

LAS PRELACIONES DE LAS SUBESPECIALIDADES Y LOS POSTGRADOS DE MEDICINA INTERNA

Desde los primeros Cursos de Postgrado de Medicina Interna creados en 1959, hasta los últimos que se han fundado en el país, han precisado que sus objetivos generales están dirigidos a la formación de especialistas en Medicina Interna, capaces de ejercer a plenitud esa práctica profesional dentro del concepto de Especialidad General, tal como la concibe y señala expresamente la definición de la Sociedad.

Los 16 cursos universitarios que funcionan en la nación, mantienen esta tesis en forma expresa en sus diseños curriculares. Los Internistas Generalistas así entrenados, deben actuar en conjunto con las otras Especialidades generales —contenidas en la concepción de la Organización Mundial de la Salud (OMS)— como la Pediatría, Cirugía General, etc, en la estructura del sistema de atención y ya en su campo específico de acción, le corresponde a la Medicina Interna Generalista ejercer una práctica profesional en armoniosa y constructiva interdependencia con las subespecialidades médicas. De la formación adecuada de estos equipos de trabajo en los diversos niveles de atención dependerá en buena medida que dicho sistema cumpla a cabalidad sus metas prioritarias.

Las especialidades generales, por otra parte, han tomado una especial relevancia sobre todo en las últimas décadas, por los planteamientos emanados de informes oficiales, llevados a cabo en diversos países en los cuales se demuestra la imperiosa necesidad de extender la cobertura a todos los sectores de la población, y que los niveles de atención sean eficientes, es decir que resuelvan los problemas planteados, sin la utilización de referencias innecesarias que elevan considerablemente la relación costo/beneficio. Si bien ello exige dota-

ción, actitud, el trabajo comunitario, medidas de orden socio-económico, también requiere de especialistas generales, integralistas, capaces de actuar con gran profundidad ante pacientes con diversas y variadas afecciones, llegar así a diagnósticos correctos y tomar medidas terapéuticas acompañadas de labores de prevención porque, al ejercer esa función pueden por sí mismos dar una cobertura a amplios sectores de la población. Es decir médicos capaces de ser primer contacto, de fácil acceso, de dar continuidad e integración en la prestación que se da, todo ello con eficiencia. Dichos médicos deben tener una actitud holística, preparación para enfrentar problemas de diferentes órdenes y manifiesto interés en atender pacientes con diversas patologías.

Las especialidades generales tienen además otra ventaja, la posibilidad de coordinar los equipos de trabajos dentro del sistema, es decir en los niveles primarios, secundario y terciario. La actividad de las especialidades generales y su demostrada capacidad en realizar ese esfuerzo conjunto, ha motivado que se propicien planes nacionales destinados a su incremento y a su debida utilización. La interrelación Internistas Generalistas/Médicos Generales o de Familia e Internistas Generalistas/Subespecialistas ha sido conceptuada igual que en el caso del Pediatra de acción relevante para enfrentar el futuro.

Un buen ejemplo de la necesidad de las Especialidades Generales, lo encontramos en los Estados Unidos, nación en la cual, después de la revisión que significó The Health Professions Educational Assistant Act de 1976, se originó una política oficial que propició la facilitación de Becas para la Medicina Interna Generalista y la Pediatría General

al mismo nivel que para aquellos médicos destinados en forma específica para cuidados primarios.

Si se revisa la historia contemporánea en los Estados Unidos, se puede evidenciar que, derivado de políticas nacionales, se ha propiciado de manera muy significativa la formación de Internistas Generalistas, lo cual es concordante con la política del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela, cuando se iniciaron nuestros Postgrados y obviamente con los objetivos de los cursos que actualmente tenemos.

La Federación Médica Venezolana en el documento que sirvió de base para la reunión que se celebró en Boconó en Junio del año en curso, también señala la necesidad del país en Especialidades Generales.

Siendo este concepto una tesis que no ha sido cuestionada y que por el contrario recibe apoyo en todas las naciones y teniendo Venezuela en el caso de la Medicina Interna y de la Pediatría una importante proporción de cursos nacionales, surge como conducta acorde con estos hechos, la necesidad de estimular esos cursos, de aprovechar los recursos formados, de darles suficiente estímulo a los egresados para que se mantengan como Especialistas Generales y por supuesto, obviar políticas que puedan comprometer la vigencia conceptual de las Residencias universitarias existentes o distorsionar los fines para los cuales fueron creadas.

Si se coloca a una Especialidad General como la Medicina Interna como prelación para aspirar a una subespecialidad, se desvirtuaría totalmente esta tesis, ya que quiérase o no, se podría convertir en una especialidad de transición y dejar de ser una especialidad terminal y prioritaria con la evidente alteración de la relación Internistas Generalistas Subespecialistas. Todo ello, iría contra las afirmaciones y conceptos antes expuestos. Además, va a incrementar considerablemente los costos en la formación de Postgrados y a prolongar la etapa de formación sin ninguna explicación razonable sobre sus beneficios, ya que tres años constituye un lapso en el cual el cursante de Postgrado de Medicina Interna recibe un complejo y sólido proceso de enseñanza —aprendizaje para que ejerza a cabalidad la especialidad general, el cual no será utilizado tal como se estipula en el diseño curricular si al terminar la subespecialidad se dedica en forma predominante o total al ejercicio de esa subespecialidad, tanto en su labor clínica, en su actitud sobre los pacientes a quienes le corresponde atender, como en su ulterior dedicación del tiempo de estudio y entrenamiento. En favor de esta argumentación, está también el hecho de que ningún Comité Aca-

démico de Subespecialidades de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, ha exigido tres años como prelación para la Subespecialidad correspondiente.

Por consiguiente, la instauración de este requisito, cuya justificación no se ha dado, lo que provocaría es una alteración casi irreversible en la actitud del cursante de los Postgrados de Medicina Interna, quien es estimulado a no concebirla como prioritaria y terminal, con las graves consecuencias que esto implica para los objetivos de los cursos acordes con los requerimientos de la atención de la salud en el país. Estas consideraciones fueron expuestas por la Sociedad a la Federación Médica Venezolana en carta enviada a dicha Federación en la ocasión de la reunión de Boconó en junio de este año, en la cual se analizaron las prelações de los cursos de Postgrados médicos. Dicha carta se publica en esta revista en la sección: Noticias de la Sociedad.

Este editorial, ratifica por otra parte, la aprobación unánime que le dio la Asamblea de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna a las conclusiones de la Ponencia Central: Medicina Interna, Salud Pública y Universidad, la cual fue elaborada por los Dres.: Carlos A. Moros Gherzi, Israel Montes de Oca, Herman Wuani, José Moros Guédez y Félix Eduardo Castillo y presentada en el III Congreso.

En efecto, la conclusión No. 12 dice, en lo concerniente a este punto lo siguiente: "Se parte del concepto de que los Cursos de Postgrado tienen como meta prioritaria la formación de Internistas Generalistas y que el incremento de la subespecialización de los egresados que los lleve a la adopción de una subespecialidad y a mantenerse tanto en su actitud como en su evolutivo proceso de aprendizaje en forma casi predominante en esa nueva área, altera la potencialidad de los recursos formados para enfrentar las necesidades sanitario-docente-asistenciales del país que determinaron la creación de los cursos y cuya solución encuentra respuesta en la concepción de su práctica profesional, por lo cual tal hecho constituye un problema que desborda lo cuantitativo para hacerse expresamente cualitativo. Se reconoce la necesidad de la adecuada relación Internistas Generalistas/Subespecialistas, así como, que la formación previa en Medicina Interna ha sido importante en la adecuada formación de Subespecialistas, pero se excluye taxativamente esta última concepción como la razón de ser de los Cursos de Postgrado de Medicina Interna"

También de las recomendaciones Nos. 3 y 4, que afirman: 3) Se recomienda reafirmar el concepto de que las Residencias Docentes de Medicina Interna tienen como objetivo la formación de un médico Internista Generalista, de permanencia en el sistema de atención médica por las necesidades sanitario-docente-asistenciales de la nación. 4) Igualmente, que no obstante su contribución a la mejor formación de subespecialistas, la Medicina

interna no constituye una etapa transitoria que se conceptúe y utilice con tal fin, por la contraposición a sus postulados teóricos.

La Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y el Comité editor de la revista agradecen a los miembros de la sociedad mantener una actitud vigilante ante esta situación, vital para el destino cierto de nuestra sociedad.

DISPEPSIA

Dr. Pedro Perdomo Miteff*

Dispepsia, (de **dis**: mal, y **pepsia**: cocer), es un término poco preciso, utilizado con frecuencia para describir una serie de síntomas relacionados con la ingestión o digestión de los alimentos y que puede tener diferente significado para el médico o los pacientes. Para algunos refleja sensación de llenura abdominal, presión o pirosis; otros pueden utilizarlo para describir que la digestión no se está realizando en forma adecuada; en otros sirve para describir molestias como eructos, flatulencia o distensión abdominal. Utilizaremos indistintamente el término "indigestión" para referirnos a esta entidad.

Prácticamente todos hemos experimentado alguno de estos síntomas una que otra vez, pero es su recurrencia o persistencia, lo que lleva al paciente a consultar. Se estima que la prevalencia de la indigestión es de 250 por 1000 habitantes, con un pico entre los 25 y 44 años de edad y una relación hombre-mujer de 2:1.

Su frecuencia, molestias asociadas, y la posibilidad potencial de una enfermedad importante subyacente hacen que una evaluación eficiente sea esencial. Se estima que el 25% de los pacientes tienen más de una causa para sus síntomas. El reto que confronta el Internista, como médico de atención primaria, es evaluar al paciente en relación costo-beneficio, tranquilizar y aliviar a la vasta mayoría que solo presenta una alteración funcional y conducir adecuadamente a aquellos con enfermedad orgánica.

La indigestión puede ocurrir en asociación con enfermedades del aparato gastrointestinal o de otros órganos y sistemas. Frecuentemente, sin embargo, no se encuentra una explicación para las molestias y se emplea el término "indigestión funcional"¹, asumiendo que factores psicosomáticos intervienen en su origen. Sin embargo, a la luz de estudios electrofisiológicos, parecería que algunos casos de tal "indigestión funcional" obedecen a discretas alteraciones de la motilidad intestinal. De hecho, algunos pacientes presentan simultáneamente un síndrome de colon irritable, sugiriendo un trastorno difuso de dicha motilidad². Por otra parte, se han encontrado alteraciones microscópicas en biopsias de mucosa aparentemente sana de pacientes sintomáticos y tales cambios y molestias han desaparecido después de tratamiento.

Recientes investigaciones³ han descubierto en la mucosa de pacientes aquejados de dispepsia un vibrio denominado *Campylobacter pylori* cuya presencia cursa con inflamación gástrica e hipocloridia⁴, y que al parecer juega un papel importante en la aparición de gastritis⁵. Se demostró una dramática respuesta al tratamiento con salicilato de bismuto⁶, y en la actualidad se evalúan varios trabajos sobre la utilidad de su identificación rutinaria y tratamiento⁷.

A continuación analizaremos algunos síndromes comúnmente descritos como indigestión:

DOLOR: Una cuidadosa descripción del patrón doloroso puede proveer información importante⁸.

LOCALIZACION. En vista de la naturaleza difusa del dolor visceral abdominal, no existe forma segura de determinar el verdadero origen del

* Médico Internista, Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "B", Escuela de Medicina Luis Razetti, U.C.V.

mismo, sin embargo las siguientes reglas son útiles: el dolor subesternal de origen gastrointestinal generalmente se origina en el esófago o cardias. El dolor epigástrico es generalmente gástrico, duodenal, biliar o pancreático. A medida que el proceso biliar o pancreático se intensifica, el dolor se puede lateralizar y localizar. (Ej.: biliar a nipocondrio derecho y punta de la escápula y pancreático a nipocondrio izquierdo y dorso). El epigastrio es localización frecuente de dolor "funcional". El dolor periumbilical generalmente se origina en intestino delgado y el subumbilical es a menudo apendicular, colónico o pelviano. (Cuadro No. 1).

localización de la molestia			
subesternal	epigastrio	periumbilical	subumbilical
esófago cardias	gástrico duodenal biliar pancreático "funcional"	intestino delgado	apendicular colónico pelviano

(Cuadro No. 1)

Relación entre localización y origen del dolor

FORMA DE APARICION. Con frecuencia proporciona información diagnóstica adicional. Ej. Constante: como en el carcinoma gástrico infiltrante. Intermitente: como en gastritis aguda o cólico biliar. Nocturno: si despierta al paciente durante la noche es sugestivo de úlcera duodenal. En decúbito como en la esofagitis de reflujo. (Cuadro No. 2).

FORMA DE APARICION			
constante	intermitente	nocturno	decúbito
Por ej. carcinoma gástrico infiltrante	Por ej. gastritis aguda cólico biliar	Si despierta durante la noche es sugestivo de úlcera duodenal	Por ej. esofagitis de reflujo

(Cuadro No. 2)

Forma de aparición y probable etiología del dolor

RELACION CON LAS COMIDAS. Postprandial precoz: sugiere enfermedad esofágica, gastritis aguda o carcinoma gástrico. Se ocurre por el contrario varias horas despues, puede ser reflejo de dificultad para el vaciamiento gástrico, como la atonía u obstrucción, o úlcera duodenal. La indigestión postprandial tardía también puede ser expresión de compromiso en los procesos de absorción o digestión, como en la insuficiencia pancreática. (Cuadro No. 3).

RELACION CON LAS COMIDAS	
postprandial precoz	postprandial tardío
Sugiere enfermedad esofágica, gastritis aguda o carcinoma gástrico	Puede expresar dificultad para el vaciamiento gástrico, como en la atonía, obstrucción o úlcera duodenal o trastornos en absorción o digestión como en la insuficiencia pancreática

(Cuadro No. 3)

El dolor y su relación con las comidas

Es importante señalar que los patrones mencionados son solo generalizaciones y que muchas ocasiones no se corresponden con la situación real. Por ejemplo, aunque el dolor limitado al nipocondrio derecho es a menudo causado por enfermedad vesicular, aproximadamente la mitad de los pacientes con esa condición experimenta solo dolor epigástrico. En forma similar hay pacientes con úlcera péptica cuyo dolor no calma con la ingestión de antiácidos, mientras que algunos con indigestión funcional, e inclusive con carcinoma gástrico sí lo hacen.

PIROSIS: Se describe como una sensación de calor o ardor retroesternal o epigástrico que se irradia hacia el cuello y ocasionalmente a los brazos. Frecuentemente es expresión de disfunción esofágica, que expresa reflujo como resultado de actividad motora anormal, distensión del mismo, o esofagitis. Ocurre generalmente después de comidas copiosas, al agacharse o inclinarse, o cuando el paciente se acuesta. Puede desencadenarse tras la ingestión de ciertos alimentos (jugos de cítricos), o drogas (alcohol, aspirina), y acompañarse de la presencia de líquido en la cavidad oral. Característicamente se alivia rápidamente, aunque solo en forma temporal, con antiácidos.

Se puede presentar en ausencia de condición patológica o funcional demostrable, y en ese caso se acompaña con frecuencia de aerofagia que representa un intento por aliviar los síntomas y es atribuida a factores psicológicos a falta de otra explicación.

INTOLERANCIA ALIMENTICIA: En algunas personas ciertos alimentos específicos o tipos de alimentos pueden estar relacionados con la indigestión. Una cuidadosa documentación de esta relación puede ser de gran utilidad para el diagnóstico etiológico.

Los alimentos grasos están comúnmente implicados. El retardo del vaciamiento gástrico, excesiva producción de CO_2 , insuficiencia pancreática y enfermedad vesicular constituyen los principales mecanismos de intolerancia a grasas.

Los cítricos, con su relativo pH bajo, a menudo provocan síntomas en pacientes con enfermedad ulcerosa o esofagitis péptica.

La ingestión de productos lácteos en pacientes con deficiencia de lactasa produce síntomas digestivos, aunque algunos yogurts se toleran mejor porque las bacterias usadas en su procesamiento proveen a menudo suficiente lactasa para la digestión⁹.

Los mecanismos antes descritos no explican la mayoría de las situaciones clínicas en las que la dispepsia está asociada con la ingestión de alimentos específicos. Por ejemplo, una historia de intolerancia a grasas o a especias es frecuente en pacientes con indigestión y los mecanismos responsables no están suficientemente claros.

ERUCTOS: Los pacientes con dispepsia a menudo se quejan de eructos crónicos, repetidos. Cuando son observados a través de una pantalla fluoroscópica puede apreciarse que antes de cada episodio proceden a relajar el esfínter esofágico superior y a tragar aire (aerofagia)¹⁰. La mayor parte de este llega al esófago y es regurgitado. En estos sujetos la burbuja aérea gástrica no disminuye de tamaño, sino que por el contrario puede aumentar. Esto hace la diferencia entre el "verdadero" y el "pseud" eructo. Debido a que el eructo que sigue a la aerofagia proporciona cierta sensación de alivio temporal, se establece un círculo vicioso de aerofagia y eructo.

Entre el 20% y el 60% del gas intestinal representa aire tragado. Dado que el N_2 y el O_2 son los únicos gases presentes en concentración apreciable en la atmósfera, y debido a que ellos no son

producidos en el tracto gastrointestinal, la detección de los mismos en análisis por cromatografía del gas intestinal demuestra que la deglución de aire o la difusión pasiva entre la sangre y la luz intestinal es su origen¹¹. Cierta grado de aerofagia ocurre en personas normales, pero algunos individuos tragan en exceso por ansiedad crónica, comer rápidamente, ingestión de bebidas carbonatadas, masticar chicle, fumar, o por dentaduras mal adaptadas.

DISTENSION Y FLATULENCIA: A pesar de la idea ampliamente difundida de que la sensación de dolor abdominal difuso y distensión son debidos a excesivas cantidades de gas intestinal, los estudios empleando técnicas de "lavado" de gases con argón¹² han demostrado que la mayoría de esos pacientes tiene cantidades normales de gas en su intestino. Estos estudios mostraron que la presencia de cinco gases --nitrógeno, oxígeno, hidrógeno, dióxido de carbono y metano-- constituyen por lo menos el 99% de todo el gas intestinal en el humano. De ellos el hidrógeno, metano y CO_2 son producidos en cantidades apreciables en el mismo intestino¹³. El volumen total de estos gases es de aproximadamente 200 ml. Estudios similares en pacientes con síntomas severos de distensión y flatulencia demostraron que el volumen y composición de su gas intestinal eran virtualmente idénticos a los controles sanos. Los estudios radiológicos apoyan la idea de que la mayoría de los pacientes tiene cantidades normales de gas. Las radiografías de abdomen en posición erecta practicadas a pacientes que se quejan de distensión abdominal muy rara vez demuestran excesivas cantidades de gas. Los síntomas parecen entonces deberse a trastornos de la sensibilidad y motilidad intestinal, que ocasionan percepción de dolor con un volumen que es bien tolerado por personas normales.

La mayor fuente de gas intestinal es la acción fermentadora de las bacterias sobre los carbohidratos y proteínas en la luz intestinal¹⁴. La presencia de dichas bacterias se limita normalmente al colon, y los principales gases producidos son CO_2 y H_2 , además de pequeñas cantidades de otros como metano, que proporciona el olor característico. En algunas familias la producción excesiva de este último se presenta como un rasgo y no se relaciona con indigestión¹⁵.

Un incremento de la producción de gas intraluminal, con distensión abdominal y flatulencia se produce tras la ingestión de ciertas legumbres y algunos granos que contienen cantidades aprecia-

bles de carbohidratos no absorbibles. Tal es el caso de los frijoles, que contienen los oligosacáridos rafinosa y estaquiosa que no pueden ser desdoblados por las enzimas de la mucosa intestinal. Las harinas contienen carbohidratos que no son totalmente absorbidos por el intestino normal, excepción hecha de la harina de arroz.

Otras condiciones que pueden cursar con malabsorción de carbohidratos son el esprue, insuficiencia pancreática, estados post gastrectomía y el síndrome de intestino corto.

La sobreproducción de gas puede ocurrir en pacientes con síndrome de malabsorción por deficiencia de lactasa¹⁶, condición bastante común que se presenta en aproximadamente 20% de la población, y que es frecuente entre asiáticos, negros, judíos, indios americanos, mexicanos y pueblos mediterráneos¹⁷. La colonización bacteriana anormal del intestino delgado (síndrome de sobrecrecimiento bacteriano) o infecciones por *Giardia lamblia* pueden cursar con distensión, dolor, diarrea y flatulencia. (Cuadro No. 4).

Síntomas relacionados con "gas excesivo"		
síntoma	características	manejo
Eruetos crónicos	"pseudo-eructos" (aerofagia)	Educación del paciente
Dolor y distensión	Irritabilidad en presencia de cantidades normales de gas	Colinérgicos Anticolinérgicos Tricíclicos
Flatulencia excesiva	Ingestión de carbohidratos Deficiencia de lactasa Giardiasis, etc, etc,	Restricción dietética

(Cuadro No. 4)
Incremento en la producción de gas intraluminal

Si como se ha demostrado, todas las personas absorben carbohidratos en forma incompleta, ¿Por qué algunas expulsan mayor cantidad de gas que otras?. Aparentemente tres factores determinan la mayor incidencia en algunos sujetos: 1) la cantidad de producción de gas por parte de la flora colónica, y 3) la rapidez con la cual la motilidad del colon propele el gas al recto para su excreción.

Posiblemente los factores se superponen. El H₂ y CO₂ pueden ser rápidamente transferidos a la sangre que perfunde el colon; si la propulsión es

lenta, una mayor fracción del gas es absorbida y menos cantidad está disponible para ser excretada.

La mayoría de los pacientes, con dieta normal excretan cantidades variables de gas, que rara vez exceden de 100 ml por hora. Sin embargo han sido publicados casos excepcionales como el descrito por Levitt¹⁸, donde se registró una expulsión de 346 ml por hora.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL: Las causas comunes de indigestión incluyen enfermedad ulcerosa péptica (gástrica y duodenal), enfermedad vesicular, reflujo esofágico, "dispepsia funcional" y ocasionalmente cáncer gástrico. Angina, gastritis y pancreatitis pueden ser causa de "indigestión" aguda.

En una serie británica¹⁹, de 50 pacientes con síntomas de dispepsia evaluados por historia, estudios con contraste y endoscopia se encontraron 50% con úlcera, 32% problemas "funcionales", 12% con enfermedad vesicular y un caso de Cáncer gástrico.

Algunas enfermedades extraintestinales pueden dar síntomas de "indigestión" por mecanismos poco claros. Entre ellas se encuentran la insuficiencia cardíaca, TBC pulmonar, enfermedades neoplásicas, diabetes mellitus, enfermedades neuromusculares y uremia. Debe asimismo recordarse que una variedad de drogas, entre ellas la aspirina, esteroides y antiinflamatorios no esteroideos pueden causar síntomas de indigestión por sus propiedades ulcerogénicas.

En la mayoría de los estudios más de la mitad de los pacientes tiene exploraciones normales y son catalogados como enfermedad "funcional".

En estudios separados de pacientes con molestias crónicas se ha encontrado una alta prevalencia de patología psiquiátrica subyacente; en uno de ellos la proporción fue del 80%²⁰. La depresión, ansiedad e histeria fueron particularmente comunes en ese grupo y el síndrome de colon irritable el trastorno funcional más frecuente²¹. (Cuadro No. 5).

EVALUACION DEL PACIENTE CON INDIGESTION: Los datos obtenidos por la historia y examen físico no son enteramente discriminativos pero pueden ser suficientes para obtener una razonable aproximación al diagnóstico.

HISTORIA: El primer paso es establecer una detallada descripción de los síntomas, ya que el término "indigestión" puede tener distintas inter-

Alteraciones funcionales gastrointestinales asociadas a enfermedades psiquiátricas		
Síndrome	Motivo de consulta	Trastorno psiquiátrico
Vómito psicógeno	náuseas y vómitos	Depresión
DISPEPSIA	Molestia epigástrica	Neurosis ansiedad
Colon irritable	Dolor y estreñimiento	Depresión, histeria
	Estreñimiento-diarrea	Depresión, histeria
	Diarrea	Histeria, ansiedad
Dolor recurrente	Dolor abdominal	Dolor psicogénico

(Cuadro No. 5)
Alteraciones funcionales y dispepsia

pretaciones para el médico y para el paciente. Es de particular importancia investigar la presencia de síntomas o signos tales como pérdida de peso, anemia, melena, ictericia, fiebre, cambios del hábito intestinal, etc., que sugieran una enfermedad subyacente de importancia. Debe también explorarse síntomas de diabetes, enfermedad coronaria, y problemas psiquiátricos, siendo de particular importancia la ansiedad, síntomas de depresión e histeria.

Aunque toda historia debe incluir una cuidadosa relación del patrón de aparición, cualquier molestia abdominal, es esencial no sobrestimar el significado de dicha información.

Un grupo de investigaciones inglesas examinó prospectivamente la presentación de 360 pacientes que consultaron por indigestión para identificar los hallazgos clínicos que mejor distinguían las masas frecuentes, y por lo tanto confundidas, causas de indigestión²². Algunas características de la presentación fueron útiles para identificar la naturaleza de los síntomas. Así por ejemplo, la localización del dolor limitado a hipocondrio derecho fue casi invariablemente debido a enfermedad vesicular, aunque la mitad de los pacientes con esa condición refirió solamente dolor epigástrico, como la mayoría con enfermedad funcional, úlcera o malignidad. La cronicidad de las molestias varió de acuerdo a la etiología. El dolor de menos de 3 meses de evolución mostró fuerte posibilidad de ser debido a cáncer gástrico; una duración de 6 a 12 meses fue característico de úlcera gástrica; duración de 1 a 3 años fue típico de enfermedad vesicular y enfermedad funcional; y la duración de 5 a 10 años o más correspondió a úlcera duodenal. (Gráfico No. 1).

La irradiación del dolor fue generalmente inespecífica, pero los factores atenuantes tuvieron algún valor discriminativo. Una respuesta beneficiosa a la ingestión de alimentos fue característica de los pacientes con úlcera duodenal y rara en aquellos con otra condición. La ingestión de leche produjo mejoría temporal en 15°/o al 20°/o de los pacientes con enfermedad ulcerosa y en 8°/o de los problemas funcionales, demostrando su falta de especificidad. La respuesta a antiácidos fue inespecífica; ocurriendo en 37°/o de pacientes con úlcera y en 26°/o de aquellos con enfermedad funcional. Inclusive una pequeña proporción de aquellos con cáncer gástrico (9°/o) y enfermedad vesicular (6°/o) obtuvieron mejoría con antiácidos.

Más del 50°/o de los pacientes en ese estudio manifestó que el dolor no se agravaba por la ingestión de alimentos; este hallazgo se encontró en 80°/o de aquellos con colecistitis, 60°/o con enfermedad funcional, y 50°/o con úlcera o tumor. Si el dolor empeoraba con la ingesta de alimentos, la probabilidad de úlcera duodenal fue baja (10°/o) y la probabilidad de dispepsia radiológicamente negativa alta (70°/o). La intolerancia a grasas no fue específica para enfermedad vesicular.

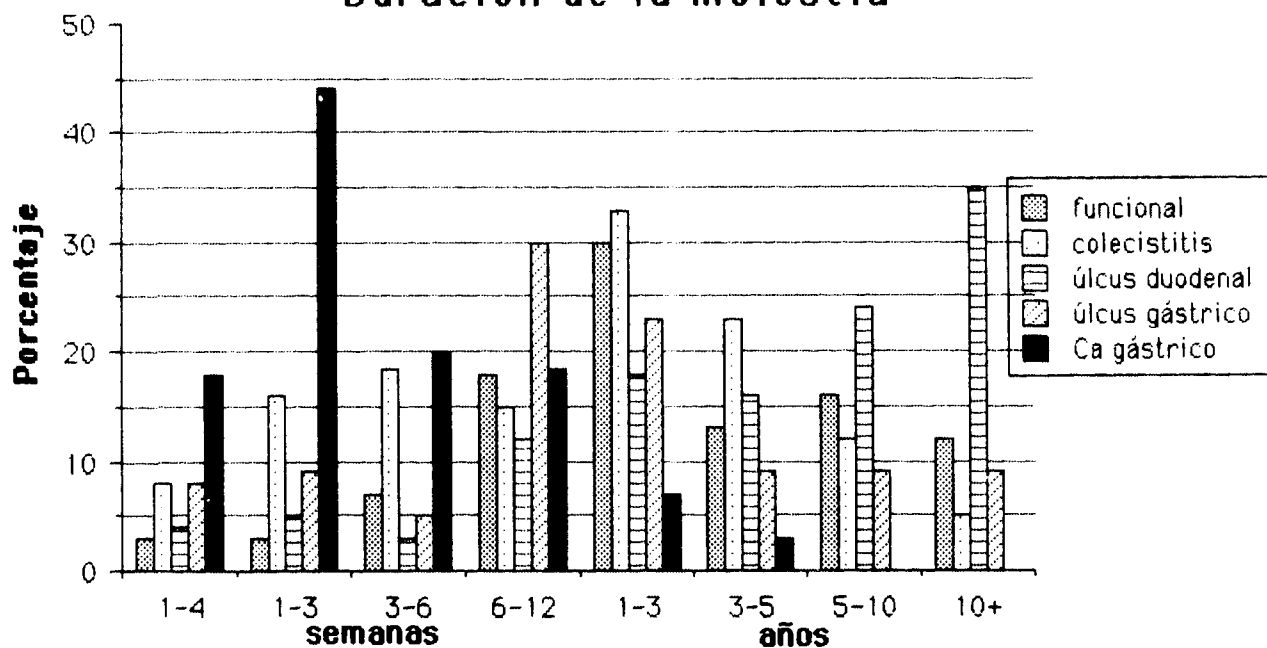
La mayoría de los pacientes con dolor continuo tenía cáncer gástrico. Cuando había períodos de acalmia de un mes o más la causa usualmente era úlcera duodenal o enfermedad funcional. El dolor que despertaba al paciente durante la noche fue más frecuentemente debido a úlcera duodenal (70°/o), pero también fue reportado en un tercio de los pacientes con cada una de las otras entidades.

La edad es un dato útil. El cáncer gástrico fue raro antes de los 50 años. La úlcera gástrica tuvo un pico entre los 50-59 años; la úlcera duodenal fue rara después de los 60 años. La mayoría de los pacientes entre 20-29 años tenía problemas funcionales o úlcera duodenal. (Gráfico No. 2).

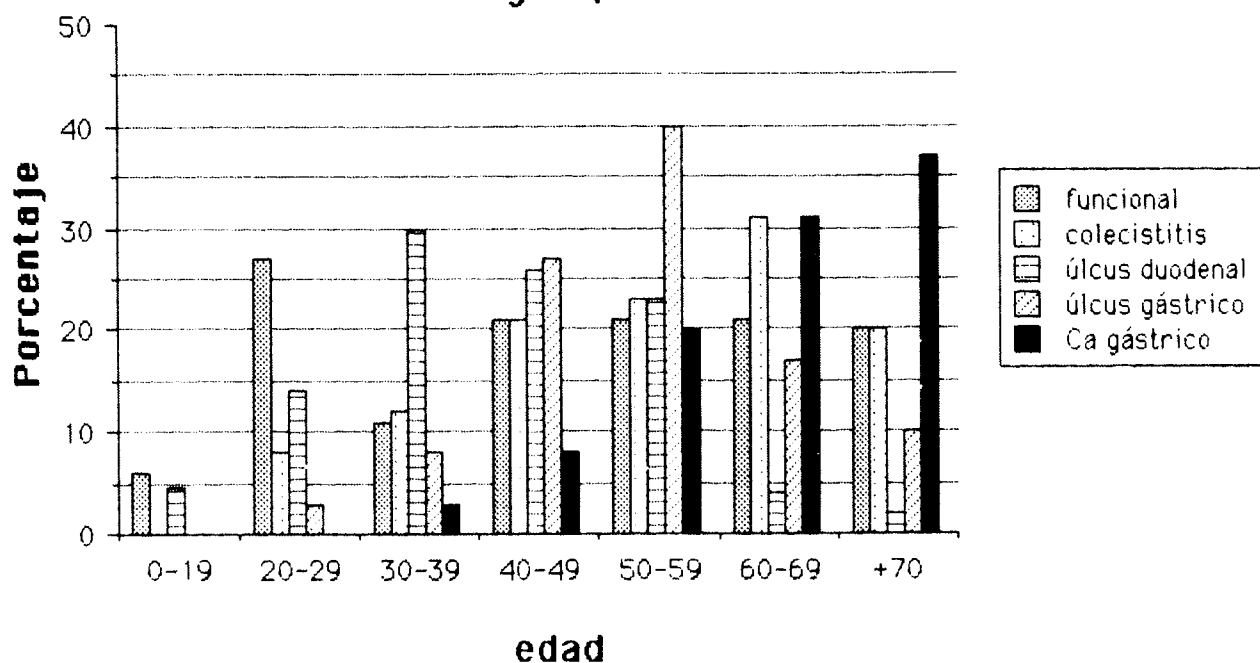
EXAMEN FISICO: No contribuye generalmente con el diagnóstico, pero es útil para detectar signos de patología específica como la presencia de ictericia, visceromegalia, adenopatías, etc.

LABORATORIO: Aunque los exámenes de laboratorio tampoco ayudan directamente en el diagnóstico, de igual manera ponen de manifiesto otras alteraciones como anemia, modificación de bioquímica hepática, sangre oculta en heces, hematuria, etc.

Duración de la molestia



Patología por edades



MANEJO DEL PACIENTE CON DISPEPSIA:

A pesar de las dificultades en definir con precisión la dispepsia, la mayoría de los estudios están de acuerdo en agrupar a los pacientes dispépticos en sub grupos de úlcera gástrica, úlcera duodenal, cáncer gástrico y dispepsia no-ulcerosa-no-cancerosa. Los síntomas de la enfermedad biliar suelen ser lo suficientemente distinguibles de las molestias epigástricas identificadas como dispepsia y su evaluación no será considerada aquí.

Tradicionalmente se ha dicho que todo paciente con indigestión debería someterse a un estudio radiológico y/o endoscópico rutinariamente. Tal evaluación, practicada indiscriminadamente ha demostrado ser costosa²³, consume tiempo innecesariamente y es de poca ayuda si las posibilidades clínicas de enfermedad subyacente de importancia son escasas.

En un estudio de 483 pacientes dispépticos ambulatorios²⁴, a quienes se practicó estudio radiológico superior, se encontró anomalías en solamente el 20%. Se identificaron cuatro criterios con 95% de valor predictivo para la posibilidad de un estudio anormal: historia anterior de úlcera péptica, edad superior a 50 años, mejoría del dolor con antiácidos o comida, y dolor abdominal que ocurría dentro de una hora después de la ingestión de alimentos. Los autores concluyen que el estudio rutinario es de poca utilidad, y que con una mayor selectividad el número de procedimientos puede reducirse sin ningún impacto adverso en el manejo del paciente.

La causa más temida de indigestión es la posibilidad de neoplasia digestiva. La prevalencia (y por lo tanto el riesgo) de neoplasia aumenta sustancialmente por encima de los 50 años de edad²⁵. En este grupo de pacientes los estudios específicos deben ser considerados, muy especialmente si la historia es sugestiva.

Un curso de terapia empírica parece ser seguro y razonable para aquellos pacientes menores de 50 años que presenten dispepsia como síntoma aislado²⁶. Esta debe incluir omisión de alcohol, de la medicación ulcerogénica y cigarrillo y la prescripción de antiácidos o bloqueantes H_2 ; aunque ciertamente no se ha encontrado diferencia significativa entre los resultados logrados con placebo y cualquiera de éstos dos últimos medicamentos en los pacientes con dispepsia no ulcerosa²⁷. Otras medidas pudieran incluir dietas libres de lactosa y cambiar los hábitos alimenticios a un mayor número de comidas de menor cantidad. Debido a la alta

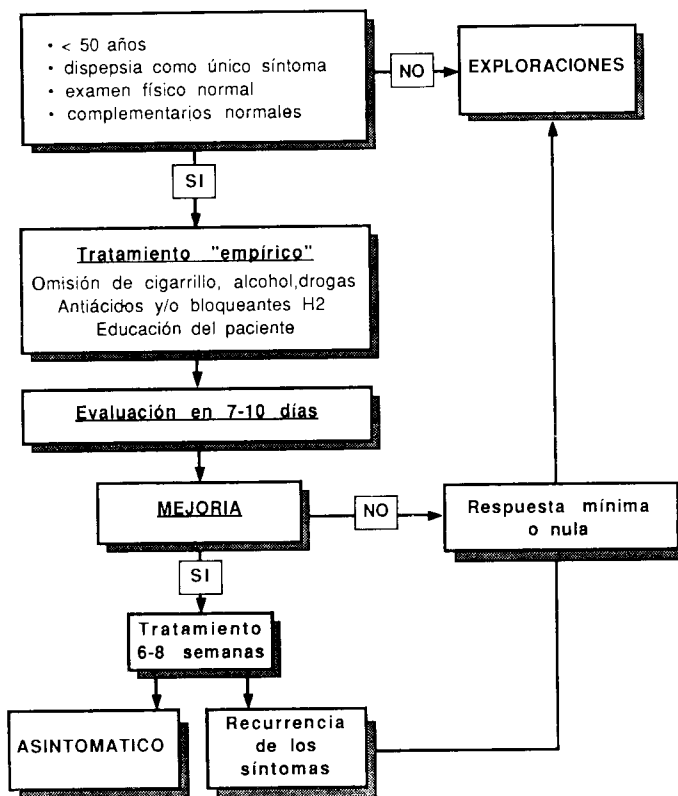
incidencia de colon irritable entre los pacientes dispépticos una dieta alta en fibras puede ser útil. El uso de medicamentos anticolinérgicos, a menudo asociados a tranquilizantes, aunque ampliamente utilizados durante muchos años no han probado en definitiva ser beneficiosos y su uso prolongado debe evitarse por el riesgo de inducir dependencia²⁸. Los antidepresivos pueden ser de utilidad en aquellos pacientes dispépticos con evidencia de depresión. Los estudios, y en particular la endoscopia, quedarían reservados para dos subgrupos de pacientes: aquellos cuya respuesta es mínima o nula después de 7 a 10 días de tratamiento, y para el 30% aproximadamente de los pacientes cuyos síntomas persisten, o mejoran pero no desaparecen después de un periodo de 6-8 semanas. (Gráfico No. 3).

Luego de seleccionado el grupo de pacientes con síntomas refractarios, queda por dilucidar cuál esquema de estudio es el más adecuado. Puede argumentarse que el porcentaje de falsos-negativos de más del 18% y de falsos positivos de entre 13% y 35% reportado por algunos autores²⁹ para los estudios radiológicos es inaceptable para este pequeño grupo de pacientes que son refractarios al tratamiento o tiene alto riesgo de neoplasia. Más aún, el estudio con doble contraste reduce los falsos negativos solo a 9% a 17%, y los falsos positivos entre 8% y 11%³⁰.

Adicionalmente, los estudios radiológicos no permiten tomar muestras para biopsia de aquellas lesiones consideradas como sospechosas. Por lo tanto la modalidad diagnóstica más adecuada para decidir la terapia a largo plazo o detectar cáncer parecería ser la esofagogastroscofia. Sin embargo existe controversia acerca del valor diagnóstico del estudio endoscópico vs el radiológico³¹.

Los argumentos que apoyan esta conducta son: 1) solo el 20% de los pacientes con dispepsia tiene úlcera duodenal (7% — 34%), o gástrica (28% — 20%)³². Se acepta que menos del 1% de los pacientes con dispepsia tiene cáncer. La prevalencia de gastritis, duodenitis, o erosiones es difícil de medir, pero el rango reportado en la literatura es del 5% al 40%. El resto de los pacientes tiene dispepsia sin características patológicas a la radiografía o endoscopia.

Aunque la endoscopia proporciona información diagnóstica, tal información debe ser ponderada. La terapéutica inicial para pacientes con dispepsia como único síntoma es muy similar independientemente de que el diagnóstico sea úlcera



duodenal, gástrica, gastroduodenitis, o mucosa normal; por lo que la información obtenida es de escasa utilidad si no incide sobre el manejo del paciente. 2) si la incidencia de cáncer gástrico fuese alta, por ej. 5°/o en pacientes con dispepsia, estaría justificada la endoscopia inicial. Sin embargo, como se mencionó antes, en pacientes de atención primaria la incidencia es baja, probablemente menos del 1°/o.

Ningún médico desea pasar sin diagnóstico un caso de cáncer potencialmente curable, pero la detección precoz de esta entidad no ha sobrepasado el 6°/o de los Ca encontrados³³. Usando la prevalencia de 1°/o de dispépticos con Ca, y 6°/o de estos con un estadio precoz, 6 de cada 10000 pacientes dispépticos pudiera tener un Ca de corta evolución. Ahora bien, aunque la sobrevida a 5 años en pacientes con diagnóstico precoz es de 95°/o, lo poco frecuente de esta detección temprana ocasiona una sobrevida total para esta entidad del 10°/o a 30°/o a los 5 años³⁴. No se conoce en que forma los pacientes con estadios precoces de la enfermedad evolucionan a formas menos curables si la esofagogastroscofia se retarda 6-8 semanas en favor de una terapia empírica, pero no hay eviden-

cia que sugiera que se modifique sensiblemente el curso. 3) no hay evidencia de que el porcentaje de complicaciones entre los pacientes tratados inicialmente en forma empírica y examinados posteriormente por persistencia o recurrencia de los síntomas sea mayor que los diagnosticados inicialmente. 4) aproximadamente el 70°/o de los pacientes con úlcera gástrica o duodenal o enfermedad de la mucosa se encuentran asintomáticos luego de algunas semanas de tratamiento, y en ausencia de recurrencia de síntomas no requieren posterior evaluación. 5) diversos estudios han demostrado que pacientes con hallazgos endoscópicos y radiológicos normales tiene evidencia histológica de gastroduodenitis aguda o crónica. Otros que no tienen ningún criterio diagnóstico manifiestan resolución de los síntomas posterior al tratamiento.

Otras modalidades terapéuticas estarían sujetas a la identificación de la molestia específica, como en el caso de colon irritable o reflujo gastroesofágico, a los trastornos de la personalidad o alteraciones psiquiátricas de base y a la decisión de utilizar por largo tiempo medicamentos con la idea de modificar la motilidad intestinal, alguno de ellos con efectos secundarios potenciales como la metoprolamida.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lennard-Jones JE: Functional Gastrointestinal Disorders. *N Eng J Med.* 1983; 308: 431-35.
2. Alpers DH: Functional Gastrointestinal Disorders. *Hosp Pract.* 1983; 4: 139-53.
3. Marschal BJ: **Campylobacter pyloridis** and gastritis. *J Infect Dis.* 1986; 153:656.
4. Peterson WL, Lee EL, Feldman M. Gastric campilobacter-like organisms in healthy humans: correlation with endoscopic appearance and mucosal hystolgy (Abstract) *Gastroenterology.* 1986; 90: 1585.
5. Hazeli SL, Lee A: *Lancet.* 1986; 2: 15.
6. McNulty CAM et al: Trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate. *Br Med J.* 1986; 293: 645.
7. Hornick RB: Peptic Ulcer Disease: A Bacterial Infection. *N Eng J Med.* 1987; 1598-60.
8. Friedman LS, Isselbacher KJ. Indigestion. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 11th ed. New York: McGraw Hill; 1987: 171-73.
9. Kolars JC, Levitt MD: Yogurt-An autodigesting source of lactose *N Eng J Med.* 1984; 310: 1
10. Levitt MD: Excessive gas: Patient perception versus reality *Hosp Pract.* 1985; 7: 143-63
11. Bond JH, Levitt MD: Gaseoussnes and intestinal gas. *Med Clin North Am.* 1978; 62: 155-64.
12. Lasser R.B, Bond JH: The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Eng J Med.* 1975; 293:524-26.
13. Levitt MD: Intestinal gas production-Recent advances in flatology. *N Eng Med J.* 1980; 302: 1474.
14. Lasser RB, Levitt MD, Bond JH: Studies of intestinal gas after ingestion of standard meal (abstrac). *Gastroenterology.* 1976 70: 906.
15. Friedman LS, Isselbacher KJ. *Op Cit.*
16. Welsh JD: Isolated lactase deficiency in humans: Report on 100 patients. *Medicine.* 1970; 49: 257.
17. Levitt MD: *Op. Cit.*
18. Levitt MD, Lasser RB, et al *Studies of a flatulent patient.* *N Eng J Med.* 1976; 295: 260.
19. Gregory DW et al: Natural history of patients with x-ray negative dyspepsia *Br Med J.* 1972; 2: 519.
20. Young SJ et al: Psychiatric illnes and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1976; 70: 162.
21. Alpers DH: *Op. Cit.*
22. Horrocks JC, De Dombal FT: Clinical presentation of patients with 'dyspepsia'. *Gut.* 1978; 19: 19-26.
23. Taller SL: The cost of gastrointestinal endoscopy. *Ann Intern Med.* 1984; 415.
24. Marton Kj et al: Clinical value of upper GI x-ray series. *Arch Intern Med.* 1980; 140: 191.
25. Horrocks JC, De Dombal FT. *Op. Cit.*
26. American College Of Physicians. Healt and Public Policy Committee. Endoscopyin The Evaluation of Dyspepsia *Ann Intern Med.* 1985; 102: 266-69.
27. Nyrén O, Adami HO, et al: Abscense of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Eng J Med.* 1986; 314: 339-43.
28. Richter JM, Lynn FB: Evaluation of Indigestion. In: Goroli AH, May LA, Mulley AG Jr. ed. *Primare Care Medicine.* 2nd ed. Philadelphia: JB Lipincott; 1987: 274-79.
29. Dooley CP, Larson AW et al: Double-Contrast Barium Meal and Upper Gastrointestinal Endoscopy. A Comparative Study *Ann Intern Med.* 1984; 101: 538-45.
30. Laufer I. Assessment of the accuracy of double contrast gastroduodenal radiology. *Gastroenterology.* 1976; 71: 874-8.
31. Gelfand DW, Ott DJ, Munitz HA, Chen YM: Radiology and endoscopy: a radiology viewpoint (Editorial). *Ann Intern Med.* 1984; 101: 550-52.
32. Marton Kj et al, *Op cit.*
33. Cady B, Ramsden D, Stein A, Haggit RC: Gastric cancer: contemporary aspects. *Am J Surg.* 1977; 133: 423-9.
34. Kasuagi T, Kobayashi S. Evaluation of biopsy and citology in the diagnosis of gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 1974; 62: 199.

SINDROME DE BUDD-CHIARI

Dra. Gloria Urquiola de Zambrano*

El Síndrome de Budd-Chiari es la manifestación clínica de la obstrucción total o parcial de las venas hepáticas y/o de la vena cava inferior. En la etiología de dicha obstrucción se ha incriminado una variedad de factores, como se detallará más adelante.

La primera descripción del síndrome se atribuye a Budd en 1845, pero fue Chiari en 1899 quien realizó la primera descripción clínica y patológica detallada de esta condición².

El hecho fisiopatológico más importante en el Síndrome de Budd Chiari es la oclusión del flujo venoso hepático. La obstrucción puede encontrarse en distintos niveles de las venas hepáticas, inclusive en la vena cava inferior hasta su entrada a nivel de la aurícula derecha. Pareciera que en el humano existe un nivel crítico de oclusión, un umbral, que debe alcanzarse antes de que se desarrolle la ascitis y otros síntomas; esto se piensa debido a la frecuencia con que se encuentra en las autopsias oclusión de las venas hepáticas en pacientes libres de síntomas³.

Características clínicas: Se han descrito dos formas básicas de presentación, una aguda y otra crónica. La forma aguda es la menos frecuente, el paciente se presenta con dolor abdominal, vómitos, hepatomegalia, ascitis, ictericia discreta. En los casos en que se asocia a obstrucción de las venas mesentéricas se acompaña de diarrea acuosa. Cuando la oclusión al flujo venoso es total el paciente cae en insuficiencia hepática, delirium, como y el curso es rápidamente fatal. La forma crónica es la

más frecuente, se caracteriza por dolor en hipocondrio derecho (50°/o), hepatomegalia (90°/o) y ascitis (90°/o) de instalación gradual, puede haber ictericia discreta. En la medida en que se instala la hipertensión portal el bazo se hace palpable (30°/o) y el paciente puede presentarse con hematemesis por várices esofágicas. Puede verse edema de miembros inferiores y dilatación de las venas superficiales de la pared abdominal, especialmente cuando la vena cava inferior está bloqueada. Uno de los problemas más importantes que se presentan en estos pacientes es el desplazamiento masivo de líquidos y proteínas hacia la cavidad peritoneal como consecuencia de la obstrucción al flujo venoso.

Se han descrito pacientes cuya forma de presentación inicial semeja una condición aguda intraabdominal que requiere una laparotomía exploradora.

La enfermedad se ha descrito en pacientes entre 12 a 68 años de edad pero es más frecuente entre la tercera y cuarta década de la vida⁴. Así mismo se describe una predominancia del sexo femenino, con una relación 2:1².

Etiología: El Síndrome de Budd Chiari ha sido asociado con múltiples condiciones, sin embargo en el 70°/o de los casos no se logra identificar la causa primaria de la trombosis^{1,5}.

Existe numerosos reportes de la asociación entre trombosis de las venas hepáticas y el uso de anticonceptivos orales^{1,2,4,6,7,8,9,10,11,12}. Los compuestos estrogénicos pueden provocar una hepatopatía congestiva como consecuencia de la trombosis en las venas hepáticas, algunas veces esta oclusión puede extenderse hacia las vénulas hepáticas. El compromiso inverso, es decir, de las vénulas

* Médico Internista - Servicio de Medicina No. 3 - Hospital Vargas.

hepáticas sin afección de las venas hepáticas de mayor calibre, no ha sido reportado en relación con el uso de anticonceptivos orales¹⁰. Los estrógenos naturales pueden producir colestasis en una variedad de especies animales que incluyen al humano y presumiblemente como consecuencia de su efecto trombogénico, conducen a la oclusión trombótica de las venas hepáticas^{9,10}.

Valla y colaboradores señalan que las mujeres que toman anticonceptivos orales tienen un riesgo de desarrollar trombosis de las venas hepáticas significativamente mayor que las mujeres que no los toman; con un riesgo relativo de 2,37, el cual es comparable con el riesgo relativo para accidentes cerebro-vasculares, infarto miocárdico y Tromboembolia venosa en el grupo de pacientes que toman anticonceptivos orales. Estos investigadores también señalan en su estudio que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de trombosis venosa exacerbando una condición trombogénica subyacente, tal como hemoglobinuria paroxística nocturna y enfermedades mieloproliferativas; inclusive en pacientes en quienes esta última enfermedad sólo se demostró mediante la formación de colonias eritroides en cultivos de células progenitoras eritroides en medio pobre en eritropoyetina⁹.

El Síndrome de Budd Chiari se ha asociado a hemoglobinuria paroxística nocturna^{1,11,13}, enfermedad que se caracteriza por un aumento de la sensibilidad a la lisis mediada por complemento que afecta eritrocitos, granulocitos y plaquetas, siendo responsable de ciertas manifestaciones vasculares entre las que se encuentran las trombosis venosas. Los sitios más afectados son las venas cerebrales, mesentéricas y hepáticas.

Otras condiciones que han sido asociadas con Síndrome de Budd Chiari son policitemia primaria o secundaria, trauma abdominal¹⁴, enfermedad maligna subyacente como por ejemplo carcinoma renal, adrenal, pulmonar, hepatocelular; lesiones metastásicas de tumor testicular¹⁵, leiomioma de las venas hepáticas¹⁶, aspergiloma en paciente con leucemia. Igualmente se ha descrito en embarazadas y en el post parto; en procesos infecciosos hepáticos como abscesos amibianos⁶, en enfermedad veno oclusiva por alcaloides de Senecio; posterior a trasplante de médula ósea, en trastornos del colágeno vascular, en pacientes con anticoagulante lúpico¹⁷; en pacientes con venulitis granulomatosa idiopática¹⁸.

Hoy en día la técnica de sustracción digital aporta detalles especialmente útiles, sobre todo en la evaluación post-operatoria de las intervenciones

derivativas, realizadas a estos pacientes para demostrar la permeabilidad de las prótesis colocadas.

La realización de los estudios angiográficos es de suma importancia para considerar cual es el tratamiento de elección, especialmente a la hora de seleccionar qué tipo de intervención quirúrgica derivativa es la más adecuada para cada paciente en particular.

e. Tomografía axial computarizada: El signo diagnóstico más importante en esta entidad es la anomalía en el aclaramiento del contraste, esta consiste en un aclaramiento precóz y homogéneo en el lóbulo caudado y quizás en algunas áreas del lóbulo izquierdo, con una disminución de dicho aclaramiento en los segmentos periféricos del hígado. Este hallazgo refleja que el lóbulo caudado no se encuentra afectado en este proceso debido a su drenaje venoso separado.

Puede detectarse trombosis de la vena porta hasta en un 20% de los casos junto con la obstrucción de las venas hepáticas. Otros hallazgos incluyen ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia, ausencia de visualización de las venas hepáticas, lóbulo caudado de tamaño aumentado o normal, trombosis de la vena esplénica y/o mesentérica⁷, estrechamiento de la vena cava inferior en su segmento intrahepático, circulación colateral a través del sistema de la azigos y hemiazigos.

La demostración de trombos en las venas hepáticas obviamente confirma el diagnóstico de Síndrome de Budd-Chiari, pero en ausencia de esta demostración, los hallazgos en el aclaramiento del contraste pudieran considerarse suficientes para el diagnóstico. Actualmente la confirmación diagnóstica se hace mediante venografía hepática, portografía y biopsia hepática antes de plantear el tratamiento quirúrgico. Sin embargo los avances en técnicas de imágenes no invasivas pueden hacer que en un futuro no se requiera de estudios angiográficos invasivos.

f. Gammagrama hepático: El signo más precoz en esta exploración es la localización central del radioisótopo, debido al drenaje independiente del lóbulo caudado. Posteriormente se observa pobre captación del isótopo en las áreas de los otros lóbulos que son drenados por las otras venas que están ocluidas^{11,20}.

g. Laparoscopia: Muestra un hígado aumentado de tamaño¹¹, igualmente pueden observarse signos de hipertensión portal como son trayectos venosos peritoneales ingurgitados y tortuosos y esplenomegalia. Puede detectarse la presencia de malignidad asociada en hígado por ejemplo y permite la realización de biopsia hepática bajo visión directa.

H. Resonancia magnética: Demuestra la permeabilidad o no de las venas hepáticas, el flujo lento u oclusión en colaterales intranepáticas, constricciones en la vena cava inferior y falta de homogeneidad en el parénquima hepático^{7,22}.

Tratamiento: El tratamiento más adecuado debe ser elegido en cada caso en particular, dependiendo de la etiología, del tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el momento en que se hizo el diagnóstico.

Se han utilizado combinaciones de diuréticos y dieta hiposódica en un intento de controlar la ascitis, así como también se han utilizado la heparina y los anticoagulantes orales, sin embargo los resultados han sido decepcionantes. Con este tipo de tratamiento se ha reportado una sobrevida variable, de hasta 61 meses y la causa más frecuente de muerte es la insuficiencia hepática.

En casos en los que el tratamiento con heparina no ha reportado mejoría se ha ensayado el tratamiento con fibrinolíticos como la estreptoquinasa: 250.000 Uds/hora en la 1a. hora y luego 100.000 Uds/hora por 72 horas. Tomando como parámetros de una buena actividad fibrinolítica una elevada actividad del plasminógeno y un aumento acentuado de los productos de degradación de la fibrina. Warren, L. y col²³, han seguido pacientes tratados de esta manera y con anticoagulación con Warfarina posterior y han reportado una buena evolución clínica hasta 4 meses después. El tratamiento fibrinolítico puede complicarse con sangramiento y/o embolia pulmonar.

La trombolisis precoz, seguida de anticoagulación a largo plazo puede mejorar el pronóstico en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna con trombosis de las venas hepáticas, sin embargo el escaso número de pacientes con esta condición dificulta la evaluación de la terapéutica. En general, Valla y col. han sugerido para estos pacientes éste esquema de tratamiento ya que no provoca ni exagera la hemólisis y previene la extensión de la trombosis. También han sugerido evitar el uso de anticonceptivos orales en estas pacientes ya que se aumenta el riesgo de trombosis y que otras medidas terapéuticas como derivaciones portosistémicas deben reservarse para aquellos pacientes en quienes el tratamiento médico no ha logrado controlar la ascitis. Las derivaciones peritoneo venosas deben evitarse en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna por el alto riesgo de trombosis¹³.

En cuanto al uso de esteroides en pacientes con síndrome de Budd-Chiari se ha reportado un caso condicionado por venulitis granulomatosa idiopática que se resolvió con altas dosis de prednisona¹⁸.

En general, el tratamiento ha estado limitado principalmente a la paliación de las complicaciones de la enfermedad, llamense diuréticos o derivaciones quirúrgicas portosistémicas. Ninguna intervención diferente a la membranotomía, en los casos de diafragmas membranosos, corrige la condición fisiopatológica subyacente⁴.

La angioplastia intraluminal percutánea ha sido utilizada en casos de obstrucción membranosa así como también en casos de diferente etiología, inclusive en casos con obstrucción de las tres venas hepáticas principales, y se reporta que luego de la dilatación de una de las venas hepáticas se produce una desaparición de los síntomas y el gradiente de presión entre la vena cava inferior y las venas hepáticas es menor³. Aún cuando las dilataciones con esta técnica han sido exitosas, la reoclusión ocurre en un cierto número de pacientes, requiriendo nuevas angioplastias, hasta 3 o 4 de ellas⁴. Hay autores como Sparano y col⁴ quienes luego de una revisión de la literatura, afirman que la angioplastia intraluminal percutánea: "1. Es un método efectivo para el tratamiento del Síndrome de Budd-Chiari debido a una obstrucción membranosa o segmentaria de la vena cava inferior o de las venas hepáticas y pudiera considerarse como el tratamiento de elección en esta situación. 2. En manos de un hemodinamista experimentado, es un procedimiento seguro sin que se hayan descrito complicaciones que incluyan embolia pulmonar o ruptura de venas hepáticas o vena cava inferior. 3. Es un procedimiento que puede repetirse sin aumento del riesgo y con igual oportunidad de éxito. 4. A diferencia de otros métodos que simplemente disminuyen los síntomas, corrige la anomalía fisiopatológica subyacente." Sin embargo debe resaltarse que aún faltan reportes de evaluación a largo plazo de los pacientes a quienes se les ha realizado este tipo de tratamiento.

En los países del Lejano Oriente una causa frecuente de oclusión de las venas hepáticas y de la cava son los diafragmas membranosos y las estrecheces segmentarias en forma de banda fibrótica. Hirooka y colaboradores¹⁹, en un estudio de 205 casos encontraron que el 35% presentaba este tipo de obstrucción y describen 7 modalidades diferentes; los autores sostienen que estos diafragmas son congénitos, basándose en estudios embriológicos.

Diagnóstico: Sin duda que la evaluación clínica cuidadosa es la primera herramienta diagnóstica ante el paciente y es la que nos permitirá plantearnos la posibilidad diagnóstica de Síndrome de Budd Chiari. Ante dicha posibilidad es conveniente

realizar las pruebas paraclínicas con la celeridad posible ya que de ello dependerá en gran medida el tipo de medidas terapéuticas que se puedan aplicar e inclusive el pronóstico del paciente.

Clasicamente se ha dicho que el diagnóstico del Síndrome de Budd Chiari descansa en la biopsia hepática y en los estudios angiográficos como elementos paraclínicos más importantes, sin embargo existen otros métodos de gran ayuda y habría que considerarlos de acuerdo al caso.

a. Laboratorio: No hay cambios específicos en la bioquímica sanguínea o del líquido ascítico. En general la bilirrubina sérica rara vez se encuentra por encima de $2 \text{ mg}^\circ/\text{o}$, las fosfatasa alcalinas pueden estar elevadas en grado variable al igual que las transaminasas, y el tiempo de protrombina prolongado.

b. Ecosonograma abdominal: Es un método no invasivo, de gran utilidad por la información que puede proporcionar y se encuentra accesible hoy día en la mayoría de nuestros hospitales. El ultrasonido nos puede mostrar inicialmente una hepatomegalia, el estado de las venas hepáticas y de su confluencia en la vena cava inferior, revelando diafragmas, trombosis, engrosamientos de la pared vascular e inclusive estenosis⁷. A medida que la enfermedad progresa, el ultrasonido puede revelar atrofia de los lóbulos hepáticos derecho o izquierdo, hipertrofia del lóbulo caudado, estrechamiento de la vena cava inferior intrahepática, venas hepáticas dilatadas en forma de coma².

Hoy día existe la posibilidad de realizar, aunque sólo en algunos centros, exploración con ecodoppler, el cual permite además conocer la magnitud y dirección del flujo sanguíneo a través de los vasos explorados, permite reconocer inclusive la presencia de colaterales, dando así una información valiosa y con una técnica no invasiva. Sería interesante la realización de estudios que correlacionen los hallazgos de esta técnica con los de los estudios angiográficos invasivos tradicionales, con la finalidad de buscar un método que de una información adecuada con el menor riesgo de complicaciones para el paciente.

c. Biopsia hepática: Característicamente se observa congestión de la vena central del lobulillo, congestión sinusoidal y hemorragia con necrosis de hepatocitos centrales. Se observan células sanguíneas en los espacios de Disse, lo cual representa una especie de circulación extra-sinusoidal como un intento de obviar la obstrucción al flujo venoso en el lumen. Las áreas periportales están conservadas. Este aspecto histológico es prácticamente indistinguible de la obstrucción al flujo venoso hepático

por causas como insuficiencia cardíaca, pericarditis constrictiva. En etapas tardías se observa fibrosis centzional y el aspecto encontrado es el de una cirrosis cardíaca¹¹.

En cuanto a los hallazgos macroscópicos encontrada en las autopsias de estos pacientes se ha reportado que el hígado está aumentado de tamaño, el lóbulo caudado está desproporcionadamente aumentado de tamaño en un considerable número de casos y esto es debido a que tiene una circulación venosa independiente de los otros lóbulos, sufriendo una hiperplasia compensadora. Se observan venas hepáticas ocluidas, bien por trombos organizados o áreas de estenosis fibrótica, la localización de dicha obstrucción es variable como se comentó al inicio. Pueden verse trombosis asociadas en otras venas diferentes de la hepática, como son la porta, vena cava inferior, mesentérica, esplénica, pulmonar. En algunos casos se observa la presencia de diafragma membranosos en una o ambas venas hepáticas.

La esplenomegalia es un hallazgo reportado con frecuencia.

En los casos asociados a malignidad como en un hepatocarcinoma puede verse invasión tumoral de una o ambas venas hepáticas, inclusive compromiso de la vena cava inferior²⁰.

Otros hallazgos de la autopsia pueden incluir ictericia, esplenomegalia, ascitis, red venosa colateral en abdomen y tórax, várices esofágicas y gástricas, neoplasias malignas en otra localización diferente a la hepática. En algunos casos se han descrito hallazgos histológicos de cirrosis, hepatitis crónica activa, etc., condiciones preexistentes en esos pacientes.

d. Estudios angiográficos: Venografía hepática: Puede mostrar el estrechamiento de las venas hepáticas cuando éstas están ocluidas, las venas adyacentes se observan tortuosas, se hacen visibles las colaterales que están presentes. Técnicamente se describe que el catéter no avanza la distancia esperada, deteniéndose a una altura variable según el sitio de la obstrucción¹¹.

—Venografía inferior: La vena cava inferior puede abordarse bien a través de la aurícula derecha o por vía femoral. Este estudio nos permite conocer la permeabilidad o falta de ella en la vena cava inferior. Puede mostrar un estrechamiento del segmento hepático debido al aumento en las dimensiones del lóbulo caudado. Se pueden medir las presiones y después calcular los gradientes.

—Esplenoportografía transhepática: Permite visualizar la permeabilidad tanto de la porta

como de la esplénica, también la presencia y magnitud de las colaterales establecidas.

—Arteriografía selectiva del tronco celíaco: muestra a la arteria hepática elongada y desplazada, inclusive puede simular la presencia de lesiones de ocupación de espacio en hígado, también puede verse atenuación periférica de la arteria. Durante la fase venosa se observa retardo del aclaramiento de contraste en el territorio de la porta^{11,21}.

Las modalidades quirúrgicas descritas en el tratamiento del Síndrome de Budd-Chiari son variadas e incluyen membranotomía transtorácica, derivaciones esplenorrenales, porto-sistémicas termino-laterales o latero-laterales; derivaciones meso-cava, meso-atriales, esplenopulmonares, shunt de La Veen y trasplante hepático.

El tratamiento médico muchas veces mejora las condiciones clínicas del paciente aún cuando el deterioro de la reserva funcional hepática continúa, al igual que el aumento de la hipertensión portal. Tal aparente mejoría, en muchos casos retarda la decisión de una descompresión quirúrgica y de esa manera se limita la efectividad de una determinada técnica quirúrgica.

Las derivaciones portosistémicas convierten a la vena porta en un tracto de flujo de salida, aliviando así la congestión sinusoidal y evitando mayor daño a los hepatocitos.

La indicación de realizar una derivación y la escogencia de cual de ellas en cada caso, es siempre controversial, entre otras cosas porque se reporta una mortalidad operatoria cercana a 37%²⁴.

Existen ciertas condiciones que contraindican la realización de una determinada derivación según el caso. Por ejemplo, cuando el lóbulo caudado está notoriamente aumentado de tamaño existe dificultad para la realización de una anastomosis porto-cava latero-lateral^{1,2}. Igualmente, una elevada presión y trombosis extensa de la cava contraindica todas las formas de derivación porto cava. Cameron²⁵ propone la derivación meso-atrial para estos casos. Esta derivación consiste en la colocación de una prótesis de Goretex de unos 16 mms de diámetro, con anillos de soporte externo. Esta prótesis es anastomosada en forma término-lateral a la vena mesentérica superior, pasada a través del mesocólon transversal, posterior al colon y anterior al estómago. Se realiza una toracotomía derecha y se pasa la prótesis por encima del lóbulo izquierdo del hígado y por detrás del xifoesternón hacia el mediastino anterior donde es anastomosada a la aurícula derecha. Se recomienda la colocación de un manguito de silicone sobre la prótesis, de 8 cms

de longitud, a nivel del esternón para evitar la comprensión extrínseca de la prótesis⁸. Hay autores que promueven el uso de material autólogo en lugar de prótesis artificiales ya que opinan que estos materiales favorecen las trombosis en pacientes con enfermedades subyacentes que promueven la hipercoagulabilidad.

Se han ideado otros tipos de derivaciones para el tratamiento del Síndrome de Budd-Chiari que se complica con obstrucción de la vena cava inferior, entre ellas se encuentran la íleo-mesentérico-atrial que coloca una prótesis de Dacrón en y entre los vasos mencionados; derivación azigo-cava, esplenozigos, esplenoneumopexia².

En general se considera que las derivaciones mejoran la ascitis y mejoran el flujo venoso hepático de salida, lo cual se refleja en las biopsias hepáticas sucesivas al desaparecer la necrosis y dilatación sinusoidal y revierten el curso progresivo hacia la insuficiencia hepática²⁴.

Según Vons y col. la alta mortalidad operatoria está relacionada a: 1o. Falla de múltiples sistemas en pacientes operados tardíamente en el curso de la enfermedad; 2o. la trombosis del cortocircuito conduce a la recurrencia del síndrome y a la insuficiencia hepática terminal. Esto sucede más frecuentemente cuando se ha realizado la derivación sobre venas trombosadas (caso sin evaluación angiográfica adecuada) y cuando se utiliza material protético de calibre pequeño²⁴.

Los pacientes tratados quirúrgicamente también deben ser observados de cerca, incluso mediante técnicas de imagen para evaluar la permeabilidad del shunt realizado.

Por último, el trasplante hepático debe considerarse en pacientes severamente afectados por el síndrome y cuando no hay alternativas terapéuticas razonables. La realización de una derivación previa es contraindicación para el trasplante debido a las dificultades técnicas, también se contraindica en pacientes con estados de hipercoagulabilidad, maligna e infección generalizada¹.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- McCarthy, P.; Heerden, J.; et al.: The Budd Chiari Syndrome. Medical and surgical management of 30 patients. Arch Surg 1985; 120: 657-662.
- 2.- Warren, D.; Potts, J.; et al.: Two stage surgical management of the Budd Chiari Syndrome associated with obstruction of the inferior vena cava. Surgery, Gynecology & Obstetrics 1984; 159: 101-107.

-
- 3.- Uflacker, R.; Francisoni, C.; et al: Percutaneous transluminal angioplasty of the hepatic veins for treatment of Budd Chiari Syndrome. *Radiology* 1984; 153: 641-642.
 - 4.- Sparano, J.; Chang, J.; et al: Treatment of the Budd Chiari Syndrome with percutaneous transluminal angioplasty. Case report and review of the literature *Am J Med* 1987; 82: 821-828.
 - 5.- Parker, R. Occlusion of the hepatic veins in man. *Medicine* 1959; 38: 369-402.
 - 6.- Mitchell, M.; Boinott, J. et al: Budd Chiari Syndrome: Etiology, diagnosis and management. *Medicine* 1982; 61: 199-218.
 - 7.- Vogelzang, R.; et al: Budd Chiari Syndrome: CT observations. *Radiology* 1987; 163: 329-333.
 - 8.- Redmond, P.; Kadir, S.; et al: Mesoatrial shunts for Budd Chiari Syndrome and inferior vena cava thrombosis: Angiographic and hemodynamics evaluations. *Radiology* 1987; 163: 131-134.
 - 9.- Valla, D.; Le, M.; et al: Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. *Gastroenterology* 1986; 90: 807-811.
 - 10.- Zimmerman, H; Ishak, K.: Do strogens cause venocclusive disease of the liver?. *Gastroenterology* 1987; 93: 384-391.
 - 11.- Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system. Sixth edition. Blackwell Scientific Publications. 1981. pp 180-185.
 - 12.- Stein, J.: Medicina Interna. Segunda edición. Salvat 1987. pp 248-249.
 - 13.- Valla, D.; Dhumeaux, D.; et al: Hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A spectrum from asymptomatic occlusion of hepatic venules to fatal Budd Chiari Syndrome. *Gastroenterology* 1987; 93: 569-75.
 - 14.- Hales, M.; Scatliff, J.: Thrombosis of the inferior vena cava and hepatic veins (Budd Chiari Syndrome). *Ann Int Med* 1966; 65: 768-81.
 - 15.- Feingold, M.; Litwak, R.; et al: Budd Chiari Syndrome caused by a right atrial tumor. *Arch Intern Med* 1971; 127: 292.
 - 16.- Mac Mahon, H. & Ball, H.: Leiomyosarcoma of hepatic vein and the Budd Chiari Syndrome. *Gastroenterology* 1971; 69: 239.
 - 17.- Glueck, H.; Kant, K. et al: Trombosis in Systemis Lupus Erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1389-1395.
 - 18.- Young, I.; Clarck, R.; et al: Responce to steroids in Budd Chiari Syndrome caused by idiopathic granulomatous venulitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 503-7.
 - 19.- Hirooka, M.; Kimura, C.: Obstruction of the hepatic inferior vena cava. *Arch Surg* 1970; 100: 656-663.
 - 20.- Tavill, A.; Wood, J.; et al: The Budd Chiari Syndrome: Correlation between hepatic scintigraphy and the clinical, radiological, and pathological findings in nineteen cases of hepatic venous outflow obstruction. *Gastroenterology* 1975; 68: 509-18.
 - 21.- Hungerford, G.; Hamlyn, A.; et al: Psedo metastases in the liver: a presentation of the Budd Chiari Syndrome. *Radiology* 1976; 120: 627.
 - 22.- Makuuchi, M.; Hasegawa, H, et al: Primary Budd Chiari Syndrome: Ultrasonic demonstration. *Radiology* 1984; 152: 775-779.
 - 23.- Warren, L.; Schlant, R.; et al: Treatment of Budd Chiari syndrome with streptokinase. *Gastroenterology* 1972; 62: 200.
 - 24.- Vons, C.; Smajda, C.; et al: Results of portal systemic shunts in Budd Chiari Syndrome. *Ann Surg* 1986; 203: 366-370.
 - 25.- Camerón, J.; Harrington, D.; et al: The mesocaval C shunt. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 401-402.
-

TRASTORNO AFECTIVO DE CICLAJE RAPIDO

Manuel A. Poleo C.*

La naturaleza recurrente de las enfermedades afectivas ha sido reconocida desde la descripción original de Kraepelin en 1910, de la psicosis maníaco depresiva y confirmada por los numerosos estudios acerca de su historia natural, que han aparecido subsecuentemente.

Han sido reportadas unas instancias más raras donde los cambios del humor ocurren muy frecuentemente, con rápidas alternancias de diversas combinaciones de depresión, manía y eutimia. Han sido documentados casos de ciclos de manía y de presión tan rápidos como de 48 horas (Bunney, 1968, Jenner, 1967; Hanna, 1972). Dunner y Fieve (1984), observando en la Clínica de Litio de New York que 40 de 300 bipolares (13%), exhibían esta modalidad de recurrencia, acuñaron el término de "Ciclaje-Rápido" para distinguir a este sub-grupo de frecuencia episodios afectivos, en los que ocurrían más de cuatro recaídas por año.

Observaron esos autores que los pacientes de este sub-grupo tenían como características:

- 1) Más frecuentes recurrencias de episodios afectivos.
- 2) Todos eran bipolares, ninguno unipolar.
- 3) Exhibían una más pobre respuesta a la profilaxis con litio.
- 4) Los episodios eran clínicamente indistinguibles de los observados en otros maníaco-depresivos en cuanto a la edad de comienzo, duración de la enfermedad con anterioridad a la administración del litio, tipo de síntomas maníacos o

depresivos e historia familiar de trastornos afectivos.

- 5) Inexistencia de diferencias entre los de ciclaje rápido y no rápido en cuanto a la frecuencia de eventos vitales precediendo el inicio de la enfermedad.
- 6) Predominancia de las mujeres (70%), en comparación con los hombres (40%). Esto confirmado ulteriormente por Cowdry y Colaboradores (1983).

Se ha indagado desde entonces acerca de los factores asociados a esta enfermedad bipolar de ciclaje rápido, constatándose que:

1) Una proporción substancial de pacientes de ciclaje rápido incluye casos en los que este es inducido por drogas, o por lo menos, su comienzo coincidió con la introducción de fármaco en el régimen terapéutico. Los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos (mianserina) e inhibidores de la MAO, han sido involucrados a este respecto. Aún se ha llegado a sugerir al propio litio como inductor del ciclaje rápido, pese a la observación de su ocurrencia en dos casos en litio-terapia.

Substancias experimentales de potencial antidepresivo como el pibedil y la levodopa, la ciproheptadina un antagonista serotoninico y otros agentes como el propranolol, se cree pueden estar ligados a la aparición del ciclaje rápido.

2) Al hipotiroidismo clínico o sub-clínico se le tiene como factor importante en la inducción del ciclaje-rápido del trastorno bipolar.

Muchas investigaciones apoyan esta asociación, entre ellas las de Cowdry y cols (1983), en la que comparó la función tiroidea en 24 casos de ciclaje rápido y 19 bipolares que no lo eran. Hallaron que

* Jefe de la Cátedra de Psiquiatría, Hospital Vargas, Escuela José María Vargas, Facultad de Medicina, U.C.V. Caracas.

en las historias del 21°/o de los primeros y en ninguna de los segundos, había clínica de hipotiroidismo documentada en ellas con anterioridad a la litio-terapia, y que de nuevo, el 50°/o de los primeros y ninguno de los últimos, desarrollaron hipotiroidismo clínico durante el tratamiento con litio. Más aún el 92°/o de los ciclaje rápido y 32°/o de los que no lo eran tenían niveles elevados de TSH mientras recibían el litio. También encontraron que en los casos en que los valores de TSH pre-litio eran conocidos, una más significativa elevación de la hormona ocurría en los de ciclaje rápido.

Aunque aún no está claro como las diversas formas de hipotiroidismo precedente y subsecuente al litio, están implicadas en la inducción del ciclaje-rápido, hay evidencia de otro tipo como la es la del inicio del ciclaje-rápido en algunos casos en el período post-partum, que contribuye a vincular la hipofunción tiroidea con el trastorno ya que la función de la tiroides frecuentemente disminuye en el post-parto.

3) Con el reciente reporte (Oppenheim, 1983) de la inducción del ciclaje-rápido en una mujer deprimida, por la administración de estrógenos y, los hallazgos de Morin y otros (1977) en ratas, que han mostrado que el estradiol acelera la frecuencia de los ritmos circadianos, lo cual es producido también por los antidepresivos tricíclicos, se ha inferido que las hormonas reproductivas pueden también influir en el ciclaje-rápido.

La observación del inicio del trastorno en mujeres después del parto, en donde ocurre una caída en la progesterona y el incremento del balance estrógenos/progesterona por el aumento relativo de los estrógenos, ha apoyado el posible papel jugado por los esteroides gonadales y los cambios del eje reproductivo endocrino.

4) También se ha señalado una posible influencia de afecciones neurológicas en la eclosión del ciclaje-rápido en algunos casos.

En dos mujeres con "signos blandos" de esclerosis múltiple sin disfunción tiroidea, ni administración de fármacos, el inicio del trastorno coincidió con la detección del cuadro neurológico. Otras instancias de esta asociación también han sido reportadas, pero en mayoría de ellas se usaban también fármacos conocidos como inductores del trastorno.

En la actualidad la teoría etiopatológica más difundida en las afecciones de ciclaje rápido implica la ocurrencia de cambios en la periodicidad intrínseca de marca-pasos circadianos específicos. Conocido como es que los antidepresivos tricíclicos pueden acortar la periodicidad de ellos y al mismo

tiempo inducir el ciclaje-rápido, lo que se sospecha también del funcionamiento tiroideo, es de suponer de que cualquiera que sean los factores inductores, estos deben influir de alguna manera en los ritmos circadianos alterándolos. (Roy Byrne et al, 1984).

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de la enfermedad afectiva de ciclaje-rápido puede poner a prueba la habilidad y experiencia del terapeuta.

Un pormenorizado recuento del tipo y duración de las alternancias del afecto y detallado registro del tratamiento y las modificaciones que se le han hecho, así como la ocurrencia de posibles eventos psicosociales, son indispensables en la estrategia terapéutica.

Entre las medidas a tomar están:

1) Descontinuación de fármacos antidepresivos:

Si la administración de antidepresivos está asociada al comienzo o exacerbación del ciclaje-rápido, la abstención en prescribirlos es mandatoria. De ser posible, es conveniente observar al paciente durante un período libre de fármacos. Seguramente ha de ser necesario el control de los síntomas durante el lapso hipomaniaco o maniaco, para lo que pueden emplearse neurolépticos, carbamazepina o litio, separadamente o en combinación.

La asociación entre litio y ciclaje rápido o su ineffectividad en el trastorno, no está aún claramente establecida. En la depresión, el litio, la carbamazepina y el ECT son las alternativas, ya que la re-introducción de otros antidepresivos pueden inducir y mantener el ciclaje rápido; si bien puede considerarse el administrar un antidepresivo de diferente perfil farmacológico al que se usó previamente y considerado como inductor del trastorno.

Si el paciente tiene una historia de largos períodos eutímicos y permanece así durante el lapso libre de fármacos, debe extenderse el período de observación sin medicación e introducir eventualmente los medicamentos señalados más abajo. A estos últimos se recurrirá en todo caso, si el ciclaje-rápido continúa.

2) LITIO:

Aunque se reportan sus limitados resultados en el ciclaje-rápido, por lo menos con su administración se obtiene la reducción de la frecuencia e intensidad de los episodios. Ya que no empeora el curso de la afección, puede utilizarse sólo o en

asociación con otras sustancias, especialmente en casos en los que la manía precede a la depresión.

3) CARBAMAZEPINA:

Muchos estudios, algunos controlados con placebo, sugieren que la carbamazepina es afectiva en pacientes litio-resistentes especialmente en casos de ciclaje-rápido. El efecto de la carbamazepina a este respecto es independiente de su acción sobre el EEG y propiedad de controlar crisis epilépticas.

Debe considerarse su asociación al litio en casos litio resistentes ya que se han reportados los beneficios de la combinación en pacientes que no responden al litio o carbamazepina por separado. Cuando se le emplean simultáneamente debe cuidarse de los efectos neurotóxicos de cada uno de ellos.

Emerich y colaboradores brindan evidencia preliminar acerca de la efectividad del valproato de sodio aisladamente, o en combinación con el litio.

4) HORMONA TIROIDEA:

Algunas similitudes entre la catatonia periódica y los trastornos afectivos de ciclaje-rápido llevó a considerar la administración de altas dosis de hormona tiroidea, que Gjessing (1976) utilizó exitosamente en la primera.

Aunque no ha sido aclarado del todo cómo la repuesta al tratamiento hormonal está relacionada al estado de la función tiroidea en casos de que esta es normal, se sabe que la administración de hormona tiroidea potencia el efecto de los antidepresivos en algunos casos de depresión que no responden a estos solos.

5) NEUROLEPTICOS:

Su aplicación intermitente en el control de las fases maníacas parece generalmente aceptado aunque se crea que puedan aumentar la frecuencia y alargar la duración de las fases depresivas.

6) CLORGILINA:

Es un MAO - A inhibidor empleado experimentalmente en pequeñas series de pacientes de ciclaje-rápido a dosis menores de las utilizadas para tratar la depresión; sin embargo su uso siempre ha estado en combinación con litio o carbamazepina para prevenir la aparición de manías severas.

7) PRIVACION REPETIDA DEL SUEÑO:

Si bien algunos reportan sus beneficios en afectaciones de ciclaje-rápido todavía su acción profiláctica no está bien establecida.

8) MISCELANEOS:

Se ensayan combinaciones de drogas y procedimientos arriba descritos. Nuevos antidepresivos como trazadona y bupropión que hasta el presente se consideran desprovistos de efectos inductores de manía, se emplean en los períodos depresivos de los cuadros de rápido-ciclaje, no obstante es muy prematuro para juzgar los resultados.

CONCLUSION:

De lo considerado anteriormente se ve que el sub-grupo de los trastornos afectivos bipolares de ciclaje-rápido, plantea consideraciones etiopatogénicas de significado heurístico en las que el conocimiento de los factores asociados a su producción es indispensable para su manejo.

No está claro aún si se trata de una perturbación afectiva bipolar con características intrínsecas propias o es una psicosis maníaco depresiva común, convertida a ciclaje-rápido por diversos tratamientos introducidos para manejar las fases de la primera.

Su aparición plantea problemas de manejo que prueban pericia y experiencia del terapeuta.

REFERENCIAS:

- BUNNEY, W.E. and HARTMANN, E.L. (1965) Study of a patient with 48 hour manic depressive cycles. *Arch. General Psychiat* 12, 611-618.
- COWDRY, R.W., WEHR, T.A., ZIS, A.P. and GOODWIN, F.K. (1983) Thyroid abnormalities associated with rapid cycling bipolar illness. *Arch. General Psychiat.*, 40, 414-420.
- DUNNER, D.L. y FIEVE, R.R. (1974) Clinical factors in lithium prophylaxis failure. *Arch General Psychiat.*, 30, 229-233.
- EMERICH, H.M., von ZERSEN, E., KISSLING, W., MOLLER M.J. and WINDORFER, A. (1980). Effect of Sodium valproate on mania: The GABA hypothesis of affective disorders. *Arch. fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 299, 1- 16 (Citado por Roy et al).
- HANNA, S.M. JENNER, F.A. PEAR, I.B. SAMPSON G.A. and THOMPSON, E. (1972) The therapeutic effect of lithium carbonate on a patient with a forty eight hour periodic psychosis. *Brit J. of Psychiat.*, 121, 271-280.
- JENNER, F.A., GJESSING L.R. COX, JR, DAVIES - JONES, A., HOLLIN R.P. and HANNA, S.M. (1967). A manic depressive psychotic with a persistent forty - eight hour cycle. *Brit. J. of Psychiat.*, 113, 895-910.
- MORIN, L.P., FITZGERALD K.M. and ZUCKER, I (1977) Estradiol Shortens the period of hamster circadian rhythms. *Science* 196 305-306.
- OPPENHEIM, G. (1983) Rapid mood cycling with estrogen implications for therapy. Citado por Peter P. Roy-Byrne et al en *Brit. J. of Psychiat.*, (1984), 145, p. 544.
- ROY-BYRNE, P.P., RUSSEL T.J. - UHDE, T.W. and POST, R.M. (1984) Approaches to the evaluation and Treatment of rapid-cycling affective illness. *Brit. J. of Psychiat*; 145, 543-550.
- Dr. Manuel A. Poleo C. Jefe de la Cátedra de Psiquiatría. Hospital Vargas. Caracas.

EL INTERNISTA, LA CLINICA MEDICA Y LA FORMACION DEL MEDICO GENERAL

Dr. Carlos A. Moros Gherzi*

Cuando se diseña un currículo, se busca ofrecer un conjunto de experiencias para alcanzar un objetivo. En la elaboración del diseño curricular tiene así singular importancia, la conformación de los objetivos, que han sido definidos como "los productos del aprendizaje en una fase de previsión anticipadora". Los objetivos generales comprenden tres tipos fundamentales: los cognoscitivos (información, conocimientos); habilidades y destrezas y afectivos (actitudes). Los otros componentes del currículo y entre ellos los contenidos curriculares (programación) y las experiencias educativas (el encuentro del alumno con dichos contenidos) deben adaptarse a hacer realidad esas metas esenciales definidas en los objetivos^{1,2}.

Es muy importante, como consecuencia de estas premisas, que si se quiere obtener un determinado tipo de profesional en la educación superior, no basta darle el conjunto complejo y denso de las informaciones que la carrera exige, ni tampoco las destrezas que amerita la profesión que ha escogido, sino también, y en forma muy relevante, la actitud para el ejercicio cabal de la práctica profesional que efectuará, actitud que debe emerger del proceso educativo global, del conjunto de los integrantes del currículo.

Las Escuelas de Medicina de Venezuela, han definido expresamente su intención de formar un médico general, en total concordancia con los requerimientos del país en médicos de esta categoría, indispensables para la atención primaria. Tal

propósito ha quedado plasmado en los Seminarios Nacionales de Educación Médica^{3,4,5,6,7,8}. El VII realizado en Maracaibo que se dedicó primordialmente a aspectos cuantitativos de la producción de médicos, hace también señalamientos generales de tipo cualitativo⁹. En América Latina, las Facultades y Escuelas de Medicina mantienen también esta tesis y hacia ella orientan sus esfuerzos. En los análisis que se ha realizado para evaluar si los diseños curriculares cumplen esta idea anotada en sus objetivos generales, se ha encontrado que existen problemas en toda la región, de los cuales los más importantes son los siguientes: objetivos educacionales inexistentes, imprecisos o vagos. Ausencia de objetivos específicos. Currículos en los cuales los contenidos programáticos no son concordantes con los objetivos, experiencias educativas alejadas de la realidad (eminentemente intrahospitalaria), factores derivados de la organización y la metodología¹⁰.

Sin entrar nuevamente a considerar este problema que se escapa a la intención de este artículo, es obvio que existen en la carrera asignaturas muy relevantes en la tarea de dar una respuesta adecuada a las directrices de los objetivos mencionados, entre otras, la Clínica y Terapéutica Médica ya que en ella, el estudiante, aprende desde la elaboración de la Historia clínica, la manera de evaluar los síntomas y recoger los signos clínicos y la formulación del diagnóstico hasta la instauración del tratamiento y el aprendizaje de las medidas de rehabilitación, enseñanza enmarcada en la conceptualización de ejercer primariamente, medidas de prevención individuales y colectivas, base de la atención de la salud. La Clínica Médica en su área de competencia es, en conjunto con las demás clínicas generales, un

* Profesor de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica A. Escuela de Medicina J.M. Vargas - Facultad de Medicina. UCV.
— Miembro de la Junta Directiva de la SVMJ
— Ex-Rector UCV.

soporte indispensable en la idea de ajustar los contenidos y experiencias educativas a los objetivos formulados. En efecto, al médico general se le vá a solicitar de acuerdo a las definiciones que sobre él se han dado tareas predominantemente en el nivel primario, en el cual debe tener atender muy diversos tipos de pacientes y buscar la solución del mayor número de las situaciones planteadas. Esas características de la práctica de la medicina general, la transforman en una de las más difíciles de ejercer y se constatan en las apreciaciones que existen sobre las funciones a cumplir. Así, Scott¹¹ anota que existen dos caracteres que distinguen a un médico general de cualquier otro profesional. Ellos son: el enfermo tiene acceso libre y directo al médico general y él se encarga de la continuidad de la asistencia.

Para Ferreira¹² debe ser capaz de solucionar los dos tercios de los casos que habitualmente solicitan consulta médica en el nivel primario.

Sekler y col¹³ señalaron en el Primer Congreso de Medicina Interna que la Medicina General es "una disciplina adquirida mediante un adiestramiento específico y orientada hacia la solución continua y permanente de los aspectos preventivos, asistenciales, de rehabilitación, docencia e investigación y administración que se dan con más frecuencia a propósito de la salud individual y colectiva, tanto en sus aspectos biológicos, psíquicos, espirituales, sociales y ecológicos, ya se trate de los campos de la medicina, la cirugía, la pediatría y la obstetricia".

De acuerdo a la definición oficial sobre el médico general en Inglaterra¹⁴, se le conceptúa como "el médico que provee cuidado primario personal y cuidado médico continuo a los individuos y la familia. El acepta la responsabilidad de hacer una decisión final sobre cualquier problema que su paciente pueda presentarle y consultarlo con los especialistas cuando él piensa que es apropiado".

Para Laguna y col¹⁵, "es aquel médico capaz de actuar en la solución de problemas de salud, relativos a la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la patología más frecuente, con los recursos del contacto primario, que no requieren del concurso de personal o equipo especializado".

Si las Clínicas Generales, tienen la importancia señalada, el profesorado dentro de ellas asume una sustancial responsabilidad y en el caso de la Clínica Médica, aún mayor dado que, por sus características influirá decisivamente en los cursantes en relación a la atención de adultos.

Por eso de la interdependencia constructiva y armoniosa a nivel docente, de la interrelación entre Internistas Generalistas y los Subespecialistas dependerá en buena medida poder hacer de la enseñanza-aprendizaje de la Clínica Médica una verdadera y útil asignatura, capaz de dar los conocimientos requeridos, las destrezas que amerita el médico general y la actitud para enfrentar su ejercicio profesional en el cual debe ser capaz de actuar como primer contacto, de asegurar el fácil acceso y de dar continuidad e integración en los cuidados primarios, siempre en el contexto de una productiva y eficiente labor.

El Internista Generalista reúne condiciones emanadas de su práctica profesional que lo transforman en uno de los elementos claves para hacer de la enseñanza de la Clínica Médica, un factor decisivo en los objetivos que se buscan. Ellos son:

- 1) Por la preparación que recibe en el Postgrado adquiere una formación científica de elevada calidad que le faculta para ejercer con profundidad de conocimientos la enseñanza de la Clínica Médica, a la cual añade el mantenimiento de una actitud investigativa que se refleja en la productividad, en los trabajos que realiza como lo demuestran la actividad de los docentes de los Departamentos Médicos.
- 2) Por las funciones que lleva a cabo, puede laborar en los tres niveles de atención médica. Esa característica le permite enseñar en las Salas Hospitalarias, consultas externas, Emergencia, cuidados intensivos al igual que en los ambulatorios y estructuras del primero y segundo nivel. Documentos presentados en Congresos y publicaciones en esta revista así lo demuestran^{16,17,18,19,20}.
- 3) En su práctica profesional atiende pacientes de muy diversas edades, desde la adolescencia hasta la senectud. No impone restricciones sobre la patología médica que el enfermo presente y algo realmente importante, está motivado para hacerlo, es decir mantiene siempre la misma actitud e interés cualquiera sea la entidad clínica. Esa cualidad inherente a la práctica que lleva a cabo se trasmite a quién enseña, lo cual ineluctablemente va a incidir en la conformación de una actitud similar en el estudiante, actitud que es fundamental en la formación del médico general quién en su trabajo diario no podrá ser eficaz sino adquiere esa esencial causalidad.

De allí, que las consultas externas de adultos dirigidas por Internistas Generalistas en los Hospitales docentes constituyen experiencias docentes invaluable en la educación médica.

Igualmente todos recordamos las revistas de sala. Internistas Generalistas con Residentes y estudiantes de Medicina analizan cada uno de los enfermos de las salas y así el alumno percibe y comparte la postura del profesor ante diferentes tipos de enfermos sin limitaciones o restricciones derivadas de prácticas limitadas. Ese enfoque abarca: prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

Por último, en cualquiera de las situaciones planteadas el joven en fase de aprendizaje tiene la ocasión de captar lo que la especialidad ha convertido en filosofía esencial: la visión holística, integral del hombre concebido siempre como una realidad bio-psico-social.

- 4) A lo anteriormente señalado, se agrega el aprendizaje de la resolución de casos por un solo médico y en que situaciones se debe buscar la ayuda del Subespecialista o de cualquier otro especialista de adultos.

Esta característica lo convierte junto con el Pediatra General en los pilares del entrenamiento clínico del médico general ya que le permite demostrar y enseñar al alumno la efectiva solución de los problemas médicos,

- 5) Por último, el Internista cumple funciones de Coordinación y de Consultante en los ambulatorios y en el Departamento Médico, lo cual tiene influencia decisiva en la idea que debe ser transmitida del trabajo en equipo.

El internista Generalista se ha convertido en el Semiólogo y en el Clínico por excelencia. En los Congresos de la especialidad se encuentra documentación importante sobre estos aspectos, así como en trabajos publicados en esta revista^{21,22,23,24}.

Casi 100 egresados por año produzcan en la próxima década los 16 Postgrados universitarios de Medicina Interna. Esperamos que las Facultades y Escuelas de Medicina aprovechen un recurso humano tan valioso, para que los diseños curriculares sean realmente efectivos en la formación del médico general.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mattos, L. de: Compendio de Didáctica Genral. Editorial Kapelusz-Buenos Aires -1a. Edición - 1963, p. 56.
- 2.- Sperb, D. C.: El Currículo. Su organización y el planeamiento del aprendizaje. Editorial Kapelusz-Buenos Aires - 1a. Edición 1973. p. 88
- 3.- Primer Seminario Nacional de Educación Médico. Publicación de la Asociación Venezuela de Facultades (Escuelas) de Medicina. 1960.
- 4.- II Seminario Nacional de Educación Médica. Ediciones del Rectorado. Universidad de Los Andes - 1969.
- 5.- III Seminario Nacional de Educación Médica. Publicación de la Asociación Venezolana de Facultades (Escuelas de Medicina. Maracaibo, Enero 1967.
- 6.- IV Seminario Nacional de Educación Médica y II Conferencia de la Asociación Venezolana de Facultades (Escuelas) de Medicina. Asoc. Ven. Fac (Esc) Med. Pub. 4, 1969, p. 109.
- 7.- V Seminario Nacional de Educación Médica y III Conferencia de la Asociación Venezolana de Facultades (Escuelas) de Medicina. Publicación de la Asociación Venezolana de Facultades (Escuelas) de Medicina. Valencia - Enero 1967.
- 8.- VI Semianario Nacional de Educación Médica. Relato Final. Barquisimeto, 1977.
- 9.- González, O.C.: Algunas consideraciones acerca del VII Seminario Nacional de Educación Médica. Boletín Informativo-Facultad de Medicina - UCV- No 2. Marzo, Abril, 1987.
- 10.- Moros Gherzi, C.A.: La situación de salud y la enseñanza de la Medicina en América Latina: A) La Medicina General como práctica fundamental en la atención de la salud. B) La formación de técnicos para salud. C) Alternativas en la enseñanza de la Medicina. Ponencia Central. IX Conferencia de Facultades y Escuela de Medicina de América Latina. Puebla, México - 1979.
- 11.- Scott, R.: Las funciones del médico en la colectividad. Organización Mundial de la Salud. Cuadernos de Salud Pública (1964). p. 9
- 12.- Ferrerira, J. R.: Visión general de la problemática latinoamericana en la formación y utilización de los recursos humanos. En: El Médico General, una respuesta al futuro. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina. Editorial Andes. 1a. Edición - (1978) p. 47-60.
- 13.- Sekler, E. de et al: Medicina Interna y Medicina General. Memorias del Primer Congreso Venezolano de Medicina Interna. Publicación 3 (1974) p. 23.
- 14.- The future General Practitioner. The Royal College of General Practitioners. By the British Medial Journal. London, Second impression (1973) p. 1.
- 15.- Laguna, G.J. et al.: Plan de estudios de Medicina General (Plan A-36). Educ. Med. Salud (1974) 8: 205.
- 16.- Moros Gherzi, C.A.: Las funciones del Internista. Conceptos fundamentales. Alcances y proyecciones de la Medicina Interna en Venezuela y otros países. Perspectivas del Internista en los diversos modelos de la atención de la salud. En: Ponencia, Central-Medicina Interna y Subespecialidades. IV Congreso Venezolano de Medicina Interna. Valencia (1986) p. 73-113.

-
- 17.- Cavallin, E.: El Internista en los Servicios de Emergencia. Med Intern (Caracas) (1986) 2: 34-35.
 - 18.- López Gómez, L.: Papel del Médico Internista en la Unidad de Cuidados Intensivos. Med. Intern (Caracas) (1985) 1: 230-231.
 - 19.- Montes de Oca I, I.: El Internista y los cuidados primarios. Med. Intern (Caracas) (1985) 1: 149-151.
 - 20.- Montes de Oca I.; Kaswan, E.; Leamus, A.: Perfil del Médico Internista. Rev. Fundación J.M. Vargas (1982). VI: 23-25.
 - 21.- García Arenas, P.: El Internista en la enseñanza médica de pregrado. Memorias del II Congreso Venezolano de Medicina Interna. Maracaibo, 1979.
 - 22.- Moros Guedez, J. E.: El Internista como factor fundamental de la formación del Médico General a nivel de pregrado y en su educación continua. En: Moros Gherzi, C.A.: Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. Ediciones del Rectorado. UCV (1984) p. 39-53.
 - 23.- Ochoa, R.: El Internista en la enseñanza de la Semiología. Med. Intern (Caracas) (1986) 2: 164-135.
 - 24.- Wuani, H.: La función del Internista en la enseñanza de pregrado. Realidades y perspectivas. Ponencia Central: "Medicina Interna y Subespecialidades". IV Congreso Venezolano de Medicina Interna-Valencia- (1986) p. 147-174.

**PACIENTE DE 27 AÑOS CON DIARREA CRONICA,
PERDIDA DE PESO Y ANASARCA**

REUNION ANATOMOCLINICA

FECHA: 03/04/87

HORA: 9 a.m.

Hospital General del Oeste
Los Magallanes de Catia.

DISCUSION CLINICA:

Dr. Regulo García Machado

DISCUSION ANATOMOPATOLOGICA:

Dr. Carlos Fernández Rivero.

RESUMEN DE LA HISTORIA CLINICA:

INGRESO: 08/01/86

MOTIVO DE CONSULTA: SINDROME DIARREICO, DOLOR ABDOMINAL, EDEMA EN CARA Y MIEMBROS INFERIORES Y PERDIDA DE PESO.

ENFERMEDAD ACTUAL: Paciente del sexo masculino, de 27 años de edad, natural de las Mercedes - Edo. Guárico y procedente del Centro penitenciario "La Planta" - El Paraíso. Refirió haber estado asintomático hasta el año 1982, cuando comenzó a presentar episodios de diarrea fétida, verdosa y que se acompañaba de vómitos alimentarios. Asociaba el inicio de su enfermedad con su reclusión en la penitenciería de San Juan de Los Morros y decía que no había recibido tratamiento médico. Desde un año antes de la consulta al Hospital General del Oeste, se le agregó a la sintomatología anterior, dolor abdominal con predominio en epigastrio, tipo cólico, post-prandial, de moderada intensidad y el cual se aliviaba con anti-

ácidos, edema vespertino en miembros inferiores, edema en ambas manos, abotagamiento facial y pérdida aproximada de 21 Kg, toda esta sintomatología obligó su traslado al hospital.

ANTECEDENTES PERSONALES: Fumaba cigarrillos y marihuana desde los 16 años hasta el año 1982. En el momento de su ingreso se encontraba recluso en el retén "La Planta" por presunto homicidio. Llevaba cuatro años preso y tenía sentencia por 20 años. Campeón de Basket-ball en el penal.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Aparentemente sin importancia.

EXAMEN FUNCIONAL: Pérdida de peso de aproximadamente 21 Kg-p en un año. Mareos acentuados, cefalea ocasional epigastralgia y evacuaciones diarreicas con su enfermedad actual.

EXAMEN FISICO DE INGRESO (EMERGENCIA OBSERVACION): Paciente en malas condiciones generales, palidez cutáneo-mucosa intensa, facies abotagada, edema palpebral bilateral, deshidratación leve, caries dentales, escasos crepitantes basales derechos, soplo sistólico multifocal I/IV, abdomen blando, depresible y doloroso a la palpación en el epigastrio e hipocondrio derecho, edema en ambos miembros inferiores y en ambas manos con signo de la fovea positivo.

Los Diagnósticos de ingreso fueron: Síndrome anémico, síndrome edematoso y síndrome diarreico crónico.

INTERROGATORIO REALIZADO EN LA SALA DE MEDICINA INTERNA: Refirió el inicio de sintomatología desde hacía aproximadamente 4 años cuando comenzó a presentar episodio de diarrea, de 10 a 15 días de evolución con períodos de normalidad de 15 a 21 días, caracterizados por

evacuaciones líquidas, fétidas, verdosas, en número de 3 a 6 al día y las cuales se acompañaban de náuseas y vómito post-prandiales. Se mantuvo con esta sintomatología por un período de 3 años sin recibir ayuda médica. Desde un año antes se asoció a la clínica, antes descrita, los siguientes signos y síntomas: dolor abdominal de tipo cólico localizado en epigastrio, de moderada intensidad, post-prandial y que calmaba con antiácidos, edema vespertino en Miembros inferiores de aparición diaria, pérdida de 21 Kg-p, fascie abotagada y edema en manos; motivo por el cual es trasladado de San Juan de Los Morros en donde se encontraba recluido, en el retén de "La Planta".

EVOLUCIONES POSTERIORES:

08-01-86: Fiebre, regulares condiciones generales, palidez cutáneo-mucosa acentuada y murmullo vesicular presente y simétrico.

12-01-86: Vómitos post-prandiales de contenido alimentario, evacuaciones líquidas de color amarillo con moco y mucosa oral seca con saliva espesa y filante.

13-01-86: Actualmente presenta evacuaciones líquidas en número variable, abundantes, fétidas y sin moco ni sangre; concomitante presenta náuseas y vómitos (en varias oportunidades). Según interrogatorio practicado a una hermana presentaba intolerancia a las grasas, granos y arroz.

14-01-86: Servicio de Gastro: caquexia, palidez cutáneo-mucosa, uñas en vidrio de reloj, lengua saburral y pequeñas adenopatías inguinales y axilares, móviles y no dolorosas. Tórax simétrico, murmullo vesicular en ambos campos pulmonares y abdomen excavado sin visceromegalia. Diagnósticos: Síndrome diarreico crónico de etiología precisar y descartar malabsorción por intolerancia al gluten, tuberculosis intestinal, neoplasia enfermedad granulomatosa, parásitos y por causa pancreática.

15-01-86: Gastro: Endoscopia digestiva superior: Hiperplasia nodular linfoide.

16-01-86: Se palpa adenopatías axilares e inguinales de 1 x 1 cm. móviles, no dolorosa y aumentadas de consistencia.

03-02-86: Regulares condiciones generales, edema en párpado superior del ojo derecho y ausencia de visceromegalias.

04-02-86: Mejores condiciones generales, mejor estado anímico, deambula y pesa 60,4 Kg-p.

08-02-86: Malas condiciones generales, edema en cara y miembros inferiores, ascitis, no se había

podido regularizar la alimentación por vía oral ni parenteral. Tránsito intestinal: "C" duodenal sumamente dilatado y a las dos horas treinta minutos, aún el ontraste no había logrado llegar al ángulo de Treitz por lo cual se concluye que el paciente estaba obstruido. Se sugiere indicar Albúmina Humana lo antes posible. Los hallazgos encontrados en este estudio y los aparecidos en un tránsito anterior (defecto de repleción a nivel del ángulo de Treitz tardando hora y media en el paso del contraste al yeyuno terminal) hacen sospechar la impresión diagnóstica de linfoma de intestino delgado, aunque los resultados de biopsias no han sido concluyentes.

12-02-86: Mejores condiciones generales, evacuaciones líquidas escasas en número aproximado de 5 en 24 horas y las cuales eran amarillas, fétidas y se acompañaban de dolor tipo cólico en epigástrico y región peri-umbilical, palidez cutáneo-mucosa acentuada, edema en miembros inferiores, ascitis, abdomen globuloso, blando, depresible y no doloroso, ausencia de visceromegalia y ruidos hidro-aéreos presentes y escasos.

13-02-86: Apetito conservado y ligero edema en miembros inferiores y región sacra.

Ecosonografía reporta hepatomegalia moderada y hepatopatía difusa (cirrosis vs proceso infiltrativo). Se pensó en la posibilidad de un Sprue Tropical, aunque no se concluye por la presencia de elementos como las linfangiectasias observadas en el estudio histopatológico, que sugiere más bien un proceso obstructivo linfático y, además el estudio de tránsito intestinal revela imágenes de repleción en el duodeno y el estudio ecosonográfico reportó hepatopatía difusa probablemente de tipo infiltrativa. Todo lo anterior orienta a un problema de tipo linfoproliferativo que compromete el intestino y otras vísceras como el hígado.

16-02-86: Dilatación importante del duodeno con obstrucción a nivel del ángulo de Treitz. Se sugiere indicar antibióticoterapia de acuerdo con cultivo y antibiograma.

17-02-86: Asintomático, discreto edema en miembros inferiores y párpados, abdomen ligeramente distendido, blando y no doloroso y ausencia de visceromegalias.

18-02-86: Vómitos post-prandiales tardíos en dos oportunidades. Informe tomográfico: derrame pleural basal bilateral y ascitis moderada.

19-02-86: Refiere vómitos no precedidos de náuseas, acompañados de sensación de peso en el epigastrio, mejores condiciones generales, ligero edema palpebral bilateral, ascitis, ligero edema en

miembros inferiores. En vista de la presencia de signos y síntomas, (radiología y tomografía), sugestivos de obstrucción intestinal, se pide interconsulta con el Servicio de Cirugía.

20-02-86: Servicio de Cirugía: recomendaciones: verificación de la obstrucción con medio de contraste hidrosoluble Hipaque o Uromirón a través de sonda nasogástrica. Consideran la intervención de alto riesgo debido a la hipoalbuminemia. Piensan que en caso de obstrucción total habrían dos alternativas: Laparatomía exploradora pequeña para yeyunostomía con miras a nutrición enteral o para Laparoscopia y nutrición parenteral. Se sugirieron estudios concentrados de vías digestivas superiores por sonda nasogástrica, corregir desequilibrios hidro-electrolíticos y reevaluar dentro de cuatro días.

20-02-86: Servicio de Medicina: vómito nocturno en abundante cantidad, acompañado de sensación de llenura epigástrica, mejores condiciones generales con respecto a las evoluciones anteriores, discreto edema palpebral, ligero aumento del volumen abdominal y ausencia de edema en los miembros inferiores.

24-02-86: Regulares condiciones generales, ausencia de evacuaciones desde 48 horas antes, vómitos en varias oportunidades y abdomen excavado, blando depresible, doloroso a la palpación en epigastrio y con timpanismo.

26-02-86: Ligera palidez cutáneo-mucosa. Se indica alimentación parenteral.

27-02-86: Continúa con la alimentación parenteral.

28-02-86: Manifiesta no dejar tomarse biopsia de intestino delgado. Mejores condiciones que en las evoluciones anteriores.

04-03-86: Radiografía simple de abdomen: cúpula gástrica observable, signos de edema discreto de asas intestinales y presencia de dos imágenes hidro-aéreas centrales.

Tomografía axial computada de abdomen: Dilatación de primera y segunda porción del duodeno con imagen estenótica en la tercera porción, ascitis libre moderada y ausencia de adenomegalia retroperitoneales. Mejores condiciones generales.

03-06-86: 8 días de alimentación parenteral.

12-03-86: Nota operatoria: Laparatomía para-rectal interna izquierda. Hallazgos: Múltiples zonas de engrosamiento en la pared del intestino delgado, siendo la de mayor tamaño una localizada a nivel de la unión duodeno-yeyunal y cuya disminución es de aproximadamente 8x4 cm.

Es de hacer notar que todo el yeyuno está afectado, se observan zonas de aspecto tumoral, las

cuales producen obstrucción aparentemente casi total, que alternan con asas dilatadas. El ileon presentaba menor compromiso tumoral. En el mesenterio se observaban múltiples adenomegalias de diferentes tamaños y aumentadas de consistencia. Hígado con múltiples nódulos de características metastásicas, tanto en el lóbulo derecho como en el izquierdo; vesícula biliar, colon y estómago aparentemente sin lesiones. Se tomó biopsia.

17-02-86: Evolución post-operatoria satisfactoria. Se le dió de alta por mejoría.

Otros exámenes complementarios:

Endoscopia: desde el bulbo duodenal hasta la segunda porción se aprecian lesiones nodulares de 0,5 cm de diámetro, cubiertas por mucosa sana y de las cuales se tomó muestra para biopsia.

Ultrasonografía: Hepatomegalia mejorada. Hepatopatía difusa (cirrosis vs. proceso infiltrativo). Ascitis libre.

EXAMENES DE LABORATORIO

Proteínas Totales:	6,6	Albúmina:	2,6	Globulina:	4,0
	6,7		2,1		4,6
	6,1		2,6		3,5
	5,0		2,0		3,0
	4,1		1,6		2,5
	4,1		1,5		2,6
	3,9		1,6		2,3
	4,1		1,6		2,5
	4,5		1,7		2,8
	5,4		2,3		2,9
	5,1		2,1		3,0
	4,5		2,0		2,5

Hemoglobina:	8,1	Eritrocitos:	3,33
	8,3		3,46
	7,4		3,03
	7,7		2,92
	2,4		

Sudan III en heces: Positivo

Glucosa, úrea, creatinina, transaminasas glutamínico oxal acética dentro de límites normales.

Prueba de coagulación y exámenes de orina: DLN

La anemia era macrocítica e hipocrómica.

Diagnósticos Clínicos: Síndromes de mala absorción, Anémico, Edematoso y diarreico crónico.

Dr. Régulo García Machado*

Se trata de un paciente venezolano, llanero, de 27 años de edad, quien se enfermó luego de ser recluido por homicidio en una penitenciaría provincial, presentando una monótona y repetitiva sintomatología digestiva intermitente de diarrea y vómito durante 3 años y luego durante un año, adicionada de cólico epigástrico post prandial, pérdida importante de peso, mareo y edema, condiciones de tal magnitud, que movieron a las autoridades del penal a consentir su traslado a Caracas, presumiblemente en busca de una asistencia médica más adecuada.

En este joven adulto, desbordante de energía, capaz de ser campeón de baloncesto aún en adversas condiciones de salud, se deduce que pudo haber tenido antes de su enfermedad dimensiones ponderales apropiadas para este deporte, en el orden de 80 Kg. de peso y 1,80 mts. de estatura. Sin estar aún en el peor período de su dolencia, pesó 60,4 Kg., algunos de los cuales serían atribuibles a la anasarca, luego de ser despojado por enfermedad de 21 Kg. de peso.

Su estado final conforma el cuadro de una desnutrición extrema pluricarenal y deshidratación, producto de mala digestión, mala absorción, vómito, anorexia y presumiblemente hipoingesta, esta última para evitar todo el desagradable cortejo sintomático postprandial descrito.

Pasó cerca de 2 1/2 meses en el hospital, durante cuyo período se describen los siguientes hallazgos de importancia: uñas en vidrio de reloj, adenopatías axilares e inguinales de 1 cm. de diámetro y consistencia aumentada, pulmones semiológicamente normales y ausencia de visceromegalia. Una endoscopia digestiva superior evidenció una hiperplasia nodular linfoide y linfangiectasias. Una serie gastrointestinal mostró una C duodenal muy dilatada, con múltiples defectos de repleción y una obstrucción parcial del duodeno distal. El ultrasonido abdominal señaló una hepatomegalia moderada con ecopatrón anormal compatible con una hepatopatía difusa. Una tomografía reveló un derrame pleural bilateral y una ascitis moderada. Una TAC confirmó la situación obstructiva duode-

nal, la ascitis y negó la existencia de una adenomegalia retroperitoneal. Un Sudan III positivo delató una esteatorrea y una anemia macrocítica hipocrónica, un déficit de hierro, ácido fólico y vitamina B-12, a los cuales la patología de la mucosa intestinal les impedía su absorción adecuada. La cirugía demostró una condición difusa en todo el intestino delgado, caracterizada por un engrosamiento parietal múltiple, irregular, máximo en la unión duodeno-yeyunal. Además, adenomegalias múltiples en el mesenterio e hígado multinodular tipo metastásico. Cuatro días luego de operado, egresó por mejoría luego de una probable resección de la unión duodeno-yeyunal.

Discusión:

Es poco probable que el páncreas pueda estar involucrado en este caso en el proceso de mala digestión, por déficit cualitativo o cuantitativo de su producción exocrina. La evidencia es muy clara, de que existe un desorden anatómico intestinal tan severo que lo excluye.

Deseo descartar a priori algunas entidades clínicas desechables a saber:

- 1) Diarrea facticia, con el objeto de buscar ayuda médica, ocurrencia imaginable en un medio carcelario, pleno de privaciones. Los purgantes aceitosos perfectamente pueden causar heces similares a la esteatorrea por malabsorción de grasas, característicamente difíciles de bajar en la poceta. La cronicidad de los síntomas y los hallazgos clínicos la descartan.
- 2) Escleroderma, fundamentalmente por no estar descritas las lesiones propias en la piel. Dermatitis herpetiforme, por ausencia igualmente de las vesículas tegumentarias características, en la cual el intestino presenta cambios similares a los de la enfermedad celíaca.
- 3) Diabetes, con su neuropatía abdominal, no planteable por la ausencia de información sobre anomalías metabólicas o de una clínica sugerente.
- 4) Tirotoxicosis, cuyo cuadro clínico habría de ser muy claro de haber existido.
- 5) Enfermedad de Addison e Hipoparatiroidismo, no parecen estar inmiscuidos en la descripción del caso.

Existe aquí una enteropatía severa comprometedora de la anatomía y la función de todo el intestino delgado, que promueve la pérdida por mal-

* Médico Internista. Jefe del Servicio de Medicina Interna de la Maternidad "Concepción Palacios". Caracas.

absorción de proteínas, vitaminas liposolubles, vitamina B12, ácido fólico, hierro, etc.

De las pruebas realmente útiles para determinar la capacidad digestiva enteral (análisis cuantitativo de la grasa fecal, prueba de absorción de la xilosa, análisis cualitativo de la grasa fecal, etc.) solo esta última fue llevada a cabo con resultado positivo, demostrando un anormal incremento de grasa fecal, por tanto desperdiciada, no absorbida.

Entre las enfermedades con un cuadro clínico similar al que nos ocupa, que comprometen exquisitamente al intestino delgado, he de mencionar:

- 1) Enteropatía por gluten o sprue no tropical o enfermedad celíaca, la cual podría confirmarse con una biopsia demostrativa de un aplanamiento de la mucosa, sin vellosidades e infiltración plasmocítica y por una respuesta favorable a la exclusión del gluten en la dieta. No tengo conocimiento de la histología de la mucosa biopsiada ni de que se haya omitido de la dieta los derivados del trigo, la avena, la cebada y el centeno o que se haya indicado esteroides como prueba terapéutica, lo cual podría haber resultado esclarecedor en breve tiempo.
- 2) Sprue tropical, en el cual la histología de la aplanamiento parcial de las vellosidades y responde en su mayoría a la terapia con ácido fólico y/o a la antibioterapia con ampicilina o tetraciclina, datos estos no descritos en la historia resumida.
- 3) Resección masiva del intestino delgado, no se ha hecho mención como antecedente quirúrgico en este caso.
- 4) Enfermedad isquémica del intestino, vista en pacientes seniles o en más jóvenes con policitemia o vasculitis. Diagnóstico difícil al cual generalmente se llega por exclusión y por respuesta terapéutica con vasodilatadores, lo cual no parece ser el caso aquí discutido.
- 5) Enteritis por radiación se descarta por no existir historia de exposición en su larga y penosa temporada antes de caer en manos médicas.
- 6) Enfermedad de Whipple, un síndrome de malabsorción, artropatía, hipocratismo digital y confusión mental. El diagnóstico se hace por biopsia, que muestra macrófagos PAS positivo en la lámina propia y cuerpos baciliformes a la microscopia electrónica. Una prueba terapéutica con penicilina, tetraciclina o cloromicetina, pueden ayudar a esclarecer el diagnóstico, de lo cual no tenemos conocimiento en este caso.
- 7) Sprue colagenoso, un síndrome raro, similar a la enfermedad celíaca, que no responde a la omisión del gluten en el cual hay fibrosis subepitelial del intestino y tiene mal pronóstico en breve plazo. Esto dista algo de la evolución del presente enfermo.
- 8) Abetalipoproteinemia, una condición con deficiencia congénita de beta lipoproteína intestinal, lo cual interfiere con la absorción de quilomicrones, fácilmente tratable con dieta hipograsa. La biopsia demuestra células superficiales del intestino cargadas de corpúsculos grasos. Se acompaña generalmente de ataxia por inadecuado suministro lipídico al sistema nervioso central.
- 9) Sprue hipogamaglobulinémico, en el cual hay deficiencia congénita de Ig-A e Ig-M, y esta inmunodeficiencia favorece la recurrencia de enfermedades respiratorias. La Ig-A intestinal deficiente no defiende contra las materias extrañas y se acompaña de aclorhidria, giardiasis y malabsorción grasa. La biopsia demuestra disminución de la altura vellosa y ausencia de células plasmáticas en la lámina propia. Existe riesgo de neoplasia maligna local incluyendo cáncer gástrico.
- 10) La gastroenteritis eosinofílica, asociada a otras manifestaciones alérgicas como urticaria, asma, etc., puede ser muy sintomática y la biopsia muestra infiltración eosinofílica. La esteroidoterapia generalmente es útil.
- 11) La enteritis regional o enfermedad de Crohn, rara fuera del íleon terminal, puede ser generalizada y dar un cuadro similar al presente. La prueba terapéutica con prednisona, luego de una biopsia mostradora de infiltración linfocítica y granulomas, indicadores de inflamación crónica, puede esclarecer el diagnóstico.
- 12) La amiloidosis, generalmente compromete otros órganos y muestra los efectos de una infiltración parietal que causa hipomotilidad intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. El hígado usualmente está comprometido por una similar infiltración.
- 13) Parasitosis, especialmente la teniasis y la giardiasis, no pueden ser descartadas aquí por la extraña ausencia de un examen de heces.
- 14) La linfangiectasia descrita en éste caso, es generalmente un efecto y no la causa, de un

problema subyacente que obstruye los canales linfáticos y que interfiere con la remoción de quilomicrones. Las causas identificables de ésta condición son la enteritis granulomatosa, la tuberculosa y el linfoma intestinal. Aquí hay distorsión de la arquitectura vellosa, por gran dilatación de los linfáticos de la lámina propia.

- 15) La enteritis TBC, es rara como entidad aislada y se asocia generalmente a infección pulmonar, descartada en este caso por la radiografía normal del paciente. Falta sin embargo, una prueba PPD y examen microscópico del contenido gastrointestinal.
- 16) La enteritis granulomatosa, podría encajar dentro de este cuadro. Ignoro si se dió terapia de prueba a base de prednisona, que podría orientar en caso beneficioso.
- 17) El linfoma intestinal primario encaja en la descripción presente, por cuanto hay una severa malabsorción intestinal con dolor, como síntoma cardinal, hipocratismo digital al igual que en la enfermedad de Whipple, pero sin atropatía ni confusión. La serie radiológica intestinal es compatible, pues muestra múltiples defectos de repleción, los cuales en la endoscopia coinciden con lesiones nodulares cubiertas por mucosa sana. Un grupo de estas lesiones a nivel del angulo de Treitz, perfectamente pudieron haber causado la creciente obstrucción a ese nivel, objeto y causa de la mejoría postoperatoria.

Está descrito que los linfomas ocurren más frecuentemente en casos con inmunodeficiencia congénita, no siendo el intestinal una excepción. Un número de informes recientes y menos recientes lo relacionan con la inmunodeficiencia adquirida que podría perfectamente encuadrar dentro del marco de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida causado por el virus HTLV3 o HIV, como recientemente se le denomina, nada extraño de ser adquirido por un individuo con antecedentes de drogadicción, sometido a hacinamiento penal donde la homosexualidad y el ocio inclina a actividades extrañas. Fiebre, diarrea, pérdida de peso, adenopatías, etc., podrían perfectamente encajar dentro del síndrome denominado complejo relacionado al Sida o a la enfermedad propiamente dicha.

Queda por aclarar la existencia de un hígado ecosonográficamente compatible con hepatopatía difusa. La infiltración hepática grasa de la desnutri-

ción o la infiltración linfomatosa pudieran bien explicarlo. Los nódulos tipo metastásico evidenciados durante la cirugía, son más difíciles de explicar, pero he podido conocer de la literatura que en ciertos casos de enfermedades que comprometen los mecanismos inmunológicos, como el linfosarcoma y la linfadenopatía angioinmunoblástica, pueden existir nódulos hepáticos indistinguibles macroscópicamente de metástasis. Como en el caso, el riesgo de neoplasia es elevado, no sería descabellado pensar en una neoplasia metastatizante sobreañadida que halla comprometido al hígado.

En conclusión, el peso de la evidencia me inclina a pensar, que se trata de un caso de linfoma intestinal primario tipo "del Mediterráneo" incluíble en la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, un raro síndrome clínico aún no perfectamente delimitado histológicamente, descrito primordialmente en países subdesarrollados, en el cual la pobreza y el hacinamiento inciden como factores etiológicos. En contraste con la heterogeneidad de los hallazgos histopatológicos sobre los cuales aún no hay consenso absoluto, la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado se presenta habitualmente con un perfil clínico común: diarrea crónica intermitente o continua, malabsorción, pérdida de peso y dolor abdominal. Hipocratismo digital, edema y tumoración abdominal, son también frecuentes acompañantes: La adenopatía periférica no es frecuente pero puede ocurrir tardíamente. No tengo conocimiento en éste caso de la determinación de IgA, IgG e IgM, que da valores usualmente disminuidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Marshack and Lindner
Radiology of the small intestine
W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1970
- Margulis and Burhenne
Alimentary tract roentgenology
C.V. Mosby Co. S. Louis, 1973
- Cooper B.T.
Diarrhoea as a symptom
Clinics in gastroenterology 14: 599, 1985
- Lam C.W.E. and Thomson A.B.R.
Small bowel disease
En: Current gastroenterology. Vol. 6
Ed. Gary Gitnick. Yearbook Medical Publishers. Chicago 1986
- Gray G.M.
Disease producing malabsorption and maldigestion.
Scientific American Medicine 4: 1-15, 1984
- Khojasteh, A., Haghahenass, M., Haghighi, P.
Immunoproliferative small intestinal disease. A "Third World Lesion". New Engl J. Med. 308: 1401, 1983.

- Remine S.G. and Braasch J.W.
Gastric and small bowel lymphoma
Surg. Clin N. Amer. 66: 713, 1986
- Salem P.A., Nassar V.H., Shahid M.J. et al.
Mediterranean abdominal lymphoma or "immunoproliferative small intestinal disease" Clinical aspects.
Cancer. 40: 2941, 1977
- Pangalis G.A., Rappaport H.
Common clonal origin of lymphoplasmacitic proliferation and immunoblastic lymphoma in intestinal alpha-chain disease.
Lancet 2: 880, 1977
- Al-Saleem T.I.
Evidence of acquired immune deficiencies in Mediterranean lymphoma: a possible etiological link.
- Ioachim H.L., Cooper M.C., Hellman G.C.
Lymphomas in men at high risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
A study of 21 cases.
Cancer 56: 2831, 1985.
- Rambaud J.C., Galian A., Matuchanski C.
Natural history of alpha-chain disease and the so-called Mediterranean lymphoma. Recent results.
Cancer Res 64: 271, 1978.

ANATOMIA PATOLOGICA

Dr. Carlos Fernández*

Descripción Macroscópica. Biopsia Duodenal. Material recibido en formol. Se recibieron varios especímenes de tejido de forma irregular de los cuales midió el más grande 0,3 x 0,2 centímetros en dimensiones mayores, eran de color gris y de consistencia blanda. Se incluyó todo el material. Biopsia de Ganglio Linfático Mesentérico. Material recibido en formol. Especimen de tejido de forma irregular el cual midió 1 x 0,8 centímetros, forma ovoide, color gris-blancuecino, consistencia firme. Se incluyó todo el material para su procesamiento.

Descripciones y Diagnósticos Histológicos. Biopsia Duodenal. Atrofia de vellosidades, linfangiectasias e infiltrado linfo-plasmocitario inespecífico en el corion. Biopsia de ganglio linfático Mesentérico: Hiperplasia sinusoidal reactiva inespecífica, plasmocitosis acentuada en los cordones medulares, presencia de granulomas sólidos con células gigantes como los observados en la llamada sarcoidosis, escasos folículos linfoides con hiperplasia folicular reactiva inespecífica y gran cantidad de folículos linfoides pequeños, con el centro hialinizado y con disposición concéntrica de los linfocitos, dando la imagen en "blanco de tiro" o en "bulbo de cebolla"; hallazgos estos observados en la forma sistémica de la enfermedad de Castleman.

DISCUSION

La enfermedad de Castleman se considera actualmente como una de las enfermedades que simulan linfomas, específicamente dentro del grupo que cursan con hiperplasia folicular (Clasificación de Dorfman). Fue descrita inicialmente por Castleman y colaboradores¹ y ha recibido diversos nombres, siendo los más comunes hiperplasia de ganglio linfático y hamartoma linfoide^{2,5}. Inicialmente la lesión fue descrita en el mediastino¹, después hubo observaciones de su presencia en localizaciones extramediastinales^{5,6} y últimamente ha aparecido información sobre la existencia de una forma sistémica, de este proceso morboso, con compromiso de diferentes vísceras^{3,4,7}. Clásicamente se conocían dos variedades histológicas: el tipo vascular-hialino y el tipo células plasmáticas⁵. El primero mucho más frecuente, generalmente se presenta como masa única, no está asociado a síntomas generales ni produce alteraciones de laboratorio, se pone en evidencia por exámenes de rutina o por producir síntomas de compresión y las características histopatológicas son la presencia de múltiples folículos linfoides pequeños, generalmente sin centros germinativos evidentes, atravesados radialmente por un vaso sanguíneo, produciéndose una imagen en "raqueta" y con una disposición concéntrica muy particular de los linfocitos, en algunos de ellos, simulando un "blanco de tiro" o un "bulbo de cebolla", el estroma es muy vascularizado y tanto los vasos de éste, como los que penetran en los pequeños folículos generalmente presentan las paredes hialinizadas⁵. El tipo células plasmáticas es menos frecuente, habitualmente se presenta como múltiples ganglios linfáticos diseminados, se asocia a manifestaciones clínicas de tipo general, produce alteraciones de laboratorio y se caracteriza histopatológicamente por una hiperplasia folicular reactiva inespecífica asociada a una gran plasmocitosis de los cordones medulares⁵. Al

* Médico Patólogo, Adjunto a los Servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales: Oncológico "Padre Machado" y Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández", Los Magallanes, Catia, Caracas.

lado de estas formas clásicas se ha descrito un tipo histopatológico, si se quiere mixto, vinculado con la variedad clínico-patológica-sistemática de la enfermedad. Pensamos que el caso en discusión corresponde a éste último tipo, por haberse encontrado los criterios señalados por Frizzera y colaboradores³ en uno de los trabajos al respecto. Según la literatura revisada éste sería el primero en manifestarse predominantemente, desde el punto de vista clínico, con un síndrome de mala absorción.

BIBLIOGRAFIA

1. Castleman, B y cols. Cancer 9: 822-830, 1956.
2. Fisher, E.R. y cols. Cancer 25: 1286-1300, 1970.
3. Frizzera, G. y cols. Am. J. Surg. Pathol. 7: 211-231, 1983.
4. Gaba, A.R. y cols. Am. J. Clin. Pathol. 69: 86-90, 1978.
5. Keller, A.R. y cols. Cancer 29: 670-683, 1972.
6. Lattes, R. y Pachter, M.R. 15: 197-214, 1962.
7. Marti, S. y cols. Cancer 51: 808-810, 1983.

EFFECTO DE LA ADENOSINA, TEOFILINA Y NIFEDIPINA SOBRE EL TRANSPORTE DE CALCIO EN EL MUSCULO LISO DE LAS VIAS AEREAS

Dr. Haroutiún Adjounian K.

RESUMEN:

El músculo liso traqueobronquial es la entidad patobiológica responsable de la broncoconstricción que existe en el asma bronquial y el conocimiento de los eventos que están relacionados a los procesos de contracción y relajación de este músculo es importante para el desarrollo de una terapia racional del asma bronquial. La elevación intracelular del calcio en el músculo liso traqueobronquial está asociada con el inicio de la contracción, mientras que la remoción de este catión del citoplasma está relacionada con el proceso de relajación. Esto último puede ocurrir mediante una remoción activa de este catión a través de la membrana plasmática del músculo liso.

La finalidad de este trabajo fue el estudio del transporte activo de calcio en las fracciones de membranas plasmáticas del músculo liso traqueobronquial de bovino en comparación con el del humano. Así mismo, la acción de la adenosina, teofilina y nifedipina sobre el mismo. Para lograr esta meta, se realizó el fraccionamiento sub-celular del músculo liso traqueobronquial de bovino y humano. Las fracciones subcelulares obtenidas mediante centrifugación diferencial en medio isotónico fueron denominados Nuclear (N), Mitochondrial (M), Microsomal (P) y fase soluble (S). Para

obtener fracciones altamente puras de membranas plasmáticas se procedió al fraccionamiento de la fracción P, empleando un gradiente discontinuo de sacarosa, lográndose obtener 3 sub-fracciones: P1, P2, P3, de las cuales la fracción P1 resultó la más rica en vesículas derivadas de membranas plasmáticas; demostrada por microscopía electrónica y actividad de 5' Nucleotidasa.

Del estudio del transporte de calcio en la fracción P1 de bovinos en comparación con el de humanos, se obtuvo que el transporte de calcio fue mayor en bovinos.

El estudio de la acción de la adenosina y teofilina sobre el transporte de calcio en este trabajo aporta evidencias de que la adenosina puede ser una substancia broncorelajadora, por aumento de la velocidad de remoción de calcio del citoplasma al exterior celular. También se demuestra que la teofilina puede ejercer su acción a través de receptores de adenosina y que debe existir una interrelación estrecha entre receptores de adenosina, asociados al transporte de calcio y la teofilina. Asimismo se observó que la nifedipina a concentraciones de 200 μ M. Fue capaz de estimular el transporte de calcio y su remoción desde el medio intracelular demostrándose que la nifedipina, aún cuando no es específica para la terapéutica sobre el músculo liso de las vías aéreas, pudiera tener acción broncorelajadora.

ABREVIATURAS:

ATP — Adenosín trifosfato.

ADP — Adenosín difosfato.

AMP — Adenosín monofosfato.

* Médico Residente del 3er año del Postgrado de Medicina Interna, Hospital General del Este, "Dr. Domingo Luciani".

** Premio al mejor trabajo presentado en las V Jornadas de Egresados de Postgrado de Medicina Interna, auspiciadas por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Tutores: Dr. Marcelo Alfonso y Dr. Rito Prado. Realizado en la sección de Biomembranas de IME-UCV y subvencionado parcialmente por el proyecto CDCH M10.4.81.

ASB — Albúmina sérica de bovino.
A-23187 — ionóforo de calcio.
Dowex-50W-X-8 — Resina de intercambio catiónico.
Aquasol — Líquido de centelleo para fase acuosa.
VIP — Péptido vaso intestinal.
PRGC — Péptido relacionado con el gen de la Calcitonina.

INTRODUCCION:

El asma es un estado obstructivo de carácter reversible de las vías aéreas¹. Se manifiesta clínicamente por episodios paroxísticos de disnea, tos y sibilancias. Es una enfermedad que se presenta por episodios, alternándose períodos de exacerbación aguda con períodos asintomáticos. Típicamente la mayoría de los ataques son cortos y duran desde unos minutos hasta algunas horas, después de los cuales el paciente parece recuperarse completamente desde el punto de vista clínico. Sin embargo, puede haber una fase en la cual el paciente todos los días experimenta cierto grado de obstrucción de las vías respiratorias. Esta fase puede ser leve, con o sin episodios intensos alternantes o lo que es más grave, con obstrucción importante que persiste por días o semanas, estado conocido como status asmático².

En la patogénesis de esta enfermedad han sido considerados múltiples factores como: exposición a alérgenos, ejercicio físico, polución ambiental, drogas, infecciones y factores psicológicos.

La obstrucción bronquial es producida fundamentalmente por una broncoconstricción; que está asociada a la activación del músculo liso de las vías aéreas³, que conduce a una contracción sostenida pero reversible del mismo, que puede durar varios minutos a horas, según sea el tipo de estímulo y la intensidad del mismo^{4,5}.

Diversos son los sistemas que están en estrecha interrelación con esta activación del músculo liso de las vías aéreas; entre ellos están por una parte, los sistemas nerviosos periféricos colinérgicos, adrenérgico y un tercer sistema nervioso denominado sistema nervioso no colinérgico y no adrenérgico (SNNCNA), cuyos neurotransmisores son nucleóticos de purina (ATP, ADP, AMP, adenosina) o péptidos (sustancia P, VIP, PRGC) (6,7). Por otra parte el sistema inmunológico con sus componentes humoral y celular. Estos dos sistemas, el neurológico y el inmunológico, estando en estrecha conexión, y en condiciones de normalidad permiten una armonía en la respuesta del músculo liso como vía final. Esta relación constituye un proble-

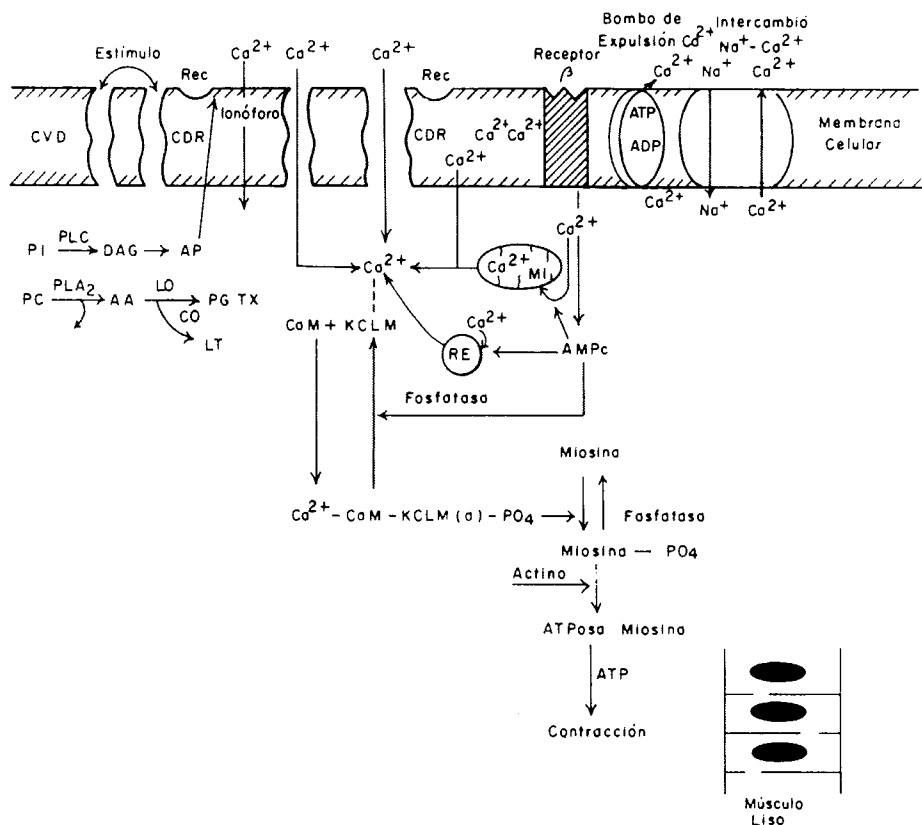
ma de difícil entendimiento y exploración; sin embargo, del estudio de la misma, se han derivado conceptos cambiantes en cuanto a la aproximación al entendimiento de la patogénesis en el asma bronquial. Así, existen evidencias de la interrelación entre el sistema purinérgico y el sistema inmunológico sobre el músculo liso de las vías aéreas, el ATP o sus productos de hidrólisis son los responsables de esa relación^{8,9}. La adenosina siendo un producto de hidrólisis del ATP, es capaz de producir contracción del músculo liso traqueobronquial en cortes circunferenciales de tráquea de conejillo de indias y broncorrelajación en cortes espiralados, ambos contraídos preciamente con carbacol o histamina^{10,11,12,13}. La hipoxia y los alérgenos, son capaces de inducir la liberación de adenosina en el pulmón de las ratas¹⁴, asimismo en el polimorfonuclear humano y los leucocitos y monocitos activados con ionóforo de calcio (A-23187)¹⁵.

La adenosina inhalada provoca broncoconstricción en mayor grado en pacientes alérgicos que en los no alérgicos¹⁶. Ello puede indicar que el mecanismo en el cual está implicado la adenosina, es a través del aumento de la bronco-construcción inducida por los mediadores liberados en las vías aéreas por parte de los mastocitos y basófilos a través de la estimulación de receptores de adenosina, de los cuales han sido postulados la existencia de tres tipos: A₁, A₂ y P.

En base a todas estas evidencias y teniendo en cuenta el hecho de que los pacientes asmáticos presentan niveles elevados de adenosina durante la obstrucción de las vías aéreas¹⁷, se puede postular que la adenosina liberada por las células inflamatorias locales, durante el ataque de asma puede causar broncoconstricción, aumentando la contracción del músculo liso de las vías aéreas y que ambas acciones sean ejercidas a través de receptores de adenosina, sin embargo el mecanismo intrínseco de esa acción aún es poco conocido, y el papel del ión calcio en la inducción de los procesos de contracción y relajación lo es aún más.

Debido a la importancia del ión calcio en los procesos de contracción y relajación del músculo liso y en los procesos de secreción de mediadores liberados por mastocitos, basófilos y eosinófilos, es fundamental hacer una breve revisión de los mecanismos que controlan el paso de este ión a través de la membrana plasmática del músculo liso. (Esquema 1).

Todas las células en el organismo mantienen un gradiente de concentración de calcio libre, que es del orden de 10^{-7} M en el medio intracelular y de



$10^{-3}M$ en el medio extracelular, es decir, 10.000 veces mayor que en el medio intracelular. Por lo tanto deber existir mecanismos responsables de mantener este gradiente de concentración; aún más, deben existir otros mecanismos selectivos que permitan la entrada del ión Ca^{2+} al citoplasma celular, los cuales son estimulados en forma específica obedeciendo a los sistemas citoplasmáticos que requieren del calcio. El estímulo responsable de ello ocurre cuando el calcio intracelular se eleva entre el rango de $5 \times 10^{-6}M$ a $10^{-5}M$.

La baja concentración citoplasmática de calcio es normalmente mantenida en células no estimuladas por el bombeo de calcio hacia fuera de la célula por la acción de la bomba de calcio, por el mecanismo de intercambio Na^{+}/Ca^{++} o por la unión de calcio a organelos sub-celulares (la mitocondria, y el retículo endoplasmático), en el caso de la célula muscular lisa. Cuando una célula muscular es estimulada en un proceso dependiente de calcio, este catión puede ser movilizado de sus depósitos intracelulares, como lo son el retículo sarcoplásmico (en el caso del músculo esquelético o cardíaco), o del retículo endoplásmico (en el caso del músculo liso), de la mitocondria, del calcio unido a la membrana plasmática o por la entrada de calcio desde

el medio extracelular a través de la misma, por los canales de calcio. De este modo, una célula activada, al usar estas fuentes de calcio y elevar la concentración de dicho ión en el citoplasma cumple con funciones específicas.

ESQUEMA 1

Representación de algunos aspectos del funcionamiento de membrana del músculo liso: La bomba de expulsión de Ca^{2+} ($Ca^{2+}/Mg^{2+} - ATP$ asa), el mecanismo de intercambio de $Na^{+} - Ca^{2+}$, CDR = Canales dependientes de receptores. CVD = Canales voltajes dependientes. La interacción entre CaM = Calmodulina y KCLM = Kinasa de la Cadena Liviana de la Miosina, lleva al final a la contracción por el mecanismo de desplazamiento de los filamentos delgados y gruesos. PI = Activación del ciclo del fosfatidilinositol con Fosfolipasa C (PLC), induciendo a la formación de Diacilglicerol (DAG), el cual es convertido a ácido fosfatídico (AP), que constituye posiblemente un ionóforo endógeno de Ca^{2+} . La Fosfolipasa, A2 (PLA2), cataliza la liberación de Ácido Araquidónico (AA) y su metabolismo subsecuente por la vía de la Lipoxigenasa (LO) a Leucotrienos (LT) y por la vía de la Ciclooxygenasa (CO) a Prostaglandinas

(PG) y Tromboxano (TX) (la importancia de esta vía metabólica en la contracción muscular no está dilucidada). La activación del receptor lleva a la Formación de AMPc, el cual se cree que estimula la captación de Ca^{2+} por los organelos sub-celulares, como la Mitochondria (Mi) y el Retículo endoplasmico (R E).

Tomado del trabajo de Elliot Meddleton¹⁸ y adaptado para esta publicación.

Los canales de calcio que están ubicados en la membrana plasmática son de dos tipos: los dependientes de voltaje y los dependientes de receptores. La naturaleza química de los mismos y su relación topográfica con los receptores sobre la superficie celular, con varios ligandos, no está aún esclarecida. Los canales voltaje dependientes, son activados por varios estímulos asociados con la disminución del potencial de membrana acompañado por la generación del potencial de acción. Los canales dependientes de receptores son activados de forma específica por neurotransmisores, hormonas, agonistas como ace tilcolina, histamina y leucotrieno D¹⁸. Los canales dependientes de voltaje son inhibidos por las drogas antagonistas de canales de calcio como la nefedipina, verapamil y otros. Estas últimas sustancias han sido utilizadas en el tratamiento de arritmias cardíacas, angina e hipertensión arterial, debido a sus efectos de bloqueo sobre la entrada de calcio a las células de miocardio y el músculo liso de los vasos, inhibiendo en forma competitiva la entrada de calcio a las células y principalmente tienen afinidad y selectividad por los canales dependientes de voltaje. Así mismo, se ha estudiado la inhibición de la broncoconstricción en secciones de bronquio humano, donde se ha determinado la capacidad de estas drogas bloqueadoras de canales de calcio voltaje dependientes, de inhibir el transporte de calcio en las células del músculo liso traqueobronquial¹⁹. También se han usado en series clínicas como antagonistas sobre la contracción del músculo liso traqueobronquial y la hiperreactividad bronquial, así como en el asma inducida por el ejercicio, obteniéndose menores beneficios que los obtenidos sobre el músculo liso vascular^{20,21,22}. En recientes reportes se ha planteado que la efectividad de la acción de estas drogas sobre la contracción del músculo liso traqueobronquial y en el asma es dosis dependiente, al menos para la nifedipina²³.

Existe una gran cantidad de medicamentos anti asmáticos, uno de ellos y de gran uso, tanto en el asma crónica como durante las crisis asmáticas, es

la teofilina (una metilxantina). En base a evidencias experimentales se ha planteado como probable mecanismo de acción de la misma, la inhibición de la fosfodiesterasa del AMP cíclico (AMPc) en el músculo liso de las vías aéreas. Existen sin embargo algunas observaciones que pueden cuestionar que tal acción sea por vía de este mecanismo. Ellas son: 1. Las concentraciones de Teofilina usadas de 55-110 $\mu\text{mol/L}$ (10-20 mgr/ml) están por debajo de los niveles requeridos para una efectiva inhibición de la actividad de la fosfodiesterasa o para inhibir la liberación de mediadores de mastocitos. 2. Existe solo una pobre relación que ha sido establecida entre la capacidad de una variedad de agentes farmacológicos no relacionados a la inhibición de la fosfodiesterasa de AMPc y la relajación del músculo liso de las vías aéreas. 3. La capacidad de una serie de inhibidores de fosfodiesterasa para inhibir la liberación de mediadores de mastocitos han demostrado no tener relación con su capacidad de elevar los niveles de AMPc. 4. Drogas como la papaverina y el dipiridamol, siendo potentes inhibidores de la fosfodiesterasa, son inefectivos como broncodilatadores en humanos. 5. El efecto de los estimulantes Beta y las metilxantinas en concentraciones terapéuticas son aditivas y no sinérgicas, como se esperaría si las metilxantinas fuesen inhibidoras de la actividad de la fosfodiesterasa de AMPc²⁴. Tampoco es muy bien conocida la acción de las metilxantinas sobre el transporte de calcio en el músculo liso traqueobronquial.

Con todos estos argumentos y antecedentes nos trazamos como objetivos:

1. Estudiar el efecto de la adenosina sobre los movimientos de calcio a través de la membrana plasmática del músculo liso traqueobronquial a fin de poder explicar los procesos de contracción y relajación de este músculo y derivar de dichos estudios conclusiones para la condición asmática.
2. Estudiar la acción de la teofilina sobre el transporte en vesículas de membrana plasmática del músculo liso de las vías aéreas.
3. Aproximarnos al estudio del transporte de calcio a través de la membrana plasmática del músculo liso traqueobronquial humano en comparación con otros mamíferos que no presentan asma en forma espontánea, como lo son los bovinos.

4. Esclarecer cual es el papel de los antagonistas de calcio sobre este transporte de calcio en musculo liso de las vías aéreas de humanos.

MATERIALES Y METODOS:

I.- MATERIALES:

I.2. MATERIAL BIOLOGICO:

Se usó un promedio de 8 traqueas de bovino en cada preparación. Las mismas, tomadas de 2-4 horas después del beneficiado de los animales, se transportaron en hielo hasta el laboratorio; tardándose un promedio de 6-7 horas entre la selección y obtención del material y el comienzo de su procesamiento.

Las traqueas humanas que se usaron son procedentes de cadáveres autopsiados en el Instituto de Medicina Forense de la Policía Técnica Judicial (PTJ), y son pertenecientes a 8 pacientes masculinos con una edad comprendida entre los 16 y 87 años con un promedio de 42 años, todos fallecidos en forma violenta, excepto el cadáver 3, que cuyo diagnóstico anatomopatológico reveló como causa de la muerte, infarto al miocardio, como lo señala la tabla 1. Estos cadáveres tenían un promedio de 7-8 horas, al momento del comienzo de la autopsia. Ninguno de ellos presentaba signos de infección pulmonar, cáncer pulmonar, sepsis, tampoco signos de enfisema pulmonar ni evidencias de tener pulmón de fumador.

El aislamiento del músculo liso traqueobronquial humano y el comienzo de su procesamiento se realizó inmediatamente, tardándose un promedio de 8 horas entre la muerte de los pacientes y el comienzo del procesamiento.

TABLA 1
ORIGEN DEL MUSCULO LISO TRAQUEOBRONQUIAL HUMANO

TRAQUEA	EDAD DEL PACIENTE	SEXO	TIEMPO DE FALLECIDO HORAS	DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO
1	87	M	9	Hemorragia cerebral Hemorragia pulmonar Estallido Hepático Fractura de cráneo
2	20	M	9	Perforación de pulmón Herida de bala
3	65	M	12	Infarto de Miocardio
4	48	M	7	Sección de carótida y Subclavia izda. Herida de bala
5	45	M	7	Hemotórax Hemoperitoneo Polifracturas de cráneo Accidente de tránsito
6	26	M	7	Perforación de vísceras Herida de bala en abdomen
7	29	M	2	Hemorragia subaracnoidea Traumatismo craneoencefálico
8	16	M	10	Herida por arma de fuego en cráneo
X	42	M	7,8	

II. METODOS:

II. 1. EL AISLAMIENTO DEL MUSCULO LISO TRAQUEOBRONQUIAL:

Las traqueas de bovino y humanas una vez obtenidas, se procedió a la extracción por disección, del músculo liso traqueobronquial, ubicado en la cara posterior de la traquea y ambos bronquios, hasta su entrada al pulmón, donde pierde su individualidad macroscópica y visible, para mezclarse con otros tipos de tejidos en la pared de los bronquios segmentarios, subsegmentarios y bronquiolos respiratorios. Siendo por lo tanto muy difícil su disección a ese nivel.

Para el aislamiento del músculo se siguieron los siguientes pasos: La serosa fue disecada a lo largo de la traquea y ambos bronquios, luego se procedió a exponer la mucosa traqueobronquial, realizando un corte a lo largo de la traquea y ambos bronquios principales, seccionando todos los anillos cartilaginosos, en la porción media de sus caras anteriores. La mucosa así expuesta fue removida mediante un raspado suave con bisturí, exponiendo la submucosa, la cual fue cuidadosamente disecada, dejando la delgada capa muscular lisa insertada a los extremos posteriores de los anillos cartilaginosos. Esta delgada franja del músculo liso fue desinsertada y se procedió a lavarla utilizando una solución fría de buffer Is (amortiguador Tris Hcl 20 m M ph 7,2 conteniendo sacarosa 0,30 M y DTT 0,5 mM). Todo el procedimiento de disección fue realizada a 4°C.

II. 2. EL FRACCIONAMIENTO SUBCELULAR DEL MUSCULO LISO TRAQUEOBRONQUIAL:

(El procedimiento está esquematizado en la Fig. 1).

El tejido muscular liso fue seccionado en pequeños trozos y lavado en buffer Is. A este material se le añadió 2 volúmenes del buffer Is/gr. de tejido húmedo y se procedió a homogeneizar utilizando una licuadora a máxima velocidad, empleando dos períodos de 20 seg. a máxima velocidad y un período de un min. de descanso entre ellos. El material disperso fue centrifugado a 800 xg por 10 min. y el sobrenadante obtenido (S-1) fue separado del sedimento. Este último fue suspendido en 2 volúmenes de Buffer Is homogeneizándose y centrifugándose bajo las mismas condiciones que permitieron la obtención de S-1. El sobrenadante resultante de esta centrifugación (S2), fue separado y mezclado con el S-1 y el sedimento resultante fue

FRACCIONAMIENTO SUBCELULAR DEL MUSCULO LISO DE LAS VIAS AEREAS

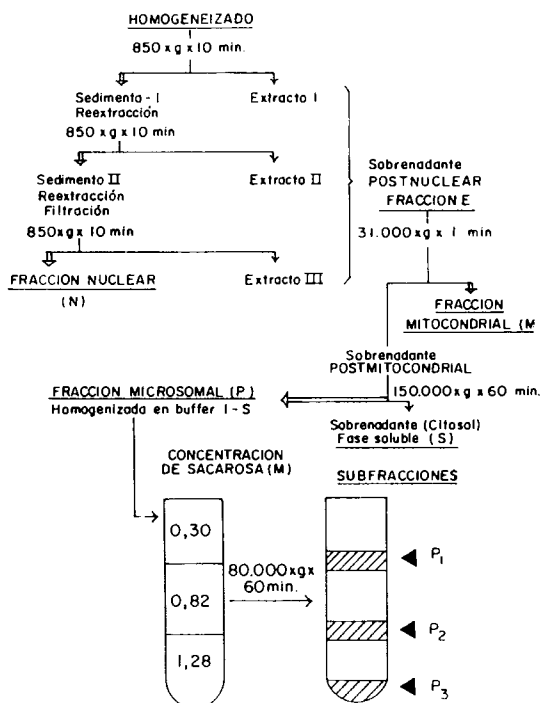


FIGURA 1:

Fraccionamiento subcelular del músculo liso de las vías aéreas.

suspendido en 1 volumen de Buffer IS y se trató bajo las mismas condiciones de homogeneización descritas para la obtención de S1 y S2; pero el material disperso fue filtrado a través de 2,4,8 capas de gasa de manera sucesiva. El material retenido en cada etapa fue exprimido hasta remover todo el líquido posible, descartándose el material retenido en la gasa. El filtrado fue centrifugado a 850 xg por 10 min. y el sobrenadante obtenido (S-3) se mezcló con S-1 y S-2 formando el extracto celular o fracción E (E) y el sedimento es la fracción Nuclear (N). El extracto (E) fue centrifugado a 31.000 xg por 1 minuto, y el sedimento constituyó la fracción mitocondrial cruda (M) y el sobre-nadante post-mitocondrial, fue centrifugado

a 150.000 xg por 1 hora. El sedimento de esta última centrifugación fue la fracción microsomal (P) y el sobrenadante se consideró la fase soluble o citosol (S). Todas las fracciones particuladas fueron suspendidas en un pequeño volumen de Buffer Is, congelados en nitrógeno líquido (-196°C), y conservados a -70°C.

II. 3. LA PURIFICACION DE LAS FRACCIONES DE MEMBRANAS PLASMATICAS: (El procedimiento está diagramado en la Fig. 1).

La fracción P fue subfraccionada utilizando un gradiente discontinuo de sacarosa en un rotor basculante. El gradiente discontinuo está formado desde el fondo hasta el tope por 15 ml de sacarosa 1,28 M; 15 ml de 0,82 M y 15 ml, de la fracción P dispersa en Buffer Is (0,3 M) que fue colocada en el tope del gradiente. El sistema fue centrifugado a 80.000 x g por 1 hora. Después de esta centrifugación, varias bandas aparecieron en algunas de las interfases del gradiente de sacarosa y se definieron como siguen: La fracción P-1 (interfase 0,30/0,82 M), la fracción P-2 0,82/1,28 M) y la fracción P-3 (en el fondo del tubo). El material presente en estas interfases fue recolectado y se diluyó con 3 volúmenes de Buffer I (amortiguador Tris-HCL 20 mM pH 7,2 conteniendo 0,5 mM de DTT).

Las soluciones del gradiente también están preparadas en este amortiguador (Buffer I). Las fracciones diluidas fueron centrifugadas a 150.000 x g, por una hora y el sedimento se suspendió en un pequeño volumen de Buffer IS (en una concentración de 2-4 mg proteínas/ml), congeladas en nitrógeno líquido y conservadas a -70°C.

II. 4. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE TRANSPORTE DE CALCIO:

El procedimiento empleado es una adaptación del método descrito por Gasko y col²⁵. En este caso se emplearon columnas de vidrio de 17 cm x 0,6 cm que tienen un pequeño reservorio en la parte superior. La resina catiónica (Dowex 50 WX 8-50-100 mesh (fue previamente activada con: 1) NaOH - 1N, 2) lavado con agua desionizada hasta neutralidad, 3) HCL 1N, 4) lavado con agua desionizada hasta neutralidad y 5) ajustado el pH de la suspensión a pH: 8,0, mediante la adición de Trizma base en forma sólida. Esta resina bajo la forma de Tris se colocó en el interior de las columnas hasta una altura de 4 cms. A estas columnas se

le añadió 0,1 ml de una solución de ASB al 1% y se equilibraron con 10 ml. de sacarosa 0,25 M. Después de este tratamiento, las columnas estuvieron listas para ser utilizadas en el transporte de calcio. El transporte de calcio se determinó en medios de incubación que se describe a continuación. En un volumen de 0,2 ml se añadieron los siguientes reactivos y cantidades: amortiguador Imidazol -HCL 1M pH: 7,2 (10 ul), KCL 2M (10 ul), MgCl₂ - 0,1M (10 ul), sorbitol 0,88 M (50 ul) y ⁴⁵CaCl₂ 2 mM (actividad específica entre 40-60 uC/umol (10 ul). ATP 0,1M (10 ul). En caso de utilizarse adenosina se añadió Adenosina 4 x 10⁻³ M (50 ul) y en caso de teofilina se añadió Teofilina 6,6 x 10⁻³ M (30 ul). En los experimentos realizados con nifedipina, se añadió 5 ul. de nifedipina base sin excipientes diluido en etanol en una solución madre 8 mM.

Las fracciones P1 a ensayar oscilaron entre 15 y 20 ug. de proteínas y el volumen final fue ajustado con agua desionizada. La reacción fue iniciada mediante la adición de las fracciones al medio de incubación a 37° y a un determinado tiempo; todo el volumen de reacción fue transferido al tope de la columna catiónica utilizando una pipeta Pasteur (larga). Después que el material penetró en la columna se añadió lentamente 0,5 ml de sacarosa 0,25 M seguido de 2,0 ml de la misma solución de sacarosa. Bajo estas condiciones de elución, el material que apareció en el volumen "vacío" de la columna se mezcló con 5 ml de Aquasol y la radioactividad se cuantificó utilizando un IsoCap 300.

II. 5. LAS TECNICAS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA:

Todas las fracciones particuladas obtenidas durante el procedimiento de fraccionamiento, así como también segmentos del músculo intacto fueron fijados, incluidos y teñidos. Las microfotografías fueron realizadas en la Sección de Microscopía Electrónica del Instituto de Medicina Experimental. U.C.V. utilizando un microscopio electrónico cuyo voltaje de aceleración fue de 80 KV. Ello fue con el propósito de ubicar los diferentes organelos subcelulares.

II 6. METODOS ANALITICOS:

La actividad de la enzima 5' nucleotidase fue determinada por el método descrito por Alfonzo, Becernberg y Cols. y expresada su actividad específica en umol. Pi/mg. Proteína/15 min.²⁶ y comparada su enriquecimiento con respecto a la fracción E.

La concentración de proteínas fue determinada utilizando como patrón una solución de ASB y el procedimiento empleado fue el método de Lowry y col.²⁷ modificado por Bensadoun y Weinstein²⁸.

RESULTADOS:

I.— AISLAMIENTO DEL MUSCULO LISO TRAQUEOBRONQUIAL

A través de este método se obtuvo un fragmento de músculo liso disecado en el cual fueron identificados diferentes estructuras celulares por microscopía electrónica, constituidas por: Membranas Plasmáticas (MP), las caveolas (C), especies de invaginaciones de la membrana plasmática, Bandas densas (BD), mitocondrias (M), retículo endoplasmático rugoso (RER), gránulos de glucogeno (GG), miofilamentos (MF) y abundantes fibras de colágenos (FC). Todos ellos señalados en la Fotografía 1.

II.— FRACIONAMIENTO SUBCELULAR DEL MUSCULO LISO TRAQUEOBRONQUIAL Y PURIFICACION DE LAS FRACCIONES DE MEMBRANA PLASMATICA.

Se obtuvo la fracción E (extracto), que contiene todos los organelos en forma completa o seccionadas, la fracción N conteniendo: Nucleos y membranas nucleares, con material nuclear en su interior, tal como se observa en la fotografía de microscopía electrónica 2.

La fracción M está constituida por mitocondrias completas, con crestas intactas o disgregadas en su interior, membranas mitocondriales y escasas vesículas de membrana de retículo endoplásmico rugoso (fotografía 3).

Las fracciones P1, P2, P3, están constituidas por vesículas de membrana plasmática, siendo el más puro de ellos P1, conteniendo menor cantidad de vesículas de membranas de retículo endoplásmico, al contrario de las fracciones P2 y P3 que contienen mayor cantidad de vesículas de membrana de otros organelos. (Fotografías 4,5,6,7).

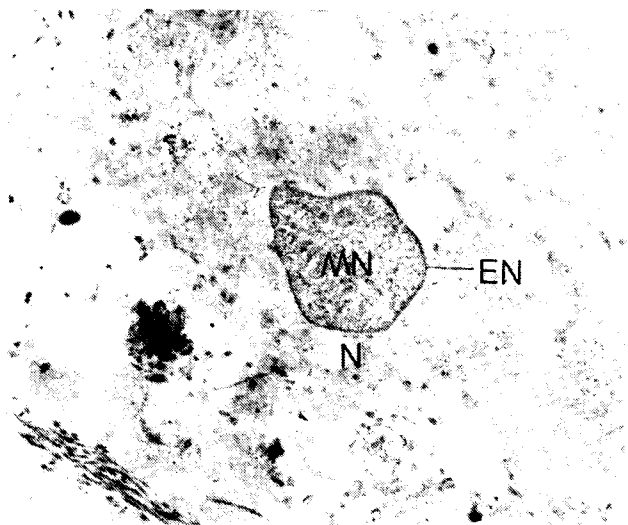
Para tener la certeza de utilizar la fracción más rica en vesículas de membrana plasmática a ser usada para el estudio del transporte de calcio, a través de las membranas; además del criterio de Microscopía electrónica, se utilizó un marcador enzimático, la determinación de la actividad de 5' nucleotidasa, la cual es una enzima asociada a la cara externa de la membrana plasmática, resultan-



FOTOGRAFIA 1:

La microfotografía electrónica del músculo liso traqueobronquial de humano muestra un corte transversal (arriba) y oblicuo (abajo) de la célula muscular. Las diferentes estructuras son denominadas como: N=Núcleo, EN=Envoltura nuclear; BD=Bandas densas, M=Mitocondrias; REL= Retículo endoplásmico liso, RER= Retículo endoplásmico rugoso, GG= Gránulos de glucógeno; MI= Miofilamentos; FC= Fibras de colágeno. Magnificación= 14.000 X.

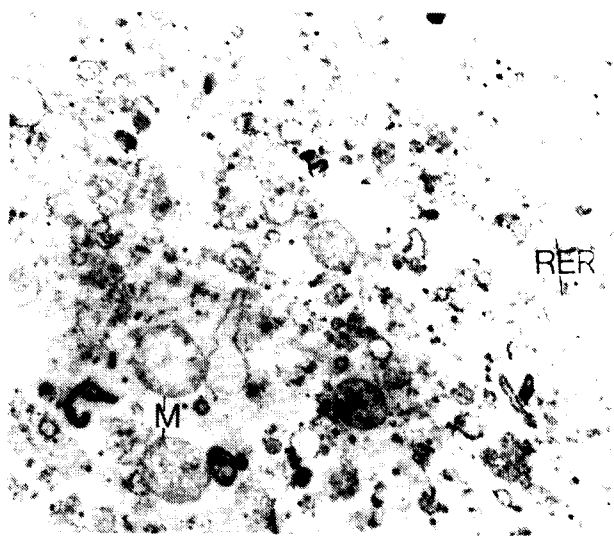
do la fracción P1 de mayor actividad específica y de mayor enriquecimiento entre todas las fracciones (ver tabla 2), es por ello que fue utilizada la fracción P1 para la determinación del transporte de calcio. Esta fracción está constituida por dos tipos de vesículas de membrana plasmática, producto de agregación al azar y su tendencia a la formación de vesículas, durante el fraccionamiento, posterior a la ruptura de las membranas. Una población de las vesículas están orientadas en el mismo sentido que la membrana plasmática, si fuese intacta, es decir con el lado externo orientado hacia fuera y el lado interno hacia dentro. Otra población de vesículas de membranas plasmáticas se encuentran orientadas en forma invertida, tal como se señala en la figura 2.



FOTOGRAFIA 2:

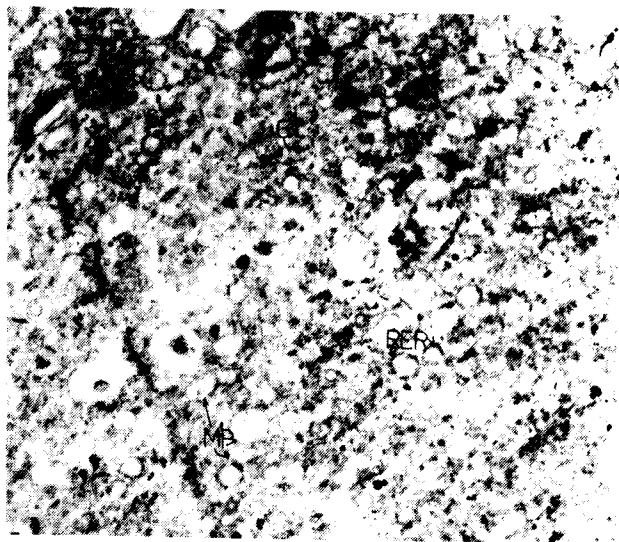
Microfotografía electrónica de la Fracción Nuclear (N), obtenida del músculo liso Traqueobronquial humano. Como se ha descrito en Métodos para la realización de los estudios de microscopía electrónica. Las diferentes estructuras son denominadas como : N = Nucleo, EN = Envoltura nuclear, MN = Material intranuclear.;

Magnificación = 20.000 X.



FOTOGRAFIA 3:

Microfotografía electrónica de la fracción Mitocondrial (M) obtenida del músculo liso Traqueobronquial humano, como se ha descrito en Métodos para la realización de los estudios de microscopía electrónica. Las diferentes estructuras son denominadas como = M = Mitocondrias, RER = Vesículas de Retículo endoplásmico rugoso. Magnificación = 20.000 X.



FOTOGRAFIA 4:

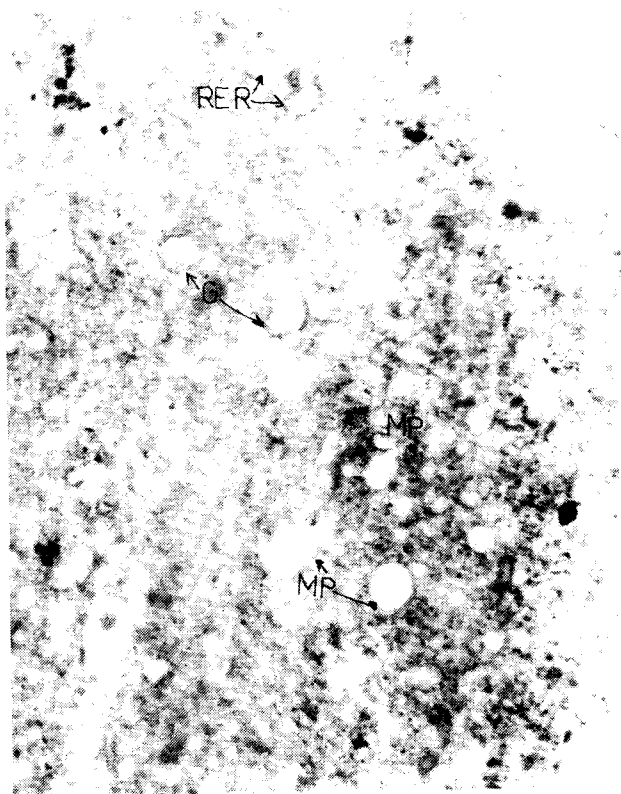
Microfotografía electrónica de la fracción microsomal (P) obtenida del músculo liso Traqueobronquial humano, como se ha descrito en Métodos para la realización de los estudios de microscopía electrónica. Las diferentes estructuras son denominadas como: MP = Vesículas de Membrana plasmática, RER = Vesículas de Retículo endoplásmico rugoso, G = Vesícula de Golgi.

Magnificación = 20.000 X.



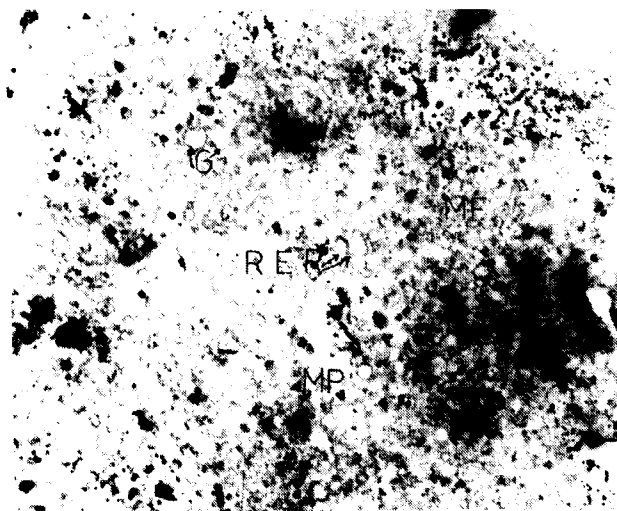
FOTOGRAFIA 5:

Microfotografía electrónica de la Fracción P1 constituida por vesículas de membrana plasmática, obtenida del músculo liso Traqueobronquial humano, como se ha descrito en Métodos para la realización de los estudios de microscopía electrónica. MP = Vesículas de membrana plasmática. Magnificación = 40.000 X.



FOTOGRAFIA 6:

Microfotografía electrónica de la fracción P2 obtenida del músculo liso Traqueobronquial humano, como se ha descrito en Métodos para la realización de los estudios de microscopía electrónica. Las diferentes estructuras son denominadas como: MP = Vesículas de membrana plasmática; RER = Vesículas de Retículo endoplásmico rugoso; G = Retículo de Golgi. Magnificación = 45.000 X.



FOTOGRAFIA 7:

Microfotografía electrónica de la fracción P3, obtenida del músculo liso Traqueobronquial humano, como se ha descrito en Métodos para la realización de los estudios de microscopía electrónica. Las diferentes estructuras son denominadas como: MP = Vesículas de membrana plasmática. RER = Vesículas de retículo endoplásmico rugoso. G = Vesículas de Golgi. MF = Agregados de miofilamentos. Magnificación = 20.000 X.

FRACCION	CONCENTRACION DE PROTEINAS. (mgr./ml)	5'NUCLEOTIDASA ACTIVIDAD ESPECIFICA umol Pi/mgr.proteína/15min.	ENRIQUECIMIENTO
E	7,6	0,44	1
N	4,05	0,31	< 1
M	3,61	0,69	1,58
F	4,51	0,66	1,50
S	9,51	0,38	< 1
P ₁	2,34	1,78	4,02
P ₂	0,9368	1,16	2,62
P ₃	3,91	0,55	1,25

Tabla 2. Concentración de Proteínas y Actividad de la enzima 5'Nucleotidasa en fracciones de músculo liso traqueobronquial humano.

III. DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD DE TRANSPORTE DE CALCIO:

En las poblaciones de vesículas de membrana plasmática de la fracción P₁, tanto bovino como en el humano se determinó transporte de Ca⁴⁵ en función del tiempo (0', 1', 5' y 15') los resultados de dicho transporte fueron expresados en nanomoles de calcio 45/mg. de proteína.

En nuestros experimentos, las vesículas capaces de transportar calcio son aquellas que tienen un sentido de orientación contraria a la de la membrana plasmática, en su estado habitual, ello es debido a que en el lado interno de la vesícula se encuentra la enzima Ca²⁺/Mg²⁺ ATP asa, por lo tanto realmente lo que se midió al hacer la determinación del transporte de Ca⁴⁵ fue, la capacidad de transportar el Ca⁴⁵ desde el medio interior celular al medio exterior. La otra población de vesículas, las orientadas en el mismo sentido de la célula, no contribuyeron de manera significativa para este transporte. (ver figura 2).

Los resultados de la cuantificación del transporte del Ca⁴⁵ en fracciones de P₁ de bovino indicaron que la velocidad de transporte es máxima al primer minuto, disminuyendo a los 5 minutos, para hacerse más lenta a los 15 minutos.

Comparando la actividad de transporte de Ca⁴⁵ de bovino con la fracción P₁ de humanos, se obtuvo que las vesículas de P₁ bovinas son capaces de transportar Ca⁴⁵ a una velocidad mayor que la fracción P₁ de humanos. (Ver Fig. 3).

Se midió la acción de la adenosina 1 x 10⁻³M sobre el transporte de calcio en las fracciones P₁ bovino y humanos, no siendo afectado en forma significativa. Ver figura 4

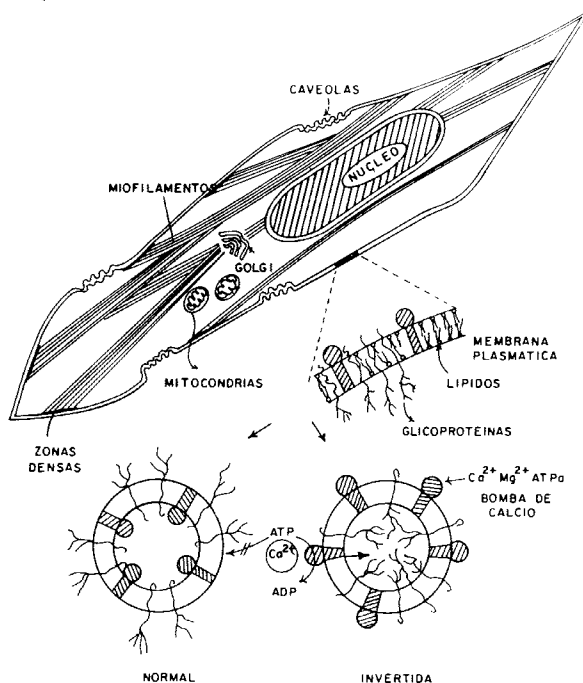


FIGURA 2:

Representación esquemática del origen de las vesículas de membranas plasmáticas derivadas de la célula muscular lisa de las vías aéreas (humano o bovino).

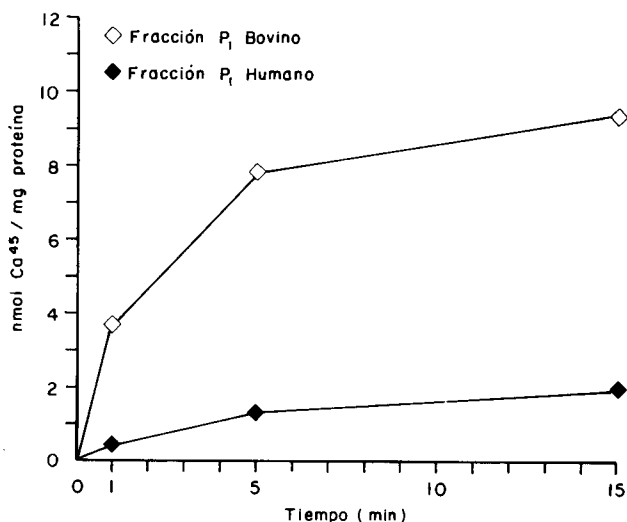


FIGURA 3:

Actividad de transporte activo de calcio en vesículas de membranas plasmáticas obtenidas a partir de músculo liso de las vías aéreas de humanos y bovinos.

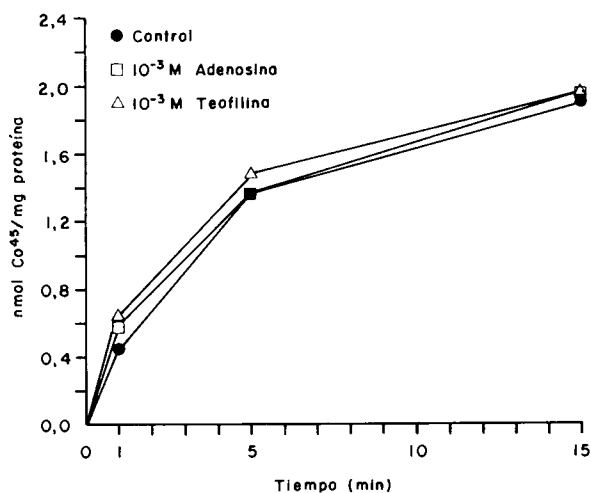


FIGURA 4:

Efecto de la Adenosina ($1 \times 10^{-3} \text{ M}$) sobre la actividad del transporte activo de calcio en vesículas de membranas plasmáticas obtenidas del músculo liso de las vías aéreas de humanos (●, ○) y bovinos (▲, △). Los valores son el promedio de 3 diferentes preparaciones ensayados por triplicado.

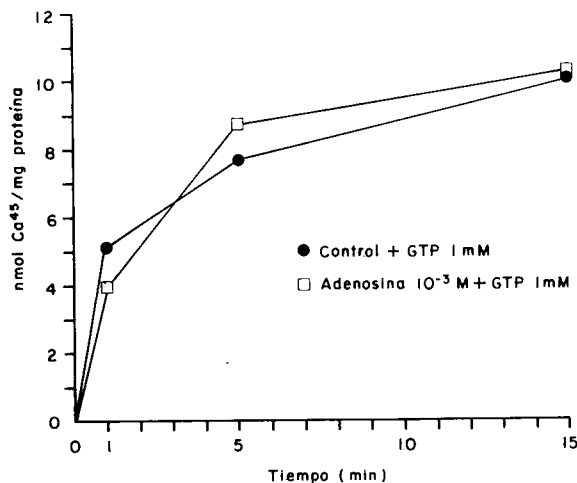


FIGURA 5:

Efecto del GTP (1 mM) sobre la actividad de transporte activo de calcio en vesículas de membranas plasmáticas obtenidas del músculo liso de las vías aéreas de bovino.

También fue cuantificado el transporte de calcio en presencia de GTP 10^{-3} M incubadas en presencia y ausencia de adenosina, sin obtener acción significativa inducida por el GTP. (Ver Fig. 5).

La teofilina en la concentración de 10^{-3} M no estimuló en forma significativa el transporte de calcio en la fracción P1 de humanos. Como se demuestra en la figura 6.

Al determinar el transporte de calcio en presencia de concentraciones crecientes de adenosina, se obtuvo que a las concentraciones de 10^{-7} M y 10^{-6} M la adenosina, estimuló en forma significativa (aumento del 50% con respecto a los controles) en la fracción P1 de humanos, mientras que a las concentraciones de 10^{-9} M y 10^{-3} M , la actividad de transporte no fue significativa.

La acción de la teofilina 10^{-3} M en el medio sobre esta curva mostró un patrón contrario a la adenosina, en el rango de concentraciones comprendidas entre 10^{-9} y 10^{-7} M . (Fig. 7).

Se ensayó el transporte de calcio en presencia y ausencia de Nifedipina 200 μM en el medio, en fracciones P1 de humanos, obteniéndose, que en presencia de Nifedipina se estimuló el transporte de calcio hasta los 5 minutos. (Fig. 8).

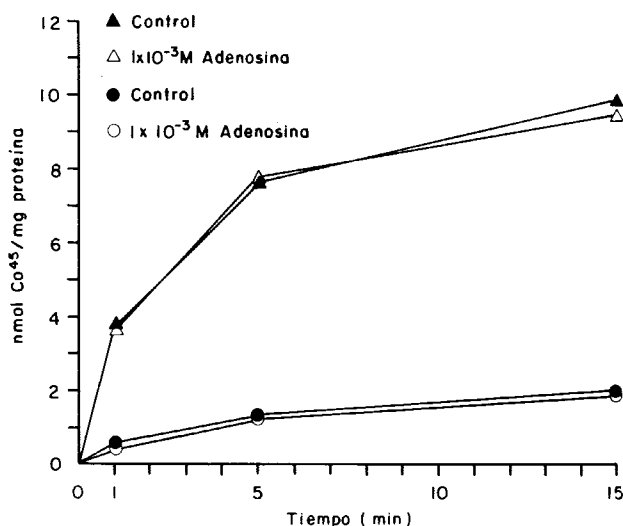


FIGURA 6:

Efecto de la Adenosina ($1 \times 10^{-3} \text{ M}$) y la Teofilina ($1 \times 10^{-3} \text{ M}$) sobre el transporte activo de calcio en vesículas de membranas plasmáticas obtenidas del músculo liso de las vías aéreas de humanos.

DISCUSION:

A través de los estudios de microscopía electrónica del músculo liso Traqueobronquial humano se observó que el mencionado músculo está constituido por células altamente diferenciadas, de forma alargada, con una serie de organelos en su interior como son el núcleo, con su envoltura nuclear, las mitocondrias, el retículo endoplásmico y en el interior del citoplasma, el Sistema Contractil que ocupa su mayor porción, observándose además gránulos de glucógeno.

La membrana plasmática o Sarcolema es una estructura que delimita la célula muscular lisa y que puede presentar varias modificaciones como son las invaginaciones o Caveolas y una serie de engrosamientos en la cara Citoplasmática denominadas bandas densas. Sobre estas últimas estructuras se anclan los sistemas contractiles a través de complejos macromoleculares de naturaleza desconocida. Esta estructura es semejante a la observada en el músculo liso de bovino.

Para conocer cual era la fracción subcelular más enriquecida en membranas plasmáticas se realizó la determinación de la actividad de la 5'nucleotidasa en las diferentes fracciones obtenidas del músculo liso Traqueobronquial humano, resultando la fracción P1, al igual que la fracción P1 de bovinos. (Datos no mostrados). Aún cuando en esta oportunidad no se realizaron determinaciones de $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ - ATP asa (marcador de membrana plasmática), fosfatasa ácida (marcador identificador de lisosomas), Succinato - Citocromo C óxido reductasa (marcador identificador de mitocondrias), DNA y RNA (marcador identificador de núcleos); debido a lo corto del tiempo, decidimos utilizar los criterios de la actividad de 5'nucleotidasa y de microscopía electrónica, obteniéndose que la fracción P estaba constituida además de membranas plasmáticas por elementos del retículo endoplásmico rugoso y residuos de Golge, por ello se subfraccionó obteniéndose diferentes subfracciones (P1, P2, P3), a través de gradiente de concentración de sacarosa. Los estudios de microscopía electrónica de la fracción P1 revelaron que la misma está formada por vesículas de membranas plasmáticas altamente puras carentes de contaminación mitocondrial, Golgi y retículo endoplásmico.

La fracción P2 contiene vesículas de membrana plasmática contaminadas con elementos del aparato de Golgi, retículo endoplásmico, al igual que la fracción P3, la cual contiene mayor cantidad de contaminantes provenientes de otros organelos.

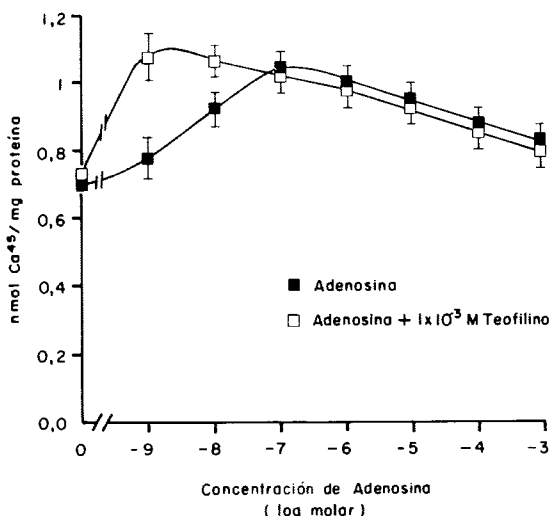


FIGURA 7:

Efecto de la Teofilina ($1 \times 10^{-3} \text{ M}$), sobre el transporte activo de calcio en vesículas de membranas plasmáticas del músculo liso de las vías aéreas de humanos, en presencia de concentraciones crecientes de Adenosina. Los valores son el promedio de 2 preparaciones ensayadas por triplicado.

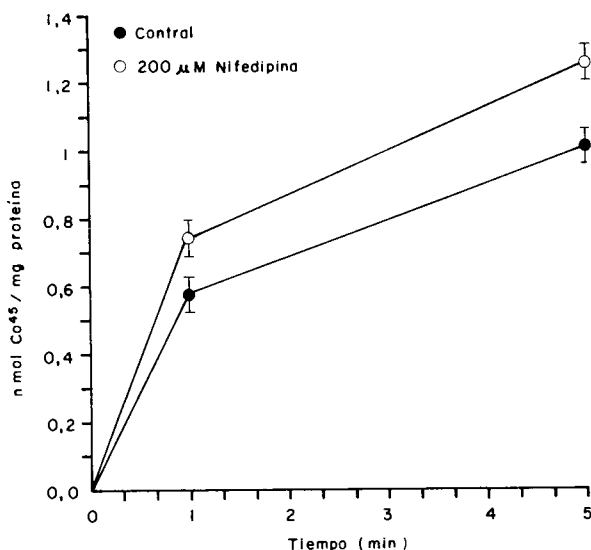


FIGURA 8:

Efecto de la Nifedipina ($200 \mu \text{ M}$.) sobre el transporte activo de calcio en vesículas de membranas plasmáticas derivadas del músculo liso de las vías aéreas de humanos. Los valores son el promedio de 2 experimentos ensayados por triplicado.

El otro aspecto que se exploró en este Trabajo fue el Transporte de Calcio en la fracción P1 bovino y humano, aclarando que, las vesículas invertidas de membrana plasmática que constituyen esta fracción, son las que pueden transportar Ca^{2+} de manera activa, ya que las vesículas de orientación normal para que puedan transportar Ca^{2+} , necesitan de la señal citoplasmática y este sistema "in vitro" carece de la misma. Excluida la población de vesículas normales queda la población de vesículas invertidas. En estas vesículas existen 2 sistemas transportadores de calcio que son: 1) El Transporte de Calcio mediante una $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}\text{ATP}$ asa y 2) El intercambio $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$. En nuestro Sistema no utilizamos Na^{+} , lo que significa que el segundo Sistema de Transporte no interviene, por lo tanto el Transporte de Ca^{2+} en nuestro Sistema es dependiente en mayor grado de la actividad de la $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}\text{ATP}$ asa, en transportar Ca^{2+} al interior de las vesículas. Esto equivale en el Sistema Celular intacto, a la expulsión de Ca^{2+} desde el interior al exterior de la célula muscular lisa. Al existir una mayor actividad de expulsión de Ca^{2+} , se encontrará una menor concentración de este Catión divalente que estará disponible para los procesos de contracción del músculo liso Traqueobronquial, lo que significa broncorelajación.

Nuestro Sistema tanto de P1 bovino como de humanos son capaces de transportar Calcio, siendo el transporte para la fracción bovina mucho mayor que para el humano (Figura 3). Esto en parte puede explicar porqué los bovinos, Ponys, perros y otros mamíferos, al igual que todos los animales, no presentan espontáneamente asma, a menos que les sea inducido de manera experimental con alérgenos²⁹; por supuesto se necesitan otra serie de estudios comparativos entre la especie humana y otras especies para esclarecer los mecanismos intrínsecos predominantes en cada una de ellas, para que cada músculo se comporte de una forma particular.

La acción de la Adenosina a la concentración de $1 \times 10^{-3}\text{M}$, sobre el transporte de calcio en la fracción P1 de bovino y de humanos no varió significativamente dicho transporte (Figura 4). Basado en estos experimentos, se exploró el transporte de calcio en presencia de Adenosina 10^{-3}M , añadiendo $\text{GTP } 10^{-3}\text{M}$, obteniéndose que dicho nucleótido no aumentó el transporte de calcio de manera significativa (Figura 5). Esto demuestra que en nuestro Sistema, la acción de la Adenosina sobre el transporte de calcio no es influenciado por el GTP; ya que está postulado que la Adenosina es capaz de

afectar a la adenilciclasa en varios tejidos, causando estimulación o inhibición, y que esta acción requiere de GTP y probablemente esta influencia de la Adenosina sobre el Adenilciclasa envuelva al menos al receptor de la Adenosina, la Ciclasa y a la Proteína unidora de GTP (llamada proteína N)³⁰. También se ha postulado que la Adenosina ejerce su efecto vasorelajador en el músculo liso de los vasos sanguíneos a través de la activación de receptores A1 asociados a la Guanilciclasa³¹, y se ha sugerido que en el mismo músculo vascular, la ATP asa transportadora de Ca^{2+} , ubicada en la membrana plasmática, es regulada a través de la fosforilación del GMPc ³². En vista de que no hubo acción del GTP sobre el transporte de calcio en presencia de Adenosina en la fracción P1 bovino, no se exploró tal acción en P1 humano.

Al explorar la acción de las concentraciones crecientes de Adenosina (desde 10^{-9}M a 10^{-3}M) en la fracción P1 de humanos, se obtuvo que a medida que se aumentó las concentraciones de Adenosina desde $1 \times 10^{-9}\text{M}$ hasta $1 \times 10^{-7}\text{M}$, la Adenosina aumentó el transporte de calcio y a la concentración de $1 \times 10^{-7}\text{M}$ fue donde se obtuvo el máximo de transporte, para disminuir gradualmente esta activación a concentraciones mayores, hasta llegar a $1 \times 10^{-3}\text{M}$. (Figura 7). Estos datos explican los Trabajos de Supinski y Cols.³³, en que demuestran en experimentos donde se mide la tensión en el músculo liso Traqueal intacto, que el máximo efecto relajador de la Adenosina se obtiene a las concentraciones de 10^{-7}M ³³. Esto confirma que la acción máxima broncorelajadora de la Adenosina en el músculo liso Traqueobronquial es dependiente del transporte de calcio desde el interior al exterior de la célula. También lleva a plantear que a concentraciones normales de Adenosina (niveles normales en circulación aproximadamente 2-3 ng/ml. o de 0,1 μM , 10^{-7}M .)³⁴, ella es broncorelajadora y a medida que va aumentando su concentración, ya sea en plasma o localmente por liberación de parte de células del Sistema inmunológico, como son los mastocitos y otras células, inducido por los alérgenos³⁵, o durante la hipoxia e isquemia inducida por la broncoconstricción, se finaliza su acción activadora del transporte activo de calcio y por ende, su acción broncorreladora, que sería lo que ocurre a concentraciones mayores de 10^{-7}M de Adenosina, y es lo que se explica en nuestros resultados de la figura No. 7, donde se observa que el transporte de calcio disminuye entre las concentraciones de Adenosina que van de 10^{-7} a 10^{-3}M . También se observa que la Teofilina presenta una acción bloqueadora de la Adenosina

en el rango de concentraciones de esta que van de 10^{-9} M a 10^{-7} M, mas allá de esta concentración, la Teofilina prácticamente no tiene acción sobre el transporte de calcio y no altera en forma significativa la acción de la Adenosina sobre este transporte. Es importante enfatizar que la Teofilina 1×10^{-3} M no tiene efecto sobre el sistema de transporte activo de calcio en las vesículas de membranas plasmáticas del músculo liso de las vías aéreas de humanos. Como en un paciente siempre van a existir niveles circulantes de Adenosina era importante estudiar el efecto de la Teofilina variando las concentraciones de Adenosina, ya que hemos explicado que dichos niveles de Adenosina pueden variar dependiendo de la intensidad del ataque asmático, y en base a este estudio se puede postular que la acción de la Teofilina es aumentar la sensibilidad de los receptores de Adenosina, asociados al aumento del transporte activo de calcio, y de esta manera a bajas concentraciones de Adenosina este sistema es más eficiente. Es factible que en los pacientes asmáticos, exista una alteración de la sensibilidad de los receptores de Adenosina, asociados al transporte de calcio y que la Teofilina lo que haga es modular la sensibilidad de ellos a su mediador natural que es la Adenosina, ya que sabemos que la Teofilina es una sustancia exógena y hemos encontrado que por si sola no tiene efecto sobre el Sistema de Transporte de Calcio (figura 6), sino que requiere de la presencia de este nucleósido. De manera adicional lo anteriormente discutido tiene una implicación terapéutica, que permite racionalizar el tratamiento de los pacientes asmáticos con la Teofilina, determinándose previamente niveles de Adenosina^{3,6}, para ajustar las dosis de Teofilina. En presencia de concentraciones aumentadas de Adenosina probablemente no se observará la mejor acción terapéutica de la Teofilina, de allí la poca efectividad de esta droga como única elección en el tratamiento, de una crisis asmática y aún su ineficiencia en algunos casos de status asmático.

Nuestros datos demuestran que la Teofilina requiere de la Adenosina para su efecto. Es bien conocido que la Teofilina tiene efectos sobre el músculo diafragmático^{3,7}, lo que puede sugerir que este efecto a nivel del diafragma puede ser sinérgico con el efecto broncorelajante para mejorar la condición respiratoria alterada de un paciente asmático. También se conoce que la Teofilina puede tener efecto sobre los mastocitos y otras células inflamatorias^{3,8}, lo cual permitiría modular las alteraciones fisiopatológicas que

existen en el sistema inmunológico de los pacientes asmáticos. Todos estos efectos pueden explicar la acción terapéutica de la Teofilina.

Por último se estudió la acción de la Nefedipina sobre el transporte de $\text{Ca}^{4,5}$ en la fracción P1 de humanos, observándose que la Nifedipina a concentraciones de 200 μ M, fue capaz de estimular en forma significativa el transporte de $\text{Ca}^{4,5}$ (figura 8). Este efecto puede ser explicado debido a que de alguna manera esta droga aumentó la actividad de la $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATP asa o ejerció su acción sobre el receptor P de Adenosina, el cual está postulado que está en la cara interna de la membrana plasmática^{3,9}. Esto demuestra que la Nifedipina tiene acción sobre el transporte de calcio en el músculo liso de las vías aéreas de humano, pudiendo tener acción broncorelajadora y es factible que se diseñen nuevas drogas pertenecientes a la familia de los antagonistas de calcio que tengan mayor selectividad por el músculo liso de las vías aéreas.

En resumen, este Trabajo aporta evidencias que la Adenosina puede ser una sustancia broncorelajadora por aumento de velocidad de remoción de Calcio del Citoplasma al Exterior celular. También demuestra que la Teofilina puede ejercer su acción a través de receptores de Adenosina y que debe existir una interrelación estrecha entre receptores de Adenosina, asociados al transporte de calcio y la Teofilina. Estos resultados permitiran continuar evaluando el papel de la Adenosina y sus análogos en el asma a nivel del músculo liso de las vías aéreas. Es importante resaltar que estos experimentos deben realizarse en pacientes asmáticos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- American Thoracic Society. (1962). Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 85: 762-768.
- 2.- Harrison, T. R. (1987). Asthma. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Book Company. N. Y. U.S.A. pp: 1060-1065.
- 3.- Hossain, S. (1973). Quantitative Measurement of bronchial muscle in men with asthma. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 107: 99-109.
- 4.- Scadding, J.C. (1977). Capítulo 1. En: *Asthma*. Ed. Clark, J and Godfrey, S. W.B. Saunders Comp. Philadelphia. U. S.A. pp: 1-10.
- 5.- DeGara, P. F. (1971). New Concepts in allergy and Clinical Immunology. *Excerpta Medica*. Ed. Serafini, V. Frankland A. W., Masala, C. and Jamar, J. M. Amsterdam. pp: 147-157.
- 6.- Burnstock, G. (1986). The Non adrenergic, non cholinergic Nervous System. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 280: Supl. 1-15.

- 7.- Barnes, P. J (1986). Non adrenergic, non cholinergic neural control of human airways. Arch. Int. Pharmacodyn. 280: Supl. 208-228.
- 8.- Holgate, S. T., Cushley, J. S. (1986). The action of purines on Human airways. Arch. Int. Pharmacodyn. 280: Supl. 208-228.
- 9.- Christie, J and Satchell, D.G. (1980). Purine receptors in the Trachea. Is there a receptor for ATP?. Br. J. Pharmac. 70: 512-514.
- 10.- Satchell, D. and Smith, R. (1984). Adenosine cause contraction in spiral strips and relaxation in transverse strips of guinea pig trachea. Studies of mechanism of action. Br. J. Pharmac. 101: 243-247.
- 11.- Darmani, N. and Broadley, K. (1986). Actions and interactions adenosine tehofiline and enprophylline on the guinea pig spirally cut trachea. Eur. J. Pharmacol. 125: 353-362.
- 12.- Coleman, R. A. (1980). Purine antagonists in the identification of adenosine - receptors in guinea-pig trachea and the role of purines in non-adrenergic inhibitory neurotransmission. Br. J. Pharmac. 69: 359-366.
- 13.- Coleman, R.A. (1976). Effects of some purine derivatives on the guinea pig trachea and their interaction with drugs that block adenosine uptake. Br. J. Pharmacol. 57: 51-57.
- 14.- Fredholm, B.B. (1981). Release of adenosine from rat lung by antigen and compond 48-80. Acta Physiol. Scand. 11: 507-508.
- 15.- Marquardt, D.L., Parker, C. W. (1978). Potentiation of mast cell mediator release by adenosine. J. Immunol. 120: 871-878.
- 16.- Cushley, M. J. Tattersfield, A.E. (1983). Inhaled adenosine and guanosine in airways resistance in normal and asthmatics subjects. Brit. J. Clin. Pharmacol. 15: 161-165.
- 17.- Mann, J.S. Renwick, A.G. (1983). Antigen bronchial provocations causes an increase in adenosine levels in asthma. Clin Sci. 65: 22.
- 18.- Middleton, E. (1984). Airway Smoth muscle, asthma, and calcium ions. J. Allergy Clin. Immunol. 73: 643-650.
- 19.- Drazen, J. M, Christopher H. (1983). Effect of Nifedipine on coniction of human tracheal strips "in vitro". Br. J. Pharmac. 78: 687-691.
- 20.- Arnold, K. Hager, W. D. (1985). Cellular actions and pharmacology of the calcium channel blocking drug. Am. J. Med. 79: (suppl 4A) 2-10.
- 21.- Snyder, S., Reynolds I. (1985). Calcium antagonist drugs. Receptor Interactions that clarify therapeutic effects. N. Engl. J. Med. 313: 995-1002.
- 22.- Middleton, E. (1985). Calcium antagonists and asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 76: 341-345.
- 23.- Molho, M. Grzman C. (1987). Nifedipine in Asthma. Dose related effect on resting bronchial tone. Chest. 91: 667-670.
- 24.- Chisch, M. Featherstone, R. (1986). Relationships between a denosine, cyclic nucleotides, and xanthines in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 78: 670-675.
- 25.- Gasko, O. D. Knowles, A.F. Shertzer, H. G. Suolinna, E.M. Racker, E. (1976). The use of Ion - Exchange resins for studying ion transport in Biological System. Anal. Biochem. 72: 57-65.
- 26.- Alfonzo, M. Becenberg, I. L. Gonzáles, R. Ayuso, P. E. (1978). Isolation and characterization of plasma membranes from sinusoidal front of rat hepatocytes. Acta. Cient. Vzlna. 29: 105-112.
- 27.- Lowry, O. H. Rosebrough, N. J. Farr, L. Randall, R. J. (1951). Protein measurment with the folin phenol reagen. J. Biol. Chem. 193: 265-275.
- 28.- Bensadoun, A and Weinstein, D. (1976). Assay of proteins in the presence of interfering materiales. Anal. Bio. chem. 70: 241-250.
- 29.- Snapper, J. (1986). Large Animal Models of asthma. Ann. Rev. Resp. Dis. 133: 351-352.
- 30.- Fredholm, B. (1982). Adenosine receptores. Medical Biology 60: 289-293.
- 31.- Kurtz, A. (1987). Adenosine stimulator Guanylate cyclase activity in vascular smooth muscle cells. J. Biol. Chem. 262: 6296-6300.
- 32.- Furukawa, K. L. Nakamura, H. (1987). Cyclic GMP regulation of the plasma membrana ($Ca^{++} - Mg^{++}$) ATP asa in vascular smooth muscle. J. Biochem. 101: 287-290.
- 33.- Supinski, G. Deal, Ch. (1986). Comparative effects of Theophylline and adenosine on respiratory skeletal and smooth muscle. Am. Rev. Resp. Dis. 133: 809-813.
- 34.- Mills, G. Schmalstieg, F. (1976). Purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 73: 2867-2871.
- 35.- Church, M. Holgate, S. (1986). Adenosine and Asthma. Trends Pharmacol Sci. 7: 49-50.
- 36.- Garciner, D. (1979). A rapid and sensitive fluorimetric assay for adenosine, inosine and hypoxanthine. Anal. Biochem. 95: 377-382.
- 37.- Aubier, M. Murciano, D. (1983). Increased ventilation caused by improved diaphragmatic efficiency during aminophylline infusión. Am. Rev. Resp. Dis. 127: 148-154.
- 38.- Lohse, M. Maurer, K. Gensheimer, H. Schwabe, U. (1987). Dual actions of adenosine on rat peritoneal mast. cells. Schnie-debergs. Arch. Pharmacol. 335: 550-560.
- 39.- Ribeiro, J. A. Sebastiao, A.M. (1986). Adenosine receptors and calcium basis for proposing s third (A3) adenosine receptor. Progress in Neurobiology. 26: 179-209.

ANTICOAGULANTE LÚPICO Y ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO*

Dr. Antonio Ríos Fabra**

RESUMEN

Se estudiaron 52 pacientes con LES con el propósito de valorar la frecuencia del Anticoagulante Lúpico (AL) y los Anticuerpos Anticardiolipina (AAC), tomando en cuenta tratamiento, parámetros clínicos y de laboratorio. Se determinó el Anticuerpo Antifosfolípidos (AAF) mediante 5 técnicas, a decir, VDRL, PT diluido 1/3000 (PTD), Tiempo de Veneno de Víbora de Russell o Stypven Cefalina (STC), PTT Kaolin (PTTK) y AAC por ELISA, encontrándose éste último método el más sensible (48.07%) pero poco específico en la correlación con los hallazgos clínicos y de laboratorio. De todos los pacientes de la serie, en sólo 5 (9.61%) se evidenciaron fenómenos trombóticos, con una sensibilidad igual para los 5 métodos. Los resultados obtenidos por los diferentes métodos sugieren heterogeneidad cualitativa o cuantitativa de los mismos.

Ni el tratamiento ni la actividad de la enfermedad se correlacionaron con la presencia de AAF.

ABSTRACT

Fifty-two patients with SLE were studied to identify the frequency of LA and ACA, taken into account treatment, clinical and laboratory parameters. AFA was determined by 5 different techniques, i.e., VDRL, PTTK, RVVT, PT and ACA, being the latter the most sensitive (48.07%) but less specific in relation to clinical and laboratory findings.

* Este trabajo recibió mención honorífica en las Jornadas de Egresandos de la SVMI —1987— Tutor: Dr. Argimiro Torres.

** Médico Residente. Tercer Año Postgrado de Medicina Interna (Hospital Vargas). Escuela J. M. Vargas. Facultad de Medicina UCV.

Of all the patients, only 5 had thrombotic phenomena with equal sensitivity among all determination. All methods were suggestive of being qualitative and quantitative heterogenic.

Neither the treatment nor the disease activity showed correlation with the presence of AFA.

INTRODUCCION

Hoy en día, a pesar del gran avance de la ciencia médica en la comprensión de los mecanismos de la hemostasia, siguen siendo válidos los postulados planteados por Rudolph Virchow a mediados del Siglo XIX denominados la Triada de Virchow. En ésta, la trombosis se produce como consecuencia de una anomalía a nivel de los vasos sanguíneos, en el flujo de sangre o en los constituyentes de la misma. Este sencillo pero amplio concepto se mantiene vigente como base para el entendimiento del estado protrombótico, teniendo éste que ser diferenciado de la condición de hipercoagulabilidad que incluye solamente uno de los elementos de la Triada de Virchow (1), a decir, una alteración en la coagulación.

Los mecanismos hemostáticos en un individuo normal se mantienen dentro de un balance fisiológico dinámico dado por las fuerzas procoagulantes y las anticoagulantes. Las primeras están regidas por los factores de la coagulación, la activación de sus productos y de las plaquetas, y las segundas incluyen el sistema fibrinolítico activado y un conjunto de antagonistas normales circulante, que actúan bloqueando algunos de los factores activados de la coagulación. Un predominio en las fuerzas procoagulantes inducirá fenómenos de coagulación y/o trombosis; en contraposición, la prepon-

derancia en las fuerzas antagónicas creará tendencias hemorrágicas.

Dentro de los factores anticoagulantes se incluye una serie de sustancias de naturaleza proteica que inhiben a algunos de los factores de la coagulación, ya sea de una manera directa o indirecta, y se les denomina "inhibidores adquiridos de la coagulación" o "anticoagulantes circulantes" (2,3).

En 1952, Conley y Hartmann describieron dos pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), coagulopatías y desórdenes hemorrágicos que presentaban VDRL con falsos positivos. Concluyeron que la coagulopatía era debida a la presencia de un anticoagulante en el suero circulante, que ellos denominaron Anticoagulante Lúpico, y que éste a su vez era responsable de la falsa positividad del VDRL (4), debido a su composición antigénica con cardiolipina, lecitina y colesterol (5).

En 1963, Bowie y colaboradores describieron 4 pacientes con LES, anticoagulante lúpico y fenómenos trombóticos, lo que trajo como consecuencia la reevaluación de éste fenómeno a través de estudios sucesivos y se llegó al convencimiento de que éstos pacientes sangraban en presencia de anticoagulante lúpico sólo cuando éste se asociaba a defectos hemostáticos como trombocitopenia severa, coagulación intravascular diseminada, hipoprotrombinemia o la presencia de otros inhibidores de la coagulación (a factor VIII o IX) (6,7).

En 1957, Laurell y Nilsson demostraron que la cardiolipina (difosfatidil- glicerol), presente en el test antigénico para la sífilis, podía detectar la actividad del anticoagulante lúpico, siendo ésta la primera evidencia directa de reacción cruzada entre las dos.

Tanto el anticoagulante lúpico (AL) como los anticuerpos anticardiolipina (AAC) son inmunoglobulinas IgG, IgM o mixtas, con actividad antifosfolipídica (5,6), implicándose las de la clase IgG más fuertemente con los síndromes clínicos trombóticos.

Recientes evidencias sugieren que el AL y los AAC tienen una especificidad antifosfolipídica semejante o igual. En el 50-70% de los casos donde hay AAC, se ha determinado también AL (9,10). Hay una fuerte correlación entre la presencia de AL y títulos elevados de AAC y la presencia de uno o ambos está asociado a una alta incidencia de trombosis y ésta asociación sugiere que los pacientes con AL producen un grupo de anticuerpos antifosfolipídicos. Es posible que algunos de éstos, sin actividad anticoagulante, puedan reaccionar con fosfolípidos de las plaquetas o membranas de célu-

las endoteliales, alterando o dañando así la función de éstas, y predisponer al paciente a trombosis (11). De aquí la importancia de determinar a los pacientes con éstos anticuerpos dada su implicación clínica.

El mecanismo de acción del AL sobre la cascada de la coagulación interfiere tanto en la vía intrínseca como en la extrínseca. Interfiere con la unión del fosfolípido para formar activados de protrombina, sin inhibir la formación de protrombina pero sin acción una vez formados por los factores X, V y Calcio.

Aproximadamente el 2% de la población general, al realizárseles un examen completo de coagulación, muestran evidencia de la presencia de un AL. La prevalencia del AL en el LES se encontró hace más de una década entre 5-10%; trabajos más recientes reportan entre un 10-40%, lo que refleja un aumento de la sensibilidad de los métodos actuales para su determinación y otros reportan hasta un 50% (7), cuando se asocian otras colagenopatías. La prevalencia de AAC en el LES y otras colagenopatías no ha sido aún bien determinada (15).

Se han diseñado métodos específicos y sensibles para la medición de AL, entre ellos: Neutralización Plaquetaria (6); el RVTT (Tiempo del Veno de Víbora de Russell o Stypven Cefalina (16); Tiempo de Kaolína coagulación y el PTT activado con fosfolípidos diluidos (7) y Tiempo de Protrombina 1/3000. Todos éstos métodos presentan diferentes resultados en la determinación del AL. Esta diferencia pudiera reflejar fluctuaciones en el nivel del AL con la actividad de la enfermedad o el tratamiento o, más aún, se debe a la diferente sensibilidad de las técnicas usadas y la falta de una adecuada estandarización. De allí que hallan surgido, a nivel internacional, los siguientes criterios para la determinación del AL:

- 1) Un PTT prolongado igual o mayor de 5 segundos del límite superior normal para el laboratorio.
- 2) Falla en la corrección del PTT cuando se agrega a dilución 1:1 con plasma control o normal.
- 3) Más de uno de los siguientes factores de la coagulación, VII, IX, XI y XII que, en la determinación del PTT, muestre una actividad reducida. Esto es en ausencia de una deficiencia específica de otros factores de la coagulación.
- 4) Incremento de la actividad de los factores de la coagulación cuando se diluye el plasma del paciente con plasma normal.

5) Ausencia de otras causas de coagulopatías.

La determinación de los niveles de AAC ha sido reportada como más sensible que la del AL (9), siendo menos susceptible a cambios con la terapéutica e independiente de la actividad clínica de la enfermedad y de los títulos de anticuerpos Anti-DNA (16).

La determinación de AAC puede hacerse por el método de ELISA o por Radioinmunoensayo sólido (7). Mientras más altos sean los títulos de AAC IgG, mayor será el hallazgo del AL, VDRL falso positivo y la tendencia a la trombosis (10).

Los mecanismos mediante los cuales el AL y el AAC causan hipercoagulabilidad no están claros, no obstante pueden ser posible varias de las siguientes explicaciones:

- a) Reducción de la actividad de los factores de la coagulación VIII, IX, X y XII (7).
- b) Inhibición de la Prekalicreína (7).
- c) La activación de las plaquetas. Se ha visto que un número importante de pacientes con AL y trombosis tienen algún grado de trombocitopenia. Además, los episodios trombóticos no son sólo a nivel venoso sino también arterial, y la adhesividad y activación plaquetaria tienen un papel importante en la enfermedad arterial (11).
- d) La fracción inmunoglobulínica del plasma que contiene AL impide la liberación de prostaciclina (un potente vasodilatador e inhibidor de la adhesividad y agregación plaquetaria) a nivel de los segmentos vasculares y de las células endoteliales cultivadas in vitro limitando así un importante mecanismo de defensa contra la trombosis (17).
- e) El AL puede prevenir la liberación de ácido araquidónico mediante una reacción cruzada con el fosfolípido presente en la membrana de la célula endotelial produciendo así una disminución de la elaboración de prostaciclina y promoviendo la agregación plaquetaria (8, 18).
- f) El AL puede inhibir la liberación del activador del plasminógeno. De ésta manera, se reduce la conversión del plasminógeno a plasmina que a su vez conlleva a una disminución en la degradación de fibrina (18).
- g) El Complejo Proteína C activada— Proteína S es vitamina K— dependiente y tiene la capacidad de liberar, a nivel de la pared endotelial, el activador del plasminógeno. Es un importante regulador antitrombótico y su activación es mediada por la trombomodulina, un fosfolípi-

do dependiente el cual es inhibido por el AL (19, 20).

Los mecanismos de trombosis en los pacientes con LES son múltiples y revisten una gran complejidad, recordando que además de lo anterior, la vasculitis por sí misma puede predisponer a la trombosis (21). Tanto el AL como posiblemente el AAC reaccionan con los antígenos relacionados con los fosfolípidos que comparten los factores de la coagulación, plaquetas, cardiolipina y otras membranas celulares, incluyendo células endoteliales. Esto refleja la heterogenicidad de éstas inmunoglobulinas (Ver Figura 2) (21).

El AL al igual que el AAC, lejos de ser detectables solamente en el LES, se presentan en una diversidad de cuadros clínicos que incluyen: Enfermedad mixta del tejido conectivo y otras enfermedades autoinmunes, neoplasias, asociado al uso de medicamentos (fenotíacidas, procainamida, hidralazina, etc. (22), infección por virus de inmunodeficiencia humana en relación o no a infecciones oportunistas (23, 24, 25), diversas enfermedades neurológicas (mielopatías, Guillán-Barré, corea, migraña, convulsiones, etc. (7), adultos y niños sanos, mujeres embarazadas y muy posiblemente en muchas otras afecciones no aún determinadas y que demostrar su importancia en la etiología de éstas entidades sería, en éstos momentos, meramente especulativa.

Donde realmente hay una relación evidente es en la presencia de fenómenos trombóticos, arteriales y venosos en múltiples sitios: renales, vena cava (26), suprahepáticos (25), oculares (7), cerebrales (28, 29, 30), pulmonares (31), placentarios (32), etc.

En mujeres embarazadas, con o sin LES, la presencia del AL o AAC se ha reportado asociado a una alta incidencia de abortos espontáneos en el primer trimestre y muerte fetal en el 2º y 3º trimestre. Si bien el mecanismo de la pérdida fetal, en éstos pacientes, no está claro, los hallazgos anatómopatológicos comunes muestran trombosis decidual y vascular placentaria e infartos placentarios, el AL actúa como inhibidor de la liberación de Prostaglandinas PG12 del segmento vascular, la cual es una potente inhibidora de la agregación plaquetaria. La interferencia en la formación de prostaciclina está íntimamente ligada con patología obstétrica (11, 17), inclusive Lockshin y colaboradores (32) utilizan la medición de AAC como predictor de sufrimiento o muerte fetal en pacientes lúpicas embarazadas.

En el riñón en particular se ha descrito una incidencia mayor de trombosis arterial, venosa y glomerular capilar en presencia del AL y LES (26, 31, 33), no relacionada con la clásica enfermedad por inmunocomplejos producida en el riñón por el LES. Pensando que pudiera incidir como agravante la presencia del AL en la glomerulopatía lúpica, realizamos un estudio retrospectivo (34), encontrando que en la evaluación inicial no evolutiva de 32 pacientes con LES no se encontró una correlación estrictamente directa entre alteraciones de la coagulación sanguínea, síndrome clínico nefrológico específico y lesiones severas de glomerulonefritis por LES. Se concluyó la necesidad de estudios prospectivos con un mayor número de pacientes, la utilización de procedimientos más directos en la determinación del AL y búsqueda del AAC, no utilizada entonces, y seguimiento a mediano y largo plazo de los pacientes para una evaluación más estricta de los planteamientos hipotéticos hechos en ese trabajo.

OBJETIVOS

El presente estudio tiene como finalidad valorar, en una población de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, la frecuencia con que se presenta el Anticoagulante Lúpico circulante, obtenido por diversas técnicas: PTTK, TP 1/3000 y el tiempo de Veneno de Víbora de Russel (Stypven - Cefalina), y el Anticuerpo Anticardiolipina, por el método de ELISA, haciendo un análisis comparativo de la sensibilidad y especificidad de cada método y su correlación con los hallazgos clínicos encontrados en estos pacientes, principalmente a nivel de fenómenos trombóticos.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 52 pacientes, entre Marzo y Septiembre de 1987, que asistieron a la Consulta de Medicina Interna o se encontraban hospitalizados en alguna de las salas de Medicina del Hospital Vargas de Caracas. Todos los pacientes que ingresaron en el estudio cumplieron con 4 ó más de los criterios, para Lupus Eritematoso Sistémico, de la Asociación Americana de Reumatismo (35).

La siguiente información fue recopilada en todos los pacientes:

- Edad
- Sexo
- Tratamiento: ninguno, esteroides y/o ciclofosfamida.
- Lesiones en piel: eritema malar, lupus discoide y/o fotosensibilidad.

- Úlceras orales
- Artritis
- Serositis: pleuritis y/o pericarditis
- Renales: proteinuria (más de 0.5 grs/día) o Bx renal con cambios compatibles con nefritis lúpica (según la clasificación de la OMS) (36).
- Alteraciones Neurológicas.
- Trombosis: arterial, venosa o mixta.
- Alteraciones hematológicas: Coombs directo positivo/anemia hemolítica; trombocitopenia (menos de 150.000 x mm) y/o leucopenia (menos de 4000 x mm).
- Alteraciones inmunológicas: Células LE presentes; CH50, C3 y C4 bajos.
- Anticuerpos Antinucleares
- VDRL
- PTTK, TP 1/3000 y Stypven- Cefalina
- Anticuerpos Anticardiolipina.

El VDRL se determinó con el método de floculación.

El Tiempo Parcial de Tromboplastina con Kaolin se realizó según método clásico (13) (utilizando cefalina de cerebro humano elaborada en el Laboratorio del Banco Municipal de Sangre según técnica de Bell-Alton). Se consideró un tiempo prolongado aquel igual o mayor de 5 seg. con respecto al control y que no corregía al agregar plasma control (normal) a una dilución 1:1.

Para la determinación del Tiempo del Veneno de Víbora de Russel (Stypven- Cefalina) se preparó el reactivo de la siguiente manera: se mezcló una parte de cefalina de cerebro humano con una parte de Veneno de Russell (1.33 mgr/L) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO.). Se agregó 0.1 ml. de ésta mezcla a 0.1 ml de muestra (control o paciente). Se incubó por un período de 30 segundos, se agregó CaCl_2 0.025 M y se registró el tiempo. Consideramos como resultado anormal una diferencia de 3 ó más segundos con respecto al control.

Para la determinación del Tiempo de Protrombina 1/300 se utilizó la solución de trabajo de Tromboplastina Humana, modificada de TTI (16), en solución de fenol 0.05% diluida al 1:3000. La prueba se realizó como un Tiempo de Protrombina o Tiempo de Quick. Se mezcló 0.1 ml de la muestra (control o paciente) con 0.1 ml de Tromboplastina diluida 1:3000; se incubó un minuto agregándose posteriormente 0.1 ml de CaCl_2 0.025 M, registrándose el tiempo. Consideramos valores anormales a diferencias de 10 ó más segundos con respecto al valor control.

Para la medición de Anticuerpos Anticardiolipina se utilizó la técnica de Lockshin y col (32), con algunas modificaciones:

- 1) Colocamos 47 ugr (150 ul) de Cardiolipina (Sigma Chemical Co.) en solución tampón de fosfato salino (PBS) 0.01 M a pH 7.4. Se dejó por 24 hrs. a 4°C con la finalidad de que la Cardiolipina se adhiriera al plástico (Polivinil-cloruro) de la placa Microtest II Tissue culture (Falcon).
- 2) Después de descartar la solución de Cardiolipina sobrante, se añadió 200 ul de una solución de albúmina bovina (2.5 gramos) en PBS 0.01 M a pH 7.4 y 0.3 gramos de gelatina por decilitro (dl) con el objeto de bloquear uniones no específicas de inmunoglobulinas a la superficie de cada pozo de la placa; se incubó por 2 horas a temperatura ambiente en cámara húmeda.
- 3) Se lavó 5 veces con PBS 0.01 M pH 7.4 con un gramo de albúmina bovina dl.
- 4) Se coloca por duplicado 150 ul de muestra (control o pariente) diluida 1:80 en PBS 0.01 M pH 7.4 con 1 gramo de albúmina bovina por dl en los pozos de la placa; se incuba 2 horas y se lava 5 veces en PBS 0.01 M pH con 1 gramo/dl de albúmina bovina, con el fin de que el Anticuerpo anticardiolipina (si está presente) se una con la Cardiolipina.
- 5) Colocamos 150 ul de inmunoglobulina IgG de cabra antiinmunoglobulina humana polivalente (anti IgG, IgG e IgA) conjugada con fosfatasa alcalina (Sigma Chemical Company) diluido 1:1000 en PBS 0.01 M pH 7.4 con 1 gr de albúmina bovina por dl, para que si en la reacción anterior se unió al Anticuerpo Anticardiolipina con la Cardiolipina, el conjugado se una al AAC, dejándose en incubación por 24 horas a 4 grados centígrados y se lava 5 veces con PBS 0.01 M pH 7.4 con 1 gramo de albúmina bovina por dl.
- 6) Se agrega 150 ul de paranitrofenilfosfato 1mg/ml en solución tampón de dietanolamina pH 9.8 (Sigma Chemical Company) se incuba por 15 minutos y se detiene la reacción con 50 ul de NaOH 1 N.

El color desarrollado se lee en el espectrofotómetro con filtro de 405 nm en el lector de microelisa (Dynatech Laboratories INC).

Se consideró como positivo para Anticuerpo Anticardiolipina, aquellas muestras que tuvieron una lectura mayor del promedio +2DS de

los controles negativos, con un valor medio del grupo de pacientes significativamente mayor al medido en los controles, con una prueba t: 3.29 y una $p < 0.01$.

RESULTADOS

- Se estudiaron 52 pacientes con diagnóstico de LES de los cuales 48 fueron mujeres (92.31%) y 4 hombres (7.69%).
- Rango de edad: entre 15-56 años, con una edad promedio de 29 años.
- En tratamiento (Prednisona o Prednisona + Ciclofosfamida): 41 pacientes (78.8%); Sin tratamiento: 11 pacientes (21.2%).
- Lesiones en piel: 27 pacientes (51.92%).
- Úlceras orales: 11 pacientes (21.15%).
- Serositis: 19 pacientes (36.40%).
- Artritis: 29 pacientes (55.77%).
- Manifestaciones Neurológicas: 10 pacientes (19.23%), distribuidos de la siguiente manera: Psicosis y/o Encefalitis: 5 pacientes. Convulsiones: 2 pacientes; Corea: 1 paciente; Pseudotumor cerebral: 1 paciente; Encefalomieleradiculopatía: 1 paciente.
- Alteraciones Renales: 30 pacientes (57.69%), de los cuales 11 (21.15%) no se les practicó biopsia renal y en 19 (36.53%) si se les realizó. Los resultados de éstas biopsias se distribuyeron según la clasificación de la OMS para Nefritis Lúpica (36), en: Grado 11a, 5 pacientes (9.61%); Grado 11b, 3 pacientes (5.76%); Grado III, 6 pacientes (11.5%); Grado IV, 2 pacientes (3.84%); Grado V, 3 pacientes (5.76%) (Tabla 2).
- Manifestaciones tromboticas: 5 pacientes (9.61%), de los cuales: 1 con trombosis venosa profunda de miembros inferiores; 1 con trombosis de seno longitudinal cerebral; 1 con tromboembolismo pulmonar; 1 con trombosis venosa profunda de miembro inferior más tromboembolismo pulmonar y uno con trombosis arterial subclavia y vertebrobasilar.
- Trastornos hematológicos: 22 pacientes (42.31%), de los cuales 15 (28.84%) con anemia hemolítica autoinmune, 6 (11.52%) con leucopenia y 5 (9.61%) con trombocitopenia (Tabla 3).
- Anticuerpos Antinucleares: positivos en 52 pacientes (100%).

- Alteraciones inmunológicas (Hipocomplementemia y/o Células LE positivas): 48 pacientes (92.3°/°).
- VDRL - falsos positivos: 6 pacientes (11.54°/°)
- Tiempo Parcial de Tromboplastina Kaolin prolongado: 12 pacientes (23.07°/°).
- Tiempo de Protrombina diluido 1/3000 prolongado: 12 pacientes (23.07°/°).
- Tiempo de Veneno de Víbora de Russell (Stypven-Cefalina) prolongado: 9 pacientes (17.3°/°)
- Anticuerpos Anticardiolipina positivos: 25 pacientes (48.07°/°).

Analizando las últimas 5 variables, tenemos que de los 52 pacientes lúpicos estudiados, 32 (61.53°/°) poseían alteración de por lo menos una de éstas variables (Ver Gráfico). Para comparar éstas variables con las manifestaciones clínicas y otros hallazgos de laboratorio (Ver Anexo 1).

Se realizó un estudio de la sensibilidad y especificidad de Anticuerpos Anticardiolipina (AA), Tiempo del Veneno de Víbora de Russell (STCD), Tiempo de Protrombina diluida (TPD), Tiempo parcial de Tromboplastina Kaolin (PTTKD) y VDRL (Ver Tabla) en donde se evidencia claramente que el AAC es el método más sensible y menos específico de los 5 utilizados.

De los 5 pacientes que presentaron trombosis, sólo en 3 de ellos se encontraron alteraciones en una o más de las variables estudiadas, con una frecuencia igual entre ellas (igual sensibilidad).

DISCUSION

En el presente estudio, hemos hecho un análisis de Anticuerpo Antifosfolípidos, detectado mediante 5 técnicas diferentes: VDRL, PTTK, TP, STC y AAC, lo cual nos permite utilizar diversos tipos de fosfolípidos (Fosfatidil-serina, fosfatidil-etanolamina, fosfatidil-inositol cardiolipina, etc.). Se demostró así la presencia del Anticuerpo en base a las modificaciones en las pruebas utilizadas.

Al revisar la literatura, uno puede apreciar la gran variabilidad en la frecuencia en la determinación del Anticoagulante Lúpico y Anticuerpo Antifosfolípidos (Ver Anexo 2). Reportes iniciales hablaban de una positividad entre el 6-8°/°, y estudios más recientes muestran una incidencia de hasta el 65°/° (16). Estos hallazgos se relacionan con 2 hechos básicos: uno es la escogencia del método a utilizar y, el otro, la ausencia de una adecuada definición y estandarización del rango normal.

Los trabajos iniciales utilizaban para la determinación del AL: tiempo de coagulación, tiempo de protrombina y PTT activado; los más recientes, emplean el PTTK y AAC. Aún así, se han realizado estudios utilizando las mismas pruebas, obteniéndose resultados ampliamente diferentes.

Revisando las publicaciones que sobre éste tema se han realizado hasta la fecha, no encontramos ningún trabajo que utilice simultáneamente los 5 métodos empleados por nosotros en la determinación del Anticuerpo Antifosfolípido.

Tomando en cuenta que en nuestra investigación el 48.07°/° de los pacientes, independientemente del tratamiento o de la actividad de la enfermedad, tuvieron AAC, hace de éste un método altamente sensible (Como ha sido corroborado por otros autores) pero poco específico al correlacionarlo con los hallazgos clínicos y de laboratorio de la serie estudiada.

En los casos en que se presentó trombosis (9.61°/°), la sensibilidad de los 5 métodos fue la misma. Sin embargo, se hace difícil hacer conclusiones definitivas en vista de ésta era una muestra pequeña y no se valoró la frecuencia del AL y AAC de una manera secuencial.

Un 61.53°/° de los pacientes tuvieron una o más de las pruebas para la detección de Anticuerpo Antifosfolípidos (AAF) alteradas y, aunque el AAC fue con mucho el más sensible de los métodos, encontramos casos con AAC negativos pero con positividad de alguna de las otras técnicas, lo que nos indicaría la heterogeneidad de los Anticuerpos. A favor de lo dicho anteriormente se han planteado dos hipótesis: la primera plantea que el AAF es un anticuerpo con afinidad cruzada; la segunda, plantea la existencia de más de un AAF.

El hecho de que la determinación del AL pudiera modificarse con el tratamiento esteroideo, quimioterapéutico o por plasmáfesis es controversial (31). La determinación del AAC es un método importante para evaluar pacientes con trombosis ya que éste no se modifica con el tratamiento. Se han determinado, sin embargo, disminución en sus niveles y/o negativización de los mismos en forma espontánea sin relación con la actividad de la enfermedad, lo que hace aún más compleja su interpretación.

La positividad de ésta serie de AAF constituye un factor predisponente a la trombosis, aunque en la mayoría de los casos no sea suficiente, a menos que en un momento dado concurren otras alteraciones (éstasis sanguíneo, lesión del endotelio vascular, deficiencia de antitrombina III, etc.) que

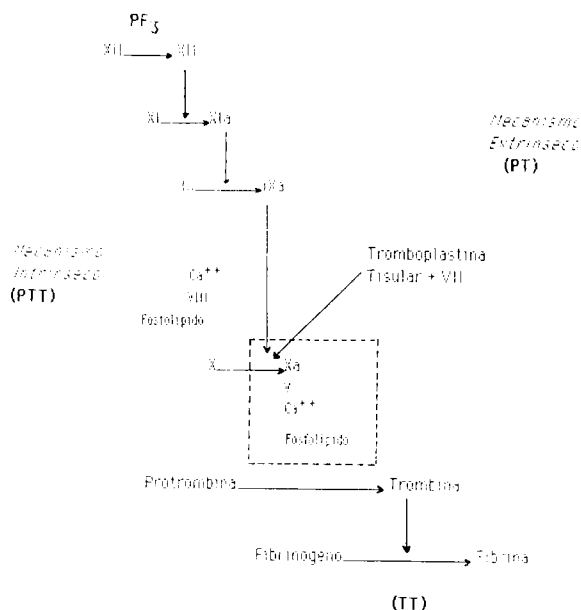
rompan el equilibrio hemostático, predominando la tendencia procoagulante.

Sería interesante la realización de estudios prospectivos en éstos pacientes y elaborar un índice predictivo de trombosis que derive en beneficios terapéuticos de anticoagulación, inclusive profiláctica, mejorando la sobrevivencia de éstos pacientes.

Finalmente, nos parece que los términos Anticoagulante Lúpico, ampliamente usado, así como el de Inhibidor Lúpico, Inhibidor Circulante o Inhibidor Bloqueante, no son los adecuados. Estamos de acuerdo con Hughes y Levine en utilizar el término "Síndrome del Anticuerpo Antifosfolípido" (37).

CONCLUSIONES

- La determinación de Anticuerpos Anticardiolipina fue el método más sensible para la detección de Anticuerpos Antifosfolípidos.
- La diferencia en la positividad de las pruebas realizadas sugiere la heterogenicidad cualitativa o cuantitativa del Anticuerpo Antifosfolípidos.
- La alta sensibilidad de la determinación de Anticuerpos Anticardiolipina le resta especificidad en la correlación con los hallazgos clínicos y de laboratorio.
- Ni el tratamiento ni la actividad de la enfermedad se correlacionó con la presencia de Anticuerpo Antifosfolípidos.



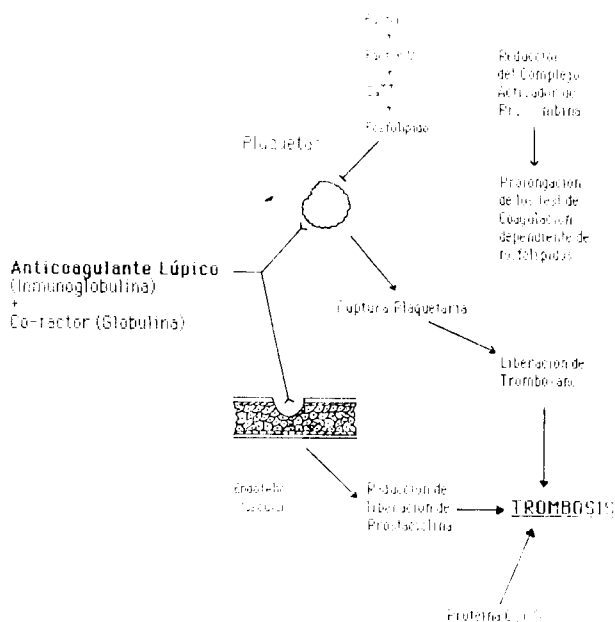
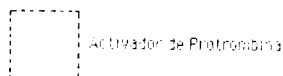
Cascada de la Coagulación

PF₃: Factor Plaquetario 3

PT: Tiempo de Protrombina

PTT: Tiempo Parcial de Tromboplastina

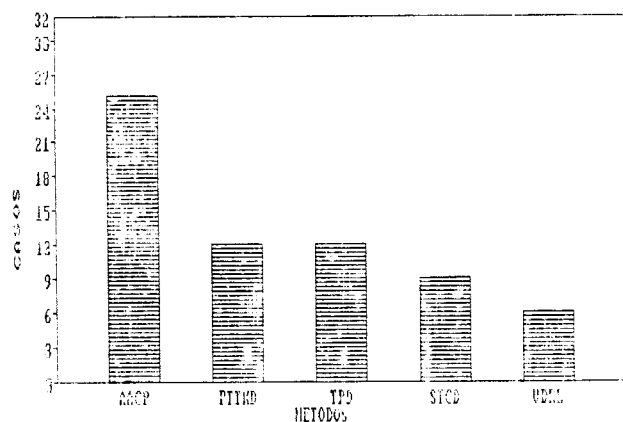
TT: Tiempo de Trombina



Mecanismos de Acción propuestos para el Anticoagulante Lúpico

TABLA
PRUEBAS DE LABORATORIO

VARIABLE	AACPD	STCD	TPD	PTTKO	VDRL
Lesiones de piel					
Sensibilidad	44.4	11.1	0.0	11.1	11.1
Especificidad	48.0	76.0	52.0	64.0	88.0
Úlceras orales					
Sensibilidad	72.7	27.3	45.4	45.4	9.1
Especificidad	58.5	85.4	82.9	82.9	87.8
Serositis					
Sensibilidad	73.7	26.3	36.8	26.3	10.5
Especificidad	66.7	87.9	84.8	78.8	87.9
Artritis					
Sensibilidad	44.8	10.3	27.6	24.1	13.8
Especificidad	47.8	73.9	82.6	78.3	91.3
Trastornos Neurológicos					
Sensibilidad	40.0	10.0	10.0	20.0	20.0
Especificidad	50.0	80.9	73.8	76.2	90.5
Trombosis					
Sensibilidad	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
Especificidad	51.1	85.1	78.4	78.7	91.5
Trastornos Hematológicos					
Sensibilidad	54.5	22.7	22.7	18.2	13.6
Especificidad	56.7	86.7	76.7	73.3	90.0
Trastornos Inmunológicos					
Sensibilidad	47.9	16.7	20.8	25.0	8.3
Especificidad	50.0	75.0	50.0	100.0	50.0



AACPD: Anticuerpos Anticardiolipina
PTTKO: Tiempo Parcial de Tromboplastina con Hacer
TPD: Tiempo de Protrusión DCCO
STCD: Tiempo de Coagulo de la Victoria de Russell-Denslow
VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

ANEXO 1

AACP	TRATAMIENTO		total	°/o si
SI	si	no		
NO	17	8	25	68
TOTAL	24	3	27	88
STCD	TRATAMIENTO			
SI	si	no	total	°/o si
NO	5	4	9	55.55
TOTAL	36	7	43	83.7
TPD	TRATAMIENTO			
SI	si	no	total	°/o si
NO	5	7	12	41.66
TOTAL	36	4	40	90
PTTKD	TRATAMIENTO			
SI	si	no	total	°/o si
NO	8	4	12	66.6
TOTAL	33	7	40	82.6
VDRL	TRATAMIENTO			
SI	si	no	total	°/o si
NO	5	1	6	83.3
TOTAL	36	10	46	78.2

AACP	LESIONES DE PIEL		total	°/o si
+	si	no		
-	12	13	25	48
total	15	12	27	55.5
STCD	LESIONES DE PIEL			
+	si	no	total	°/o si
-	3	6	9	33.3
total	24	19	43	55.8
TPD	LESIONES DE PIEL			
+	si	no	total	°/o si
-	0	12	12	0
total	27	13	40	66.5
PTTKD	LESIONES DE PIEL			
+	si	no	total	°/o si
-	3	9	12	25
total	24	16	40	60
VDRL	LESIONES DE PIEL			
+	si	no	total	°/o si
-	3	3	6	50
total	24	22	46	52.2

AACP	ULCERAS ORALES		total	°/o si	AACP	ARTRITIS		total	°/o si
	si	no				si	no		
	+	8	17			13	12		
	-	3	24			16	11		
	total	11	41	52		total	29	23	52
STCD	ULCERAS ORALES		total	°/o si	STCD	ARTRITIS		total	°/o si
	si	no				si	no		
	+	3	6			3	6		
	-	8	35			26	17		
	total	11	41	52		total	29	23	52
TPD	ULCERAS ORALES		total	°/o si	TPD	ARTRITIS		total	°/o si
	si	no				si	no		
	+	5	7			8	4		
	-	6	34			21	19		
	total	11	41	52		total	29	23	52
PTTKD	ULCERAS ORALES		total	°/o si	PTTKD	ARTRITIS		total	°/o si
	si	no				si	no		
	+	5	7			7	5		
	-	6	34			22	18		
	total	11	41	52		total	29	23	52
VDRL	ULCERAS ORALES		total	°/o si	VDRL	ARTRITIS		total	°/o si
	si	no				si	no		
	+	1	5			4	2		
	-	10	36			25	21		
	total	11	41	52		total	29	23	52

AACP	SEROSITIS		total	°/o si	AACP	TRASTORNOS NEUROLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	+	14	11			4	21		
	-	5	22			6	21		
	total	19	33	52		total	10	42	52
STCD	SEROSITIS		total	°/o si	STCD	TRASTORNOS NEUROLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	+	5	4			0	9		
	-	14	29			10	33		
	total	19	33	52		total	10	42	52
TPD	SEROSITIS		total	°/o si	TPD	TRASTORNOS NEUROLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	+	7	5			0	12		
	-	12	28			10	30		
	total	19	33	52		total	10	42	52
PTTKD	SEROSITIS		total	°/o si	PTTKD	TRASTORNOS NEUROLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	+	5	7			1	11		
	-	14	26			9	31		
	total	19	33	52		total	10	42	52
VDRL	SEROSITIS		total	°/o si	VDRL	TRASTORNOS NEUROLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	+	2	4			2	4		
	-	17	29			8	38		
	total	19	33	52		total	10	42	52

AACP	TROMBOSIS		total	°/o si	PTTKD	TRASTORNOS HEMATOLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	2	23				4	8		
	3	24				18	22		
+			25	8	+			12	33.3
-			27	11.1	-			40	45
total	5	47	52		total	22	30	52	
STCD	TROMBOSIS		total	°/o si	VDRL	TRASTORNOS HEMATOLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	2	7				3	3		
	3	40				19	27		
+			9	22.2	+			6	50
-			43	7	-			46	41.3
total	5	47	52		total	22	30	52	
TPD	TROMBOSIS		total	°/o si	AACP	TRASTORNOS INMUNOLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	2	10				23	2		
	3	37				25	2		
+			12	16.7	+			25	92
-			40	7.5	-			27	92.6
total	5	47	52		total	48	4	52	
PTTKD	TROMBOSIS		total	°/o si	STCD	TRASTORNOS INMUNOLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	2	10				8	1		
	3	37				40	3		
+			12	16.7	+			9	88.9
-			40	7.5	-			43	93
total	5	47	52		total	48	4	52	
VDRL	TROMBOSIS		total	°/o si	TPD	TRASTORNOS INMUNOLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	2	4				10	2		
	3	43				38	2		
+			6	33.3	+			12	83.3
-			46	6.5	-			40	95
total	5	47	52		total	48	4	52	
AACP	TRASTORNOS HEMATOLOG.		total	°/o si	PTTKD	TRASTORNOS INMUNOLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	12	13				12	0		
	10	17				36	4		
+			25	48	+			12	100
-			27	37	-			40	90
total	22	30	52		total	48	4	52	
STCD	TRASTORNOS HEMATOLOG.		total	°/o si	VDRL	TRASTORNOS INMUNOLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	5	4				4	2		
	17	26				44	2		
+			9	55.6	+			6	66.7
-			43	39.5	-			46	95.6
total	22	30	52		total	48	4	52	
TPD	TRASTORNOS HEMATOLOG.		total	°/o si		TRASTORNOS INMUNOLOG.		total	°/o si
	si	no				si	no		
	5	7				4	2		
	17	23				44	2		
+			12	41.7	+			6	66.7
-			40	42.5	-			46	95.6
total	22	30	52		total	48	4	52	

ALTERACIONES RENALES

PRUEBAS DE LABORATORIO	SIN BIOPSIA		CON BIOPSIA		TOTAL	
	No.	°/o ^a	No.	°/o ^b	No.	°/o ^c
AACP	6	54.5	7	36.8	13	43.3
STCD	2	18.2	2	10.5	4	13.3
TPD	4	36.4	3	15.8	7	23.3
PTTKD	3	27.3	4	21	7	23.3
VDRL	1	9.1	1	5.3	2	6.7

a: sobre 11 pacientes

b: sobre 19 pacientes

c: sobre 30 pacientes

ALTERACIONES RENALES

SIN BIOPSIA						CON BIOPSIA						
			IIa		IIb		III		IV		V	
AACP	6	54.5 ⁰ /o	1	20 ⁰ /o	2	66.6 ⁰ /o	3	50 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o	1	33.3 ⁰ /o
STCD	2	18.1 ⁰ /o	1	20 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o	1	33.3 ⁰ /o
TPD	4	36.3 ⁰ /o	2	40 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o	1	33.3 ⁰ /o
PTTKD	3	27.2 ⁰ /o	1	20 ⁰ /o	1	33 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o	1	50 ⁰ /o	1	33.3 ⁰ /o
VDRL	1	9.1 ⁰ /o	1	20 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o	0	0 ⁰ /o

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	VDRL	PTTKD	TPD	STCD	AACP
Pseudotumor Cerebral	1	0	0	0	1
Corea	1	0	0	0	0
Psicosis y/o Encefalitis	0	0	0	0	2
Convulsiones	0	1	0	0	1
Encefalomieleradiculopatía	0	0	0	0	0
Total	2/20°/o	1/10°/o	0/0°/o	0/0°/o	4/40°/o

TRASTORNOS HEMATOLOGICOS	VDRL	PTTKD	TPD	STCD	AACP
Anemia Hemolítica (15 pac.)	3 20°/o	1 6.6°/o	2 13.3°/o	2 13.3°/o	6 40°/o
Trombocitopenia (5 pac.)	0 0°/o	2 40°/o	2 40°/o	2 40°/o	4 80°/o
Leucopenia (6 pac.)	0 0°/o	1 16.6°/o	1 16.6°/o	1 16.6°/o	2 33°/o

ANEXO 2

AUTORES	PACIENTE	FREC ^o / _o	METODO
Lee y Sanders (1955)	43	16	Sangre completa, T. de C.
Frick (1955)	16	12	T. P. diluida
Meacham y Weisberger (1955)	25	8	T. de Coagulación
Margolius y col. (1961)	23	13	T. de Coag recalcificado
Weiler y col. (1972)	89	6	PTT activado
Boey y col. (1983)	49	51	PTT Kaolin
Harris y col. (1983)	59	49	PTT Kaolin
		61	AAC
Petri y col. (1987)	60	25	AAC
Ríos (1987)	52	11.5	VDRL
		17.3	STC
		23	PTT Kaolin
		23	TP diluido 1/3000
		40	AAC

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **ANSELL, J.E.:** *Hypercoagulability: A Conceptual and diagnosis approach. Editorials* (1987) Amer. Heart J. 114: 910-913.
2. **SCHAFER, A.:** *The Hypercoagulable States* Ann. Inter. Med (1985) 102: 814-828.
3. **PEREZ REQUEJO, J.L.:** *Inhibidores adquiridas de la coagulación Hemostasia y trombosis* Hematología Básica. Tomo III. 2a. Edición. Editorial Coculsa. Valencia, Venezuela 1984.
4. **CONLEY, C. L., HARTMANN, R.D.:** *A Hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patient with disseminated lupus erythematosus.* J. Clin. Invest (1952). 31: 621-622.
5. **KOIKE, T., SUEISHI, M., FUNAKI, H., TOMIOK, H., YOSHIDA, S.:** *Antiphospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with SLE* (1984) Clin. Exp. Immunol. 59: 193-199.
6. **TRIPLETT, D.A., BRANDT, J.T., KACZOR, R., SCHAEFFER, M.:** *Laboratory diagnosis of Lupus inhibitors: A comparison of the tissue thromboplastin inhibition procedure with new platelet neutralization procedure* (1983). Am. J. Clin. Path 79: 678-682.
7. **LEVINE, S.R., WELCH, K.M.A.:** *The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies* (1987). Arch. Neurol. 44: 876-883.
8. **SUKENIK, S., EL-ROEIV, A., SHOENFELD, Y.:** *Lupus Anticoagulant and Anticardiolipin Antibodies in SLE* (1986) Acta Haemat. 76: 86-89.
9. **HARRIS, E. N., GHAVARI, A. E., BOEY, M. L., PATEL, B. N., LOIZOU, S., HUGHES, V.:** *Anticardiolipin Antibodies by Radioimmunoassay and association with thrombosis in SLE.* (1983) Lancet 2: 1211-1214.
10. **HARRIS, E. N., CHAN, J. K. H., ASHERSON, R. A.; ABER, V., GHAVARI, E., HUGHES, V.:** *Thrombosis, Recurrent Fetal Loss Thrombocytopenia Predictive Value of the Anticardiolipin Antibody Test.* (1986) Arch. Inter. Med. 146: 2153-2156.
11. **FEINSTEIN, D.:** *Lupus Anticoagulant, Thrombosis and Fetal Loss.* N. Engl. J. Med. (1985) 313: 1348-1350. 1985.
12. **TABACHNIK-SCHOR, N.F., LIPTON, S.A.:** *Association of Lupus like anticoagulant and nonvasculitis cerebral infarction.* Arch Neurol. (1986) 42: 851-852.
13. **BYRON, M. L.:** *The clotting defect in SLE* (1982). Clin. Rheum Dis. 8: 137-151.
14. **SCHLEIDER, M. A., NACHMAN, R. L., JAFFE, E.A., COLEMAN, M. A.:** *Clinical study of the Lupus Anticoagulant.* Blood (1976). 48: 499-509.
15. **BOEY, M. L., COLACO, C. B., GHAVARI, E., ELKON, K. B., LOIZOU, S., HUGHES, G.R.V.:** *Thrombosis in SLE: Striking association with the presence of circulating "Lupus anticoagulant."* Br. Med. J. (1983). 287: 1021-1023. 1983.
16. **PETRI, M., RHEINSCHMIDT, M., WHITING-O'KEEFE, Q., HELLMAN, D., CORASH, L.:** *The frequency of Lupus Anticoagulant in SLE* Ann. Inter. Med (1987). 106: 524-531.
17. **CARREREAS, L., MACHIN, S., DEMAN, R., DEFREYN G., VERMYLEN, J., SPITZ, B., VAN ASSCHE, A.:** *Arterial thrombosis, intrauterine death and "Lupus" anticoagulant. Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation.* Lancet (1981). 1: 244-246.
18. **DOSEKUM, A. K., POLLAK, V. E., GLAS-GREFENWALT, P., KANT, K.S., PENORICH, P., LEBRON-BERGES, A., WEISS, M.A., LEVINSON, J.:** *In SLE Thrombosis; Clinical and fibrinolysis effects.* Arch. Inter. Med. 1984. 144: 37-42.
19. **CARIOU, R., TOBELEM, G., SORIA, C., CAEN, J.:** *Inhibition of Protein C activation by endothelial cells in the presence of Lupus anticoagulant.* N. Engl. J. Med. (1986). 314: 1193-1194.
20. **CLOUSE, L. H., COMP, P.C.:** *The regulation of hemostasis: The Protein C System.* N. Engl. J. Med. (1986). 314: 1298-1304.
21. **LUBRE, W. F., LIGGINS, G.:** *Lupus Anticoagulant and Pregnancy.* Am. J. Obs. Gynecol (1985). 153: 322-327.

22. MUEH, J. H., HERBST, K. D., RAPPAPORT, S. I.: *Thrombosis in patients with Lupus Anticoagulant*. Ann. Inter (1960). 92: 156-159.
23. COHEN, A. J., PHILIPS, T. M., KESSLER, M.: *Circulating Coagulation Inhibitors in the Acquired Immunodeficiency Syndrome*. Ann. Inter. Med (1980). 104: 175-180.
24. GOLD, I.E., HAUBENSTOCK, A., ZALUSKY, R.: *Lupus Anticoagulant and AIDS*. N. Engl. J. Med. (1986). 314: 1252-1253.
25. GLUECK, P. I., KANT, K. S., WEISS, M. A., POLLAK, V. E., MILL R. M.A., GAOTS, M.: *Thrombosis in SLE. Relation to the presence of Circulating Anticoagulants*. Arch. Inter. Med. (1985) 145: 1389-1395.
27. FLIAS, M., ELDOR, M.: *Thromboembolism in patients with Lupus-like circulating Anticoagulant*. Arch. Inter. Med. (1984) 344: 510-515.
28. LEVINE, S.R., WELCH, K. M. A.: *Cerebrovascular Ischemia Associated with Lupus Anticoagulant*. Stroke (1987). 18: 257-263.
29. ASHERSON, R. A., DERKSEN, R., HARRIS, N., BOUMA, B., GHAVARI, E., KATER, L., HUGHES, G. R. V.: *Chorea in SLE and Lupus-like disease: Association with Antiphospholipic Antibodies*. Seminr. Arth. Rheumat. (1987) 16: 253-259.
30. LEVINE, S. R., DIACZOK, I. M., DEEGAN, M. J., KIERAN, S., FEIT, H., ELIAS, M., WELCH, K. M. A.: *Recurrent Stroke associated with Thymoma and Anticardiolipin Antibodies*. Arch. Neurol (1987) 44: 678-679.
31. MINTZ, G., ACEVEDO-VASQUEZ, E., GUTIERREZ, G., AVELAR-GARNICA, F.: *Renal Vein Thrombosis and Inferior Vena Cava Thrombosis in SLE*. Arth. Rheumat. (1984). 27: 539-544.
32. LOCKSHIN, M. D., DRUZIN, M. L., GOEI, S., QAMAR, T., MAGID, M. S., JOVANOVIĆ, L., FERENC, M.: *Antibodies to Cardiolipin as a predictor of Fetal Distress or Death in Pregnant patients with SLE*. N. Engl. J. Med. (1985). 313: 152-156
33. LEUNG, A.C.T.: *Thrombosis in SLE*. Br. Med. J. (1987). 287: 1628.
34. VARGAS-ARENAS, R., TORRES, A., ANDRADE, P., RIOS, A., PADRINO, J., WUANI, H., VARGAS, G.: *Glomerulonefritis Lúpica y alteraciones de la coagulación sanguínea. Comunicación preliminar*. Arch. Hosp. Vargas (1987). 29: 1-2: 31-39.
35. LEVIN, R. E., WEINSTEIN, A., PETERSON, M., TESTA, M.A., ROTHFIELD, N. F.: *A Comparison of the sensitivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association Criteria for the classification of SLE*. Arth. Rheum. (1984) 27: 530-538.
36. HUNSICKER, L. G., DIBONA, G. F.: *Lupus Nephritis*. En Mc Donald, F. D. (Ed): *Progress in clinical disease and hypertension*. Thieme Inc. (New York) (1985) pp. 35-54.
37. JACOBSON, D.M.: *Lupus Anticoagulant*. Stroke. (1987). 18: 961-962.

ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL EN UNA MUESTRA DE POBLACION ADOLESCENTE (12 a 18 años), CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y EFECTO SOBRE LA FUNCION VENTRICULAR DETERMINADA POR ECOCARDIOGRAMA MODO "M"

Dr. Walid El Yamel*
Oscar A. Talavera J.**

INTRODUCCION

La Hipertensión Arterial (HA) es considerada como un problema de salud pública debido a su alta prevalencia y a su importancia como factor contribuyente importante en el desarrollo de la arteroesclerosis y las complicaciones derivadas como el infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal, etc. Muchos investigadores (1,3,5,11) coinciden en que la hipertensión es una desviación cuantitativa del patrón normal, teoría ésta que ha motivado la realización de estudios epidemiológicos que investigan la distribución, los factores determinantes y la evolución de la presión arterial. A través de éste y otros enfoques se ha concluido que la HA esencial en adultos es el resultado de un proceso que tiene su inicio en épocas tempranas de la vida, motivo por el cual, las investigaciones sobre HA en esta etapa aumentarían aún más los conocimientos acerca de las posibles etiología, evolución, así como también, permitiría establecer mecanismos preventivos antes de que se produzcan las nefastas consecuencias.

En las últimas cuatro décadas se ha evidenciado un aumento sustancial de la Hipertensión Arterial en Venezuela, alcanzando cifras similares a la de países desarrollados, de allí el interés que han puesto médicos e instituciones públicas y privadas en realizar estudios epidemiológicos, encaminados hacia la búsqueda de prevención y tratamiento de la HA.

En la población escolar (hasta los 15 años) se han realizado importantes estudios en la detección

de cifras tensionales elevadas en este grupo de edad. Uno de ellos realizado por Muñoz y col. (8) reporta una prevalencia de cifras tensionales elevadas en el 10,2% de una muestra de 2.809 escolares, con edades comprendidas entre los 6 y 15 años, correspondiendo una prevalencia mayor para las hembras (13%) en comparación a los varones (7%).

En relación a la HA en el adolescente son muy pocos los trabajos reportados en nuestra literatura. Orellana (14) en una muestra de 937 entre niños y adolescentes, encuentra una prevalencia del 2.5%. Considerando que la información de nuestro país sobre la prevalencia de hipertensión arterial (HA) en la población adolescente (12 a 18 años) es escasa y en vista de la importancia del problema y la necesidad de detectar estos casos en una fase temprana de la enfermedad, desarrollamos la presente investigación en una muestra obtenida en varios liceos de esta Capital y Guarenas, con el fin de conocer no solo su prevalencia sino que también nos permita trazar líneas de investigación sobre este campo para un futuro próximo.

METODOLOGIA

Estudiante de 13 liceos públicos y privados de Caracas y Guarenas fueron escogidos en forma casual para la medición de presión arterial.

La presión arterial fue medida con esfigmomanómetro de mercurio y bajo condiciones de reposo tanto físico como mental (2).

A tal efecto se tomó especial cuidado en realizar la toma de la presión arterial fuera del lapso estudiantil de exámenes y después de habérseles reunido para explicar el procedimiento y la finalidad del examen.

* Residentes de Tercer Año de Postgrado de Medicina Interna del Hospital General del Oeste - Los Magallanes - Caracas.
Tutor: Dr. Ildefonso Arocha.

La presión arterial fue medida, tanto sentado como en posición de pie, siguiendo estas condiciones:

- Sentados: con el brazo derecho extendido sobre una mesa o superficie de apoyo.
- De pie: con el brazo levantado a la altura del corazón.

Se emplearon dos tipos de brazaletes según el grosor del brazo del estudiante: adulto y mediano, de forma de que el ancho del mismo guarde la proporción establecida en las recomendaciones de la Task Force (11).

La presión arterial sistólica (PAS) se determinó por los primeros ruidos de Korotkoff y la presión arterial diastólica (PAD), tomando en cuenta la desaparición de los ruidos (V fase) o bien el cambio de intensidad de los mismos, cuando estos persistían hasta 0.

Siguiendo lo establecido en reportes de estudios en otras poblaciones, se definió como presión arterial elevada las cifras superiores a 140/90 y en todos aquellos pacientes cuya PAD en posición sentada fuera igual o mayor de 90 mmHg, se repitió la medición en dos oportunidades con un intervalo de 1 a 4 semanas, tomando como cifra definitiva la obtenida en el tercer examen.

Además de la presión arterial, se realizó examen de pulsos periféricos para descartar coartación aórtica y la auscultación cardíaca para detectar la presencia de soplos patológicos.

Entre los datos del interrogatorio, se hizo hincapié en la existencia de antecedentes personales de afección renal y de Hipertensión Arterial en familiares cercanos (padres y hermanos).

El peso y la talla se compararon con los valores establecidos en las tablas del Instituto Nacional de Nutrición y Fundacredesa y en base a ello, se clasificaron en bajo, acorde y alto, según la relación del peso con la talla (31).

En un pequeño grupo de pacientes con cifras tensionales definitivamente elevadas, se realizó estudio ecocardiográfico en modo M con un equipo Irex 2.000 y estos hallazgos fueron comparados con los obtenidos en un grupo control normotenso de la misma edad, sexo, talla y peso. Se hicieron mediciones a 100 mm/seg y en cinco ciclos consecutivos y se tomó el promedio de los siguientes parámetros: dimensión sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, grosor sistólico y diastólico del séptum y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, según lo establecido por normas estándar para su medición (32). La relajación isovolumétrica del VI se determinó a partir de las vibracio-

nes correspondientes al componente aórtico del segundo ruido en el fonocardiograma hasta el punto de apertura de la válvula mitral en el ecocardiograma.

En el cálculo estadístico se calcularon los percentiles 50 - 75 - 90 - 95 de la muestra, y t de estudiantes.

RESULTADOS

La muestra estudiada estuvo constituida por 4.194 estudiantes pertenecientes a 13 liceos de Caracas y Guarenas y distribuidos en 2.063 del sexo masculino (49,18%) y 2.132 (50,81%) del sexo femenino. La distribución por edad, sexo y raza se señala en la tabla No. 1. Siguiendo los valores reportados por otros estudios de población definimos con presión arterial elevada aquella superior a 140/90 mmHg después de tres lecturas sucesivas como se estableció en la metodología. En base a los resultados del presente estudio y según las tablas de percentiles, definimos como PAS y PAD normal las ubicadas hasta el percentil 90 para la edad y sexo; como PAS y PAD límite o normal alta, para la edad y sexo, entre los percentiles 90 y 95, e Hipertensión Arterial definitiva, la PAS y PAD mayores al percentil 95 para la edad y sexo y en posición sentada.

De acuerdo a estos criterios, la prevalencia de presión arterial elevada en la población estudiada fue 7,8%: 6,62 en hembras y 8,9% en varones con una tendencia a mayores niveles de presión arterial en los grupos de mayor edad.

Si tomamos en cuenta el percentil 90 para definir la población con presión arterial anormalmente elevada, la prevalencia global sería mayor del 20% mientras que en el percentil 95 esta prevalencia desciende a 7,8%.

La distribución por raza señala (tabla No. 2,3 Fig. 1,2) una mayor prevalencia en los jóvenes de raza mestiza y blanca en ambos sexos. En estudiantes de raza negra existe una diferencia importante en la tensión arterial sistólica con respecto a la raza blanca y poca diferencia con la mestiza. En la tensión arterial diastólica se observó que la media fue similar entre las razas negra y mestiza pero las cifras mayores de 90 mmHg correspondió a la raza mestiza.

RELACION PESO TALLA CON NIVELES DE PRESION ARTERIAL: TABLA No. 4

En nuestros resultados observamos que hubo una tendencia al aumento de la presión arterial en los estudiantes de mayor peso según los cálculos

realizados por las fórmulas y tablas del Instituto Nacional de Nutrición y Fundacredesa (31).

VARIABILIDAD DE PRESION ARTERIAL CON LA POSICION: (FIG. 3-4)

Los cambios en la PA observados con el cambio de posición sentado a la bipedestación se encontró que aquellos pacientes con cifras de PA más elevadas, mayor de 140/90, en la posición sentada, tenían un incremento adicional importante en la lectura en posición de pie. Mientras que en aquellos con cifras tensionales por debajo de 120/80 en la posición sentada, tenían una disminución importante con la cifra de PA obtenida en posición de pie.

FUNCION VENTRICULAR DETERMINADA POR ECO-FONOCARDIOGRAFIA

Se estudiaron 19 pacientes, 7 de ellos normotensos (3 varones y 4 hembras con promedio de edad de 15 años) y 12 pacientes con cifras diastólicas por encima de 90 mmHg, constituido por 10 varones y 2 hembras con promedio de edad de 15 años.

Los valores obtenidos no pueden ser comparables por la pequeña cantidad de pacientes estudiados. Sin embargo, las dimensiones sistólicas y diastólicas del VI, el grosor del séptum y pared posterior en sístole y diástole fueron similares en ambos grupos. Si llamó la atención de que la relajación isovolumétrica resultó ligeramente prolongada en los pacientes con cifras diastólicas elevadas (55,4 $\pm$ 8,5 mseg) en comparación a los normotensos (42,5 $\pm$ 11,9 mseg), $P < 0.05$ estadísticamente significativo.

DISCUSION

El análisis de los datos de la presente investigación, demuestra que la prevalencia de HA en la población estudiada es del 7,8%, cifra esta que difiere de otros estudios nacionales como el de Muñoz y col (8) cuya prevalencia la establece en 10,2%, aclarando que en ese grupo de estudio, la edad máxima fue de 15 años. Asimismo, Orellana (14) reporta una prevalencia de 2,5% en una muestra que incluía escolares y adolescentes.

Estudios internacionales como el Rames y col (22), encontraron una prevalencia del 13,4%. Estas diferencias en los resultados pudiesen ser atribuidas al uso de metodología diferentes, diferencias entre las poblaciones estudiadas y variabilidad debido a muestras con pequeñas poblaciones.

Al realizar los cálculos de percentiles, se consideró el percentil 95 para definir el límite de presión arterial, tanto sistólica como diastólica normal para ambos sexos, ya que como lo señalan otros estudios (11,21) si se considera el percentil 90 la prevalencia de cifras tensionales elevadas se incrementaría. De esa misma manera, considerando el percentil 95, los falsos positivos ubicados por encima del mismo tienden a disminuir, obteniendo valores más reales.

Encontramos que el nivel del percentil 95 en la PAS y PAD son similares en todos los grupos estudiados y en ambos sexos, contrario a otros reportes (11). No encontramos variaciones importantes en la presión arterial entre ambos sexos, pero la prevalencia de la HA fue mayor en el sexo masculino con respecto al femenino, resultado que también es diferente a otras series (8,11). Esto se puede explicar porque en estas series, había una incidencia mayor de obesidad en las hembras que en los varones, lo cual tiene relación en forma directa con la prevalencia de la HA. Asimismo observamos que la PAS y PAD aumentan con la edad y en ambos sexos con tendencia a estabilizarse entre los 15 y 18 años (Tablas y Figs. 5,6,7,8,9,10).

Nuestros análisis también señalan resultados interesante en relación a las curvas de percentiles de presión arterial medida en posición de pie. Se evidenció diferentes importantes en los percentiles calculados con respecto a las mediciones en posición sentada, resultando mayores las cifras con la bipedestación para todos los grupos de edades y en ambos sexos. Las cifras más elevadas se encontraron en aquellos pacientes con cifras más elevadas en posición sentada (tomando en cuenta sólo aquellas ubicadas en el percentil 95) lo que puede significar que estos pacientes tienen un estado de hiperreactividad vascular o bien que ocurrió algún error en la metodología. Pero el hecho de que los observadores fueron alertados sobre la técnica y la importancia de esta lectura en posición de pie, nos obliga a pensar más en la primera posibilidad. Más aún, recientemente ha sido reportado por el grupo de estudio de Bogalusa, la existencia de este patrón de reactividad (35). En este estudio se reporta que los patrones de respuesta a maniobras evocadores de la hiperreactividad vascular guardaron relación con los valores de PAS y PAD a los cuatro años de seguimiento, lo cual evidencia que la respuesta tensional anormal con el cambio de posición podría representar un patrón anormal de respuesta posiblemente indicativo de cifras tensionales elevadas en el futuro.

Una vez relacionada las variables de PA y coeficiente talla-peso obtuvimos en nuestros resultados un incremento tanto en la PAS como PAD en el grupo con coeficiente talla-peso elevado para su edad. Es de hacer notar que aunque coinciden con otras investigaciones (8,11,20) la metodología utilizada en este estudio, fue diferente, ya que el coeficiente talla-peso se calculó según normas y tablas del Instituto Nacional de Nutrición y Fundacredesa (31).

Tomando en cuenta que incluimos la medición de la talla, es importante resaltar el hecho de que algunos de nuestros pacientes con aparente sobrepeso, eran altos y su peso era proporcional a la talla pero superaban a los rangos normales de peso para su edad y si tomamos en cuenta el segundo reporte de la Task Force (11), este grupo de estudiante podría incluirse en los que corresponde en la escala de percentiles por encima del 90 y a pesar de ello, probablemente sean normales para su superficie corporal. De manera que se debe considerar como normal si la superficie corporal es proporcional a la talla y como anormal si la superficie corporal es debida a mayor proporción de tejido adiposo. A pesar de que aún no se han determinado los mecanismos por medio de los cuales el peso se relaciona con la PA, la mayoría de los estudios transversales con niños y adolescentes, han demostrado una relación directa muy clara entre PA, talla y peso y otros índices relacionados con la superficie corporal.

En Venezuela, existen tres tipos de razas: blanca, representada por los descendientes de europeos; negra, descendientes de africanos y mestiza, la más frecuente por se la combinación de los patrones étnicos primitivos que poblaron nuestro país, incluyendo combinación entre europeos, indígenas y negros y luego las mezclas entre sus descendientes. En nuestro estudio observamos mayor prevalencia de HA en las razas mestizas y blancas respectivamente, aunque hay que resaltar que la población negra estudiada fue mucho menor, lo cual pudiese ser motivo de la baja incidencia de la HA en este grupo étnico, aunque nuestros resultados coinciden (6,11).

Con respecto a la PAS, las cifras más elevadas se obtuvieron en los estudiantes negros y mestizos (5,6). Todo ello llama la atención si tomamos en cuenta que las estadísticas mundiales de prevalencia de HA en adulto reportan mayor incidencia en la raza negra lo que implica que la mayor tendencia a desarrollar HA en adultos negros, no aparece durante las dos primeras décadas de la vida.

Finalmente, debemos resaltar el argumento de la Task Force (11) en cuanto a las desventajas de los estudios de investigación con grandes masas de población. Por cuanto, ellos no se justifican debido al alto costo y las variaciones en las cifras de prevalencia de HA, que no solamente son diferentes al compararse con otros estudios sino también por las variaciones de prevalencia en el transcurso del mismo estudio (21). Es por ello que al contrario del adulto, donde una lectura elevada de la presión elevada es indicativo de Hipertensión Arterial, en el niño y adolescentes, estos patrones no pueden ser tomados como representativos de esta enfermedad, a menos que las cifras elevadas persistan por varios años. Nosotros coincidimos con la Task Force (11) no solamente por el alto costo sino también creemos que el porcentaje de falsos positivos de hipertensos es mayor, asimismo, consideramos que el niño o adolescente debe ser visto en forma integral por el médico y que la medición de la presión arterial sea un parámetro obligatorio de control en cada visita, haciendo hincapié sobre el hecho de que una sola lectura de cifras elevadas no es elemento suficiente para el diagnóstico de hipertensión arterial (3,4,8,11,12,14).

En relación a los resultados de los estudios de función ventricular determinadas por eco-fonocardiografía, estos no son concluyentes debido a la pequeña cantidad de pacientes estudiados y con lo cual no es recomendable realizar conclusiones. Sin embargo, llama la atención la discreta prolongación en la relajación isovolumétrica encontrados en los pacientes con PAD elevada en comparación con normotensos. Aunque no podemos hacer mayores implicaciones al respecto, es bien conocido que recientemente se han hecho reportes en la literatura en relación a las alteraciones de la función diastólica como primer parámetro que se altera en los pacientes hipertensos, aún a temprana edad (30, 33). Consideramos a éste como un punto donde deben establecerse líneas de investigación en el futuro.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En las últimas dos décadas interesantes estudios epidemiológicos se han desarrollado, tanto a nivel nacional como extranjero, en torno a la prevalencia de HA en escolares y adolescentes. La patogénesis de la HA esencial permanece desconocida y a pesar de las extensas investigaciones, aún se sigue aceptando la teoría multifactorial como única para explicar su desarrollo (4).

Sin embargo, cada vez hay más evidencias de que la enfermedad puede tener sus orígenes en las primeras etapas de la vida. Como mencionamos en la Discusión nuestra prevalencia de hipertensión en este grupo etario, correspondió al 7,8^o/o. Así mismo se evidenció mayor incidencia en el sexo masculino. Por otra parte correspondieron a las razas mestiza y blanca el mayor porcentaje de hipertensión. Se concluye también como en otros estudios la Relación entre Coeficiente talla-peso y presión arterial y evidenciamos en un gran número de estudiantes en estado de Reactividad Vascular. A pesar de lo antes descrito, creemos que son necesarios estudios longitudinales a largo plazo que sirvan para establecer si el niño o adolescente con cifras tensionales elevadas para su edad, eventualmente se convierte en adulto hipertenso. Asimismo es de vital importancia, estructurar una metodología que identifique a los pacientes hipertensos por sus características biológicas (patrones hormonales, alteraciones iónicas, reactividad vascular, etc.).

Sería interesante hacer una cuidadosa evaluación de la intervención terapéutica no farmacológica para determinar si la enfermedad puede ser contrarrestada y bloqueada en su avance. Es de particular importancia estudiar con más profundidad aquellos sujetos que persistan en el mismo rango de presión arterial o que presenten tendencias estables en relación con dichos rangos durante la niñez o adolescencia. De allí el incentivo que damos a realizar estudios de investigación global de pacientes tanto escolares como adolescentes con el fin principal de evitar el desarrollo de las nefastas complicaciones de la HA. No quisiéramos concluir sin antes recordar lo importante de la planificación de la metodología a seguir previa realización de estudios de investigación de prevalencia de HA en cualquier edad y especialmente en niños y adolescentes, evitar en lo posible muestras de población en masas basadas en lo recomendado anteriormente en la discusión. Por otra parte se deben realizar varias mediciones de la tensión arterial no tomando en cuenta la primera con la finalidad de disminuir los falsos positivos de hipertensos.

CUADRO 1
DISTRIBUCION POR SEXO - EDAD Y RAZA
DE LOS 4.194 ESTUDIANTES

Edad	12 - 14	15 - 16	17 - 18
Masculino			
No. 2063	850	854	359
% = 49,18	(41,2 ^o /o)	(41,3 ^o /o)	(17,4 ^o /o)
Femenino			
No. 2131	927	795	409
% = 50,81	(43,5 ^o /o)	(37,3 ^o /o)	(19,1 ^o /o)
	MESTIZA	BLANCA	NEGRA
	N = 2141	1554	499
RAZA	% = 51 ^o /o	37 ^o /o	11.8 ^o /o

CUADRO 2
TENSION ARTERIAL EN PERSONAS
ENTRE 12 y 18 AÑOS
SEGUN RAZA

T.A.S.	TOTAL	RAZA		
		MESTIZA	BLANCA	NEGRA
SENTADO	4.194	N = 2.141	1.554	499
< 100	192	88	85	19
100 - 109	505	238	206	61
110 - 119	1.026	479	443	104
120 - 129	1.320	704	464	152
130 - 139	732	388	240	104
> 140	419	244	116	59

CUADRO 3
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA EN PERSONAS
ENTRE 12 y 18 AÑOS
SEGUN RAZA

T.A.D.	TOTAL	RAZA		
		MESTIZA	BLANCA	NEGRA
SENTADO	4.194	N = 2.141	1.554	499
< 60	96	49	39	8
60 - 69	521	240	214	37
70 - 79	1.610	792	652	166
80 - 89	1.640	886	529	225
90 - 99	300	163	105	32
> 100	27	11	15	1

CUADRO 4
TENSION ARTERIAL EN PERSONAS
ENTRE 12 y 18 AÑOS
SEGUN RELACION TALLA/PESO

CIFRAS MAXIMA DE TENSION ARTERIAL SENTADO	TOTAL o/o	COEFICIENTE TALLA/PESO		
		BAJO o/o	ACORDE o/o	MAYOR o/o
TOTAL	100	100	100	100
< 100	4,6	6,0	4,3	1,7
100 - 109	12,0	15,0	10,5	13,4
110 - 119	24,4	28,6	22,7	22,6
120 - 129	31,2	31,6	31,7	23,0
130 - 139	17,6	12,9	19,7	19,7
> 140	10,0	5,6	11,2	19,7

BAJO: PESO BAJO PARA LA TALLA
ACORDE: PESO ACORDE PARA LA TALLA
MAYOR: PESO MAYOR PARA LA TALLA

CIFRAS MINIMA DE TENSION ARTERIAL SENTADO	TOTAL o/o	COEFICIENTE TALLA/PESO		
		BAJO o/o	ACORDE o/o	MAYOR o/o
TOTAL	100	100	100	100
< 60	2,3	2,5	2,3	2,5
60 - 69	12,4	17,9	10,2	8,8
70 - 79	38,3	39,9	38,0	33,9
80 - 89	39,1	33,4	41,5	42,3
90 - 99	7,1	5,5	7,7	10,0
> 100	0,6	0,8	0,4	2,5

BAJO: PESO BAJO PARA LA TALLA
ACORDE: PESO ACORDE PARA LA TALLA
MAYOR: PESO MAYOR PARA LA TALLA

CUADRO 5
TENSION ARTERIAL EN PERSONAS
ENTRE 12 y 18 AÑOS
POR GRUPOS DE EDADES

T.A.S. SENTADO	TOTAL 4.194	GRUPOS DE EDADES		
		12 - 14 N = 1.777	15 - 16 1.649	17 - 18 768
< 100	194	126	47	21
100 - 109	506	308	145	53
110 - 119	1.025	519	353	153
120 - 129	1.310	457	564	289
130 - 139	740	234	337	169
> 140	419	133	203	83

CUADRO 6
TENSION ARTERIAL SISTOLICA
EN PERSONAS ENTRE 12 y 18 AÑOS
POR GRUPOS DE EDADES

T.A.D. SENTADO	TOTAL 4.194	GRUPOS DE EDADES		
		12 - 14 N = 1.777	15 - 16 1.649	17 - 18 768
< 60	100	59	30	11
60 - 69	520	316	135	69
70 - 79	1.609	734	597	278
80 - 89	1.638	558	747	333
90 - 99	300	98	134	68
> 100	27	12	6	9

CUADRO 7
TENSION ARTERIAL EN PERSONAS
ENTRE 12 y 18 AÑOS
POR GRUPOS DE EDADES SEXO FEMENINO

T.A.S. SENTADO	TOTAL 2.131	GRUPOS DE EDADES		
		12 – 14 N = 927	15 – 16 795	17 – 18 409
< 100	100	71	26	13
100 – 109	285	165	80	40
110 – 119	540	257	182	101
120 – 129	644	230	268	146
130 – 139	360	126	154	80
> 140	192	78	85	29

CUADRO 10
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA EN PERSONAS
ENTRE 12 y 18 AÑOS
POR GRUPOS DE EDADES SEXO MASCULINO

T.A.D. SENTADO	TOTAL 2.063	GRUPOS DE EDADES		
		12 – 14 N = 850	15 – 16 854	17 – 18 359
< 60	49	32	13	4
60 – 69	226	138	64	24
70 – 79	838	380	336	122
80 – 89	765	243	363	159
90 – 99	169	51	74	44
> 100	16	6	4	6

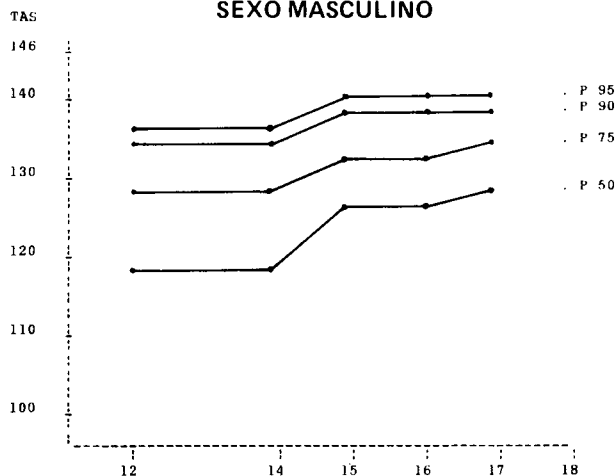
CUADRO 8
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA EN PERSONAS
ENTRE 12 y 18 AÑOS
POR GRUPOS DE EDADES SEXO FEMENINO

T.A.D. SENTADO	TOTAL 2.131	GRUPOS DE EDADES		
		12 – 14 N = 927	15 – 16 795	17 – 18 409
< 60	49	26	16	7
60 – 69	294	180	70	44
70 – 79	771	354	261	156
80 – 89	874	314	386	176
90 – 99	130	48	59	23
> 100	11	5	3	3

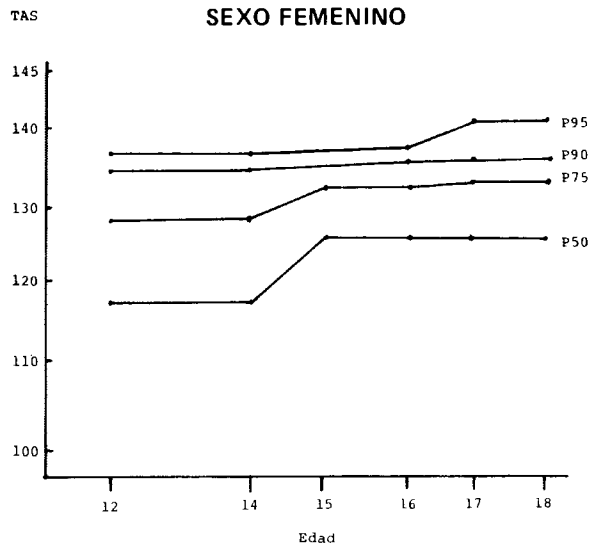
CUADRO 9
TENSION ARTERIAL EN PERSONAS
ENTRE 12 y 18 AÑOS
POR GRUPOS DE EDADES SEXO MASCULINO

T.A.S SENTADO	TOTAL 2.063	GRUPOS DE EDADES		
		12 – 14 N = 850	15 – 16 854	17 – 18 359
< 100	86	57	21	8
100 – 109	221	143	65	13
110 – 119	483	261	170	52
120 – 129	666	224	298	144
130 – 139	378	107	182	89
> 140	229	58	118	53

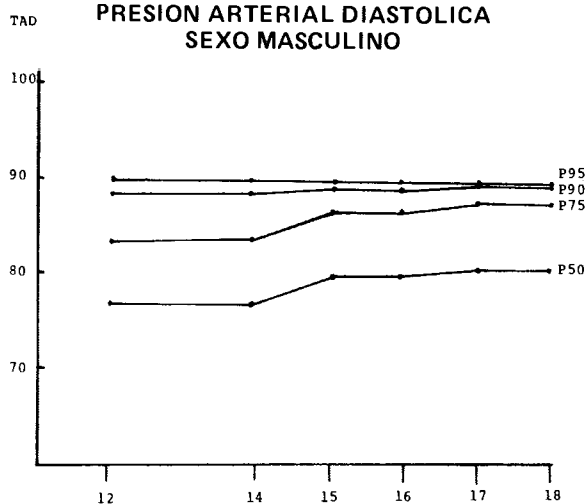
CUADRO 11
PRESION ARTERIAL SISTOLICA
SEXO MASCULINO



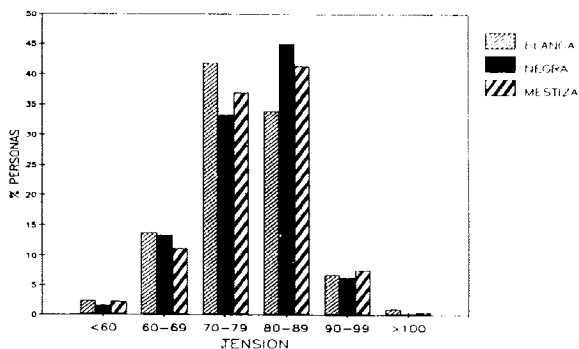
CUADRO 12
PRESION ARTERIAL SISTOLICA
SEXO FEMENINO



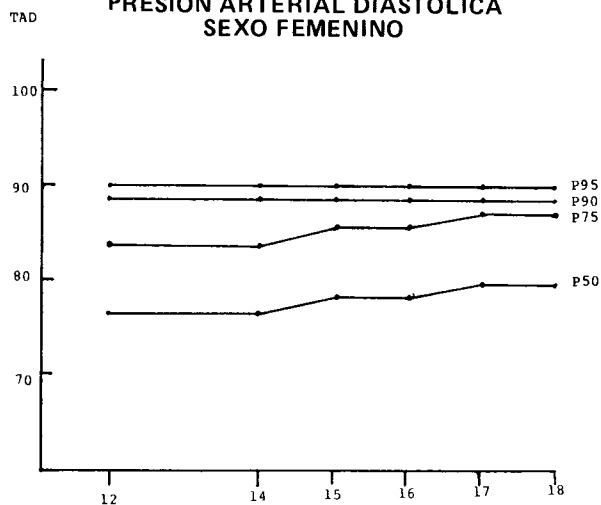
CUADRO 13
PRESION ARTERIAL DIASTOLICA
SEXO MASCULINO



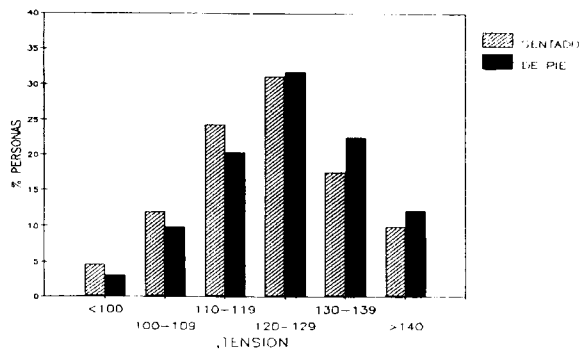
TENSION ARTERIAL
PERSONAS ENTRE 12 y 18 AÑOS
CIFRAS MINIMAS SENTADO POR RAZA



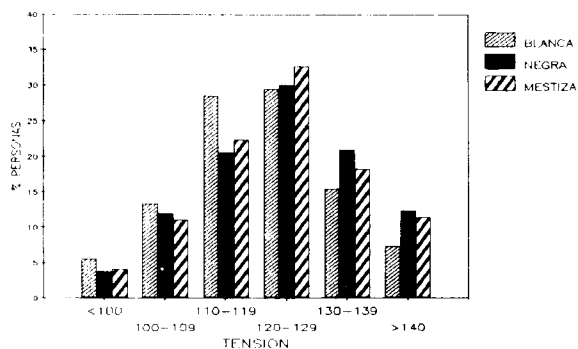
CUADRO 14
PRESION ARTERIAL DIASTOLICA
SEXO FEMENINO



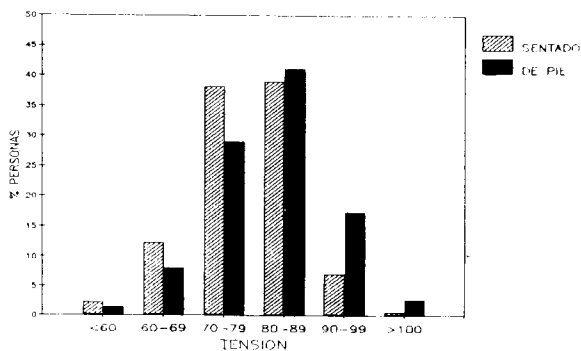
TENSION ARTERIAL
PERSONAS ENTRE 12 y 18 AÑOS
CIFRAS MAXIMAS TOTALES



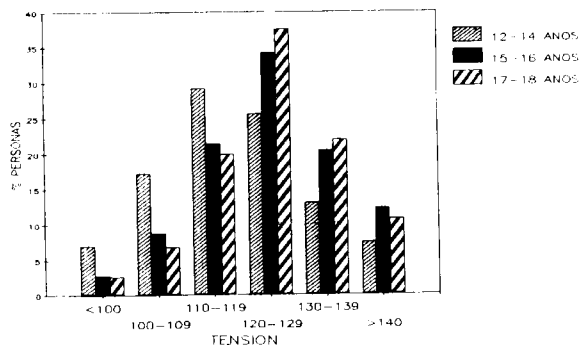
TENSION ARTERIAL
PERSONA ENTRE 12 y 18 AÑOS
CIFRAS MAXIMAS SENTADO SEGUN RAZA



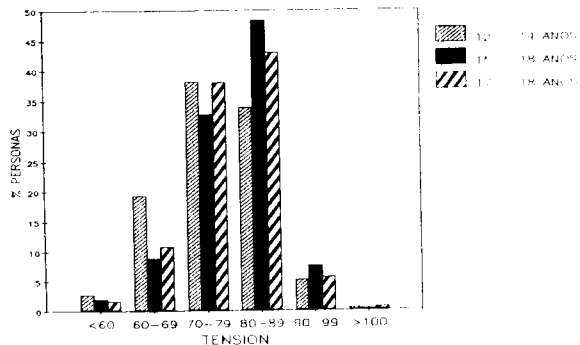
TENSION ARTERIAL
PERSONAS ENTRE 12 y 18 AÑOS
CIFRAS MINIMAS TOTALES



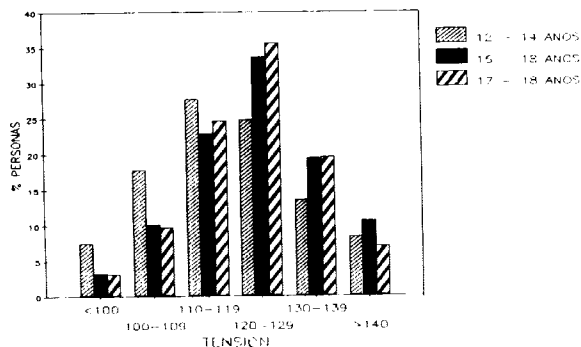
**TENSION ARTERIAL
PERSONAS ENTRE 12 y 18 AÑOS
CIFRAS MAXIMAS SENTADO
POR GRUPOS DE EDADES**



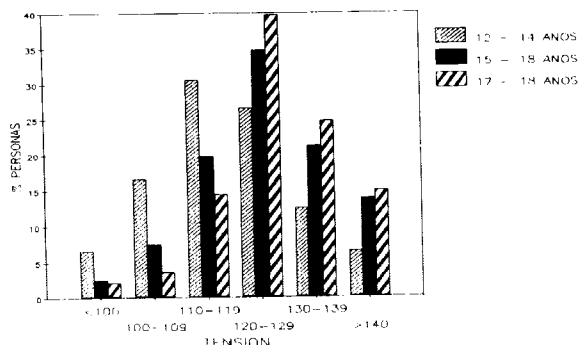
**TENSION ARTERIAL
PERSONAS ENTRE 12 y 18 AÑOS
CIFRAS MINIMAS SENTADO
POR GRUPO DE EDADES FEMENINOS**



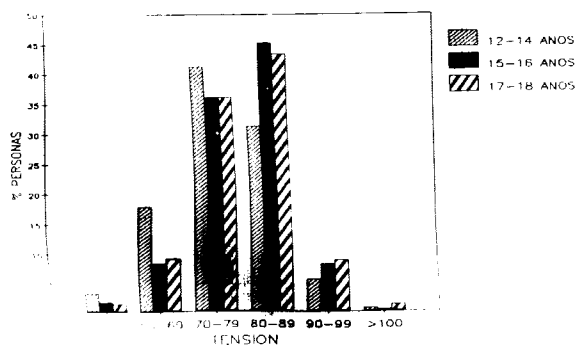
**TENSION ARTERIAL
PERSONAS ENTRE 12 y 18 AÑOS
CIFRAS MINIMAS SENTADO
POR GRUPO DE EDADES**



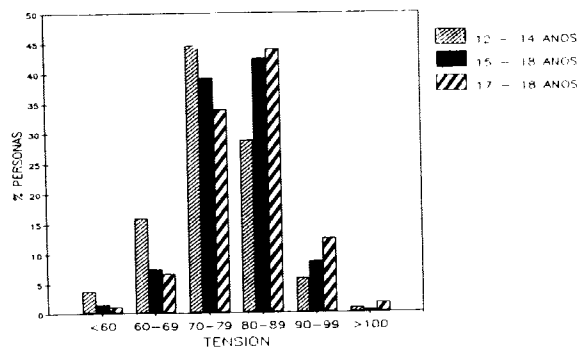
**TENSION ARTERIAL
PERSONAS ENTRE 12 y 18 AÑOS
CIFRAS MAXIMAS SENTADO
POR GRUPO DE EDADES MASCULINOS**



**TENSION ARTERIAL
PERSONAS ENTRE 12 y 18 AÑOS
CIFRAS MAXIMAS SENTADO
POR GRUPOS DE EDADES FEMENINOS**



**TENSION ARTERIAL
PERSONAS ENTRE 12 y 18 AÑOS
CIFRAS MINIMAS SENTADO
POR GRUPOS DE EDADES MASCULINOS**



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Laver, R.— Coronary Heart Disease Risk Factors in School Children. *Pediatrics* 1975; 86: 697.
2. AHA Commite Report. Recommendations For Human Blood Pressure Determination by Sphgmonanometro. *Circulation* 1980; 62: 1146-55.
3. Investigación sobre la Tensión en los Niños. OMS. Serie de Informes Técnicos. 715 Ginebra 1985.
4. Tuck M.— The Sympathetic Nervous System in Essential Hipertension. *American Heart Journal*. 1986; 112: 878.
5. Goldring D, Londe S, Sivacoff M, et al.— Blood Pressure in a high School population. *Pediatrics* 1979; 91: 884-89.
6. Racial Differences in Blood Pressure Control. *Science* 1979; 204: 1091-94.
7. Fixier D, Laird P, Browne R, et al.— Response of Hipertensive Adolescents to Dynamic and Isometric Exercise Stress. *Pediatrics*. 1979; 67: 579-83.
8. Muñoz H, Zambrano F.— Blood Pressure in a School Age Population. Distribution, Correlations, and Prevalence of Elevated Values. *Mayo clin Proc.* 1980; 55: 623-32.
9. Viera García J.— Arteriosclerosis. *Sociedad Venezolana de Cardiología* 1981; VI (7).
10. Report of the task Force on blood Pressure Control in Children *Pediatrics* May 1977; 59: No. 5 Suppl. 797.
11. Report of the Second task Force on Blood Pressure control in Children.— *Pediatrics* January 1987; 79 (1): 1-24.
12. Machado I, Bonacini F, Dini E, et al.— Estudio de Cifras de tensión Arterial en población escolar del Edo. Nueva Esparta. Último Congreso de Cardiología 1987.
13. O.M.S. Serie de Informes Técnicos.— Hipertensión y Cardiopatía Coronaria, Clasificación y Criterios para los Estudios Epidemiológicos. Primer Informe del Comité de Expertos. 1959; 168
14. Orellana K.— Estudio Epidemiológicos de HA en Barquisimeto. *Boletín Médico de Postgrado de la Universidad Centro Occidental*. Enero - Marzo 1985; 1 (1).
15. Cross A.— Health Screening in School Part II. *The Journal of Pediatrics* November 1985; 107: 653-661.
16. Jennifer L.— Valoración y Tratamiento de la HA en la Infancia. *Clínicas Med. de Norteamérica* 1985; 65 (6): 1681-710.
17. Rebeca Snider A, Gilding S, Rochhini A, et al.— Doppler Evaluation of Left ventricular Diastolic Filing in Children with System Hipertension. *The American Journal of Cardiology*. December 1985; 56: 921-26.
18. Culppeper Walter S.— Cardiac Anatomy and Funtion in Juvenil Hipertention. Current Understanding and Future Concerns. *The American Journal of Medicine* September 1983; 26: 57.
19. Messerli F, Schmieder R, Núñez B.— Heterogeneous Pathophysiology of Essential Hypertention. Implication for Therapy. *American Heart Journal* 1985; 112: 886-892.
20. Cabrera J, Montero E, Sukerman E, et al.— Determinación de PA en escolares del Dtto. Valencia. Edo. Carabobo. *Sociedad Venezolana de Cardiología* 25 al 28 de Noviembre de 1981.
21. Fixier David E, Pennock L.— Validity of Mass Blood Pressure Screening in Children. *Pediatrics* Octubre 1983; 72 (4): 459.
22. Rames L.K., Clarke WR, Connor WE et al.— Normal Blood Pressure and The Evaluation of Sustained Blood Pressure Elevation in Childrhood the Mucatine Study *Pediatrics* 1978; 61: 245.
23. Bothig I, Eisenblaetter D, Choinowski S., et al.— Familiar Aggreagation of Blood Pressure in School Children. IX Congreso Mundial de Cardiología Moscú 1982.
24. Morales D, Canónigo E, and Damian A Jr.— Longitudinal Study on Essential Hipertension. The San Miguel Corporation Experience IX Congreso Mundial de Cardiología. Moscú 1982.
25. Carcilazo E, Acampora A, Cordero Funes J.R., et al.— The Blood Pressure to 18 Years Old Normal and abnormal Pressure Values. IX Congreso de Cardiología. Moscú 1982.
26. The Finnish Study Group pn Atherosclerosis Precursors in Children. Atherosclerosis Precursor in Finnish Children. IX Congreso de Cardiología. Moscú 1982.
27. Gerald S, Bereason, Cresanta J, Webber L.— High Blood Pressure in the Young *Ann. Rev. Med.* 1984; 35: 535-60.
28. Visser M, Grobee D, Hofman A.— Determinants of Rise in Blood Pressure in Normotensive Children. *Journal of Hypertension* 1987; 5 (3): 367-370.
29. Loggie J, Horan M, Hohn A, et al.— Juvenile Hipertension: Highligngghts of a Workshop. *The Journal of Pediatrics*. May 1984; 104 (5): 657-663.
30. Burke G, Arcilla R, Culpeper W, et al Blood Pressure and Echocardiographic Measures in Children. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1987; 75 (1): 106-11.
31. Estudio Transversal del Area Metropolitana de Caracas. Patrones de Referencia. Fundación Centro de Estudios sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana. 2da. Edición Revisada 1985.
32. Feigenbaum, H. Echocardiography. 2a. Edición 1976.
33. Lorell B, Grossman W.— Cardiac Hypertrophy. The Consecuenes for Diastole. *JACC* 1987; 9 (5): 1189-93.
34. Snider A, Gidding S, Rocchinni, A. et al.— Doppler Evaluation of Left Ventricular Diastolic Filling in Children with Sustemic Hypertension. *Am J. Cardiol.* 1985; 56: 921-926.
35. Parker Fc, Croft JB, Cresanta JL, et al.— The Association between Cardiovascular Response Task and Future Blood Pressure Levels in Children. Bogalusa Heart Study. *Am Heart. J.* 1987; 113: 1174-1179.

ANGIOPLASTIA CORONARIA SEGUIMIENTO DE CASOS ENTRE UNO Y SIETE AÑOS

(Percutaneous Transluminal Coronary angioplasty
one to seven year follow up)

**Dr. Carlos Ponte N.*
Dr. Tomás J. Sanabria N.**,
Dr. Nissim Abecasis S.*****

INTRODUCCION:

La angioplastia coronaria, aplicada inicialmente en humanos a partir del año 1977 por el Dr. Andreas Gruentzig en Suiza (1), ha pasado a ser uno de los métodos aceptados en el tratamiento de la enfermedad coronaria, y aceptado también como el método de elección en pacientes con enfermedad coronaria de un vaso y con evidencia de isquemia (2, 3, 12).

A partir del año 1980, hemos venido realizando dilataciones en forma regular en nuestro hospital, con resultados que hemos reportado en las reuniones anuales de la Sociedad Venezolana de Cardiología.

En este trabajo reportamos la evolución de 51 pacientes (de un total de 108 pacientes), en quienes se ha llevado a cabo un seguimiento efectivo a través de controles rutinarios y/o de entrevistas telefónicas.

MATERIALES Y METODOS:

Se seleccionaron todos los pacientes en los cuales se había practicado angioplastia coronaria, revisando las historias de uno de los autores.

Médico Interno, Hospital Privado Centro Médico de Caracas. Prof. de Bioquímica. Colegio Universitario de Enfermería Centro Médico de Caracas.

** Médico cardiólogo Hemodinamista, Hospital Privado Centro Médico de Caracas. AFACC, MSVC.

*** Médico Cardiólogo Hemodinamista, Hospital Privado Centro Médico de Caracas, Cardiólogo adjunto del Hospital José Gregorio Hernández del IVSS.

**** Trabajo presentado en el III Congreso Panamericano e Ibérico de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Caracas Nov. 1987.

Se intentó establecer contacto personal o telefónico, con cada uno de los pacientes, excluyendo-se aquellos con quienes no fue posible lograr esa comunicación (cuadro No. 1).

El seguimiento se llevó a cabo en base a, un formato de encuesta que incluía datos objetivos (sexo, edad, tiempo de seguimiento, fecha de última prueba de esfuerzo y su resultado) y subjetivos (reaparición de síntomas, tipo de actividad comparada con la llevada a cabo antes y después del procedimiento, y reincorporación a vida útil).

En algunos casos, y por no poderse establecer el contacto con el paciente se obtuvo la información de su médico tratante.

Las encuestas y entrevistas fueron realizadas por uno de los co-autores, quien fue ajeno al desarrollo del procedimiento y de su seguimiento clínico rutinario, tratando de evitar así la subjetividad al momento de analizar los datos.

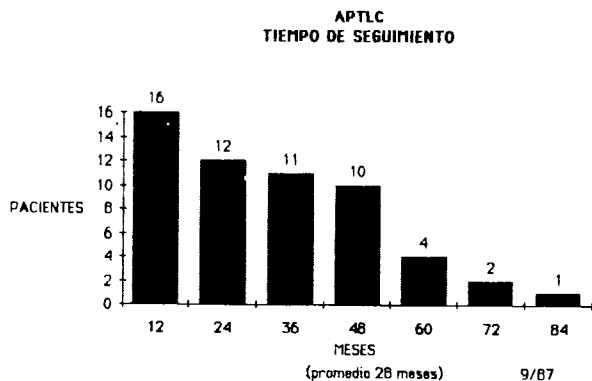
RESULTADOS:

Al analizar los casos se dividieron en éxito o falla primaria, definiéndose como éxito primario aquellos casos en los cuales se logró una mejoría angiográfica mayor del 50% del diámetro de la luz de vaso, y un flujo distal adecuado.

Esto asociado a una prueba de esfuerzo en los 8 días siguientes a la dilatación, que fuera considerada mejor que en la condición al momento de su ingreso (angor inestable o mejor capacidad si tiene prueba de esfuerzo previa a la AP).

Falla primaria se consideraron casos en los cuales no se lograron resultados satisfactorios inmediatos.

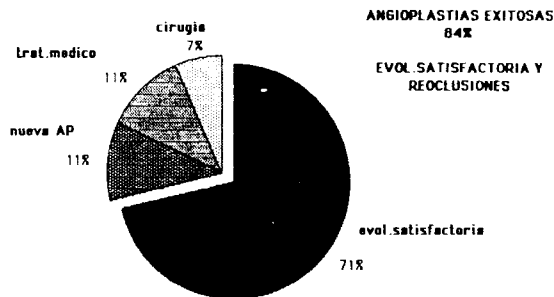
El tiempo de seguimiento promedio fue de 28 meses y varió entre 2 meses y 7 años (fig. No. 1).



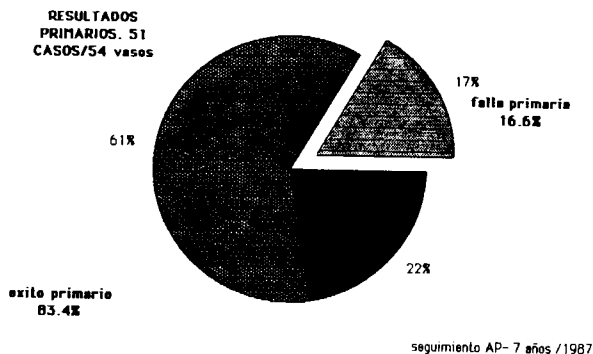
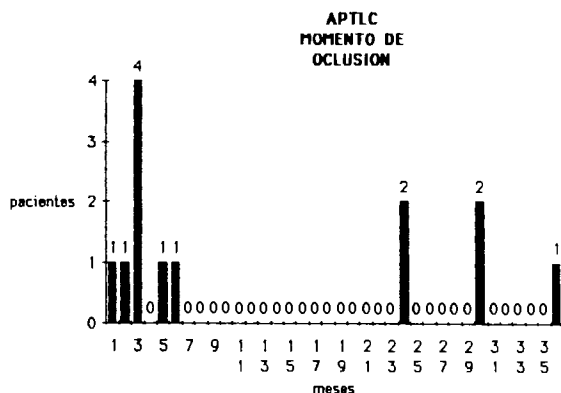
Se dilataron 45 casos exitosamente (83.3° de éxito primario) y 9 vasos no pudieron ser dilatados (16.7° de fallas primaria). (fig. No. 2).

El grupo de éxito primario (fig. No. 3) se dividió en el de evolución satisfactoria, y grupo de reobstruidos. De evolución satisfactoria se consideraron los pacientes que no presentaron evidencia alguna de reobstrucción, o de recurrencia de síntomas en el tiempo de seguimiento. (32 vasos, 71.2°).

El grupo de reobstruidos fueron pacientes con evidencia objetiva de re-oclusión (por angio, ECG, deterioro en resultados de prueba de esfuerzo) o de re-aparición de síntomas. (13 vasos 28.8°).



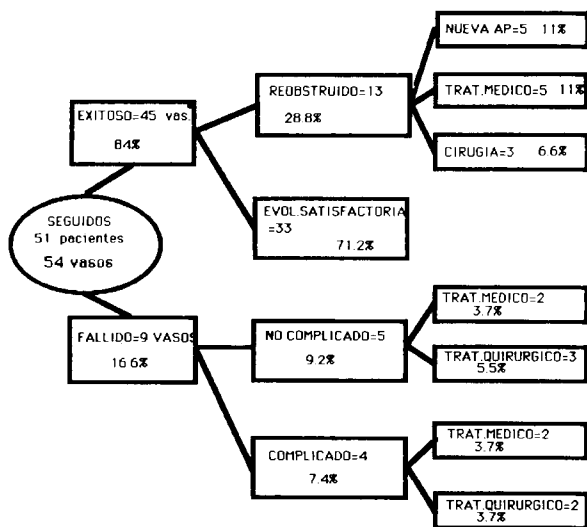
En la figura No. 4 se observa el momento de diagnosticar la re-oclusión en el grupo analizado por meses transcurridos desde el momento de la dilatación.



Del total de vasos dilatados exitosamente (45) en quienes hubo reaparición de isquemia fueron tratados según las siguientes modalidades (fig. No. 5).

- Nueva angioplastia= de 45 (11.1°)
- Cirugía electiva= 3 de 45 (6.6°)
- Tratamiento médico= de 45 (11.1°).

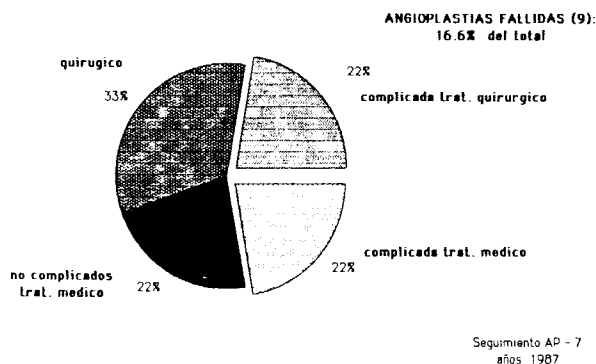
Las fallas primarias se dividieron en los pacientes que presentaron complicación aguda durante la dilatación (diseción u oclusión aguda) (4/54 vasos= 7.4°) y aquellos en quienes no se logró una dilatación adecuada pero sin complicaciones (5/54 vasos= 9.2°).



Cada uno de estos grupos se subdividieron en base, al tipo de tratamiento seguido para el control de su enfermedad: tratamiento médico o quirúrgico.

La cirugía fue electiva en casos no complicados ($3/54 = 5.5\%$) o de emergencia en los casos complicados ($2/54 = 3.7\%$).

Los que siguieron tratamiento médico (fig. No. 6) dentro del grupo no complicado ($2/54 = 3.7\%$) y dentro del grupo complicado (2 pacientes que evolucionaron con un infarto del miocardio no complicado y favorable evolución ulterior).



DISCUSION:

Al analizar los resultados obtenidos podemos derivar una serie de datos de interés.

Al hacerse una subdivisión dentro del grupo analizado según su presentación clínica observamos lo siguiente: el éxito primario global fue de 84.4% datos similares a estadísticas publicadas a nivel internacional, (11), pero en el grupo que presentó con angina de pecho inestable este éxito fue del 89% , en los pacientes que presentaron con infarto agudo del miocardio fue del 75% . (Cuadro No. 1).

Estos datos reafirman el papel fundamental de la angioplastia en el tratamiento de la angina de pecho inestable considerada por muchos el método de elección en ese tipo de patología (com. personal Dr. Eduardo Souza, Sao Paulo, 1985). (3, 12).

Es también importante observar la seguridad del método terapéutico, el cual a pesar de llevarse a cabo con pacientes de alto riesgo (angina de pecho inestable o infarto agudo del miocardio) se acompaña de una baja morbilidad (7.4%) y una mortalidad directamente asociada al procedimiento en un paciente, el cual fue reportado en 1982 y siendo este el único caso en el total de 108 casos realizados (aunque no todos incluidos en este grupo de seguimiento).

Reconfirmamos en nuestro análisis el principal problema que confronta este método en la actualidad, refiriéndonos a el alto porcentaje de reobstrucciones que ha sido reportado entre 25 y 30% de los casos dilatados exitosamente en los 6-12 primeros meses (4, 5, 6, 7). En nuestro grupo se re-estenosaron 13 pacientes lo que constituye un 28.8% , documentándose la mayoría de las re-estenosis en los 6 primeros meses posteriores a la dilatación (61.5%) del total de los casos re-estenosados y el resto de las reobstrucciones se presentaron después de 2 años. Este fenómeno de reobstrucción temprana es fuente de grandes esfuerzos de investigación por no haber sido bien explicado en la actualidad, sin embargo se piensa que es debido a una respuesta local al daño endotelial producido por el procedimiento y que la re-estenosis tardía es explicada por el proceso aterogénico nativo del individuo. (8, 9).

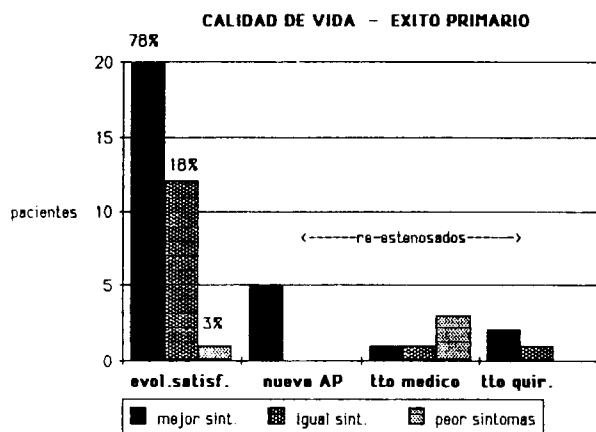
Debemos aceptar que la detección precisa del porcentaje de re-estenosis sería solo posible realizando estudios angiográficos y hemodinámico periódico en los pacientes dilatados, pero dichos protocolos han sido ya realizados (4) y no son prácticos, ni costo efectivos en la rutina clínica. (10, 11).

En relación al tratamiento de la re-estenosis, podemos también considerar que cuando se hace sintomático o con evidencia de isquemia el tratamiento ideal es una nueva angioplastia, pudiéndose dilatar exitosamente por encima del 80% de los pacientes y con similar chance de reoclusión que en la primera angioplastia. Los pacientes redilatados están asintomáticos en su totalidad. (11).

En nuestro estudio los pacientes que fueron a cirugía electiva lo hicieron por decisión propia o sugerencia de su médico tratante y en un momento histórico en el cual todavía la recomendación de redilatación no estaba bien establecida. Todos se encuentran asintomáticos.

Los pacientes reocuidos que han continuado con tratamiento médico han tenido una incidencia mayor de síntomas (80%) y/o han disminuido su actividad física debido a su cardiopatía isquémica. Uno de ellos se presentó como infarto del miocardio dos años y medio después de la dilatación.

En relación a la calidad de vida, síntomas y capacidad de ejercicio presentada por los pacientes dilatados exitosamente y con evolución también satisfactoria (73.4% del total dilatado), el 78.8% refiere mejoría un 18.2% refiere sentirse igual a antes de la AP (lo comparan a previa aparición de síntomas por ser casos de angor de corta duración) y (3%) se encuentra con peor calidad de vida y franca limitación, pero todos ellos por motivos ajenos a enfermedad coronaria (uno con insuficiencia renal crónica por diabetes, otro por EBPOC (enf. broncopulmonar obstructiva crónica) y el tercero por artritis reumatoide limitante). (fig. No. 6).



En cuanto al grupo de pacientes que no pudieron ser dilatados (16.6% del total) 6 no presentaron complicaciones habiendo seguido la mitad un tratamiento médico y la otra mitad fueron a cirugía electiva, siendo comparable la evolución clínica posterior de ambos grupos.

De los pacientes no dilatados y que presentaron complicación (oclusiones agudas) uno falleció por edema agudo pulmonar y 48 horas post cirugía de emergencia.

Un segundo paciente fue a cirugía electiva con buena evolución y un tercero se ocluyó en el momento del procedimiento desarrollando un infarto controlado y su evolución ulterior ha sido satisfactoria.

CONCLUSIONES:

Podemos concluir que la Angioplastia coronaria (APTLC) es un método de revascularización no quirúrgica con un alto porcentaje de éxito primario (aprox. 80%), una baja morbilidad y mortalidad cercana al 1% en casos seleccionados de enfermedad coronaria, por lo que se considera una de las tres alternativas válidas dentro del tratamiento de esa enfermedad.

Es especialmente útil en casos de angina de pecho inestable lograndose mejores resultados que en los casos de infarto agudo del miocardio.

Se observa universalmente, un porcentaje excesivamente elevado de reoclusiones en pacientes que han sido dilatados exitosamente en un principio, y se puede considerar que el tratamiento ideal para esos casos es una nueva dilatación.

Por último enfatizamos que la cardiopatía isquémica es una patología compleja para la cual no hay tratamiento ideal ni único y que la utilización de la angioplastia, cirugía y tratamiento farmacológico cada uno con sus indicaciones precisas en forma aislada o combinada logrará resolver en forma adecuada la problemática del paciente y le garantizará así una mejor calidad de vida y probablemente la prolongue.

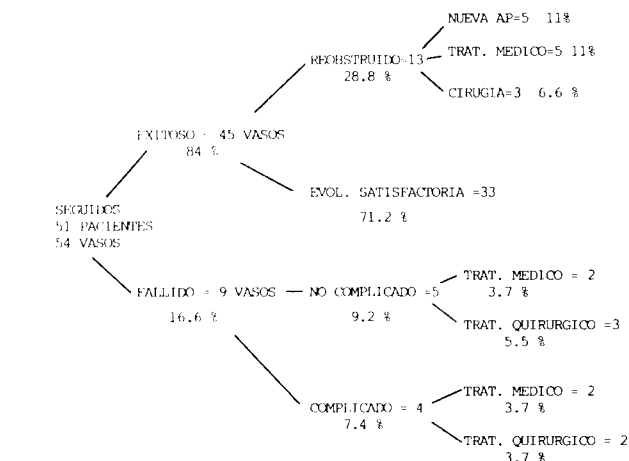
RESUMEN

La angioplastia coronaria (APC) es un método aceptado en el tratamiento de la enfermedad coronaria aguda. Se analizó el seguimiento de 51 pacientes entre 20 días y 7 años; en quienes se dilataron 54 vasos, el cual se llevó a cabo mediante revisión de historias clínicas y encuesta telefónica. La dilatación fue exitosa en 45/54 vasos (83.3%) con un 16.7% de fallas. La evolución ulterior se representa en el siguiente gráfico:

With these results, low morbimortality, high percentage of succes and favorable follow up at the short and long term, we conclude that PTCA is a valid procedure in the treatment of acute ischemic heart disease.

BIBLIOGRAFIA:

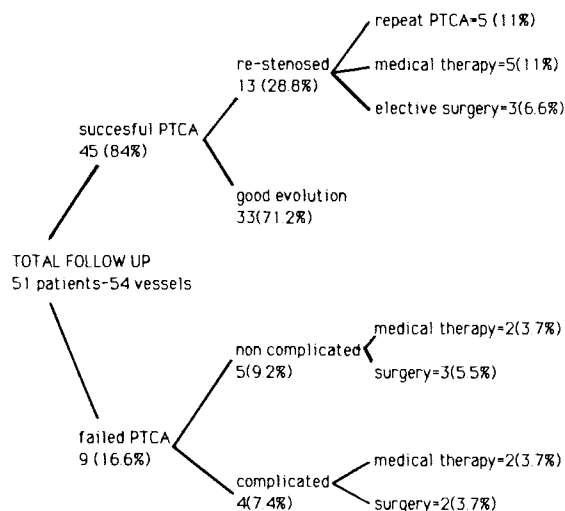
- 1.- Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Non operative dilatation of coronary artery stenosis. Percutaneous transluminal angioplasty. N. Engl. J. Med. 1979; 301: 61-8.
- 2.- Levy RI, Mock MB, Williman VL, Frommer PL: Percutaneous Transluminal angioplasty. N. Engl. J. Med 301; 101-103, 1979.
- 3.-Hurst J.W.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty, a word of caution. Circulation 75: 902-905, 1987.
- 4.- Gruentzig AR, Knudson M, Schlumpf M. Repeated coronary angioplasty (PTCA) after recurrence of stenosis (Abstract) Circulation, 64. Suppl. IV-108, 1981.
- 5.- Mabin TA, Holmes DR, Smith HC; Long term follow up. Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) Abstract. Circulation, 68 (suppl) III-97, 1983.
- 6.- Renkin J., David PR, Dangoisse V.: Coronary results 6-18 months after succesfull pervutaneous coronary angioplasty in 53 consecutive patients. Abstract Circulation, suppl. III-314, 1983.
- 7.- Rosen DR, Cannon RO, Watson RM, Bonow RO.: Three year anatomic functional, and clinical follow up after succesfull percutaneous transluminal coronary angioplasty. JACC: 1-7 1987.
- 8.- Chesebro JH, Lam JYT, Badimon L., Fuster V.: Re-stenosis after arterial angioplasty.: Hemorrheologic response to injury. Am. J. Cardiology. 60 (suppl.) 10b-16b. 1987.
- 9.- Roubin GS, King SB, Douglas JS.: Re-stenosis after transluminal coronary angioplasty. The Emory University Hospital Experience., Am. J. Cardiology, 60 (suppl.): 39b-43b. 1987.
- 10.- Weintraub WS.: Design considerations in the study of re-stenosis after transluminal percutaneous coronary angioplasty. Am. J. Cardiology. 60 (suppl) 3b-4b, 1987.
- 11.- Cowley MJ, Block PC.: A review of the NHL-BLI PTCA registry data. in Angioplasty, Jang JD (ed.) Chapter 20,368-378, McGraw Hill 1986.
- 12.- Hall DO, Gruentzig AR, an update in indications, technics and results in PTCA.: Cardiology Clinics: A Symposium on invasive cardiology. 337-348, 1985.



Los resultados obtenidos reafirman que la APC por su morbimortalidad, alto porcentaje de éxito y favorable evolución a mediano y largo plazo constituye un procedimiento válido en el tratamiento de la cardiopatía Isquémica aguda.

SUMMARY

Percutaneous Transluminal Coronary angioplasty (PTCA) is an accepted method in the treatment of ischemic heart disease. We followed 51 patients, 20 days to 7 years post PTCA, in whom 54 vessels were dilated. Follow up was performed through review of medical records or questionnaires performed via phone calls. Dilatation was succesful in 45/54 vessels (83.3%). Evolution is presented in the following chart.



ARTERITIS DE TAKAYASU UN ESTUDIO DESCRIPTIVO DE CUATRO CASOS

Dr. Carlos Suárez D.,
Dr. Claudio López B.,
Dr. Robert Cedeño M.,
Dr. Alejandro Feo F.*

Palabras Claves:

- Vasculitis.
- Oclusión arterial.
- Aortografía.
- Aortitis.
- Desordenes reumatológicos.
- Enfermedades del arco aortico.

INTRODUCCION:

La arteritis de Takayasu es una arteriopatía inflamatoria de etiología desconocida que afecta la aorta, sus ramas principales y con menor frecuencia la arteria pulmonar. Descrita inicialmente por Davy en 1839, por Savory en 1856 y Kussmaul en 1972^{1,2,3}, debe su nombre, al oftalmólogo japonés M. Takayasu⁴, quien en 1908 describió, junto con Onishi y Kagoshima, las alteraciones oftalmológicas que acompañan a la enfermedad^{2,3}.

En este trabajo comentamos la forma de presentación, las manifestaciones clínicas, radiológicas y de laboratorio, así como los hallazgos fundoscópicos de cuatro casos de arteritis de Takayasu, confirmados arteriográficamente, atendidos en el Servicio de Medicina No. 1 del Hospital Vargas de Caracas, entre los años 1983 y 1986.

Presentación de la Casuística.

Caso 1.

Se trata de una paciente femenina de 46 años de edad, natural del Territorio Federal Delta

Amacuro, procedente de Caracas, cuya enfermedad se inició en Marzo de 1985 con un síndrome de eritema nodoso, cuya etiología no se pudo establecer a pesar de los estudios pertinentes, siendo el único hallazgo un PPD positivo (23 mm) y una HTA leve. En Abril de ese mismo año, desaparece espontáneamente el eritema nodoso. Dos meses después la paciente refiere claudicación en ambos miembros inferiores y miembro superior izquierdo, evidenciándose ausencia de pulsos en dichas extremidades, con imposibilidad para la toma de la tensión arterial, decidiéndose ingresar para completar su estudio.

Caso 2.

Se trata de una paciente femenina de 37 años de edad, natural y procedente del estado Portuguesa, cuya enfermedad se inició en Enero de 1977 con claudicación de miembro superior izquierdo y síncope. En marzo del 83 presentó dolor periorbitario izquierdo acompañado de amaurosis homolateral con recuperación parcial de la visión, quedando escotoma en campo nasal izquierdo. En Febrero del 84 refiere crisis Bravais-Jacksoniana de inicio en miembro superior del mismo lado. En Marzo del 84 consulta al Hospital Vargas, evidenciándose ausencia de pulsos en miembro superior y carótida del lado izquierdo, soplo carotídeo derecho, hemiparesia e hipoestesia izquierda.

Caso 3.

Se trata de una paciente femenina de 17 años de edad, natural y procedente del estado Anzoátegui, cuya enfermedad se inició en Enero del 79, cuando comenzó a presentar astenia mareos, pérdida de peso, palpitaciones, trastornos menstruales

* Médicos Internistas.— Postgrado de Medicina — Hospital Vargas — Servicio de Medicina No. 1.
Cátedra de Clínica Médica — C — Escuela Vargas — Facultad de Medicina UCV.

y parestesias en ambos miembros superiores. Se hospitaliza en el mes de Abril de 1979 con los diagnósticos de infección respiratoria baja, síndrome anémico, evidenciándose durante su estadía ausencia de pulso carotídeo derecho y en ambos miembros superiores, realizándose estudio arteriográfico, el cual confirmó el diagnóstico de arteritis de Takayasu. Egresó con tratamiento esteroideo, Prednisona 60 mg, que se disminuyeron progresivamente, permaneciendo con una dosis de mantenimiento de 15 mgrs/día, la cual interrumpe voluntariamente en Diciembre del 84. En Octubre del 85, es referida a nuestro servicio para evaluación por reagudización de su sintomatología.

Caso 4.

Se trata de una paciente de 21 años, natural y procedente de Caracas, cuya enfermedad se inició en Enero de 1985 con mareos, mialgias en ambos miembros inferiores y episodios de cefalea. En Marzo del 85, nota "ruido soplante". En base del cuello, consultando facultativo, quien practica doppler y angiografía carotídea, encontrando estenosis de la arteria carótida izquierda, iniciándose tratamiento con aspirina, con mejoría sintomática, razón por la cual no acude a los controles. En Diciembre de 1985, reaparecen los mareos, acom-

pañados ahora de episodios de isquemia cerebral transitoria con desviación de rasgos faciales hacia la izquierda y parestesia tipo hormigueo en cara y hemicuerpo derecho. Se practica T.A.C. cerebral que muestra infarto temporoparietal izquierdo, repitiéndose arteriografía evidenciándose imagen de trombo en la zona de estenosis carotídea, recibiendo tratamiento con antioagulantes orales, con mejoría sintomática. En Junio del 86 aparecen episodios de cefalea tipo hemicraneal derecha y amaurosis fugaz transitoria bilateral, refiriéndose a nuestro servicio para reevaluación encontrándose en el examen físico ausencia de pulsos en miembros superiores, soplo sistólico carotídeo y hemiparesia derecha.

COMENTARIOS:

En el cuadro 1 aparecen las manifestaciones clínicas de nuestras pacientes con arteritis de Takayasu. Los mareos, la cefalea, la ausencia de pulsos y los soplos vasculares, se observaron en nuestros 4 casos. En contraste, las dos primeras manifestaciones mencionadas, sólo se observaron en el 41% y en el 28 a 57%, en la serie de Hall y en la revisión de Cupps y Fauci respectivamente^{1,3}. La ausencia de pulsos y la presencia de soplos vasculares constituyeron las manifestaciones clínicas más

Cuadro No. 1

ARTERITIS DE TAKAYASU "MANIFESTACIONES CLÍNICAS"

MANIFESTACIONES PROPIOS	CASOS (32 Casos)	HALL ET AL* CUPS Y FAUCI	REVISION **
Claudicación y parestesias	(1)(2)(3)	47 ^o /o	37 ^o /o (123)
Ausencia de Pulsos	(1)(2)(3)(4)	50 ^o /o	98 ^o /o (217)
Soplos vasculares	(1)(2)(3)(4)	94 ^o /o	86 ^o /o (175)
Hipertensión	(1)(3)	41 ^o /o	59 ^o /o (236)
Fatiga	(1)(2)(3)	NR	37 ^o /o (211)
Mareos	(1)(2)(3)(4)	41 ^o /o	NR
Pérdida de Peso	(1)(2)(3)	38 ^o /o	14 ^o /o (211)
Cefalea	(1)(2)(3)(4)	28 ^o /o	57 ^o /o (237)
Fiebre	(1)(2)	44 ^o /o	20 ^o /o (84)
Amaurosis	(2)(4)	13 ^o /o	NR
Convulsiones	(2)	NR	NR
Hemiparesia	(2)(4)	NR	7 ^o /o (189)
Síncope	(2)	NR	51 ^o /o (217)
Eritema Nodoso	(1)	16 ^o /o	NR

* Hall S et al. Takayasu Arteritis. Medicine. 1985.

** Cupps TR, Fauci AS. The Vasculitides. Philadelphia: W.B. Saunders, 1981.

NR: No Reportado.

orientadoras para el diagnóstico de arteritis de Takayasu en nuestras cuatro pacientes. Coincidiendo con lo reportado en las dos series ya mencionadas.

Por otro lado la fatigabilidad, la claudicación intermitente y las parestesias encontradas en tres de nuestros pacientes han sido reportadas en menos de la mitad de los casos en otras series.

Todos nuestros casos fueron sometidos a un plan de exámenes complementarios, los cuales aparecen mencionados en el cuadro 2. Tres de nuestras cuatro pacientes presentaron anemia normocítica, normocrómica, la cual ha sido reportada hasta en el 45% de los casos estudiados por Nakao y cols². La elevación de la V.S.G., un indicador de enfermedad activa, se observó en tres de nuestros casos, al

igual que las diferentes series que reportan frecuencias superiores al 60%. (Cuadro 3).

En relación a los hallazgos inmunológicos, dos de nuestras cuatro pacientes presentaron hiperglobulinemia policlonal, observándose en ambos casos elevación de la IgG e IgM, y en uno de ellos de la IgA. De los trabajos revisados sólo el de Nakao y el de Shelhamer^{2,7}, reportaron la cuantificación de inmunoglobulinas, observando aumento de la IgG en el 100% y en el 31% de los casos, y de la IgM en el 29 y en el 37% de los casos respectivamente. El PPD resultó positivo en dos de nuestras cuatro pacientes, mientras que Herrera y Nakao^{4,2} lo reportaron en más del 80% de sus casos (Cuadro 4).

Cuadro No. 2

ARTERITIS DE TAKAYASU "EXAMENES COMPLEMENTARIOS"

GENERALES.—

Hematología Completa + VSG
Glicemia
Colesterol y Triglicéridos
Calcio, Fósforo y Ac. Urico

Urea y Creatinina
V.D.R.L.
Orina
Heces

FUNCIONAMIENTO HEPATICO.—

Transaminasas
T. y Actividad Protrombínica
Fibrinógeno

Proteínas Totales y Fraccionadas
Fosfatasas alcalinas
Electroforesis de Proteínas

FUNCIONALISMO RENAL.—

En caso de HTA, sedimento Urinario Anormal o alteración de la Creatinina

INMUNOLOGICOS.—

Crioglobulinas
Complemento (CH50, C3 y C4)
AAN
PPD

Inmunoglobulinas
Células LE
RA test

BIOPSIAS.—

Piel
Arteria (cuando exploración quirúrgica)
Inmunofluorescencia de piel.

Músculo

RADIOLOGICOS.—

RX de tórax
Urografía de eliminación
TAC de cráneo

RX de abdomen simple
Pan aortografía
Arteriografía renal selectiva cuando HTA)

OTROS.—

Electrocardiograma
Lipidograma (si alteración en colesterol o triglicéridos)

ECOcadiograma Modo M y Bidimensional

Cuadro No. 3

ARTERITIS DE TAKAYASU
"EXAMENES COMPLEMENTARIOS"

HALLAZGOS	CASOS PROPIOS	HERRERA ET AL* 107 CASOS	NAKAO ET AL** 84 CASOS	HALL ET AL*** 32 CASOS
ANEMIA	(2)(3)(4)	25 ⁰ /o	45 ⁰ /o (77)	44 ⁰ /o
LEUCOCITOSIS	—	10 ⁰ /o	14 ⁰ /o (77)	45 ⁰ /o
TROMBOCITOSIS	—	NR	NR	20 ⁰ /o
I.V.S.G.	(1)(2)(3)	83 ⁰ /o	60 ⁰ /o (76)	78 ⁰ /o

* Lupi-Herrera E. et al. Takayasu Arteritis. Clinical Study of 107 cases. Am Heart j 93: 94, 1977.

** Nakao K, et al. takayasu's Arteritis. Clinical report of eighty-four cases and immunological studies of seven cases. Circulation, 1967.

*** Hall S, et al. Takayasu Arteritis. Medicine, 1985.

Cuadro No. 4

ARTERITIS DE TAKAYASU
"HALLAZGOS INMUNOLOGICOS"

	CASOS PROPIOS	HERRERA* 107 Casos	NAKAO** 84 Casos	HALL*** 32 Casos	SHELH**** 20 Casos
Células LE	—	2 ⁰ /o	0	NR	NR
AAN	(1)	6 ⁰ /o	NR	0	0
RA Test	(2)	4 ⁰ /o	13 ⁰ /o (30)	0	0
↑ IgG	(3)(2)	NR	100 ⁰ /o (7)	NR	31 ⁰ /o
↑ IgA	(3)	NR	0 (7)	NR	16 ⁰ /o
↑ IgM	(3)(2)	NR	29 ⁰ /o (7)	NR	37 ⁰ /o
PPD ⁺	(1)(4)	81 ⁰ /o	85 ⁰ /o (64)	11 ⁰ /o (9)	0
VDRL ⁺	—	0.9 ⁰ /o	2.3 ⁰ /o	NR	5 ⁰ /o

* Lupi-Herrera E, et al Takayasu Arteritis. Clinical Study of 107 cases. Am Heart J, 93: 94, 1977.

** Nakao k, et al. Takayasu's Arteritis. Clinical Report of eithy-four cases and immunological studies of seven cases. Circulation, 1967.

*** Hall S, et al. Takayasu Arteritis. Medicine, 1985.

****Shelhamer JH, et al. Takayasu's Arteritis and its Therapy. Ann Intern Med. 103: 121. 1985.

El Cuadro 5, muestra los hallazgos radiológicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos de nuestras pacientes con arteritis de Takayasu. Sólo el caso 3 presentó cardiomegalia radiológicamente evidente, con signos electrocardiográficos y ecocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, contrastando con la serie de Lupi-Herrera quien reporta este hallazgos en el 60⁰/o de los casos⁴. La ecocardiografía también evidenció HVI en el caso 1, no pudiendo descartar la presencia de insuficiencia aórtica leve.

En las figuras 1, 2, 3, y 4, se muestran algunas proyecciones de la panaortografía practicada en todos nuestros casos de arteritis de Takayasu. Como se observará, en todas nuestras pacientes había compromiso tanto de la aorta torácica como de la abdominal, lo cual según la clasificación de Ueno y cols modificada por Lupi-Herrera⁴, corresponde a la Arteritis de Takayasu Tipo III, concidiendo así con la serie de Lupi-Herrera en la cual también esta variedad fue la más frecuente⁴. Por el contrario, para Nakao y Shelhamer el tipo I fue el más frecuente^{2,7}. (Cuadro 6).

Cuadro No. 5

ARTERITIS DE TAKAYASU
"EXAMENES COMPLEMENTARIOS"

HALLAZGOS	CASOS PROPIOS 17 casos*	HERRERA ET AL 32 casos**	HALL ET AL
Radiológicos			
Cardiomegalia	(3)	60 ⁰ /o	NR
Ensanchamiento mediastinal	—	NR	19 ⁰ /o
Electrocardiograma			
Signos HVI	(3)	68 ⁰ /o	NR
Signos HVD	—	4 ⁰ /o	NR
ECO modo M:B ECO modo M:B			
I. Aórtica	(1)?	NR	20 ⁰ /o (10)
HVI	(1)(3)	NR	10 ⁰ /o (10)

* Lupi-Herrera E, et al Takayasu Arteritis. Clinical Study of 107 cases. Am Heart J. 93: 94.1977.

** Hall S, et al Takayasu Arteritis. Medicine. 1985.

NR: No reportó.

Cuadro No. 6

ARTERITIS DE TAKAYASU
"HALLAZGOS ANGIOGRAFICOS"

TIPO	CASOS PROPIOS	HERRERA ET AL 107 casos*	NAKAO ET AL 84 casos**	SHEL ET AL 20 casos***
I	—	8 ⁰ /o	51 ⁰ /o	80 ⁰ /o
II	—	11 ⁰ /o	15 ⁰ /o	0
III	(1)(2)(3)(4)	65 ⁰ /o	32 ⁰ /o	20 ⁰ /o
IV	—	15 ⁰ /o	NR	0

* Lupi-Herrera E, et al Takayasu Arteritis. Clinical Study of 107 cases. Am Heart J; 93: 94. 1977.

** Nakao K, et al Takayasu's Arteritis. Clinical Report of eighty-four cases and immunological studies of seven cases. Circulation; 1967.

*** Shelhamer JH, et al. Takayasu's Arteritis and its therapy. Ann Intern Med, 103: 121. 1985.



B



Fig. 1

La Fig. 1-A corresponde al arco aórtico de la paciente 1. La Fig. 1-B corresponde a aorta abdominal donde se aprecia adelgazamiento y estenosis de ambas arterias renales.



A

Fig. 2

La figura de la derecha corresponde al arco aórtico del caso número 2, donde se aprecia amputación de subclavia derecha en su nacimiento, carótida izquierda y subclavia izquierda.

El cuadro 7 muestra los hallazgos fundoscópicos de nuestras pacientes con arteritis de Takayasu por estadios, distribuyéndolas de acuerdo a la clasificación de Uyama y Asayama^{5,6} de la retinopatía de Takayasu. Dos de nuestros casos se encontraron en el estadio I, y uno de ellos en el II. El otro caso no tenía alteraciones fundoscópicas.

A todas las pacientes se les practicó biopsia de piel y músculo, incluyendo inmunofluorescencia, siendo normales en todos nuestros casos.

Las cuatro pacientes fueron tratadas con esteroides y/o inmunosupresores de acuerdo al protocolo utilizado por Shelhamer⁷. Uno de nuestros casos, el 1, tenía una hipertensión arterial de origen renovascular, utilizándose captopril⁸ con buena respuesta. Dicha paciente se había programado para revascularización renal, pero rechazó el procedimiento. En otros dos casos se practicó tratamiento quirúrgico (casos 2 y 4), siendo la indicación el riesgo inminente de accidentes cerebro vascular isquémico. En uno de ellos fue

posible realizar by-pass con subsiguiente buena evolución (caso 4), mientras que en el otro, la presencia de un lecho distal inadecuado, impidió culminar el procedimiento. (Caso 2).

Cuadro No. 7

ARTERITIS DE TAKAYASU "HALLAZGOS FUNDOOCÓPICOS"

CASO 1	CASO 2	CASO 3
Est. I	Est. I	Est. I

Ayuma M, Asayama K. Doc Ophthalmol
Proc Series. 1976.



Fig. 3

La figura de la izquierda corresponde a la paciente número tres donde puede apreciarse la amputación de ambas subclavias y la carótida derecha. La circulación cerebral se hacía vía carótida izquierda (aquí con llenamiento parcial).



Fig. 4

Las Figuras 4 A y B demuestran la obstrucción carotídea izquierda que presentó la paciente correspondiente al caso número 4 cerca del nacimiento de la misma arteria.

CONCLUSIONES:

Consideramos que a pesar de tratarse de una patología poco frecuente, debe tenerse en cuenta como posibilidad diagnóstica en todo paciente joven, especialmente del sexo femenino, que presente soplos vasculares y/o alteraciones de pulsos periféricos, o bien episodios sincopales o accidentes cerebrovasculares isquémicos.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Hall S, Barr W, Lie J, Stanson A., Takayasu Arteritis. *Medicine* 1985; 64: 89-99.
- 2.- Nakao K, Ikeda M, Kimata S., Takayasu's Arteritis. *Circulation*. 1967; 35: 1141-1153.
- 3.- Cupps T, Fauci A. Las Vasculitides. *Inter-Médica*. Buenos Aires Argentina. 1983: 104-112.
- 4.- Lupi-Herrera E, Sánchez G, Marcushamer. Takayasu's Arteritis clinical study of 107 cases. *Am. Heart. Journal*. 1977; 93: 94-103.
- 5.- Uyama M, Asayama K. Retinal vascular changes in Takayasu's disease (pulseless disease), occurrence and evolution of the lesion. *Doc Ophthalmol Proc series*. 1976; 9: 549-554.
- 6.- Ishikawa K. Survival and Morbidity after diagnosis of occlusive thromboaropathy. (Takayasu's Disease). *Am. J. Cardiol*. 1981; 47: 1026-1032.
- 7.- Shelhamer J et al. Takayasu's Arteritis and its Therapy. *Ann. Int. Med*. 1985; 103: 121-126.
- 8.- Grossman E, Morag B. Clinical use of Captopril in Takayasu's Disease. *Arch. Intern. Med*. 1984; 144: 95-96.

NEUMONIA EOSINOFILICA PRESENTACION DE 2 CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA

Dra. Lilian Chung W.
Dr. Félix Suárez
Dr. Pedro Escalona M.

El concepto de Neumonía Eosinofílica fue descrito originalmente por Loeffler¹ en 1932, como una condición asintomática con hallazgos pulmonares de pocos días de duración. Actualmente los síntomas pueden variar desde hallazgos negativos en el examen físico hasta características clínicas de bronconeumonía, siendo su duración desde pocos días hasta semanas o meses, acompañándose de conteo de eosinófilos mayor del 6°/o y la presencia de infiltrados pulmonares².

Resúmenes de las dos historias clínicas:

I. Nombre: C.A.M.

Paciente femenina de 29 años de edad, natural y procedente de Valencia quien ingresa al Hospital Dr. Angel Larraalde por presentar dolor pleurítico en el hemitórax izquierdo, fiebre, escalofríos y tos no productiva de quince días de evolución, recibiendo previamente antibioticoterapia, no logrando mejoría.

No hay antecedentes de interés.

Temperatura: 38°C. **Pulso:** 80 ppm. **Tensión arterial:** 100-60 mm Hg. **Frecuencia respiratoria:** 20 rpm. **Peso:** 51,5 Kgs. **Talla:** 1,58 mts. A excepción de la palidez cutáneo mucosa acentuada, el examen físico fue completamente normal.

Exámenes complementarios de interés:

Hemoglobina: 10,5 gr°/o. **Hematocrito:** 35°/o. **Leucocitos:** 12.150/mm². **Eosinófilos:** 16°/o. **Seg-**

mentados: 61°/o. **Linfocitos:** 23°/o. **Velocidad de sedimentación:** en la 1ra hora: 108 mm. **Recuentos de eosinófilos en sangre periférica:** 2.550/mm³. **Heces seriado:** negativo. **Orina, Glicemia, Urea y Creatinina:** normales. **Anticuerpos antinucleares:** negativo. **Complemento hemolítico:** normal. **Células L.E.:** negativo. **ECF:** normal.

Rayos X de tórax: (11-07-80) Infiltrado moteado, diseminado en ambos campos pulmonares sobre todo hacia sus dos tercios inferiores compatibles con proceso bronconeumónico. Hemidiafragmas normales, Corazón y grandes vasos de aspectos normales.

Rayos X de tórax: (21-07-80) Mejor ventilación a nivel de los campos medios y superiores, presencia de imágenes nodulares en vértice derecho infiltrado bronconeumónico hacia sus bases, especialmente en base derecha.

Estudio broncoscópico y broncograma: normales. **Citología del lavado bronquial:** Grado I. Escasas células columnares ciliadas, abundante histiocitos. Escasos polimorfonucleares y linfocitos. No hay elementos específicos de tipo micótico en la muestra examinada.

Cultivo y Antibiograma del lavado bronquial: negativos. **Serología para hongos:** negativa.

Evolución: Posterior a los exámenes se decidió iniciar terapia esteroidea con Prednisona a razón de 1 mgr/Kg/día durante seis semanas, observándose a las cuatro semanas radiología de tórax completamente normal y recuento de eosinófilos en sangre periférica de 162/mm³.

II. Nombre: A.V.

Paciente femenina de 51 años de edad, natural de Vigirima y procedente de Guacara refiere inicio

* Médicos Residentes de Medicina Interna del Hospital Universitario "Dr. Angel Larraalde."

** Médico Internista e Infectólogo del Hospital Universitario "Dr. Angel Larraalde, Valencia.

de su enfermedad actual hace un mes con dolor en región posterior del tórax que se irradiaba a miembros superiores, intermitente, que calmaba con analgésicos comunes. Desde hace 15 días, fiebre ($38-40^{\circ}\text{C}$), acompañada de escalofríos y calmaba con dipirona, de predominio vespertino y nocturno, concomitantemente hiporexia, pérdida de peso, tos húmeda con expectoración amarillenta y desde hace 8 días disnea a pequeños esfuerzos, consulta al médico en varias oportunidades, indicándosele tratamiento médico sin mejoría, por lo que consulta al Hospital Dr. Angel Larralde decidiéndose su ingreso.

Antecedentes de interés:

HTA de varios años de evolución no tratada.

Temperatura: 37°C . **Tensión arterial:** 110-70 mm Hg. **Frecuencia respiratoria:** 32 rpm. **Pulso:** 96 ppm. **Examen físico:** Datos positivos: Regulares condiciones generales. **Pulmonar:** Murmullo vesicular presente en ambos campos pulmonares con crepitantes en tercio superior de ambos hemitórax. Resto del examen físico, sin anormalidad.

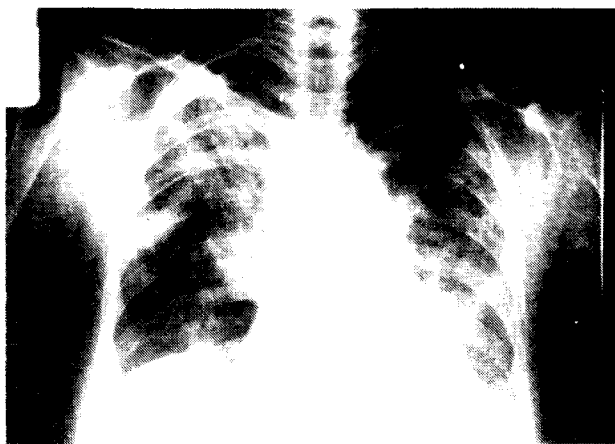
Exámenes complementarios de interés:

Hemoglobina: $12,4\text{gr}^{\circ}/\%$. **Hematocrito:** $40^{\circ}/\%$. **Leucocitos:** $19.900/\text{mm}^3$. **Eosinófilos:** $38^{\circ}/\%$. **Segmentos:** $56^{\circ}/\%$. **Linfocitos:** $6^{\circ}/\%$. **Velocidad de sedimentación:** en la 1ra hora: 63mm. **Creatinina, glicemia y orina:** normales. **Recuento de eosinófilos en sangre periférica:** $3.600/\text{mm}^3$. **B.K. en esputo:** negativo. **P.P.D.:** negativo. **Heces:** Quiste de Giardia Lamblia y de Entamoeba coli. **Pruebas cutáneas para hongos:** negativa. **ECG:** normal.

Rayos X de tórax: (03-10-85) Infiltrado de tipo alveolar, bilateral, algodonoso a predominio del tercio superior.

Biopsia de pulmón: Cambios inflamatorios severos consistentes en severo infiltrado inflamatorio, con predominancia de eosinófilos, los cuales llenan los espacios alveolares en forma multifocal, además existen macrófagos y células gigantes multinucleadas.

Rayos X de tórax: (24-10-85): Muestra importante mejoría resolutive del proceso bronconeumónico bilateral, expansibilidad pulmonar apical izquierda. Silueta cardíaca y aorta sin modificaciones.





Evolución y tratamiento:

Al ingreso se trató como una bronconeumonía a base de Penicilina Cristalina y Gentamicina, luego se sospecha la presencia de Neumonía Eosinofílica, se suspenden los antibióticos y se realiza biopsia pulmonar, posterior al diagnóstico se inicia esteroides. El 11-10-85 se comienza tratamiento con Prednisona a razón de 1 mg/Kg/día, 11 días después se realiza radiografía de tórax de control observándose gran mejoría resolutive, con aclaramiento del infiltrado pulmonar. Dicha paciente permaneció febril hasta 4 días de iniciado el tratamiento con esteroides. En vista de su mejoría clínica y radiológica se egresa con tratamiento ambulatorio y control por consulta externa.

DISCUSION:

Después de la descripción original de Loeffler¹ acerca de la Neumonía Eosinofílica, varias entidades clínicas han sido descritas. Reeder y Goodrich³ popularizaron la abreviación "PIE SYNDROME" (infiltrados pulmonares con eosinofilia sanguínea) cuando reportaron varios casos. Crofton y colaboradores² establecen la siguiente clasificación:

1. Eosinofilia pulmonar simple (Síndrome de Loeffler).
2. Eosinofilia pulmonar prolongada.
3. Eosinofilia pulmonar con asma.
4. Eosinofilia pulmonar tropical.
5. Eosinofilia pulmonar con Periarteritis Nodosa.

Sin embargo, aunque ésta clasificación es algo arbitraria y a lo mejor tentativa, ha resistido la prueba del tiempo.

Carrington y colaboradores⁴, reportaron nueve casos en donde la enfermedad era crónica con una duración de hasta seis años. Todos los pacientes discutidos en su informe eran femeninos, la mayoría jóvenes y donde los hallazgos radiográficos del pulmón eran característicos. El síndrome típico se caracteriza por: tos, disnea, fiebre, pérdida de peso, eosinofilia e infiltrados pulmonares con derrame subpleural similares a los encontrados en nuestros casos.

Además de la eosinofilia periférica que presentan éstos pacientes, también puede encontrarse eosinófilos en el líquido obtenido mediante lavado broncoalveolar como lo reportaron Lieske y colaboradores¹¹.

Recientemente se ha notificado que la Prostaglandina contribuye como mediador químico en el tracto respiratorio inferior de pacientes con neumonía eosinofílica¹². Los autores midieron el contenido de PGE₂ y PGF_{2a} en el líquido del lavado broncoalveolar de pacientes con neumonía eosinofílica, encontrándolos elevados. Estos hallazgos indicaron que los niveles de PGE₂ en el tracto respiratorio inferior de pacientes con neumonía eosinofílica debía estar relacionado a un número aumentado de eosinófilos en el líquido del lavado broncoalveolar. Estos 2 parámetros pueden determinar la actividad de la neumonía eosinofílica.

Desde el punto de vista radiológico, los hallazgos de éste síndrome son: infiltrados densos progresivos dispuestos en un patrón periférico, la resolución rápida y sorprendente con medicación corticosteroidea; y la recurrencia de las lesiones en las mismas localizaciones inusuales durante la recaída⁴. La mayoría de los informes previos han enfatizado la naturaleza pleomórfica de las sombras pulmonares en pacientes con eosinofilia pulmonar, aunque la peculiaridad de las lesiones fue notada en dos estudios tempranos cuando la diferenciación de la TBC pulmonar era el problema principal⁴. Peirce y colaboradores⁵ observaron la ausencia de la configuración lobar de los infiltrados y comentaron acerca de la "localización en vértice" y la textura amorfa de los mismos. Reeder y Goodrich³ describieron las placas radiográficas como: infiltrados moteados y cambiantes sin ninguna distribución particular. Crofton y colaboradores² los describen como "Nubes de humo que se levantan después de una explosión en la región del hilio y ascienden periféricamente contra la pared torácica".

Chritoforidis y Molnar⁶ reportaron dos casos estudiados por biopsia pulmonar y citaron las

variaciones previamente descritas pero comentaron: "En estos dos casos los infiltrados tenían una tendencia hacia la distribución periférica". Es obvio que ya existe evidencia en la literatura de una asociación del patrón periférico con eosinofilia pulmonar⁷.

Algunos autores pensaron que debido a la apariencia de vidrio esmerilado de las lesiones deben ser el resultado de edema pulmonar focal, más bien que un infiltrado celular⁵, y otros no podían decidir si éstos "exudados localizados" estaban en el pulmón o cavidad pleural⁸. Leopold⁹ llamó la atención a una localización subpleural en catorce de los treinta casos autopsiados; él encontró una Neumonía crónica activa que "era característica a causa de su posición intersticial y la alta concentración de eosinófilos en el exudado que engrosó las paredes alveolares". En los casos severos estas lesiones subpleurales progresaron a tejido cicatrizal y aun bronquiectasias^{9, 10}, que pueden explicar la apariencia de pequeñas cavidades periféricas en dos de los casos crónicos⁴.

Dejaegher y colaboradores reportaron un caso donde no había infiltrado pulmonar evidente en la radiografía de tórax, el cual permaneció normal todo el tiempo.

Por otra parte, a los pacientes con neumonía eosinofílica se les realizó scanning pulmonar usando Glucoheptonato Tecnecio⁹ donde se evidenció captación que correspondió a los infiltrados pulmonares¹¹.

La desaparición rápida de los infiltrados con terapia corticosteroidea fue característica en la revisión de la Literatura así como en nuestros pacientes. Algún aclaramiento se observó en cada uno de los casos en la primera radiografía tomada después del inicio de la medicación usualmente 7 a 10 días; cuando se buscó se podía documentar aclaramiento dentro de tres a cuatro días. En la mayoría de los casos las radiografías fueron interpretadas como "dentro de límites normales" un mes después del inicio de la terapia⁴.

El número y porcentaje aumentado de eosinófilos en el líquido del lavado broncoalveolar fue normalizado por la terapia con corticosteroides. El porcentaje de eosinófilos en el líquido del lavado broncoalveolar disminuyó en forma más lenta que en sangre periférica después de la terapia con corticosteroides. Los niveles de PGE₂ disminuyeron durante el tratamiento con corticosteroides y ésto fue acompañado por la disminución en el número y porcentaje de eosinófilos en el líquido del lavado broncoalveolar¹².

De la revisión de la Literatura y de la presentación de estos casos hemos considerado conveniente llamar la atención sobre la presencia de pacientes con infiltrados pulmonares y eosinofilia mayor del 6% a los cuales se les debe practicar la determinación del recuento absoluto en sangre periférica para poder realizar el diagnóstico de neumonía eosinofílica. Recomendamos así el uso de esteroides durante un promedio de seis semanas con control radiológico posterior.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Loeffler, W.: Zur Differential-Diagnose der Lungeninfiltrierung: II. Über Flüchtige Succedan-Infiltrate (mit Eosinophilie). Beitr. Klin. Tuberk. 79: 368-382, 1932.
- 2.- Crofton, J. W., Livingstone, J. L., Oswald, N. C., and Roberts, A.T.M.: Pulmonary Eosinophilia. Thorax 7: 1-35 (Marcj) 1952.
- 3.- Reeder, W. H., and Goodrich, B. E.: Pulmonary infiltration with eosinophilia (Pie Syndrome). Ann. Int. Med. 36: 1217-1240, 1952.
- 4.- Carrington, C. B., Addington, W.W., Goff, A.M., et al.: Chronic eosinophilic Pneumonia. N. Engl. J. Med. 280: 787-98, 1969.
- 5.- Peirce, C.B., Crutehlow, E.F., Henderson, A.T., and McKay, J. W.: Transient focal pulmonary edema. Am. Rev. Tuberc. 52: 1-14, 1945.
- 6.- Christoforis, A. J., and Molnar, W.: Eosinophilic pneumonia: Report of the cases with pulmonary biopsy. J. A. M. 173: 157-161, 1945.
- 7.- Ford, R. M.: Transient pulmonary eosinophilia and asthma: Review of 20 cases occurring in 5702 asthma sufferers. Am. Rev. Resp. Dis. 93: 797-803, 1966.
- 8.- Hennell, H., and Sussman, M. L.: Roetgen features of eosinophilic infiltration in lungs. Radiology 44: 328-334, 1945.
- 9.- Leopold, J. G.: Contrast of bronchitis and asthma. In symposium on the Nature of asthma. Michurst, England: King Edward VII Hospital, 1964, pp. 30-38.
- 10.- Dunhill, M. S.: Pathology of asthma, with special reference to changes in bronchial mucosa, J. Clin. Path. 13:27-33, 1960.
- 11.- Lieske, T. R., Sunderrajan, E. V., and Passamonte, P. M.: Bronchoalveolar Lavage and Technetium-99m Glucoheptonate Imaging in Chronic Eosinophilic Pneumonia. Chest 85² 282-4, Feb, 1984.
- 12.- Ogushi, F., Osaki, T., Kawano, T., and Yasuoka, S.: PGE₂ Patients with Eosinophilic Pneumonia. Chest. 91: 204-6, Feb. 1987.
- 13.- Dejeagher, P., Derveaux, L., Dubois, P., and Demedts, M.: Eosinophilic Pneumonia without Radiographic Pulmonary Infiltrates. Chest 84⁵: 637-8, Nov, 1983.

NOTICIAS DE LA SOCIEDAD

- 1) La Junta Directiva Nacional de la SVMl, reitera a sus miembros Asociados que tengan la aspiración de optar a la denominación de Titular, dirigir su solicitud a la Junta Directiva Nacional cumpliendo los requisitos que ya hemos señalado en los números anteriores de esta revista.
- 2) Igualmente, el Comité Editorial de la revista Medicina Interna, ratifica su deseo de que los miembros de la Sociedad que hayan elaborado artículos de revisión, trabajos de investigación o que tengan para publicación la presentación de casos clínicos, los remitan a la sede de la Sociedad para su consideración por el Comité editorial. Deseamos que todos los Internistas de Venezuela tengan en nuestra revista, la oportunidad de publicar sus trabajos.
- 3) La Sociedad Venezolana de Medicina Interna llevó a cabo en el mes de Junio, el Primer Seminario Nacional sobre la enseñanza de Postgrado de Medicina Interna en Venezuela. En dicho Seminario se expusieron cuatro Ponencias presentadas por los Dres.: Félix E. Castillo T., Carlos A. Moros Gherzi, Israel Montes de Oca y Herman Wuani, las cuales analizaron aspectos históricos, organizativos, desarrollo de los Postgrados, conformación del programa mínimo para todos los cursos en la UCV y las nuevas tendencias en la práctica de la especialidad y sus proyecciones en el entrenamiento del Internista Generalista. Los programas de los quince cursos universitarios existentes fueron dados a conocer por los Directores o Coordinadores de los mismos. Posteriormente, se formaron Mesas de Trabajo y al final se llevó a cabo una Sesión plenaria en

la cual se aprobaron conclusiones y recomendaciones. Nos complace ser la primera Sociedad Científica que en el país ha realizado un evento de esta naturaleza. Todo el material será publicado en próximo número de esta revista, una vez que las intervenciones sean revisadas por los participantes.

- 4) La Academia Nacional de Medicina invitó a la Sociedad Venezolana de Medicina Interna a través del Dr. José E. López y el Capítulo Carabobeño para que presentara una ponencia sobre "El papel de la Medicina Interna en la integración de los equipos de salud", en el XI Congreso de Ciencias Médicas que se realizó en Valencia del 23 al 27 de Junio.

Dicha ponencia fue coordinada por el Dr. Carlos A. Moros Gherzi en su carácter de Presidente de la Sociedad e integrada además por los miembros, Dres.: Eva de Sekler, Félix E. Castillo, Israel Montes de Oca, J. E. López, Raúl La Salle, Eduardo Divo, Nadim Haddad, Alberto Leamus y Luis López Gómez.

La presentación y discusión de la ponencia se efectuó durante toda una mañana y en la sesión final del Congreso se aprobaron las siguientes recomendaciones. Cabe destacar, dada su extraordinaria importancia que entre esas recomendaciones que recibieron el apoyo unánime del Congreso se encuentran las siguientes:

- Realizar una solicitud por parte del Congreso para que la Medicina Interna sea ubicada en forma prioritaria en los niveles de atención de la salud, dentro de las nuevas disposiciones emanadas de la Ley recientemente aprobada.

— Dirigirse al Ministerio de Sanidad y Asistencia Social con la finalidad de solicitar la reapertura de la Sección de Medicina Interna en dicho Ministerio.

Agradecemos a la Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina y al Comité Organizador del Congreso la gentileza por la invitación y al Capítulo Carabobó de la Sociedad por su manifiesto interés en nuestra participación.

5) En Junio de este año se celebró en Boconó-Estado Trujillo, una reunión del Consejo Directivo de la Federación Médica Venezolana sobre aspectos de Educación Médica.

En conocimiento de que en dicha reunión se abordaría el tema de las prelações para los Cursos de Postgrado de las Subespecialidades médicas, la Junta Directiva se reunió con los Ex-Presidentes de la Sociedad y elaboró el siguiente documento que fue introducido ante la secretaría de dicho evento por el Dr. Félix Eduardo Castillo, vocal de la Junta Directiva.

“Ciudadano
Presidente y demás miembros
del Comité Ejecutivo de la
Federación Médica Venezolana.
Presente

Muy estimados colegas:
La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, ha tenido conocimiento de que en reunión de fechas 26, 27 y 28 del presente mes, el Consejo Directivo de la institución que Uds. dignamente presiden, analizará en Boconó, aspectos relativos a la Educación Médica y entre ellos lo correspondiente a las Residencias de Programas de Postgrado. Dentro de este punto, entendemos también que se estudiará con especial interés el tema de las prelações de dichas residencias.

De acuerdo a los documentos e informaciones que han sido hechos del conocimiento de nuestra sociedad, se considera la obligación de la Medicina Interna como prelación para quienes aspiren a ingresar en algunas de las Subespecialidades médicas (Cardiología, Gastroenterología etc), sin que haya sido especificado hasta el momento la duración y condiciones que debe tener esa prelación.

Sobre este aspecto, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna ha considerado conveniente exponer ante Uds. los siguientes planteamientos:

mientos que constituyen doctrina de la sociedad, aprobados en sus diversos Congresos y reafirmados recientemente en reunión especial de la Junta Directiva, ampliada con la presencia de distinguidos Ex-Presidentes:

a) La formación de Internistas surgió en el país, entre otros factores, por la necesidad de especialistas así concebidos para atender los requerimientos sanitario-docentes asistenciales de la nación. Tal hecho fue producto así de postulados sobre la materia que en 1959 fueron compartidos por el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, las instituciones universitarias, los organismos gremiales y la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Más aún, antes de la creación de los cursos se intentó formar Internistas en Valencia por procedimientos formales, a través de un programa del MSAS, el cual coordinó el Dr. Leopoldo García Maldonado.

De hecho, el objetivo del entrenamiento (Cursos y posteriormente Residencias Docentes), fue la formación de Especialistas capaces de ejercer una medicina integral del adulto y de resolver así el mayor número de situaciones médicas sin referencias inadecuadas y que a su vez pudiese actuar en funciones de coordinación, consultante y superiores. El Internista graduado en Postgrado responde así a prioridades fundamentales del sistema de atención médica: eficiencia en su acto individual, cobertura por sí mismo de densos sectores de la población y capacidad de integración en relación con las subespecialidades médicas. Solo ese pensamiento puede explicar la tesis expuesta por el Dr. José Ignacio Baldo cuando afirmó: “Todos los esfuerzos en el terreno de las especialidades, estarán condenadas a resultados parciales e incoordinados sin la acción aglutinante y ductora del buen servicio de Medicina Interna en cada uno de los Hospitales”. Esta breve explicación puntualiza que los Cursos de Postgrado de Medicina Interna forman y tienen como meta final el entrenamiento de Especialistas en Medicina Interna Generalista.

b) Otros hechos ocurridos en etapa ulterior confirman la tesis expuesta. Entre ellos, la creación en 1967 de la Sección de Medicina Interna en el MSAS, cuyo propósito era

contribuir a mejorar la atención médica integral en los Departamentos de Medicina y centralizar las labores de los egresados.

- c) Por razones derivadas de esa política, el país cuenta actualmente con 15 Residencias Universitarias de la especialidad, ubicadas, en la UCV, ULA, LUZ, UC, UDO y UCLA.
- d) Tal como lo señala la FMV, en el documento que constituye la base de la reunión de Boconó, las naciones mantienen en sus políticas de salud, la promoción de Especialidades Generales y su adecuada relación con las subespecialidades.

En efecto, después de la Conferencia de Alma-Ata y de eventos específicos de cada país, hay consenso sobre la necesidad de Especialistas Generales, en gran parte por los retos que tienen los sistemas de salud en cobertura y en la necesidad de tomar en cuenta el costo/beneficio ante los requerimientos conservando, la calidad científica del servicio médico. Por esas razones, Soffer en Estados Unidos expresó recientemente: 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 su capacidad por sí sola de proveer el cuidado de la salud, que alcanza así a un muy amplio sector de la población".

Factores derivados de ese y otros conceptos, han provocado que países industrializados como Estados Unidos y Canadá faciliten becas para los programas de Medicina Interna Generalista en conjunto con otras especialidades generales.

- e) Los ejemplos de Cuba, Estados Unidos y Canadá revelan el considerable beneficio de la utilización del Internista en los tres niveles de atención. Las unidades de Medicina Interna en los dos últimos países mencionados a la atención ambulatoria constituyen el cambio académico más importante de los Departamentos de Medicina en la última década y demuestran en conjunto con la labor del Internista en el sistema de salud cubano, la prioridad que se le dá al Internista en el trabajo de los ambulatorios.
- t) Como consecuencia de estos razonamientos que demuestran claramente que el Internista Generalista es un Especialista General

que es requerido en forma prioritaria para la atención de la Salud y con los resultados de la acción del Internista Generalista en Venezuela, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna considera que el exigir una Residencia Programada de Medicina Interna de 3 años como prelación para aspirar a una subespecialidad médica, desvirtuaría esta tesis, ya que la colocaría como etapa de transición y no como especialidad terminal y prioritaria.

- g) Si se conceptúa, que esto permitirá formar mejor a los Subespecialistas y aún haciendo abstracción de los conceptos anteriormente expuestos sobre las prioridades, esta no parece ser tampoco la tesis de las subespecialidades ya que, en las prelações formuladas por los Comités Académicos de las subespecialidades en la Facultad de Medicina de la UCV, ninguna de ellas exige tres años de Medicina Interna.
- h) Por otra parte, y como complemento de los criterios que hemos señalado, el costo de la Educación de Postgrado se incrementará sin duda alguna, no existiendo aparentemente razones para ello, provenientes de las concepciones académicas que rigen el diseño y la planificación de las Residencias Programadas.

Al agradecer muy especialmente la consideración de los principios que hemos señalado en el momento de tomar las decisiones les reiteramos nuestro aprecio y amistad.

Atentamente,

Dr. Carlos A. Moros Ghersi
Presidente

Dr. Marcos Tróccoli
Secretario General

- 5) La Sociedad continuó en el segundo semestre de 1987 con sus actividades ordinarias. Se realizó el Curso de Emergencias Médicas II. Igualmente "Avances terapéuticos en Medicina Interna II". También la reunión anatómico-clínica, la cual se efectuó en el Hospital Miguel Pérez Carreño, coordinado por el Dr. Rafael Anselmi y los casos fueron discutidos por los Dres. Eddie Kaswan y Eugenio Cavallin.

6) Durante este período, se mantuvo permanente contacto con el Comité Organizador del V Congreso Venezolano de Medicina Interna a realizarse en Barquisimeto.

7) Las Jornadas de Egresandos en Medicina Interna se celebraron el 27 de Noviembre en el Hospital Miguel Pérez Carreño y fueron coordinadas por el Dr. Rafael Anselmi. Nos complació sobremanera la activa participación de los cursantes de los Postgrados de los Hospitales Vargas, Magallanes, Lidemaro Salas, Militar Carlos Arvelo y Pérez Carreño. Lamentamos profundamente la ausencia de otros Postgrados de Caracas y del interior, dada la calidad de estas reuniones que permiten la presentación de las Tesis de Grado importante esfuerzo de los cursantes, las cuales reflejan como ocurrió en la mencionada jornada, una dedicación personal encomiable y alta calidad científica.