edwards GA, Domm BM. Human Leptospirosis. Medicine (Baltimore) 1960; 39: 117-156.
10. Caldes EM, Costa E, Sampaio MB. Leptospirosis na Cidade Do Salvador (Brasil). Alguns aspectos clínicos e laboratoriais. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1978; 20: 164-176.
11. Ortega Suarez R, Baños Gallardo M, Alonso Alvarez M y cols. Afectación renal y hepática de la leptospirosis icterohemorrágica. A propósito de seis casos. Rev Clin Esp 1981; 160: 103-108.
12. Kennedy ND, Pusey CD, Rainford DJ, Higginson A. Leptospirosis and acute renal failure - clinical experience and review of the literature. Postgrad Med J 1979; 55: 176-179.
13. Nery LE, de Paula AB, Nakatani J, dos Santos ML, Ratt OR. Clinical, Radiological and Functional Pulmonary Manifestations in patients with leptospirosis Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1977; 19: 366-373.
14. Ettegui de Pérez G, Martí A. Leptospirosis presentándose como un cuadro de hipertensión endocraneana. Primeras Jornadas Científicas del Hospital Universitario "Angel Larralde". Octubre 1982.
15. Cucinell SA. Early diagnosis and treatment of leptospirosis. Military Med 1980; 495-497.
16. Hall HE, Hightower JA, Rivera RD, et al: Evaluation of Antibiotic Therapy in Human Leptospirosis. Ann Intern Med 1951; 35: 981-998.

Dirección Postal del Autor:
Dra. Gisela Ettegui de Pérez
Apartado 706.
Valencia - Venezuela.

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA CRIPTOCOCOSIS GENERALIZADA

Presentación de Caso Clínico

Dra. Zimbul Zinguer, Dr. Germán Angeli,
Dr. Ricardo Pérez, Dra. Belkis Franchis
Dr. Dimas Hernández, Dr. Renato Olavarría
Dr. Luis Sosa

Palabras Claves:

Gay Homosexual

Slimmer

AIDS = SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

HTLV - III = Human T-Lymphotropic Virus. Se refiere al retrovirus tipo III linfotrópico para el linfocito T. Aislado por Robero Gallo.

LAV = Lymphadenopathy Associated Virus. Se refiere a otro retrovirus asociado a linfadenopatía. Aislado por Montegnier.

CMV = Citomegalovirus o virus de inclusión citomegálica.

HS = Virus del Herpes Simplex Hominis variedades tipo I y II.

CDC = Centers for disease control. Centros para el control de enfermedades. (Atlanta, Georgia, USA).

Wba = Western blot analysis. Se refiere a una técnica especial de investigación.

OKT4 = Se refiere a la subpoblación de linfocitos adyuvadores.

OKT8 = Subpoblación de linfocitos supresores.

DHLS = Deshidrogenasa láctica sérica.

GBS = Gay Bowell Syndrome = Síndrome del intestino del homosexual.

V.E.B. = Virus de Epstein Barr.

NK = Natural Killer. Se refiere a un cierto tipo de células llamados asesinos naturales.

MAI = Mycobacterium avium-intracellulare.

INTRODUCCION

En los anales de la Medicina contemporánea, ninguna enfermedad ha preocupado y llamado más la atención de la comunidad biomédica y profana, que la conocida como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En 1981 los Centros para Control de Enfermedad (C.D.C.) de Atlanta, Georgia, alertaron al mundo sobre la aparición de cinco casos de Neumonía por *Pneumocistis carinii* en homosexuales masculinos, previamente sanos de la ciudad de Los Angeles (1) así como veinte y seis de Sarcoma de Kaposi en otros tantos homosexuales de las ciudades de Nueva York y Los Angeles (2) caracterizados por cursos clínicos atípicos y fulminantes a corto plazo. Desde aquel verano del 81 el número de casos reportados mundialmente ha ido en ascenso, tanto que para el mes de marzo del presente año el número ha sido de 10.000 sola-

De los Departamentos de Medicina y Anatomía Patológica del Hospital Vargas de Caracas.

Servicio de Medicina III. Cátedra de Clínica Médica "A" (Jefe de Servicio y Cátedra Prof. Dr. Irán Rodríguez). Escuela de Medicina José M. Vargas. Universidad Central de Venezuela. Caracas, D.F. Presentado en el Congreso Bicentenario "Dr. José María Vargas", Marzo 1986. Hospital Vargas, Caracas. Obteniendo Mención honorífica.

Presentado en el Congreso de Medicina Interna. Abril de 1986. Valencia, Edo. Carabobo.

mente en EUA, con una incidencia semanal de 100 nuevos casos, el 80% de ellos en homosexuales masculinos o bisexuales y una mortalidad esperada del 40%. Houston, sigue a San Francisco, Manhattan y New York en cuanto a incidencia de este terrible flagelo, y quizás no sea la real ya que los cálculos se han hecho en base a censos de población que llevan tres y cuatro años de atraso, siendo más confiables las estadísticas de morboletalidad suministrada por las Unidades Sanitarias Urbanas (3-4). En el Asia, el primer caso fue reportado en un japonés portador del virus ATLV (5); el segundo caso apareció en Hong Kong en un mesonero chino de 46 años procedente de Nueva York cuatro meses antes del desarrollo del cuadro clínico fatal (6).

El agente etiológico es un retrovirus linfotrófico aislado por R. Gallo (EUA) de pacientes con SIDA (7) y por Montagnier (Francia) en enfermos con el síndrome linfadenopático correlacionado (8), distinguiéndolos con las siglas HTLV-III y LAV respectivamente, para diferenciarlos del HTLV-II ligado a una variante de la Leucemia Pilosa de Células T. La prevalencia de anticuerpos para los retrovirus mencionados, varía en diferentes sitios de Europa, las cifras que se dan para drogadictos son: Reino Unido 1.5% (compárese con 87% en EUA), España y Suiza tienen cifras de 37%, menos de la prevalencia observada en Italia (9).

Desde el punto de vista epidemiológico el modo de transmisión es similar al de la Hepatitis B, de persona a persona, por contacto sexual o exposición a la sangre y sus derivados; en África Central y Haití juega un importante papel la relación heterosexual, no habiendo hasta el momento evidencia epidemiológica o microbiológica de transmisión por insectos (11). Redfield ha documentado el pase hombre-mujer de los retrovirus HTLV-III y LAV (12), otros han señalado la ocurrencia de transmisión mujer-hombre, lo que no sería un factor despreciable en la adquisición del SIDA en grupos sin riesgos (13). De los seis mil setecientos veinte casos reportados al CDC, para el mes de noviembre de 1984, la distribución proporcional de los grupos riesgos era la siguiente: Masculinos homo y bisexuales 73%, drogadictos intravenosos 17%, Haitianos no homosexuales ni drogadictos 4%, Hemofílicos 1%, Transfusiones 4%, Contacto Heterosexual 1%. Para la misma fecha se reportaron setenta y un casos en niños, 65% de los cuales procedían de padres en riesgo o con SIDA declarado; en un alto porcentaje de madres asintomáticas se ha aislado el retrovirus, lo que hará posible la transmisión directa prenatal o trans-

placentaria (14, 15). En Venezuela existe la Oficina de denuncia obligatoria dependiente del SAS. De acuerdo con las cifras obtenidas hasta ahora se han reportado 27 casos de Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida. A continuación el cuadro clínico de uno de estos pacientes ingresado al Servicio de Medicina III del Hospital Vargas de Caracas. Cátedra de Clínica Médica "A", Escuela de Medicina José M. Vargas. U.C.V.

DESCRIPCION DEL CASO

Paciente masculino de 33 años de edad, natural y procedente de esta localidad, oficinista de profesión, quien refiere inicio de su E.A. cuatro meses antes de su ingreso con: malestar general, astenia, pérdida de peso, hipertermia de 38, 5° C-40° C que se acompaña de escalofríos, continua, evacuaciones líquidas sin moco ni sangre, no acompañadas de cólicos, en forma intermitente, de aprox. 15 días de evolución, náuseas, vómitos, cefalea frontooccipital intensa, por lo cual consulta a clínica privada el 2-5-85 donde permanece hospitalizado durante 27 días, practicándosele los siguientes exámenes paraclínicos:

RX de Tórax: reporta imágenes de baja densidad, no homogéneas, de bordes imprecisos en campo medio derecho.

Tomografía Panorámica Lineal de Tórax:

- Ensanchamiento mediastinal en plano 11.
- Nódulo de 7mm en campo medio izquierdo.
- Imágenes densas broncogénas redondeadas de bordes precisos de 2 x 3 cmts. en campo superior y medio derecho respectivamente, más evidentes en planos 12,5 y 15.

Endoscopia y estudio radiológico de vías digestivas superiores. Tránsito intestinal: Antroduodenitis severa. **Ecosonograma Abdominal:** Hepatoesplenomegalia. **Punción Lumbar:** Proteínas: 61 mgrs/%. Cloruros: 667 mgrs/%. Tinta China: presencia de tórulas de *Criptococos neoformans*. Método de Látex para *criptococo*: positivo 1/200. Cultivo L.C.R. desarrollo *Criptococo* sp. **Biopsia ganglios supraclaviculares:** Microscópico: 3 ganglios linfáticos ovoides, elásticos, encapsulados de 1,5-1,7 cmts. en sus ejes mayores, los cuales se incluyen completos para su estudio.

Microscópico: fragmento de ganglios linfáticos con sustitución casi total del parénquima ganglionar por masas de forma levaduriformes de aprox. 10-20 micras en sus ejes mayores, con cápsulas P.A.S. positivas, rodeadas de un halo claro sin

reacción granulomatosa. Algunas de estas formas levaduriformes muestran su única exobrotación. Los aspectos son compatibles con criptococosis. Se le instaura tratamiento con Anfotericina B en total 711 mgres.

El día 28-5-85 el paciente es transferido al Hospital Vargas con la impresión diagnóstica de: **Criptococosis Sistémica-Criptococosis, Meníngea** con la finalidad de completar estudios y aplicar tratamiento.

ANTECEDENTES PERSONALES de importancia.

Absceso de pie derecho. Junio 1984.

Absceso testículo derecho. julio 1984.

Infección Urinaria en dos oportunidades, julio-diciembre 1984.

Crisis convulsivas en dos oportunidades a la edad de 16 años (Tto. Fenobarbital y Epamin durante 4 años).

ANTECEDENTES FAMILIARES de importancia.

Madre viva diabética de 67 años de edad.

Hermanos: ninguno

Padre: muerto a los 65 años de edad por Ca. gástrico.

HABITOS PSICOBIOLOGICOS:

Anamnesis sexual: refiere intercurso homo y heterosexual desde la edad de 16 años.

EXAMEN FISICO DE INGRESO:

Signos vitales: T. Arterial: 110-60 mmhg. Pulso: 110 x min. Resp: 24 x min. Temp: 37,2° C.

Piel: Palidez cutáneo-mucosa acentuada, deshidratación moderada (mucosa seca, piel seca) lesiones pápulo-eritematosas diseminadas en cara posterior de tórax.

Ojos: Enrojecimiento de la conjuntiva bulbar del ojo izquierdo. Fondo de ojo normal.

Ganglios Linfáticos: Adenopatías cervicales laterales anteriores y posteriores, inguinales pequeñas de consistencia aumentada, de aprox. 1 cms. no dolorosas, no adheridas a planos. Adenopatías surpaclaviculares izquierdas duras, adheridas a planos profundos no dolorosa, confluyentes. Cardíopulmonar: Rs Cs Rs Rs, no soplos ni galope. Mumullo vesicular presente y simétrico en As Cs Ps, no adventicios.

Abdomen: Blando, depresible, no doloroso. Hepatometría: L.P. 14,5 cms. L.M.C. 16,5 cms. L.A.A. 18 cms. borde liso, romo no doloroso.

Bazo: percutible, palpable polo esplénico a 2 cmsts. del reborde costal izq.

Genitales: atrofia testicular derecha. **Neurológico:** nivel de conciencia conservado. Pares craneanos funcionalmente intactos. Tractos largos normales.

IMPRESION DIAGNOSTICA DE INGRESO:

- Criptococosis Sistémica.
- Alteración inmunológica a descartar.

EXAMENES PRACTICADOS: (Véase tabla 1)

CULTIVOS: Espudo: negativo 30-5-85. Hemocultivo secuencial (3) negativos 10-7-85 Urocultivo: contaminado 10-7-85. Corpocultivo: negativo. Hemocultivo: negativo 9-7-85.

SEROLOGIA PARA HONGOS (4-6-85) Doble difusión en gel y pruebas intradérmicas: **negativas.**

INMUNOGLOBULINAS: IgA: 430 mg/d (v.n. 88-397 mg/d) IgG: 1870 mg/d (v.n. 719 mg/d) IgM 216 mg/d (v.n. 66-270 mg/d). Coombs directo e indirecto: negativo.

BIOPSIA DE MEDULA OSEA: Normocelular. Adecuado número de megacariocitos pero poca concentración de su núcleo. Serie eritroide con cambios megaloblásticos. Serie granulocítica presente. Reticulina presente en forma lineal y en parche. Mielofibrosis moderada.

PUNCION LUMBAR: Presión inicial: 15 cmsts. de H₂O. Presión final: 10 cmsts. de H₂O. Células: 0,3 G. Rojos: 0. Proteínas: 26 mgrs^o/. Glucosa 63 mgrs^o/. Cloruros: 721 mgrs^o/. Pandy negativo. Nonne-Apelt: + Takata-Ara: negativo. Linfocitos 56^o/. Reticulomonocitos 43^o/. Macrófagos 1^o/. Tinta china: levaduras capsulares. Levaduras 1,6 por mm³.

ANTICUERPO HVL T III positivo.

ESTUDIO DE POBLACION LINFOCITARIA:

PBL: 6000 Ly 20^o/o cuenta absoluta 1275.
Rosetas E 30^o/o 371
T3 55^o/o 679
T4 22^o/o 149
T8 62^o/o 421
Indice: 0,35

(Véase tabla 2).

TABLA 2

SEROLOGIA PARA HONGOS

Pruebas	Antg.	Resultado
Doble difusión en gel.	<i>Aspergillus</i> sp.	Bandas 0
	<i>C. inmitis</i>	0
	<i>H. capsulatum</i>	0
	<i>P. brasiliensis</i>	0
	<i>C. albicans</i>	0
	<i>S. shenckii</i>	0

Pruebas Intradérmicas.

Candidina	neg.
P. P. D.	neg.
Cccidioidina	neg.
Tricophytina	neg.

INMUNOGLOBULINAS

IgA: 43mg/d	v.n. 88 – 397mg/d
IgG: 187mg/d	v.n. 719 – 172 mg/d
IgM: 216mg/d	v.n. 66 – 270mg/d

ANTICUERPO HVLT III positivo

ESTUDIO POBLACION LINFOCITICA

PBL: 600. Ly 20⁰/o. Cuenta absoluta 1275

Rosetas E	30 ⁰ /o	371
T ₃	55 ⁰ /o	679
T ₄	22 ⁰ /o	149
T ₈	62 ⁰ /o	421

Indice: 0,35

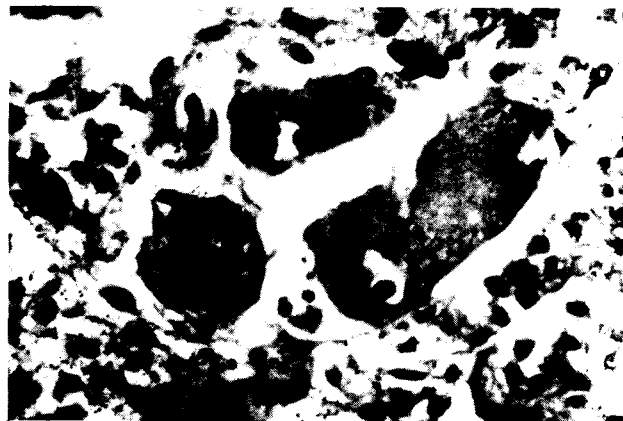


Fig. 2: Granuloma en el pulmón donde se observa el hongo teñido con P.A.S. 160x.

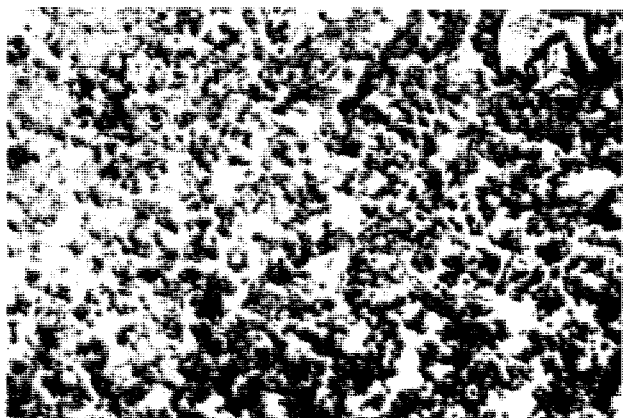


Fig. 3. Cerebro: granuloma con numerosas esferas P.A.S. positivas. 160x.

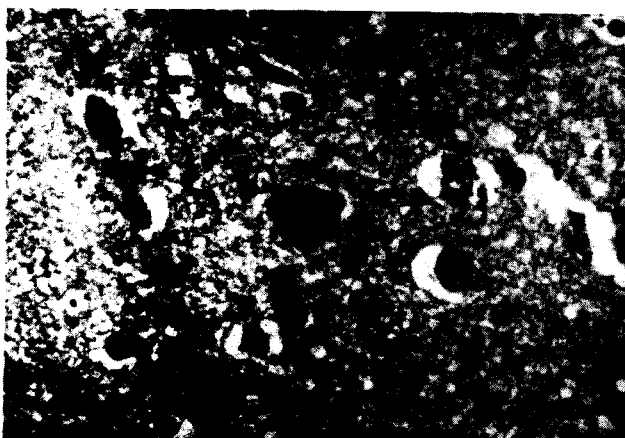


Fig. 1. Pulmón: se observa con menor aumento la presencia de las esferas internamente teñidas con plata y halo claro alrededor. 160x.

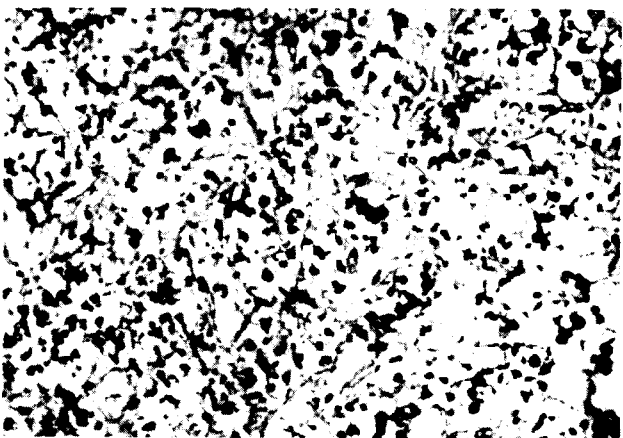


Fig. 4: Ganglio Linfático, con pérdida total de la arquitectura y numerosas esferas. P.A.S. positivas. 160x.

EVOLUCION:

Durante su permanencia en el Servicio el paciente presenta cuadro diarreico no disintérico, deşcantándose infección por criptosporidio, moniliasis oral, deterioro progresivo del edo. general, se piensa en sepsis bacteriana por lo que se instaure terapéutica antimicrobiana, falleciendo el día 10-7-85.

TRATAMIENTO:

Medidas Generales - Anfotericina B 2000 mgrs. Carbenicilina 4 grs. Keflin 2 grs 6 Amikacina 500 mgrs. Bactrimel a dosis profilácticas (2 Tab. B.I.D.) Nistatina oral.

AUTOPSIA:

Macroscópica: Neumonía panlobar bilareal. Hepatoesplenomegalia. Cambios grasos en el hígado.

Microscópica:

- 1.—Cripocosis Generalizada en: a) Cerebro Meninges; b) Bazo; c) Ganglios linfáticos; d) Pulmón: neumonía.
- 2.—Necrosis tubular focal en riñón, secundaria a drogas.
- 3.—Tiroiditis crónica.

RESULTADOS Y COMENTARIOS:

Es comprensible la confusión que se ha originado en la clasificación de los pacientes que presentan constelación de síntomas y signos sugestivos del síndrome pero que no manifiestan las complicaciones secundarias de la enfermedad y que se han llamado síndrome de inmunodeficiencia preadquirida, a continuación la terminología comúnmente utilizada para definirlo:

- 1) Síndrome de inmunodeficiencia adquirida completo (florido), de acuerdo al criterio de CDC.
- 2) Complejo relacionado con el SIDA: gran número de síntomas y signos manifestados por personas con incidencia aumentada del síndrome: linfadenopatía generalizada, pérdida de peso, fiebre, diarrea crónica, malestar y letargo, linfopenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia idiopática, anormalidades inmunológicas características del SIDA, costras orales, pero que no manifiestan las infecciones oportunistas ni el S. de Kaposi que los colocaría en el primer grupo mencionado.

- 3) Síndrome de linfadenopatía crónica: presencia en Homosexuales masculinos de adenopatías (excluyendo inguinales) de 3 meses de duración como mínimo ausencia de enfermedad o drogas que expliquen la presencia de adenomegalia; con hiperplasia reactiva a la biopsia ganglinar.
- 4) Síndrome de Inmunodeficiencia preadquirida: término que tenderá a desaparecer; en el se incluyen personas como el grupo 2 que con el tiempo desarrollarán el SIDA florida (grupo 1). Actualmente no hay suficientes evidencias de una predicción segura.

En caso nuestro, en discusión, creemos llena los criterios para incluirlo en el Grupo 1 de la clasificación supradicha (CDC, Atlanta Geo.) se trataba de un paciente joven, hijo único, soltero, con malestar general, decaimiento, letargo, hipertermia cotidiana, pérdida de peso no intencional, linfadenopatía generalizada, cefalea intensa frote-occipital, evacuaciones diarreicas y con una infección oportunística microbiológica e histológicamente comprobada y de curso fatal a los 6 meses de su manifestación clínica.

Es de importancia clínica capital, que el huésped tenga un sistema inmunológico intacto que lo defiende, entre otras, de infecciones y neoplasias.

El spectrum de anormalidades clínica en el SIDA iría desde las formas más graves de infecciones y malignomas desusuales, hasta las más leves de síndromes correlacionados fiebre, adenopatías, pérdida de peso. En su máxima expresión cursará con depresión de la respuesta inmunitaria celular y humoral, a pesar de hipergammaglobulinemia paradójica. In vitro se ha demostrado disminución de la respuesta mitogénica, respuestas proliferativas a los antígenos solubles y linfocitos alogénicos, la producción de interleukina-2 actividad natural de los linfocitos NK; y secreción de anticuerpos de las Células B inducida por mitógenos. Estas respuestas inmunitarias-Celular y Humoral dependen de los linfocitos, por lo que no nos sorprende la linfopenia que acompañó al cuadro clínico florido en nuestro paciente, en efecto la cifra absoluta de aquellos fue de 1.275 mm^3 , representados un 20% del conteo total de leucocitos (6000 mm^3). Estudiando la subpoblación de Linfocitos (véase Cuadro No. 2) encontramos depleción de las células T4 (22%), ayudadores con número normal de las T8 (62%) supresores e inversión de la relación normal T4: T8.

La subpoblación de OKT4 proliferaría ante los antígenos solubles induciendo a los linfocitos B a

secretar inmunoglobulina y haciendo que las Células precitotóxicas se transformen en citotóxicas. Requiriéndose además, interacciones entre OKT4/OKT8 para inducir supresoras a bajar la regulación de la respuesta inmune.

Los Retrovirus linfotrópicos HTLV-III/LAV infectarían selectivamente las C. T4, induciendo la modulación de Antígenos T4, producción viral, cambios citopatológicos y muerte celular.

RESUMEN:

Presentamos el caso de un adulto joven homosexual, con cuadro clínico de fiebre, adelgazamiento, diarrea, anemia, linfadenopatía, tos productiva, disfagia, sudoración y meningoencefalitis, con perfil inmunológico deficiente; presencia de infección oportunista tipo Criptococosis sistémica histológicamente comprobada y confirmada a la necropsia. Se revisa la literatura nacional y lo más recientemente publicado de la mundial. Reunió el criterio para incluirla en el tipo I, (clasificación CDC). Duración 26 semanas.

BIBLIOGRAFIA

- Gottlieb Ms, Schanker H. M. Fan PT, (CDC) Pneumocystis Pneumonia - LOS ANGELES, Morbid Mortal. Weekly Rep. 1981; 30: 250-252.
- Centers for DISEASE CONTROL, Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men. New York City and California - M.M.W.R. 1981; 25: 305-308.
- Hardy AM, Allen JR, Morgan W.M. The incidence Rate of AIDS in Selected Population J.A.M.A. 1985; 253: 215-225.
- Gustafson, PR, The incidence of. AIDS (Letters). JAMA 1985; 254; 751.
- Miyoshi I, Izabayashi M, Yoshimoto S. ATLVI in Japanese Patient with AIDS, LANCET 1983; 2: 275.
- Chan A. Y. T. Firs Case of. AIDS in Hong Kong (Letters) JAMA 1985; 2: 751.
- Gallo RC, y Col. Frequent detection and insolation of Cytopathic retrovirus (HTLV) - III form patients with AIDS and at trisks for AIDS. Science 1984; 224; 500-503.
- Barre-Sinoussi F y Col: Isolations of a T-Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency Syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 868-871.
- Rodrigo J. M. y Col. HTLV - III antibodies in drugaddits in Spain THE LANCET 1985; 156-157.
- Drotman DP. Insect - Borne Transmission of AIDS Questions and Answers. JAMA 1985; 254-1085.
- Redfield R.R. y Col. frequent transmission of HTLV III among Spouses of patients with AIDS - related Complex and AIDS. JAMA 1985; 253: 1571 - 1573.
- Clumeck N, y Col. AIDS in African Patients N. Engla J. Med. 1984, 310: 492 - 497.
- Clumeck N, y Col. AIDS in African Patients N. Engl J. Med. 1984, 310: 492 - 497.
- Fauci AS, Masur H, Gelman EP, Markham PD, Hahn BH, LANE C. The Acquired immunodeficiency Syndrome: an Update (NIH) Conference) ANN Intern Med 1985; 102: 800 - 813.
- Oficina SAS para denuncia del SIDA. Comunicación Personal. Octubre 1985.

Agradecimiento: Al Centro de Inmunología de Referencia de la Ciudad Universitaria de Caracas (Dr. Bianco N.) por el procesamiento del estudio de las subpoblaciones linfocitarias.

AUSENCIA DEL EPITOPE OKT4 EN UN PACIENTE CON HEMOGLOBINOPATIA SC

Doctores:

Inés Malavé*

Edgar Escalona**

Ernesto Rodríguez**

Marisol Pocino*

Palabras claves:

1. Enfermedad drepanocítica
2. Hemoglobinopatía
3. Subpoblaciones de linfocitos
4. Síntesis de anticuerpos
5. Respuesta linfoproliferativa.

RESUMEN:

Se presenta un paciente con hemoglobinopatía SC en el cual no se detectaron prácticamente células T4— (cooperadoras/inductoras) cuando las células mononucleares de sangre periférica se examinaron por inmunofluorescencia con el anticuerpo monoclonal (Ac.M.) OKT4, observándose en ese caso un índice T4:T8. A pesar de esta aparente depresión en la subpoblación T4, la función de los linfocitos T fue normal como lo demostró su capacidad para cooperar en la síntesis de anticuerpos en cultivos estimulados con Fitolaca americana (PWM), así como los niveles normales de actividad linfoproliferativa en respuesta a los activadores policlonales de células T concanavalina A y fitohemaglutinina. Cuando las subpoblaciones de linfocitos T se examinaron con los Ac.M. Leu 3 dirigido contra otro epítipo del antígeno T4 presente en la subpoblación cooperadora/inductora y Leu 2 (que identifica la subpoblación supresora/citotóxica) se observó una proporción normal de células que expresan el producto T4 con un índice Leu 3: Leu 2 (T4:T8) igual a 2.29. Se concluye que el paciente presentaba ausencia del epítipo OKT4, uno de los varios determinantes antigénicos

del producto T4, siendo este defecto genérico, al igual que la hemoglobulinopatía SC, determinado por genes anormales presentes en poblaciones negroides, o con mezcla negroide de origen africano.

SUMMARY:

We have studied a patient with SC hemoglobinopathy in whom the subpopulation of T4— lymphocytes (helper/inducer) was practically undetectable when the peripheral blood mononuclear cells were examined by means of immunofluorescence with the monoclonal antibody (m.Ab.) OKT4. Thus, in this case the T4:T8 index was equal to 0.18. In spite of this apparent depression of the T4 subpopulation, the T lymphocyte function was normal, as demonstrated by their capacity to cooperate with B lymphocytes in antibody synthesis in cultures stimulated with PWM. Furthermore, normal levels of lymphoproliferative activity were observed in responses to the polyclonal T cell mitogens concanavalina A and phytohemagglutinin. When T lymphocyte subpopulations were examined with the m.Ab. Leu 3 (reacting against another epitope of the T4 molecule present in the helper/inducer T cell subset) and Leu 2 (which identifies the suppressor/cytotoxic T cell subset) a normal proportion of cells expressing the T4 product was observed and the index Leu 3: Leu 2 (T4:T8) was 2.29. It was concluded that the OKT4 epitope, one of the various antigenic determinants of the T4 product, was absent in this patient. Both genetic defects, the absence of the OKT4 epitope as well as the SC hemoglobinopathy are determined by abnormal genes present in ne-

* Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.

** Departamento de Medicina, Hospital Universitario de Caracas.

groid populations or in populations with negroid admixture of african origin.

INTRODUCCION:

La subpoblación de linfocitos T humanos con función cooperadora e inductora, expresa el antígeno de diferenciación CD4 (T4), el cual participa en el reconocimiento de los antígenos Clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (1,2). En los últimos años se ha demostrado que el producto T4, una glicoproteína de PM 62.000; presenta varios epítopes, los cuales son reconocidos por diferentes anticuerpos monoclonales (Ac.M.) a saber, OKT4, T4a, T4b, T4c, T4d (ortho Diagnostic Systems Inc., Raritan, N.J.) (3,4). Recientemente también se observó heterogeneidad en la expresión del epítipo OKT4, la cual presenta restricción racial (5-10). Así, los linfocitos de algunos individuos de raza negra de origen africano y de una pequeña proporción de japoneses, no reaccionan, o solo lo hacen débilmente con el Ac.M. OKT4, aunque sí reacciona adecuadamente con Ac.M. dirigidos contra otros epítipes del producto T4, como son el OKT4a y el Leu 3 (5-10).

La existencia de genes de origen africano en la población mestiza de nuestro país con mezcla negroide, determina la presencia en nuestro medio de enfermedad drepanocítica, la cual aparece ya sea en homocigotos con hemoglobinopatía SS y menos frecuentemente en doble heterocigotos con hemoglobinopatía SC (11) Arends y col. han reportado que la incidencia de las hemoglobinas anormales S y C es mayor en la región central cercana a la costa del Caribe, en donde la mezcla con grupos negroides procedentes de Africa y de pequeñas migraciones llegadas desde las Antillas fue mayor (12).

En el presente trabajo se presenta el caso de un paciente con hemoglobinopatía SC en el cual no se detectaron prácticamente células T4— al utilizar para su identificación el anticuerpo monoclonal OKT4, a pesar de lo cual se encontró que la función de las células T era normal. Por el contrario, al utilizar el Ac.M. Leu 3 para identificar la subpoblación de células T cooperadoras/inductoras, se encontró una proporción normal de linfocitos T4, por lo que se concluyó que el paciente carecía del epítipo OKT4.

CASO CLINICO:

Se presenta el caso del paciente P.O., masculino, de 15 años de edad, natural de Caracas y proce-

dente de San Félix, Edo. Bolívar, estudiante, con diagnóstico de hemoglobulinopatía SC efectuado durante una primera hospitalización en 1985. El paciente refería historia de dolores óseos leves, encontrándose en esa oportunidad al examen físico esplenomegalia y en los exámenes complementarios anemia moderada con reticulocitosis leve y drepanocitos en el frotis de sangre periférica, efectuándose el diagnóstico de hemoglobinopatía SC por electroforesis de hemoglobina (efectuada en el Laboratorio de Hematología, del Centro de Medicina Experimental, IVIC). En esa oportunidad, el paciente comensó a recibir como tratamiento 5 mg diarios de ácido fólico.

En febrero de 1986 acudió nuevamente al Hospital Universitario de Caracas con dolor intenso en el hipocondrio izquierdo, de aparición brusca, sin irradiación, que aumentaba con la marcha; detectándose palidez cutáneo mucosa y esplenomegalia dolorosa, con resto del examen físico normal. Las pruebas de laboratorio: Hb: 7,8 g%, hematocrito 23% y drepanocitos en el frotis de sangre periférica. Fue hospitalizado y recibió dos transfusiones de sangre. Al paciente se le practicó ecsonograma abdominal, el cual mostró como único hallazgo anormal la esplenomegalia descrita. Fue hidratado y evolucionó bien, permaneciendo asintomático a partir de las 48 horas de su ingreso.

MATERIALES Y METODOS:

Identificación de las subpoblaciones de células mononucleares:

Las células B se cuantificaron por inmunofluorescencia (IF) directa, utilizando un antisuero polivalente de cabra anti-Ig humana conjugado con fluoresceína (Cappel Worthington Biochemicals, Malvern, PA). Las subpoblaciones de células T se detectaron por IF directa, incubándolas primero con los Ac.M. OKT3 (dirigido contra el antígeno T₃ presente en todas las células T). OKT4 (que identifica la población cooperadora/inductora), OKT 8 (que identifica la población supresora/citotóxica) y OKT11 (dirigido contra el receptor para glóbulos rojos de carnero presente en los linfocitos T) (Ortho Diagnostic Systems, Raritan, N. J.) así como con los Ac.M. Leu 3 (población cooperadora/inductora) y Leu 2 (población supresora/citotóxica), éstos últimos cedidos amablemente por la Dra. Gloria Pérez Rojas del Centro de Inmunología Clínica (UCV), y luego un suero anti-Ig de ratón marcado con fluoresceína (Ortho Diagnostic Systems, Raritan, N.J.).

Respuesta proliferativa a mitógenos:

Para estudiar la proliferación linfocitaria inducida por los siguientes mitógenos: concanavalina A (Con A), fitohemaglutinina (FHA) y Fitolaca americana (mitógeno de Pokeweed (WM) (todos obtenidos de Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo), las células mononucleares de sangre periférica aislada por centrifugación sobre gradiente de Ficoll-hypaque se resuspendieron en medio RPMI 1640 suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB), L-glutamina 2mM y 1% de mezcla de antibiótico-antimótico (todos estos reactivos obtenidos en GIBCO, Grand Island, N.Y) (medio completo), a la concentración de 2×10^6 células/ml. Alícuotas de esta suspensión conteniendo 2×10^5 células en un volumen de 0.1 ml, se distribuyeron en los pozos de placas de microcultivo, a los cuales se les agregó 0.1 ml de las dosis seleccionadas de cada uno de los mitógenos utilizados. Los cultivos se incubaron por 72 h a 37°C en atmósfera húmeda con 5% de CO₂, se marcaron con 0.5 μ Ci de timidina H₃ durante las 8 h. finales del período de incubación y se cosecharon por succión sobre filtros de fibra de vidrio con un colector automático MASH II, midiéndose la radioactividad en un contador de centelleo líquido.

Estudio de la síntesis de anticuerpos por el procedimiento de placas hemolíticas reversas:

A este objeto, células mononucleares de sangre periférica aisladas como se describió anteriormente, y resuspendidas en medio completo, se cultivaron en placas de microcultivo en cantidad de 2×10^5 células por pozo en presencia de 2,5 μ g de PWM por ml de cultivo, cosechándose las células después de 6 a 7 días de incubación. El número de células productoras de anticuerpos (CPA) presentes en los cultivos estimulados con PWM o en los cultivos sin estimular, se cuantificó mediante el método de formación de placas hemolíticas reversas (13). Para esto las células mononucleares recogidas después del período de incubación en cultivo, se mezclaron con glóbulos rojos de carnero (GRC) a los cuales se les había acoplado proteína A por el procedimiento del cloruro crómico, suspendiéndose esta mezcla celular en agar al 1.4% preparado en medio de cultivo. La suspensión de células en agar, se extendió sobre un portaobjetos, se dejó solidificar y se incubó durante 1 h a 37°C en atmósfera húmeda con 5% de CO₂. Las CPA se revelaron mediante la adición de suero polivalente de conejo anti-Ig humano en dilución 1:50, incubándolas primero

por una hora y media, y luego por otra hora adicional con complemento de acure diluido 1:20, enumerándose las CPA por examen de las láminas mediante luz indirecta.

RESULTADOS:

En marzo de 1986, tres semanas después de la crisis de dolor abdominal que determinó su hospitalización, el examen de las subpoblaciones de los linfocitos de sangre periférica del paciente mostró aumento del porcentaje de células B con respecto al control normal, de acuerdo a lo descrito anteriormente en estos pacientes (14-15). En cuanto a las subpoblaciones de linfocitos T se observó un 33% de células OKT3+, 3% de células OKT4+ y 15% de células OKT8+, con un índice T4/T8 de 0.18 (Tabla 1).

A pesar de esta aparente depresión en el número de linfocitos OKT4+ (población cooperadora/inductora), las células mononucleares de sangre periférica del paciente fueron capaces de sintetizar anticuerpos en respuesta a la estimulación con Fitolaca americana, un activador policlonal de linfocitos B dependiente de la acción cooperadora de las células T. El número de células productoras de anticuerpos generadas en estos cultivos y detectadas mediante el ensayo de placas hemolíticas reversas, estuvo dentro del rango observado en los cultivos de los controles normales (Tabla 2).

Como muestra la Tabla 3, la respuesta proliferativa de los linfocitos del paciente a dosis óptimas de Con A y FHA estaba conservada, aunque la respuesta a dosis subóptimas de Con A se encontraba algo deprimida como hemos observado anteriormente en otros pacientes drepanocíticos (15). La linfoproliferación inducida por la Fitolaca americana mostró también valores de nivel similar en cultivos de células del paciente y de su control.

En julio de 1986 se reexaminaron las subpoblaciones de linfocitos del paciente, encontrándose 49% de células OKT3- y 50% de células OKT11-. A pesar de que el porcentaje de células T totales era normal, y de observarse una proporción relativamente baja de células OKT8- (14%), casi no se detectaron células OKT4- (4%), siendo el índice T4/T8 igual a 0.36. Sin embargo, al examinar los linfocitos del paciente con los Ac.M. Leu 3 y Leu 2 que identifican las subpoblaciones cooperadora/inductora y supresora/citotóxica respectivamente, se encontró un 39% de células Leu 3- y un 17% de células Leu 2- resultando el índice Leu 3/Leu 2 de 2,29 (Tabla 1).

TABLA 1

**SUBPOBLACIONES DE CELULAS MONONUCLEARES EN LA SANGRE PERIFERICA DEL PACIENTE P.O.
Y DE SUS CONTROLES NORMALES.**

PORCENTAJE DE CELULAS DETECTADAS POR INMUNOFLUORESCENCIA CON ANTICUERPOS:										
Fecha de la prueba	Sujeto	Anti-Ig	OKT3	OKT4	OKT8	OKT11	I: OKT4/OKT8	Leu 3	Leu 2	I: Leu 3/Leu2
Marzo	P.O.	50	33	3	15	n.r.*	0,18	n.r.	n.r.	n.r.
	Control normal	31	50	47	18	n.r.	2,64	n.r.	n.r.	n.r.
Julio	P.O.	36	49	4	14	59	0,36	39	17	2,29
	Control normal	25	50	37	23	52	1,60	31	20	1,55

* No realizado

TABLA 2

**RESPUESTAS DE CELULAS PRODUCTORAS
DE ANTICUERPOS (CPA) DE LINFOCITOS
DE SANGRE PERIFERICA DEL PACIENTE
P.O. Y CONTROLES NORMALES ESTIMULADOS
CON FITOLACA AMERICANA^a**

	No. CPA/10 ⁶ linfocitos (X y rango)	
	Cultivos estimulados	Cultivos no estimulados
Paciente	3108 (2400 - 4133)	263 (125 - 400)
Controles ^b	5182 (1400 - 9917)	337 (85 - 1250)

^a Cultivo de linfocitos de sangre periférica estimulados con 2,5 µg/ml de Fitolaca americana (PWM) o sin estimular se recolectaron después de seis días de incubación a 37°C en atmósfera húmeda con 5% de CO₂. Se determinó el número de CPA mediante ensayo de placas hemolíticas reversas.

^b El valor presentado para el control corresponde a X y rango del No. de CPA obtenidas en nueve controles estudiados.

DISCUSION:

La ausencia del epítotope OKT4 o su deficiencia ha sido observada en cierto porcentaje de sujetos de raza negra de origen africano y en un bajo porcentaje de japoneses (5-10). En los homocigotos, la ausencia completa del apítotope OKT4 determina ausencia de fluorescencia cuando se investiga la subpoblación de linfocitos T4 por inmunofluorescencia con el Ac.M. OKT4. En los heterocigotos, la deficiencia del mencionado epítotope determina fluorescencia débil al estudiar dicha subpoblación mediante inmunofluorescencia con el Ac.M. OKT4 (5,7,8).

Fuller y col. (5) han encontrado que el fenotipo nulo con ausencia del epítotope OKT4, la cual determina negatividad en la prueba de inmunofluorescencia, se encuentra en 8,3% de los negros norteamericanos, mientras que el fenotipo intermedio propio de los heterocigotos y que se acompaña de disminución en la intensidad de la fluorescencia, se observa en 20,8% de los donantes norteamericanos de raza negra. A su vez, la ausencia del epítotope OKT4 se ha encontrado en 0.43% de la población japonesa (8).

Esta anomalía en la expresión del producto T4 no va acompañada sin embargo, de depresión de la respuesta linfoproliferativa ni de la capacidad de

TABLA 3

RESPUESTA PROLIFERATIVA A CON A Y FHA DE CELULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFERICA DEL PACIENTE P.O. Y CONTROLES NORMALES.

Donante	—	DOSIS DE CON A ($\mu\text{g/ml}$)			DOSIS DE FHA ($\mu\text{g/ml}$)	
		—	10	20	10	50
Paciente P.O.	234 $\pm$ 116*	10806 $\pm$ 614	20984 $\pm$ 1894	28124 $\pm$ 374	3438 $\pm$ 351	33745 $\pm$ 4743
Control normal	201 $\pm$ 60*	14531 $\pm$ 878	26146 $\pm$ 2662	32257 $\pm$ 7412	9537 $\pm$ 1253	34262 $\pm$ 2847
Grupo de controles normales	768 $\pm$ 297**	19166 $\pm$ 1867	26373 $\pm$ 2242	29177 $\pm$ 1978	4735 $\pm$ 1435	31838 $\pm$ 3383
(n = 13)						

* Promedio $\pm$ D.S. de las cpm obtenidas en cultivos efectuados por triplicado

** Promedio $\pm$ E.S. de los resultados de cultivos de células de 13 controles normales.

TABLA 4

RESPUESTA PROLIFERATIVA A FITOLACA AMERICANA DE CELULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFERICA DEL PACIENTE P.O. Y CONTROLES NORMALES

Donante	—	FITOLACA AMERICANA	
		2,5 μg	5 μg
Paciente P.O.	504 $\pm$ 288*	11233 $\pm$ 1094	13643 $\pm$ 2341
Control normal	294 $\pm$ 34*	12908 $\pm$ 1555	14392 $\pm$ 773
Grupo de controles normales	671 $\pm$ 88**	13880 $\pm$ 1226	17306 $\pm$ 1310
(n = 19)			

* Promedio $\pm$ D.S. de las obtenidas en cultivos efectuados por triplicado.

** Promedio $\pm$ E.S. de los resultados de cultivos de células de 19 controles normales.

los linfocitos T de cooperar con las células B en la función de síntesis de anticuerpos (6,8). La mayoría de los estudios de familia realizados hasta el presente, concluyen que este producto genético se hereda en forma autosómica codominante (5-8), aunque otros autores sugieren una herencia autosómica recesiva (9).

El caso estudiado corresponde a un sujeto mestizo con mezcla negroide, con enfermedad drepanocítica determinada por la presencia de hemoglobinopatía SC. Aunque con menor frecuencia que los pacientes con anemia drepanocítica por hemoglobinopatía SS, debido a la menor intensidad de la hemólisis, los pacientes con hemoglobinopatía SC también expuestos a transfusiones de sangre e integran por lo tanto la población con riesgo de contraer el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Por lo tanto, la ausencia aparente de células T4— al examinar en estos casos las subpoblaciones de células linfáticas con el anticuerpo monoclonal OKT4, podría conducir a una falsa presunción diagnóstica de SIDA, especialmente considerando la alta frecuencia de infecciones que se presentan en ambas entidades nosográficas.

En el paciente estudiado, el aparente déficit severo de células T4— observado cuando los linfocitos del paciente se examinaron con el anticuerpo monoclonal OKT4, estaba en contradicción con los resultados del estudio funcional de los linfocitos T que mostró valores comparables a los obtenidos en los controles normales. En efecto, la síntesis de anticuerpos en cultivos estimulados con PWM, un activador policlonal de las células B que depende de la acción cooperadora de las células T, estuvo dentro del rango de valores encontrados en los controles normales. Además, si bien la respuesta linfoproliferativa a dosis subóptimas de los mitógenos policlonales de linfocitos T, Con A y FHA, se encontró ligeramente deprimida en el paciente, tal como hemos observado en otros sujetos con anemia drepanocítica (15), la síntesis de ADN como medida de la actividad linfoproliferativa en respuesta a dosis óptimas de éstos mitógenos así como al PWM fue normal.

La discrepancia entre el número aparente de células T4 detectables con el Ac.M. OKT4 y la preservación en la función de las células T, en especial en su capacidad de cooperar con los linfocitos B en la respuesta de síntesis de anticuerpos en cultivos estimulados con PWM, nos motivó a evaluar las subpoblaciones de linfocitos T4 con un anticuerpo monoclonal dirigido contra otro epítipo de la molécula T4, como es el Leu 3,

encontrándose en esta prueba que el porcentaje de células que expresan el producto CD4 (T4) era de nivel similar al observado en el control y dentro del rango de valores que hemos encontrado en un grupo de donantes normales (15). Es interesante destacar aquí que el índice Leu 3/Leu 2 (células cooperadoras-inductoras/células supresoras-citotóxicas) fue mayor en el paciente que en el control normal, una observación que reportamos previamente en un estudio de pacientes con síndrome drepanocítico por hemoglobinopatías SS (15).

En conclusión, encontramos ausencia del epítipo OKT4 en un sujeto negroide que sin embargo, presentaba valores normales de linfocitos T4 al identificarse los mismos con un anticuerpo monoclonal dirigido contra otro epítipo del producto CD4.

La coincidencia de hemoglobinopatía SC con la ausencia del epítipo OKT4 en la población de células T cooperadoras, en un paciente con acentuada mezcla negroide no es sorprendente, ya que otros genes anormales, tanto los que determinan síntesis de las variantes hemoglobínicas S y C, así como el responsable de la ausencia del mencionado determinante antigénico, son de origen africano.

Se concluye también que la coincidencia de déficit o ausencia del epítipo OKT4 en sujetos negroides con drepanocitosis podría explicar algunas discrepancias reportadas en diversos estudios de las subpoblaciones de linfocitos T en estos pacientes (14-17), lo cual podrá ocurrir, ya sea por no considerar como células T4— linfocitos que presentan fluorescencia débil en pruebas en las que se utiliza el anticuerpo monoclonal OKT4, o por incluir en el cálculo de los índices OKT4/OKT8, valores muy bajos determinados por la ausencia del epítipo OKT4, la cual es posible en estos pacientes, como en el caso objeto de nuestro estudio, debido a sus características étnicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Meuer, S.C., Schlossman, S.F. & Reinherz, E.L. Clonal analysis of human cytotoxic T lymphocytes: T8— and T8— effects T Cells recognize products of different histocompatibility complex regions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1982; 79: 4395-4399.
2. Biddison, W.E., Rao, P.E., Talle, M.A., Goldstein, G. y Shaw, S. Possible involvement of the OKT4 molecule in T cell recognition of Class II HLA antigens. *J. Exp. Med.* 1982; 156: 1065-1076.

-
3. Bach, M.A., Phan-Dinh-Tuy, F., Bach, J.F. et al. Unusual phenotypes of human inducer T cells as measured by OKT4 and related monoclonal antibodies. *J. Immunol.* 1981; 127: 980-982.
 4. Rao, P.E., Talle, M.A., Kung, P.C. & Goldstein, G. Five epitopes of a differentiation antigen of human inducer T cells distinguished by monoclonal antibodies. *Cell Immunol.* 1983; 80: 310-319.
 5. Fuller, T.C., Trevithick, J.E., Fuller, A.A., Colvin, R.B., Cosimi, A.B., King, P.C. Antigenic polymorphism of the T4 differentiation antigen expressed on human T helper/inducer lymphocytes. *Hum. Immunol.* 1984; 9: 89-102.
 6. Jeffe, M.I. y Rabson, A.R. Absence of OKT4-positive lymphocytes in black african subjects. *Cell. Immunol.* 1984; 84: 453-457.
 7. Stohl, W. y Kunkel, H.G. Heterogenetic in expression of the T4 epitope in black individuals. *Scand. J. Immunol.* 1984; 20: 273-278.
 8. Aozasa, M., Amino, N., Iwatani, Y., Tamaki, H., Watanabe, Y., Sato, H., Hochito, K., Umeda, K., Gunji, T., Yoshizawa, T., Iyama, S. y Miyai, K. Familial OKT4 epitope deficiency: studies on antigen density and lymphocyte function. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1985; 37: 48-55.
 9. Fukuda, T., Matsunaga, M., Kurata, A., Mine, M., Ikari, N., Katamine, S., Kanazawa, H., Eguchi, K. y Magataki, S. Hereditary deficiency of OKT4 positive cells: studies of mode of inheritance and lymphocyte functions. *Immunology* 1984; 53: 643-649.
 10. Karol, R.A., Eng, J., Dennison, D.K., Faris, E. y Marcus, D.M. Hereditary abnormalities of the OKT4 human lymphocyte epitopes in two families. *J. clin. Immunol.* 1984; 1: 71-74.
 11. Arends, T. Hemoglobinopathies and enzyme deficiencies in Latin American populations. In: "The ongoing evolution of latin american populations" (Ed. F. Solzano), Charles C. Thomas, Springfield 1970; pp 509-559.
 12. Arends, T., Garlin, G., Pérez-Bandez, O. y Anchustegui, M. Hemoglobin variants in Venezuela. *Hemoglobin.* 1982; 6: 243-246.
 13. Gronowicz, E., Coutinho, A. y Melchers, F. A plaque assay for all cells secreting Ig of a given type and class. *Eur. J. Immunol.* 1976; 6: 588-590.
 14. Adejeji, M.O. Lymphocyte subpopulations in homozygous sickle cell anaemia. *Acta Haemat.* 1985; 74: 10-13.
 15. Escalona, E., Malavé, I., Rodríguez, E., Araujo, Z., Inaty, J., Arends, A. y Perdomo, Y. Mitogen induced lymphoproliferative responses and lymphocyte subpopulation in patients with sickle cell disease. *J. Clin. Lab. Immunol.* (en presa).
 16. Ades, W.E., Hinson, A. y Morgan, S.K. Immunological studies in sickle cell disease. I. Analysis of circulating T-lymphocyte subpopulations. *Clin Immunol. Immunopathol.* 1980; 17: 459-462.
 17. Wang, W., Herrod, H., Presbury, G. y Williams, J. Lymphocyte phenotype and function in chronically transfused children with sickle cell disease. *Amer. J. Hematol.* 1985; 20: 31-40.
-

NOTICIAS DE LA SOCIEDAD

El pasado 28 de Noviembre se celebraron en el Hospital Militar Carlos Arvelo, las IV Jornadas de Egresandos de Medicina Interna, bajo la coordinación del Dr. Luis Martínez Iturriza. En dichas Jornadas que constituyen uno de los eventos más importantes que lleva a cabo la Sociedad, los cursantes de los hospitales: Vargas de Caracas, Universitario de Caracas, Miguel Pérez Carreño, Ildemaro Salas, General del Oeste y Hospital Militar Carlos Arvelo, presentaron la tesis de grado para optar al título de Especialistas en Medicina Interna que les otorgará la Universidad Central de Venezuela. Lamentamos la ausencia de los otros Postgrados nacionales, quienes están permanentemente invitados a participar en nuestra Reunión de egresandos. Los trabajos de investigación fueron los siguientes:

- 1) Dra. Rebeca Sabo Steinmetz. Hospital Miguel Pérez Carreño.
Presencia de hiperactividad plaquetaria en pacientes sometidos al programa de Diálisis peritoneal continua ambulatoria.
- 2) Dra. Jeannette M. Reyes R. Hospital Ildemaro Salas.
Tumores renales, estrategias diagnósticas.
- 3) Dr. José R. Silva Figueroa. Hospital Vargas.
Infección de la herida operatoria, un estudio prospectivo.
- 4) Dra. Gloria Urquiola de Zambrano. Hospital Vargas.
Estudio comparativo de algunos aspectos de la función fagocitaria de los leucocitos polimorfonucleares entre los pacientes con paracoccidioidomicosis y sus familiares.
- 5) Dr. Alejandro Feo. Hospital Vargas.
Estudio bacteriológico en catéteres venosos centrales en el Hospital Vargas de Caracas.
- 6) Dr. Jesús H. Contreras. Hospital "José Gregorio Hernández". Los Magallanes.
Valor de la evaluación nutricional de la embarazada y posibles implicaciones.
- 7) Dr. Gabriel Solti. Hospital Vargas.
Stress Quirúrgico e inmunosupresión.
- 8) Dra. Zimbul Zinguer. Hospital Vargas.
Receptores estrogénicos en ganglios linfáticos de pacientes con lupus eritematoso sistémico.
- 9) Dr. Suárez Díez Carlos. Hospital Vargas.
Cuantificación de Alfa 1 Antitripsina en pacientes con artritis reumatoidea activa.
- 10) Dr. Roberto Cedeño. Hospital Vargas.
Inmunofluorescencia en mucosa oral sana de pacientes con lupus eritematoso sistémico.
- 11) Dr. Gabriel Urribarrí G. Hospital Militar de Caracas "Dr. Carlos Arvelo".
Fiebre de origen desconocido. Revisión de 104 casos.
- 12) Dr. Johnny Castillo Arrieta. Hospital Ildemaro Salas.
Hipertiroidismo: Tratamiento físico vs Tratamiento quirúrgico.
- 13) Dr. José M. Velásquez. Hospital Vargas.
Tulobuterol vs Terbutalina, estudio comparativo en pacientes con asma bronquial.
- 14) Dr. Claudio López Bruzual, Hospital Vargas.
Antitrombina III y proteína C en tromboembolismo pulmonar.

- 15) Dr. Pedro Andrade. Hospital Vargas.
Índice predictivo de la duración de la estancia en la emergencia de pacientes asmáticos en crisis.
- 16) Dr. Oscar E. Varela. Hospital Vargas.
Histamina - Regulador de la presión arterial.
- 17) Dra. María de Lourdes Willson. Hospital Ildemaro Salas.
Prevalencia de Cardiopatía Isquémica en pacientes diabéticos.
- 18) Dr. Angelo Garófalo. Hospital Militar de Caracas "Dr. Carlos Arvelo".
Isquemia miocárdica silente y factores de riesgo.
- 19) Dr. Leandro J. Fernández Ratto Ciarlo. Hospital Vargas.
Prueba de esfuerzo en pacientes masculinos fumadores y portadores de cardiopatía Isquémica crónica, posterior a la exposición aguda de nicotina.
- 20) Dr. Jaime M. Rodríguez Muir. Hospital Universitario.
Efecto del cinc sobre la inmunidad mediada por células en la senescencia.

El jurado integrado por los Dres. Félix Eduardo Castillo (Coordinador), Moisés Attías, Luis López Gómez, Juan Pardo y Eddie Kaswan concedió por unanimidad el premio al mejor trabajo a la Dra. Zimbul Zinguer de la Residencia de Postgrado del Hospital Vargas, dicho trabajo se tituló: "Receptores estrogénicos en ganglios linfáticos de pacientes con Lupus eritematoso Sistémico". Igualmente fueron otorgadas menciones honoríficas a los Dres. Rebeca Sabo Steinmetz y Jaime M. Rodríguez Muir de las Residencias de Postgrado del Hospital Miguel Pérez Carreño y del Hospital Universitario de Caracas por los siguientes trabajos:

Dra. Rebeca Sabo Steinmetz: Presencia de Hiperactividad plaquetaria en pacientes sometidos al programa de Diálisis Peritoneal continua ambulatoria. (Hospital Miguel Pérez Carreño).

Dr. Jaime Rodríguez Muir: Efecto del cinc sobre la inmunidad mediada por células en la senescencia. (Hospital Universitario de Caracas).

La Sociedad agradece al Dr. Luis Martínez Iturriza y a las autoridades del Hospital Militar Carlos Arvelo todas las atenciones recibidas.

- 2) El 06 de Diciembre se celebró el último Curso de Educación Médica Continua de la Sociedad

en el año de 1986, el cual versó sobre "Procedimientos Diagnósticos en Medicina Interna, coordinado por el Dr. Pedro Perdomo.

- 3) El 14 de Noviembre se celebró en el Hospital Vargas la última reunión Anatomoclínica que coordina la Sociedad en los Hospitales de Caracas. La discusión de los casos estuvo a cargo de los Dres. Marcos Troccoli y Enrique Barreto. La coordinación la realizó el Dr. Carlos A. Moros Ghersi.

- 4) La Sociedad ha sido invitada por el comité Organizador del Próximo XI Congreso de Ciencias Médicas auspiciado y coordinado por la Academia Nacional de Medicina a presentar una ponencia sobre "El papel de la Medicina Interna en la integración de los equipos de salud", La Junta Directiva Nacional ha designado una comisión para preparar y presentar dicha ponencia, formada así:

Dr. Carlos A. Moros Ghersi (coordinador)

Dra. Eva E. de Sekler

Dr. Félix E. Castillo

Dr. José E. López

Dr. Eduardo Divo

Dr. Luis López Gómez

Dr. Alberto Leamus

Dr. Raúl La Salle

Dr. Herman Wuani y

Dr. Nadim Haddad

Dicho evento se realizará el 24 de Junio de 1987.

Consideramos que es esta una gran oportunidad para plantear los objetivos de la Medicina Interna en Venezuela, en función de los intereses de la atención de la salud.

- 5) El 06 de Junio del próximo año, se celebrará en el Hotel Caracas Hilton, un seminario Nacional sobre la Enseñanza de Postgrado de Medicina Interna en Venezuela. En ese seminario se analizarán varios aspectos esenciales de la educación del graduado en nuestra especialidad, ellos son: Análisis histórico de los Postgrados médicos en Venezuela; análisis histórico de los cursos de Postgrado de Medicina Interna en el país; el programa común de las Residencia de Postgrado de Medicina Interna en la facultad de Medicina de la UCV y las nuevas tendencias de la práctica de la Medicina Interna y sus proyecciones en la enseñanza del Postgrado de la especialidad. Igualmente se han invitado a los Directores y Coordinadores de Postgrado de los 14 Postgrados Univer-

- sitarios del país a presentar los programas de dichos cursos. Al final habrán Talleres de discusión y una Sesión plenaria. Esperamos la máxima asistencia, ya que constituye una excelente oportunidad para la evaluación de un tema que es tan importante para todos los Internistas del país.
- 6) Para el primer semestre de 1987 se han programado tres cursos de Educación Continua, el primero de ellos en conjunto con la Sociedad Venezolana de Psiquiatría sobre "Trastornos de la Afectividad", el cual coordinará por la Sociedad el Dr. Marcos Troccoli. El segundo sobre: Motivos de consulta más frecuentes en Medicina Interna, Coordinado por el Dr. Carlos A. Moros Gherzi y el tercero sobre: "Emergencias Médicas II" a cargo del Dr. Francisco J. Cróquer.
 - 7) Igualmente se continuará con regularidad las reuniones Anatomoclínicas que llevamos a cabo en los diferentes Hospitales de la Ciudad Capital. Dichas reuniones se celebrarán en: Hospital Universitario de Caracas el 22-2-87. Discusión a cargo de los Dres. Rito Prado y Luis López Gómez. Coordinador: Dr. Pedro Perdomo. Hospital General del Oeste, Los Magallanes: el 03-04-87. Discusión: Dres. Carlos Bocardo y Régulo García Machado. Coordinación: Dra. Eva de Sekler. Hospital Miguel Pérez Carreño el 31-07-87, Discusión: Dres. Eugenio Cavallin y Eddie Kaswan. Coordinación: Dr. Rafael Anselmi.
 - 8) Para el próximo mes de marzo ha sido fijada la toma de posesión de la Junta Directiva del Capítulo Anzoatiguense de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna cuya elección se celebrará en los primeros meses de 1987. La Junta Directiva Nacional se siente muy complacida de la creación de este capítulo por solicitud de los Internistas del Estado Anzoátegui y aprobación de nuestra Directiva de acuerdo a los Estatutos de la Sociedad.
 - 9) Se ha dirigido comunicación a los Presidentes de los Capítulos solicitándoles las direcciones de los miembros con el fin de renovar nuestro directorio y para que la revista y las otras comunicaciones de la Sociedad lleguen oportunamente. Esperamos las respuestas ya que se hace imprescindible actualizar las direcciones de todos los miembros.
 - 10) Se hace del conocimiento de los miembros de la Sociedad que, de acuerdo a la aprobación de los nuevos estatutos se ha modificado, el artículo correspondiente a la denominación de los miembros de nuestra agrupación. El artículo 4 dice: "La SVMI estará integrada por cinco clases de miembros, a saber":
 - a) Miembros Fundadores
 - b) Miembros Titulares
 - c) Miembros Asociados
 - d) Miembros Correspondientes
 - e) Miembros honorarios

En este sentido, la categoría de miembro agregado desapareció y los que forman esa denominación pasan a ser Asociados.

El artículo 6 dice:

Miembros Titulares, son aquellos que cumplan con los requisitos siguientes:

 - a) Diez años (10) como Miembro Asociado y 10 años en la Especialidad avalada por la recertificación de suficiencia en el ejercicio de la Medicina Interna, expedida por la S.V.M.I.
 - b) Elaboración de un trabajo científico con méritos suficientes, a juicio de la Comisión designada al efecto por la Junta Directiva. (Dicho trabajo será expuesto y defendido públicamente), o haber desempeñado cargos directivos en esta Sociedad por un lapso no menor de cuatro (4) años, o poseer título de Doctor en Ciencias Médicas en una Universidad Venezolana o la reválida correspondiente o credenciales derivadas del ejercicio de actividades docentes asistenciales en una Cátedra de Clínica Médica por un tiempo no menor de cinco (5) años.
 - c) Ser presentado por tres (3) Miembros, Fundadores o Titulares, quienes llevarán la petición del interesado redactada por escrito y, acompañada de las respectivas Credenciales.

Por consiguiente, todos los Miembros Asociados (anteriormente agregados) que estén en los parámetros contenidos en el artículo 6 y deseen pasar a Miembros Titulares, puede dirigirse a la Junta Directiva Nacional para su consideración.