V CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA

La ciudad de Barquisimeto, con toda su hermosura, su ordenado marco y la hospitalidad que le son características, sirvió de sede al V Congreso Venezolano de Medicina Interna realizado del 18 al 23 de Abril de 1988.

Los Congresos de nuestra Sociedad se han venido realizando cada dos años desde 1984, aunque los dos primeros fueron en 1974 y 1979. Constituyen la actividad de máximo relieve de las sociedades científicas, pues en un tiempo relativamente corto permiten a sus miembros conocer los acelerados avances de las especialidades.

En el caso particular de la SVMI, los Congresos permiten, además, la exposición de un número importante de trabajos de investigación, convirtiéndose así en una tribuna de información de la labor que realizan nuestros profesionales.

Los Congresos de la SVMI cumplen también con un importante aspecto doctrinario constituido por su Ponencia Central, que recoge las inquietudes de sus miembros en una serie de aspectos muy importantes, y fija posiciones ante la comunidad médica y ante los organismos oficiales.

El Comité Organizador del V Congreso contribuyó con una tesonera labor al éxito de este evento, y estuvo presidido por los Dres. Carlos Zapata y Kepler Orellana; sus Vicepresidentes, Dres. José Moros Guédez y Orlando García; la Dra. Delia Coll de Martínez como Secretaria Ejecutiva y el Dr. Arnaldo Posadas, Tesorero.

El esfuerzo conjunto del Comité Organizador y de la Junta Directiva Nacional se vio premiado por una asistencia de 800 delegados de todas las regiones del país.

El American College of Physicians, una vez más, nos dio su coauspicio, enviando dos conferencistas, los Dres. James Borland de la Universidad de Florida y el Dr. Paul Griner, miembro de la Directiva del College y docente de la Universidad de Rochester. Desde el Mount Sinai Medical Center de Florida asistieron los brillantes expositores Dres. Federico Justiniani y Luis Martínez.

La Ponencia Central, titulada EL INTERNISTA EN EL AMBULATORIO y coordinada por nuestro expresidente, el Dr. Israel Montes de Oca, tocó importantes aspectos de esta área de trabajo tan importante para la comunidad y para nuestros miembros, ya que el Internista es el especialista que reúne las características para dirigir el ambulatorio.

El extenso programa incluyó seis Cursos destinados a actualizar y perfeccionar áreas de particular interés para los médicos de nuestra especialidad. Dichos cursos fueron: Enfermedades Infecciosas, el Internista y los Principales Trastornos Hematológicos, Afecciones del Aparato Locomotor y del Colágeno, las Enfermedades Sistémicas y sus Expresiones Dermatológicas, Avances en Farmacología Clínica y Autoinmunidad en Medicina Interna.

Los Temas Centrales escogidos fueron de especial importancia para los asistentes por sus implicaciones académicas, científicas y docentes. Dichos temas fueron: Metodología del Ejercicio de la Medicina Interna, donde se trató la Historia Orientada por el Problema, la Utilización de la Base de Datos por Computador, el Examen Periódico de Salud y la Toma de Decisiones en Medicina

El segundo Tema Central fue el de Patología Médica del Anciano, tema este que día nos atañe más

y el cual fue extensamente analizado. El Tercer Tema Central fue de Hepatopatías, donde se presentó una puesta al día exhaustiva de la Hepatotoxidad por Farmacos, Hepatitis, Hígado en enfermedades sistémicas.

El V Congreso registró la más numerosa presentación de Trabajos Libres hasta ahora inscritos: 176 trabajos de investigación de nuestros médicos, lo cual refleja la fructífera labor de los colegas, así como su interés en nuestra especialidad.

Se realizaron dos almuerzos-coloquios con una excelente asistencia: Las Micosis Profundas en Venezuela, en el cual tuvimos la oportunidad única de oír al Dr. Humberto Campíns, y el segundo, donde el Dr. Luis López Gómez presentó la inquietante problemática del internista y la evaluación Preoperatoria.

Como es ya tradicional en nuestros Congresos, se efectuaron seis Reuniones con Expertos, integrando también en ellas a invitados nacionales y extranjeros con muy buena asistencia, a pesar de haber sido precedidas por largas horas de trabajo.

Una innovación de este congreso lo constituyó el Taller Clínico-Radiológico presentados por los Dres. Justiniani y Martínez del Mount Sinaí de Florida, y durante el cual pudimos observar la hermosa correlación que el Internista y el Radiólogo pueden llevar a cabo.

Las dos Reuniones Anatomoclínicas, discutida por los Dres. Carlos Zapata e Israel Montes de Oca, contaron como siempre con una masiva asistencia y participación, y fueron, una vez más, la demostración de como se desenvuelve un Internista en el análisis y diagnóstico de un paciente.

Finalmente, hay que destacar el maravilloso trabajo realizado por la Sra. Orellana al frente del Comité de Damas, y cuya nota más brillante fue la Noche Larense que tuvo lugar en el Colegio de Médicos de Lara, con la intervención del grupo Carota, Ñema y Tajá, lo cual nos permitió asomarnos a una ventana del extraordinario y bien preservado folklore larense.

DROGAS HIPOLIPEMIANTES

Dr. César A. Cuadra M*.

La atero - esclerosis constituye la principal causa de muerte en los países industrializados y en vías de desarrollo, siendo la responsable de aproximadamente 15.000 muertes anuales en nuestro país[1].

Dentro de los factores de riesgo involucrado en su patogenia ha quedado firmemente establecida la relación entre niveles elevados de colesterol plasmático y específicamente el colesterol de las Lipoproteínas de Baja Densidad —L.D.L.— y la aparición y progresión de las lesiones ateromatosas especialmente en el Sistema Coronario[2].

Más recientemente, estudios Epidemiológicos han señalado la relación inversa entre las Lipoproteínas de Alta Densidad —H.D.L.— que transportan colesterol desde los tejidos, incluyendo la pared vascular, hacia el hígado y la enfermedad coronaria[3].

Un paso capital fue la publicación de los resultados del Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, demostrando que el descenso en los niveles de colesterol, obtenidos por tratamiento dietético y medicamentoso, podía reducir la incidencia de enfermedad coronaria en hombres entre 35 y 59 años que tenía niveles moderadamente altos de colesterol[4,5]. Posteriores estudios mostraron no sólo prevención, sino detención y aún regresión de lesiones ateromatosas evidenciadas radiológicamente[6].

Una vez establecida la utilidad de la disminución de los niveles de colesterol en la prevención de la enfermedad ateroesclerótica, surgen de inmediato dos preguntas ¿A quién tratar? y ¿Cómo tratarlo?. Previamente sin embargo, debe quedar claro que las Hiperlipidemias constituyen solo un factor de riesgo en una enfermedad multifactorial y que otros factores como la hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad, sendentarismo, personalidad Tipo A, stress y niveles elevados de ácido úrico, necesitan ser modificados en cada paciente en particular, junto a las medida terapéuticas a emplear para desminuir los niveles elevados de colesterol.

La respuesta a la primera pregunta pudiéramos plantearla en términos solamente del colesterol ¿Qué niveles de colesterol son suficientemente anormales para ameritar tratamiento?. Los estudios Epidemiológicos han demostrado concluyentemente que aún niveles ligeramente elevados de colesterol (percentil 50-75) se relacionan con aumentos en la incidencia de enfermedad coronaria y que ésta es todavía más frecuente en grupos con elevaciones moderadas (percentil (75-90) y severas (percentil -90), manteniendo una relación prácticamente lineal. Sin embargo las posiciones de diferentes grupos de trabajo, distan mucho de ser uniformes. Y así tenemos que las recomendaciones van de un tratamiento dietético preventivo en persona con niveles normales de colesterol, como fue preconizado por un panel de expertos convocados por el Instituto Nacional de Salud[7] limitando la ingesta de grasa a un 30% de aporte calórico total y el colesterol ingerido a nos más de 300mgrs/día, hasta la posición de la A.M.A, que recomienda el tratamiento dietético solo para aquellas personas de riesgo elevado (90 percentil)[8].

La decisión final de a quién tratar debe de ser individualizada tomando en consideración la edad, sexo, capacidad de ajuste a la dieta, presencia de

* Médico Internista de Hospital Coromoto. Maracaibo.
Ex-Presidente del Capítulo Zuliano de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

otros factores de riesgo y el beneficio a obtener en términos del aumento de la expectativa de la vida[9]

¿Cómo tratarlo?: El primer paso para tratar cualquier Hiperlipidemia lo constituye el programa dietético, incluyendo en líneas generales reducción de cualquier sobrepeso, limitar el aporte calórico de las grasas a 30% ó menos del total diario, consumir un máximo de 300 mgs/día de colesterol, disminuir la ingesta de grasas saturadas, sustituyéndolas por grasas insaturadas y aumentar el consumo de fibra natural, medidas aún más estrictas pueden emplearse en casos específicos.

Especial mención en el terreno dietético merecen los ácidos grasos poliinsaturados pertenecientes a la serie Omega 3, abundantes en el aceite de pescados marinos y cuyo consumo ha sido asociado a disminución en los niveles de LDL y VLDL[10], agregación y adhesividad plaqueteria, tensión arterial y rigidez de los eritrocitos[11], modificaciones que bloquearían procesos fisiopatológicos involucrados en la aterogenesis.

Otro aspecto a considerar en la estrategia del tratamiento previo o acompañado al uso de medicamentos, lo constituye el ejercicio físico. Hay suficiente evidencia que muestra un efecto beneficioso del ejercicio realizado en forma regular sobre el perfil lipídico, logrando desminuir el colesterol total y aumentar los niveles de HDL[12].

DROGAS HIPOLIPEMIANTES:

Aunque muchos medicamentos eventualmente tienen efecto hipolipemiante, solo consideraremos en detalle aquellos que se utilizan con beneficio en el ejercicio clínico diario.

Clofibratos y sus Derivados:

Desde 1962 luego de experimentos en ratas, se encontró que una serie de ácidos oxiisobutílicos reducían los niveles de lípidos y colesterol, y el compuesto más efectivo y menos tóxico fue el clofibrato. El cual es el etil ester del ácido P clorofenoxi-isobutírico. Es absorbido completamente en el intestino y aparece en el plasma desesterificado, unido principalmente a las álbuminas. Se elimina esencialmente por la orina. Su vida media es aproximadamente 12 horas. Se presenta en cápsulas de 500 mgs y la dosis habitual es de lgr. B.I.D..

Mecanismo de Acción y Utilidad Clínica:

Sólo se ha establecido parcialmente, sin embargo un efecto primario es sobre la lipasa lipoproteica vascular aumentando el catabolismo de VLDL e IDL a LDL, disminuyendo significativamente los niveles de triglicéridos circulantes y con poco efecto sobre el colesterol. Más aún, en pacientes con descensos importantes de VLDL inducidos por clofibrato pueden verse aumentos de las LDL. No afecta las concentraciones de HDL.

Dos estudios mostraron poca utilidad del clofibrato en reducir las muertes por infarto de miocardio;[13,14] y aún más, en el estudio de la Organización Mundial de la Salud[14], se demostró un exceso de muertes en el grupo tratado, ocasionado por tumores malignos y complicaciones de colecistectomía. Su uso actual debe limitarse a pocos pacientes con dislipoproteinemia familiar con alto riesgo de enfermedad ateromatosa y a pacientes con hiperlipidemia muy severa con peligro de pancreatitis[15].

Efectos Secundarios:

En general es bien tolerado. Se han descrito los siguientes: Náuseas, diarrea, ganancia de peso, alopecia, erupción cutánea, debilidad, impotencia, ginecomastia, disminución de la líbido. Un cuadro más severo incluye calambres y debilidad muscular con aumento de CPK y trasaminasas especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica. Además aumenta la incidencia de Litiasis biliar y colecistitis. Pacientes con enfermedad coronaria pueden tener mayor incidencia de arritmia, cardiomegalia, angina y fenómenos tromboembólicos. Debido a su unión a las albuminas puede desplazar a otros medicamentos y aumentar su toxidad: Coumadin, difenilhidantoina, tolbutamida, etc. Su uso por largo tiempo puede asociarce en animales y humanos a mayor incidencia de tumores. Una serie de compuestos derivados de clofibrato: Benzofibrato, fenofibrato, halofenato, etc. Tienen propiedades Hipolipemiantes semejantes al clofibrato, sin embargo esperan aún su aprobación en ensayos suficientemente largos y prolongados que determinen su eficacia y efectos secundarios.

GEMFIBROZIL:

Fue sintetizado en 1968 como un congénere estructural de clofibrato. Es absorbido completamente del intestino, su pico en el plasma ocurre 1 a 2 horas después de su administración y está sometido a circuito enterohepático. Se elimina por la orina en forma Glucuronido. Se presenta en cápsulas de 300 mgs. Y la dosis habitual es de 600 mgs. Dos veces al día.

Mecanismo de Acción y Utilidad Clínica:

Aunque no se ha dilucidado de manera clara, varios mecanismos han sido propuestos, incluyendo: activación de la lipasa lipoproteica e inhibición de la síntesis de VLDL a nivel hepático, lo cual se refleja en un descenso importante de los triglicéridos plasmáticos y ligero a moderado en los niveles de colesterol total y de las L.D.L., con un inexplicado aumento en las H.D.L..

Un estudio reciente[16] en 4.081 hombres realizado en 5 años en Helsinky mostró una reducción en la incidencia de la enfermedad coronaria del 34%. (27,3 x 1000 en el grupo de Gemfibrozil y 41,4 x 1000 en el grupo placebo) y sin efectos secundarios de importancia.

Es importante señalar que la reducción de los niveles de colesterol fue apenas en un 8% y más pequeño aún fue el aumento de los niveles de H.D.L., indicando que modificaciones ligeras en el, perfil Lipídico pueden asociarse a disminuciones significativas en la incidencia de enfermedad Coronaria.

Efectos Secundarios:

En general es bien tolerado, sin embargo un 5% de los pacientes tratados presenta molestias abdominales como náuseas, distensión o diarrea.

Ocasionalmente se ha descrito Eosinofilia, erupción cutánea, dolor muscular, visión borrosa, anemia o leucopenia. Puede potenciar el efecto anticoagulante de los coumarínicos al desplazarlo de la albúmina. Tiene además ligero efecto hiperglicemiante y aumenta la incidencia de litiasis biliar en una pequeña proporción.

PROBUCOL:

Conocido como agente hipolipemiante desde 1970, es un compuesto estructuralmente diferente de los anteriores, siendo un bifenol sulfurado altamente hidrofóbico, que se absorbe pobremente del tracto gastrointestinal (10% de la dósis administrada) y se excreta fundamentalmente por las heces. Se deposita en el tejido donde permanece largo tiempo pudiendo encontrarse en el plasma, hasta 6 meses después de haberse ingerido la última dosis. Se presenta en cápsula de 250 mgs. y la dosis habitual es de 500 mgs. después del desayuno y cena.

Mecanismo de Acción y Utilidad Clínica:

El probucol reduce las concentraciones de LDL en aproximadamente 10 a 15%, por un mecanismo aún no conocido, pero también reduce en un 10 a 30% los niveles de H.D.L. probablemente por interferencia con la síntesis de la apoproteína A, (el mayor componente proteico de los H.D.L.) Este efecto ha limitado su uso clínico y no se dispone de estudios a largo plazo en grupos grandes de pacientes que avalen su utilidad en prevención de enfermedad coronaría.

Efectos Secundarios:

En general es bien tolerado, sus efectos más comunes son: Diarrea, flatulencia, y dolor abdominal en aproximadamente de 10% de los pacientes. Se ha descrito además parestesias, leucopenia, eosinofilia y edema angioneurótico. Produce aumento del Q-T en el electrocardiograma con el consiguiente riesgo de arritmias.

COLESTIRAMINA Y COLESTIPOL:

Son dos resinas que ligan sales biliares en el intestino y su uso inicial fue como paliativo del prurito en pacientes con ictericia obstructiva. Son hidrofílicas, pero insolubles en agua. No son afectadas por las enzimas digestivas, permaneciendo inalteradas en el intestino y no se absorben. La Colestiramina se presenta en sobres de 9 grs equivalente a 4 grs de resina y en potes de 378 grs. El Colestipol se presenta en sobres de 5 grs y botellas de 500 grs. Para su administración debe ser disueltas en agua o jugos y la dosis diaria es de 12 a 24 grs de colestiramina y 15 a 30 grs de colestipol divididos en 4 partes a tomarse antes de las comidas y al acostarse.

Mecanismo de Acción y Utilidad Clínica:

Al ligar sales biliares en el intestino y no absorberse, aumenta la excresión fecal de estas sales, lo cual induce a un aumento en el hígado de la captación de L.D.L. plasmática con la consiguiente reducción en los niveles circulantes. Además la ausencia de sales biliares libres en el intestino, interfiere con la absorción del colesterol de la dieta. No tienen efecto y aún pueden aumentar los niveles de V.L.D.L. Estas resinas constituyen el medicamento de elección en pacientes con niveles elevados de L.D.L. En conjunto con una dieta baja en grasa y colesterol, reducen las L.D.L. en aproximadamente un 20% del valor inicial. Tienen efecto aditivo con el ácido nicotínico o con el lovastatin; la reducción puede llegar hasta un 50%. Su utilidad clínica ha sido bien demostrada como se comentó anteriormente[4,5].

Efectos Secundarios:

Son de sabor desagradable y arenoso, lo cual dificulta su aceptación por los pacientes; producen frecuentemente náuseas, dispepsia, distensión abdominal, constipación y aún impactación fecal, lo cual puede mejorar con la adición de fibra a la dieta. Junto con el aumento de los trigliceridos, pueden elevarse los niveles de fosfatasa alcalina y transaminasas.

En individuos pequeños y cuando se administra en dosis altas puede provocar acidosis hiperclorémica por lo que no se recomienda usar antes de los 8 años.

Además de las sales biliares, liga otros compuestos en el intestino interfiriendo con la absorción de medicamentos como tiazidas, digoxina, fenilbutazona, anticoagulante, tiroxina, fenobarbital y vitaminas liposolubles.

ACIDO NICOTINICO:

Es la vitamina antipelagra del complejo B y su efecto hipolepemiante se conoce desde 1955 y es diferente a su efecto como vitamina. Es absorbido bien del tracto gastroinstestinal y se distribuye ampliamente en todos los tejidos. Se elimina como sus metabolitos en orina. Se presenta en tabletas y cápsulas en concentraciones que van desde 50mgs a 500mgs. Se recomienda una dosis variable de 2 a 8gs/día dividida en 3 porciones preferiblemente con las comidas. Debe iniciarse con dosis bajas (100mgs. 3 veces al día) y aumentar lentamente hasta alcanzar el nivel terapéutico para evitar efectos secundarios.

Mecanismo de Acción y uso Clínico:

Dosis altas de ácido nicotínico producen un rápido y notable descenso en los niveles de triglecéridos por disminución de las V.L.D.L. el cual puede alcanzar un 20 a 80% del valor inicial y un descenso discreto aproximadamente 10-15% en el colesterol de los L.D.L. hay además un modesto incremento en la concentración de H.D.L. Su principal mecanismo es a través de la desminución en la síntesis de V.L.D.L. y por consiguiente en la producción de sus metabolitos L.D.L. e I.D.L., aunque se desconoce el mecanismo íntimo de su efecto.

Como dijimos antes, potencia el efecto hipocolesterolemizante, de las resinas[17]. En el estudio Coronary Drug Project[13] el ácido nicotínico redujo la incidencia de infarto no fatales.

Efectos Secundarios:

El ácido nicotínico es mal tolerado, prácticamente todos los pacientes presentan sensación de prurito, enrojecimiento y ardor cutáneo aproximadamente 1/2 a 1 hora después de ingerido y ésta ha limitado en gran forma su uso. Este efecto cesa luego de varias semanas de tratamiento y puede disminuirse iniciando dosis pequeñas con modestos incrementos diarios. Algunos recomiendan el uso de aspirina previo a la ingesta. Náuseas, vómito y diarrea son también comunes.

Se ha reportado además úlcera péptica, hiperpigmentación de la piel, ictericia, aumento de la transaminasas, ácido úrico e hiperglicemia.

LOVASTATIN:

En 1976 Endo en el Japón aisló un compuesto originalmente llamado ML236B, producto del metabolismo de una cepa de penicillum citrus y que tenía capacidad de inhibir la acción de la enzima 3 hidroxy 3 metil glutaril COA reductasa que cataliza la producción de ácido mevalónico en la vía biosintética del colesterol y es la enzima que tiene la velocidad limitante en la reacción. Esta inhibición es específica, competitiva y no completa, permitiendo que se mantenga niveles pequeños de ácido mevalónico sin interferir la esteroidogénesis.

Años más tarde, investigadores de Merck Sharp and Dohme aislaron de una cepa de aspergillus un compuesto relacionado llamado inicialmente MEVINOLIN y actualmente LOVASTATIN en el cual actúa de manera similar y ha sido lanzado recientemente al mercado para uso clínico corriente; es químicamente una lactona y luego de ingerida, se hidroliza a su B ácido que en su forma activa. Es insoluble en agua, se absorbe es aproximadamente 20 a 30% y se concentra específicamente en el hígado. Se elimima básicamente por la bilis. Se presenta en cápsulas de 20mgs. Y la dosis recomendada es 1 cápsula dos veces al día.

Mecanismo de Acción y Utilidad Clínica:

Al inhibir la síntesis hepática de colesterol, el lovastatin aumenta la captación y catabolismo de las L.D.L. circulantes mediante un incremento en el número de los receptores específicos en la membrana celular del hepatocito, lográndose una reducción importante en los niveles plasmáticos de V.L.D.L. y apoproteína B: sin embargo también reduce los niveles

de V.L.D.L. en forma ligera y aumenta moderadamente las H.D.L..

Varios estudios clínicos han demostrado este efecto en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota[18,19], poligénica y aún en diabéticos no insulino dependientes[20]. Si es añadido al ácido nicotínico o al colesterol, puede potenciar el efecto hipolipemiante de estos medicamentos[21]; estas modificaciones han sido beneficiosas cuando se han obtenido con dieta, ejercicio y otro medicamentos lográndose reducción en la incidencia de enfermedad vascular ateromatosa. Así que es de esperar lo mismo cuando se obtienen con el lovastatin, sin embargo todavía no disponemos de trabajos suficientemente prolongados y con un número adecuado de participantes que lo confirmen.

Efectos Secundarios:

En general es bien tolerado pero en vista de la poca experiencia actual, los pacientes que lo reciban deben vigilarse estrechamente. Se ha descrito elevación de transaminasas, mialgias con elevación de CPK y opacidad de cristalino sin aumento en la incidencia de cataratas. Se desconoce su teratogenecidad y efecto carcinogenético a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Anuario de epidemiología y Estadistica Vital M.S.A.S. 1.985.
2. Dawber Tr. The Framinghan Study. Cambridge MA: Harvard Univ. Press, 1.980: 121.
3. Miller GJ, Miller NR. Plasma High Density Lipoproteins. Concentrations and Development in Ischaemic Heart Disease. Lancet 1.976, 1:6.
4. Lipid Research Clinics Programs. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Pruention. Trial Results: I.. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease Jama 1.984; 251:351.
5. Lipid Research Clinics Programs. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: II. The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease to Cholesterol Lowering. Jama 1.984; 251:365.
6. Brensike JF, et Al. Circulation 1.984, 69:313.
7. National Institute of Heaith Consensus Development Conference Statement: Lowgring Blood Cholesterol to Prevent Heart Disease. Jama 1.985; 253:2080.
8. Dietary and Pharmacologic Therapy for the Lipid Risk Factors. Jama 1.983; 250:1873.
9. Taylor WC, et Al. Cholesterol Reduction and Life Expectancy a Model Incorporating Multiple Risk Factor. Ann Intern Med. 1.987; 106:605.
10. Phllipson B, et Al. Reduction of Plasma Lipids, Lipoproteins and apoproteins by Dietary Fich oils in Patients With Hypertryglyceridemia. n Eng. J. Med 1.985; 312:1210.
11. Von Schacky C. Prophylaxis of Atherosclerosis With Marine omegas Fatty Acids. Ann Intern Med. 1.987; 107:890.
12. Superko Hr, Haskell Wl, Wood Pd. Modification of Plasma colesterol Through exercise. Post Graduate Medicine 1.985; 78:64.
13. Coronary Drug Project: Clofibrate and Niacin in Coronary Heart Disease Jama 1.975; 231:360.
14. A Cooperantive Trial in the Primary Prevention of Ischaemic Heart Disease Using Clofibrate. Report of Commitee of Principal Investigator Brittish Heart Journal 1978; 40:1069.
15. Lipid Lowering Drug. The Medical Letters 1985; 27:74.
16. Frixk Mh, Elo O, et Al. Helsinki Heart Study: Prymary Prevention Trial With Gemfibrosil in Middle Aged Men With Dislipidemia: Safety of Treatment Changes in Risk Factors and Incidence of Coronary Heart Disease. N. Eng. J. Med. 1.987; 317:1237.
17. Kane JP, al. Normalization of Lowdensity Lipoprotein Levei in Heterozigous Familial Hyperchollesterolemia With a Combined Drug Regine. N. Eng. J. Med. 1981; 251:304.
18. Mabuchi H, et Al. Effect of an Inhibitor of 3 Hidroxi 3 Metil Glutaril Coa Reductasa on Serum Lipoproteins y Ubiquinone-10 Levels in patient With Familial Hypercholesterolemia. N. Eng. J. Med 1981; 305:478.
19. Havel RJ, et Al. Lovastatin (Mevinolin) in the Treatment de Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Ann. Intern Med. 1987; 107:609
20. Abhimanyu G, et. Al. Lovastatin for Lowering Cholesterol Levels in non Insulin Dependent Diabetes Mellitus. N. Eng. J. Med. 1988; 318:81.
21. Mallory M, et Al. Complementarity of Colestipol, niacin, and lovastatin increatment of Severe Familial Hypercholesterolemia. Ann. Intern Med. 1987; 107:616.

NEUMONIAS DEL ADULTO PRODUCIDAS POR AGENTES POCO FRECUENTE

Dr. José Félix Oletta

A pesar de los avances alcanzados en el control de las enfermedades infecciosas y el desarrollo de antibióticos cada vez más potentes, las Neumonías continúan siendo enfermedades comunes. Representan la séptima causa de muerte en nuestro país, y se estima una tasa de 10-14 casos por 1000 habitantes en los Estados Unidos de Norte América[1].

En la era preantibiótica y aún hasta la época de los años 60, la gran mayoría de los casos eran producidos por Estreptococo pneumoniae[2,3]. Esta era una razón habitualmente utilizada para no emplear procedimientos destinados a identificar el agente etiológico y el tratamiento se limitaba a la utilización de penicilina. La necesidad de seleccionar otro antibiótico era impuesta cuando existía manifiesta alergia a la penicilina o las manifestaciones clínicas y la evolución indicaban la presencia de agentes diferentes al Estreptococo pneumoniae o resistentes a la acción de la penicilina.

En los últimos 20 años se ha comprobado un cambio de patrón etiológico, tanto en los casos adquiridos en la comunidad (ver tabla 1) como en los casos nosocomiales o intrahospitalarios. En la actualidad se demuestra una tendencia a un mayos número de posibles patógenos, representados por agentes anteriormente no conocidos con el grupo de las Legionellas[4,5], nuevos anaerobios como Eikenella corrodens y Pectococo magnus[5], agentes considerados anteriormente como patógenos selectivos de los niños con el Hemophilus influenzae y hoy en aumento en el grupo de adultos[6], e incluso agentes considerados como simples comensales y no patógenos como Branhamella catarralis[7]. La situación es mucho más dramática en los casos intrahospitalarios donde el Estafiloco Aureus y otros Gram (+) fueron sustituidos por múltiples agentes Gram (—), y posteriormente por agentes tan variados como: Bacterias anaerobias, virus, mycòplasma, clamidias, micobacterias, hongos y parásitos[8,9]. Las causas responsables de éstos cambios son múltiples: el desarrollo y transmisión de resistencia por diferentes bacterias, la utilización desenfrenada de múltiples procedimientos invasivos exploratorios y terapéuticos, la marcada incidencia de pacientes inmunocomprometidos que reciben atención hospitalaria. Muy especialmente éste grupo puede ser afectado por un número enorme de patógenos poco comunes; otras causas incriminadas: el uso inadecuado de antibióticos, el manejo empírico de las infecciones, por ignorancia y por subutilización de los procedimientos diagnósticos elementales y finalmente por el descuido en las fundamentales normas de asepsia y antisepsia. Junto con estos males crónicos, aparecen otro cuyas tendencia actual es la siguiente:

Un creciente manejo ambulatorio de los pacientes con Neumonía adquirida en la comunidad[10,11] la mayoría de estos enfermos conducidos empíricamente, a los cuales no se les realiza ni coloraciones de Gram del esputo ni recolección de muestras para el cultivo. Una desvalorización de los beneficios de esta técnica[12], que más bien obedece al abandono por parte del médico de las normas elementales de su realización[13,14]. Incluso se han alzado voces proponiendo el abandono del cultivo sistemático del esputo[15]. Por otra parte la utilización de terapia poliantibiótica empírica, para cubrir la totalidad de los

* **Profesor de Clínica Médica. Escuela de Medicina "José María Vargas". UCV. Coordinador del Postgrado de Medicina Interna, Hospital Vargas de Caracas.**

posibles agentes patógenos, no resulta suficiente, incrementa los riesgos de reacciones secundarias a los medicamentos y el costo de la atención médica.

Todo esto contrasta con lo mencionado anteriormente sobre el cambio de patrón etiológico observado en ambos grupos de neumonías (extra e intrahospitalarias), y contribuye a crear mayor ignorancia sobre la etiología de las mismas, cuyo espectro día a día se va ampliando. La situación se hace más crítica cuando estas conductas erradamente se aplican a pacientes críticos, o con algún tipo de compromiso que los predispone a las infecciones más graves, que ponen en peligro la vida y en donde resulta indispensable identificar un agente causal específico, para orientar el tratamiento más eficaz. Resulta evidente que la toma de cultivos asiste al médico en el diagnóstico de las causas poco usuales de Neumonías, que requieren de una selección de antibióticos y otros agentes antimicrobianos muy individualizada, en base a la identificación de él o los agentes patógenos y su sensibilidad a los antibióticos.

El propósito de esta revisión es destacar la importancia y las características particulares de las Neumonías producidas por agentes poco comunes, con este fin, tomaremos como referencia si la enfermedad ocurre en un huésped previamente saludable o en sujetos inmunocomprometidos, y convendrá también recordar si la enfermedad se produce en la comunidad o en el ambiente hospitalario.

NEUMONIAS POCO COMUNES EN PACIENTES PREVIAMENTE NORMALES

Por razones prácticas nos referiremos a todos aquellos agentes diferentes al Estreptococo pneumoniae y al Stafilococo aureus que presenta características muy definidas. Así tenemos: Mycoplasma pn., Hemofhilus Infuenzae, Agentes del Tracto Respiratorio Superior, Agentes Gram (—), coliformes y otros. Micobacterium tuberculosis, Actinomyces, Legionellas, Clamidia, Yersinia, Leptospiras, Hongos y Virus.

TABLA 1
CAMBIO DE PATRON ETIOLOGICO EN NEUMONIAS EXTRAHOSPITALARIAS HOSPITALIZADAS

AGENTE CAUSAL	GRADY MEMORIAL ATLANTA 1967-68 n: 167	MILWAUKEE COUNTY GENERAL H 1967-70 n: 111	HOSPITAL VARGAS CARACAS 1974-75 (*) n: 31	HARTFORD HOSPITAL CONNECT. 1980-81 n: 204
	EN PORCENTAJE			
S. PNEUMONIAE	62	71	35	36
S. AUREUS	10	10	26	8
H. INFLUENZAE	8	4	0	15
GRAM (—) ENTER.	19	13	13	16
PSEUDOMONA A.	1	0	0	3
SERRATIA M.	0	0	0	2
ACINETOBACTER	0	0	0	1
LEGIONELLA P.	0	0	0	14
OTROS	0	3	9 (**)	4 (+)
COMBINACIONES	0	0	17 (***)	0

(*) OLETTA J.F., CARMONA O., CARBALLO N. (1975) NEUMONIAS EXTRAHOSPITALARIAS. ESTUDIO PROSPECTIVO. NO PUBLICADO. SERVICIO MED II. H. VARGAS.

(**) INCLUYE: M. TUBERCULOSIS, CRIPTOCOCO N.

(***) S. PNEUMONIAE + S. AUREUS.

(+) INCLUYE: BRANHAMELLA. CATHARRALIS, A. HYDROFILA, EIKENELLA CORRODENS, PEPTOCOCCUS MAGNUS.

(1) MYCOPLASMA Se pensaba que representaba un grupo relativamente grande de casos, sin embargo estadísticas recientes indican pocos casos, y por lo general con una relación estacional o brotes de la enfermedad o ciclos epidémicos[16,17]. Habitualmente adquirida en ambientes de vivienda colectiva: internado, cuarteles, hospicios, etc. Las lesiones pulmonares pueden ser del tipo de infiltración intersticial uni o bilateral y hasta condensación lobar, se presenta como modelo de neumonía atípica, con variadas manifestaciones extrapulmonares, que pueden ser prominentes o severas: anemia hemolítica, miocarditis, pericarditis, meningoencefalitis, dermatitis exfoliativa, pancreatitis[18,19]. La presencia de hemaglutininas en frío contribuye al diagnóstico; los títulos crecientes de fijación de complemento, y el cultivo en medios especiales, con crecimiento tardío (más de 10 días) permiten establecer el diagnóstico. El antibiótico de elección: Eritromicina 1-2 gr. por 10 a 14 días.

2) HEMOPHILUS INFLUENZAE. Durante mucho tiempo se pensó que este agente estaba restringido a casos de neumonía afectando solo la población infantil. Ahora se ha demostrado afectando a adultos normales, o también en fumadores y en portadores de enfermedad bronco-obstructiva crónica[20].

La incidencia parece estar incrementándose, alcanzando entre el 10 y el 15% de los casos adquiridos en la comunidad[5]. Clínicamente es indistingible de otras causas de neumonía, el derrame pleural es común; la mortalidad alcanza el 20% cuando hay bacteremia y 11% cuando no la hay[6]. El Gram de esputo agentes del tipo bacilos Gram (—) pleomórficos, que habitualmente resultan subvalorados por los laboratorios e interpretados como contaminación. El antibiótico de elección es la Ampicilina a dosis de 1-2 grs IV cada 4 horas por dos o tres semanas. En cepas productoras de beta-lactamasa resistente a la Ampicilina, se elige el Cloramfenicol 1 gr IV cada 6 horas.

3- AGENTES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR. En el caso de identificarse Meningococo, o Estreptococo Beta Hemolítico del Grupo A, la infección procede por lo general en forma epidémica, afectando a sujetos concentrados (Personal Militar, trabajadores que viven en Instituciones, etc). El Meningococo es habitualmente del Grupo y[21] y se comporta como cualquier neumonía por Streptococo neumoniae. El Streptococo Beta Hemolítico del Grupo A clásicamente se complica con derrames pleurales copiosos[22]. En ambos casos la Penicilina Cristalina IV es el antibiótico de primera elección.

Acinobacter calcoaceticus var. Anitratus. Este agente Gram (—) cocobacilo pleomórfico, ha sido señalado en Neumonías adquiridas en la comunidad como resultado de broncoaspiración endógena especialmente en ancianos, alcoholismo o portadores de enfermedades crónicas. La enfermedad es fulminante, con bacteremia, distress respiratorio del adulto, hipoxemia, leucopenia y shock. Puede ocurrir en sujetos hospitalizados con traqueostomías y tubos endotraqueales[23,24]. El Gram de esputo puede ser mal interpretado como flora comensal, Neisseria o Hemophilus. Se recomienda régimen terapéutico de primera elección la combinación de un Aminoglicósido con Carbenicilina o Ticarcilina.

Branhamella catharralis, (conocido anteriormente como Neisseria c. o Micrococcus c.) y considerado habitualmente como un agente comensal de la orofaringe, es reconocido en la actualidad como agente causal de Neumonía y Bronquitis en casos de la comunidad, más comúnmente en ancianos y en enfermos respiratorios crónicos. Hasta 1986 se habían recolectado 429 casos en la literatura anglosajona. El cuadro clínico es por lo general leve y presenta infiltrados basales. Puede presentarse como infección, doble asociado a otros patógenos: Estreptococo pneumoniae y Hemophilus influenzae. El Gram del exudado transtraqueal o del esputo presenta abundantes polimorfonucleares con diplococos Gram (—) intracelulares y extracelulares también abundantes. El agente es por lo general sensible a Eritromicina, Tetraciclina, Cloramfenicol y aminoglucósidos[7].

4 - AGENTES GRAM NEGATIVOS COLIFORMES Y OTROS. Un número creciente de casos de Neumonías por Gram (—) ha sido reportada en casos provenientes de la Comunidad y como es sabido en pacientes hospitalizados. En este último caso por medio de aspiración exógena, por aerosolización de bacterias contaminantes de equipos diversos (nebulizadores, ventiladores, etc) o por diseminación hematógena hacia el pulmón proveniente de diversas fuentes endógenas o exógenas. Por su elevada frecuencia no serán consideradas. Solo nos referiremos a los casos adquiridos en la comunidad cuya fuente más frecuente es la aspiración andógena de flora orofaríngea.

Se estima entre 13 y 20% de frecuencia de todos los casos de Neumonía Extrahospitalaria[25,26].

Incluyen: El Grupo Klebsiella-Enterobacter, Escherichia coli, Proteus, Pseudomonas y otros agentes como el Hemophilus y el Acinetobacter que ya mencionamos.

En el caso de la Neumonía por Klebsiella, afecta predominantemente a varones de edad media, con historia de alcoholismo crónico, o en personas provenientes de residencias o asilos. Clínicamente el comienzo es violento con postración profunda y estado tóxico, y síntomas respiratorios prominentes. El esputo es espeso, mixto, hemopurolento. Y muestra multitud de bacilos Gram (—) encapsulados. La afectación pulmonar es lobar, afectando uno o más lóbulos. Puede haber cavitación y derrame pleural difíciles de tratar. La combinación de un Aminoglucosido (Tobramicina, Amikacina + una Cefalosporina de Primera o Segunda generación) es el régimen preferido. El comportamiento clínico de las Neumonías por Proteus es muy similar al anterior. Se recomienda un régimen con Ampicilina con 9 a 12 gr IV diariamente.

En la Neumonía por Enterobacter el cuadro clínico es menos severo, y también ocurre como resultado de aspiración endógena. Por lo general no cursan con formación de abscesos ni empiemas. La mortalidad es de 14%, también menor que en caso de Klebsiella. Se recomienda un régimen con Aminoglucosido y una Celasporina tipo Cefamandole, o en su defecto combinada con Ticarcilina.

Los casos de Neumonía por Escherichia Coli y Pseudomonas serán considerados en el Grupo de pacientes con enfermedades Severas predisponentes e Inmunosupresión.

5- MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS. A pesar de la aparente reducción de la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad en la comunidad, se presentan casos de primoinfección o de reactivación en edades extremas de la vida, ancianatos, prisiones y habitantes de zonas marginales, o inmigrantes de países con condiciones socioeconómicas precarias. Recordemos que la positivización del PPD requiere de 2 a 10 semanas y que la negatividad no descarta la enfermedad. No cabe en esta revisión destacar las características clínicas y radiológicas de la enfermedad, solo alertar que esta enfermedad puede presentarse en forma neumónica aguda y confundirse con otros tipos de neumonía. El régimen recomendado puede ser el de dos drogas (Isoniazida + Rifampicina) por 9 meses[27].

6- LEGIONELLAS. Estos "nuevos" agentes son ubícuos, y vale la pena conocerlo aunque no se hayan descrito casos en Venezuela.

Caracterizada por un espectro clínico variable: desde una enfermedad leve como la Fiebre de Pontiac, o un cuadro severo como en la enfermedad de los Legionarios (Legionella pneumophila) o el Agente Pittsburg (Legionella micdadei).

Son frecuentes mialgias, malestar, cefalea, diarrea, dolor abdominal, agotamiento, desorientación, pruebas hepáticas anormales, y síntomas parecidos a la infección por Mycoplasma pn o virus. La tos habitualmente no productiva, el patrón radiológico es inicialmente muy variable: infiltrados uni o bilaterales, afectación segmentaria o lobar, derrames pleurales en la minoría de los casos, y progresión hacia múltiples lesiones confluentes o multilobares[28,29].

La mortalidad en sujetos previamente sanos es de solo 5% de los casos, mientras que en aquellos portadores de enfermedades crónicas precedentes se elevó hasta 29%[30].

Las complicaciones son múltiples: polineuropatía[31], Insuficiencia Renal[32], pancreatitis[33], Derrame Pleural[28], Abceso pulmonar[29], rabdimiolisis[34].

La asociación con infección doble con otros patógenos: Hemophilus inf., Klebsiella y Mycoplasma ha sido descrita[35]. La incidencia de casos de este tipo de neumonía es muy variable, desde casos esporádicos hasta brotes epidémicos e hiperendémicos[36,37]. Los agentes causales son bacilos Gram (—) del género Legionella, muy escasos y difíciles de identificar en las muestras habituales. Se pueden identificar en medios de cultivos especiales y particularmente en forma retrospectiva por métodos serológicos, cuya seroconversión puede tardar hasta 6 semanas. Como método de diagnóstico rápido se ha empleado la inmunofluorescencia directa (DFA), que parece ser altamente específica[38].

La patogenia de la enfermedad indica que es adquirida por vía respiratoria por aereolización o nebulización producida por equipos de aire acondicionado defectuoso, contaminado con el microorganismo aunque otras fuentes también son posibles: polvo de excavaciones y agua de reservorios naturales (ríos y lagos) y otras fuentes posibles no bien establecidas[39,40].

Se recomienda Erictromicina IV 2-4 grs. en 24 h. Por dos semanas. La vía oral podría ser empleada en casos menos severos 500mgs cada 6 horas por dos semanas.

7- CLAMIDIAS. Están representadas por dos tipos capaces de producir cuadros neumónicos: Clamydia psittaci y Clamydia trachomatis.

Clamydia psittasi: Produce la Psittacosis, infección poco común, y que ocurre esporádicamente o en

pequeños brotes en cualquier parte del mundo. Epidemiológicamente la enfermedad se disemina por medio del contacto con heces de pájaros enfermos o portadores sanos del micro-organismo, especialmente loros, periquitos y guacamayas.

La inhalación de las excretas, la manipulación de los animales e incluso el contacto impersonal han sido identificadas como medio de transmisión.

La expresión clínica es variable, desde un cuadro de apariencia viral hasta una enfermedad aguda, con fiebre alta, cefalea intensa y tos muy poca productiva, la enfermedad puede progresar hacia la insuficiencia respiratoria, el delirio y la muerte. Es común el comienzo abrupto, con taquipnea y relativa bradicardia, rash macular (manchas de Horden) simulando la descrita en la fiebre tifoidea. Crepitantes con sin signos de consolidación pulmonar. Presencia de afectación sistémica o de múltiples órganos con miocarditis, pericarditis, endocarditis y enfermedad valvular. Encefalitis, anemia hemolítica, CID, hepatitis, Pancreatitis, Insuficiencia Renal, tiroiditis, esplenomegalia etc.[19,41]

El examen del esputo muestra Células mononucleares y ausencia de patógenos en el Gram. La imagen radiológica pulmonar es inespecífica del tipo infiltrados basales.

El diagnóstico se hace por medio del cultivo de secreciones, luego de un procesamiento con técnicas especializadas. Serológicamente la identificación de un título creciente (cuadruplicado) del test de Fijación de Complemento Directo es diagnóstico.

El medicamento de elección es la Tetraciclina[42] 2-3gr oral por dos semanas. Recordemos que las clamidias son micro-organismos intracelulares obligatorios, reclasificados dentro del grupo Miyagawanella-Bedsonia y dependen de la energía aportada por la célula del huésped para mantener sus mecanismos metabólicos y su crecimiento.

La Chlamydia trachomatis puede producir por su parte un síndrome de neumonía intersticial difuso, con taquípnea y conjuntivitis pero especialmente en niños[43]

La distribución de la enfermedad es mundial, y puede ser transmitida por otras especies de pájaros diferentes a los ya mencionados, utilizándose entonces el término de Ornitosis[44].

8- YERSINIA PESTIS. Recordemos que es el agente causal de Peste Bubónica, y si bien es una enfermedad controlada en nuestro medio, con un reservorio selvático-montañoso en la zona centro-norte del país, es posible la presentación de casos con la apertura de vías de penetración y la afluencia de turistas que visitan el área. La expresión clásica de la enfermedad va desde la forma Bubónica con notables linfadenopatías hasta la septicémica. La afectación pulmonar es bilateral y conduce a la insuficiencia respiratoria, la CID y el shock en 75% de los casos. El esputo, la sangre y el contenido de los ganglios linfáticos puede mostrar la presencia de bacilos Gram (—).

El régimen de tratamiento recomendado es la combinación de Tetraciclina más Estreptomicina o Estreptomicina sola.

9- LEPTOSPIRAS. Son los agentes etiológicos de la Leptospirosis, una zoonosis difundida universalmente y considerada infrecuente en nuestro medio. la especie Interrogans con sus diversos serotipos, son los responsables de la infección en el hombre a partir de animales enfermos, sus excretas o la ingesta de agua o alimentos contaminados.

La expresión clínica de la enfermedad, multisistemática, al inicio con hallazgos inespecíficos: fiebre, malestar general, mialgias cefalea, síntomas digestivos diversos, luego ictericia progresiva, manifestaciones renales, neurológicas, hemorrágicas y pulmonares. Estas últimas estuvieron presentes en 5 de 17 casos (29,4%) estudiados por la Dra. Ettedgui de Pérez y col. En Valencia y Tinaquillo desde 1981 a 1983. El patrón radiológico fue de neumonitis, dominando el cuadro multisistémico[45]. La demostración de leptospiras en sangre, líquido cefalo-raquídeo y orina es ardua y por lo general infructuosa. La demostración de anticuerpos antileptospiras por el método de microaglutinación, es diagnóstica cuando se obtienen títulos iguales o mayores de 1/100. Los serotipos más frecuentemente identificados por los mismos autores fueron: Hardjo, Ictero-hemorrahagiae, Canícola, Castellonis y Sejroe. Fue común encontrar infección simultánea por múltiples serotipos.

El tratamiento de elección es Penicilina o Eritromicina al parecer útil solo si se comienza tempranamente, antes de los 7 días de evolución.

10- ACTINOMYCES. Las forma Pulmonar o torácica de la Actinomicosis producida por el Actinomyces israelii, típicamente es el resultado de la aspiración endógena de material gingival infectado. La enfermedad puede presentar un curso crónico y confundirse con Tuberculosis Pulmonar, Hongos y hasta enfermedades Neoplásicas del pulmón La capacidad del micro-organismo de invadir tejidos vecinos, produciendo trayectos fistulosos, mediastini-

tis, afectación ósea, y de tejidos blandos es característica. El hallazgo de "gránulos de azufre" en el esputo, y otras secreciones, es particularmente útil para el diagnóstico, estos gránulos están constituidos por compactación de los micro-organismos con materiales minerales del huésped y tienen un aspecto característico.

El tratamiento de elección consiste en dosis elevadas de Penicilina por tiempo prolongado[46].

11- HONGOS. La exposición accidental (con material de laboratorio), o en excursiones y penetración a cuevas ha sido descrita en la produción de Histoplamosis[47]. Por lo general la infección en benigna, pero puede llegar a ser muy severa de acuerdo al tamaño del inóculo, provocando afectación de ambos pulmones en forma de múltiples infiltrados. Otras micosis sistémicas pueden compartir un patrón de daño pulmonar similar: Blastomicosis Suramericana, Criptococosis y Coccidioidomicosis. El diagnóstico se hace por la identificación de los micro-organismos en el examen directo del esputo con coloraciones especiales, en medio de cultivo apropiados y por métodos serológicos e intradermoreacciones. El tratamiento consiste habitualmente en Anfotericina B vía IV.

12- VIRUS. Es menester señalar la existencia de Virus como el Sincitial Respiratorio, habitualmente considerados patógenos selectivos de los niños, y que son capaces de afectar sujetos adultos sanos[48].

Otros virus identificados ocasionalmente en adultos sanos son: Virus del Herpes Zoster-Varicela, Adenovirus, e Influencia A y B. En éste último caso recordar que cuando se presentan en brotes epidémicos, muestran mayor susceptibilidad a infecciones secundarias por patógenos bacterianos, muy especialmente Estafilococo aureus y Hemophilus influenzae[49]

NEUMONIAS POR AGENTES POCO COMUNES EN SUJETOS INMUNOCOMPROMETIDOS

Virtualmente cualquier micro-organismo es capaz de causar infección pulmonar baja en pacientes considerados inmunocomprometidos. (ver tabla 2).

Algunas estadísticas permiten conocer al menos la participación de agentes causales como las bacterias aeróbicas, en la producción de infección del tracto respiratorio inferior en pacientes hospitalizados. Ahora bien como la población de pacientes inmunocomprometidos, que ocupan las camas de hospitalización es cada vez mayor, puede estimarse que se han producido y se producirán cambios en la incidencia y etiología de la Neumonías intrahospitalarias.

TABLA 2
CONDICIONES CLINICAS DETERMINANTES DE INMUNODEPRESION

ALCOHOLISMO	INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS
DROGADICCION	INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA ASOCIADA A HIV
DIABETES MELLITUS	ASPLENIA
TRANSPLANTE DE ORGANOS	ESPLENECTOMIA
NEOPLASIAS	DENUSTRICION
LEUCEMIAS Y LINFOMAS	QUIMIOTERAPIA ESTEROIDES
UREMIA	ENF. AUTOINMUNES
E.B.OC.	ANCIANIDAD
QUEMADURAS Y RUPTURA DE BARRERAS	CATETERISMOS CATETERISMO E INTUBACIONES

TABLA 3
AGENTES CAUSALES DE NEUMONIA INTRAHOSPITALARIA (*)

PATOGENO	PORCENTAJE DE TODOS LOS AISLAMIENTOS
KLEBSIELLA SP.	11,2
STAFILOCOCO AUREUS	9,9
PSEUDOMONA A	9,5
E. COLI	6,8
ENTEROBACTER SP.	6,4
PROTEUS-PROVIDENCIA SP	5,1
ESTREPTOCO PN.	3,1
SERRATIA SP	3,7
CANDIDA SP	2,5
SECUND. A BACTEREMIA	7,0
OTROS	11,3
SIN CULTIVO PATOGENO DESCONOCIDO	24,5

(*) FUENTE: C.D.C. NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS STUDY REPORT. ANNUAL SUMMARY 1979. ATLANTA MARCH 1982.

En consecuencia estos pacientes deberán ser sometidos a un conjunto de estrategias diagnósticas y de manejo, particularmente complicadas, en primer lugar por su minusvalía o fragilidad; en segundo lugar porque la Historia Clínica, el Examen Físico, los Exámenes de laboratorios generales, y Las Rx del tórax, si bien ofrecen datos útiles, estos también son poco específicos y sensibles para establecer el diagnóstico etiológico, Tercero porque los agentes patógenos aparte de ser un conjunto enorme se comportan virulentamente modificando patrones de comportamiento clínico e Historia Natural de la Enfermedad; a parte de que otros agentes habitualmente comensales se hacen invasores, y porque muchas veces se identifican simultáneamente varios agentes patógenos. En cuarto lugar porque las enfermedades de base pueden simular infección pulmonar y muchos medicamentos previamente empleados como los agentes Quimioterapéuticos (Busulfan, Bleomicina, Ciclofosfamida, Clorambucil) y la radiación pueden producir lesiones pulmonares también confundibles con infección, o también por la existencia de enfermedad tromboembólica pulmonar y hemorragia pulmonar indistinguible de infección[50]

Esto sumado al elevado costo de hospitalización de estos enfermos y el riesgo de morbilidad y mortalidad agregado al practicar exploraciones diagnósticas invasivas.

Todas estas razones obligan a un enfoque específico o individualizado para cada enfermo, identifique sus características y factores de riesgo para grupos específicos de infección y complicaciones, sus condiciones precedentes, tratamiento inmunosupresor previo o simultáneo, riesgo quirúrgico, beneficio versus riesgo de exploraciones planificadas y estimación de sobrevida probable.

Las siguientes estrategias resultan útiles[50,51].

Si la infiltración pulmonar es local y el Gram de esputo no es diagnóstico:

(1) Lo más probable es que se identifiquen: Bacilos Gram negativos, (Klebsiella, E. coli, Pseudomona) o Bacterias Gram Positivas Stafilococos, en diversos cultivos.
(2) Debe iniciarse tratamiento con Aminoglicosidos + Cefalosporinas IV por dos semanas.
(3) Si no hay mejoría, se procede con procedimientos invasivos: Broncofiboroscopia y Biopsia Transbronquial para toma de muestras citológicas y microbiológicas.
(4) Si persiste sin mejoría o los procedimientos no fueron diagnósticos, se procede a Biopsia Pulmonar a cielo abierto.
(5) Si no tolera anestesia o cirugía, se recomienda ampliar el esquema terapéutico con Eritromicina, Trimethoprim-Sulfa y Anfotericina o Imidazoles para cubrir: Legionella. Pneumocystis y hongos respectivamente.
(*) Se estima que el tiempo de espera o de observación para proceder con el paso (3) es de 48 horas.

Si la infiltración pulmonar es generalizada y el resultado del Gram de esputo no es diagnóstico:

(1) Lo más probable es que se identifiquen bacteria Gram Negativas Aeróbicas, Agentes Anaerobios y bacterias Gram Positivas, en cultivos diversos.
(2) Debe iniciarse tratamiento con Aminoglicosido, Cefalosporina: Trimethoprim-Sulfametoxazol.
(3) Si no hay diagnóstico y no hay mejoría se procede a Biopsia Pulmonar a cielo abierto (*)
(4) Si no tolera anestesia o cirugía, se agrega al tratamiento Anfotericina B o Imidazoles.
(*) Se estima que el tiempo de espera o de observación para proceder con el paso (3) es de 48 horas.

Aún no se sabe como estas conductas afectan el resultado final del Diagnóstico y la evolución de los pacientes[50].

En un modelo canino se ha estudiado la especificidad, sensibilidad, valor predictivo y riesgo de estos procedimientos; así la aspiración pulmonar transtorácica, la broncofibroscopia y la biopsia transbronquial, muestran sensibilidad y especificidad combinada razonables. La aspiración pulmonar transtorácica presenta un riesgo de neumotórax del 25%. La aspiración transtraqueal resultó sensible pero no específica. La broncofibroscopia con toma de muestra con cepillo protegido es sensible y específica[52].

La biopsia pulmonar a cielo abierto tiene una seguridad diagnóstica en pacientes inmunocomprometidos del 60-90% y la frecuencia de complicaciones es del 10%.

El diagnóstico diferencial de las lesiones pulmonares en los pacientes inmunocomprometidos puede ser facilitado por el siguiente esquema sumarizado y que debe ser considerado como una guía general flexible:

Haremos seguidamente una breve descripción de las causas de infección pulmonar menos frecuente en pacientes inmunocomprometidos, tomando en cuenta el grupo de bacterias menos frecuente y las otras causas de infección presentadas en el esquema anterior.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS LESIONES PULMONARES EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS SEGUN TIPO DE INFILTRADO

INFILTRADOS DIFUSOS		INFILTRADOS LOCALIZADOS	
FRECUENTES		FRECUENTES	
INFECCIONES	BACT. COMUNES PNEUMOCYSTIS C CITOMEGALOVIRUS	INFECCIONES	BACT. COMUNES ASPERGILLUM LEGIONELLA PN.
OTRAS CAUSAS	LINFANGITIS TUM. TOXICIDAD X DROGAS NEUMONITIS INTERST INESPECIFICA	OTRAS CAUSAS	TROMBOEMBOLISMO ATELECTASIAS ENF. MALIGNA
MENOS FRECUENTES			MENOS FRECUENTES
INFECCIONES	HONGOS OPORTUNIST CANDIDA, ASPERGIL. CRIPTOCOCO INFLUENZA. VARICEL HISTOPLASMOSIS	INFECCIONES	PNEUMOCYSTIS C. NOCARDIA MICOBACTERIAS ZOSTER. MICOBACT.
OTRAS CAUSAS	LEUCOAGLUTINACION	OTRAS CAUSAS	NEUMONITIS POR RADIACION HEMORRAGIA PULM.

FUENTE: JAY S. (1983) NOSOCOMIAL INFECTIONS M.C.N.A. 67: 1251-1277

1- BACTERIAS GRAM NEGATIVAS. Escherichia coli, Pseudomonas y otras bacterias Gram negativas pueden colonizar fácilmente las vías respiratorias superiores y posteriormente por broncoaspiración endógena invadir el pulmón. Es habitual por lo tanto que estos pacientes no muestren una lesión primaria extrapulmonar que hubiera permitido la diseminación hematógena y la siembra pulmonar. En el caso de E. coli, es común que estos pacientes estén recibiendo multitud de apoyos y medidas generales, y una vez que éstos cesan o se abandonan o el paciente es egresado se produce la infección pulmonar. Las dos condiciones predisponentes más frecuentemente encontradas son: Diabetes Mellitus y Pielonefritis[53]. La mortalidad es del 60%. La afectación pulmonar es basal bilateral. No hay otras características clínicas distintivas. El régimen terapéutico recomendado es combinación de un aminoglicósido + ampicilina 9 a 12 grs IV por día o una Cefalosporina.

En el caso de Neumonías producidas por pseudomona aeruginosa, es posible que tengan un origen bacterémico como ocurre en pacientes con Leucemias y otros tipos de cáncer, por lo general con neutropenia secundaria a la acción de agentes quimioterapéuticos, y a veces el patrón radiológico pulmonar es indistinguible de una enfermedad tromboembólica, de hecho el agente invade las paredes de los vasos arteriales y venosos, y si bien éstos conservan su luz, la enfermedad produce una vasculitis necrotizante, pudiendo, verse infartos blandos en las zonas afectadas. Las de origen no bacterémico, se producen en pacientes con enfermedad bronco-obstructiva crónica, por mecanismos de bronco aspiración endógena o exógena. El curso es violento, los pacientes se hacen tóxicos, con confusión y ansiedad, aparece cianosis e insuficiencia respiratoria y falla de múltiples órganos. La imagen radiológica es de infiltrado nodular difuso bilateral y progresivamente coalescente, pueden aparecer muchas pequeñas áreas de microabscesos. La mortalidad es de un 50% a pesar del tratamiento y múltiples apoyos vitales.[54]

2- OTRAS BACTERIAS. Han sido descritos casos producidos por Stafilocos epidermidis[55], Corynebacterium[56] y otros agentes[57,58], que por razones de espacio no podemos comentar.

3- NOCARDIA. Es una bacteria Gram (+) aeróbica, acidoalcohol-resistente, filamentosa, de crecimiento lento en los medios de cultivo, y que refiere ser diferenciada del Actinomyces. Afecta principalmente aquellos sujetos que presentan disfunción de los leucocitos polimorfonucleares. La afectación pulmonar es variable: lesiones nodulares, cavitarias, infiltrado alveolar o intersticial y por lo general inespecífica. La mayoría de los casos se presentan en sujetos afectos de Linfomas, y otras enfermedades hematológicas[59]. El curso puede ser crónico o fulminante. La enfermedad puede ser de comienzo pulmonar como es lo común con la especie Nocardia asteroides, y puede generalizarse hasta un 30% de los casos. Las sulfonamidas son los agentes de elección, a pesar de esto muere un 46% de los casos y hasta un 70% si la enfermedad está diseminada[60].

La duración del tratamiento es de 3 a 6 meses, y hasta un año en casos severos para evitar recaídas.

4- MICOBACTERIAS. La incidencia de infección por estos agentes se estima en tres veces más que en la población general[61]. Puede ser consecutiva a la enfermedad de base que afecta la inmunidad del paciente, o presentarse simultáneamente con ésta. En 59 casos estudiados en el Hospital Anderson de Houston, Texas[61], 29 eran por Mycobacterium tuberculosis y 30 por Mycobacterum atípicos, entre éstos últimos M. Kansasii y M. Fortuitum representando el 64% de la M. Atípicas. Los tumores asociados: Carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello, testículos y pulmón. Otros factores predisponentes fueron: Quimioterapia y edad mayor de 60 años. Otras series solo dan una incidencia de M. atípicas de 2 a 5%[61].

El complejo de M. avium-intracelulare (MAI) ha sido descrito especialmente en dos grupos: Pacientes inmunocomprometidos que reciben esteroides[62] y pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida asociado al HIV[63]. La enfermedad se presenta en forma generalizada con afectación pulmonar[64].

5- HONGOS Cabe mencionar: Candida, Aspergillus, Mucorales, Torulopsis glabrata, Sporothrix, Coccidiodes y Blastomyces. Histoplasma[65,66,67,68,69].

En el caso de Candida, la extensión al pulmón puede seguir dos vías: la primera hematógena como parte de la invasión multisitémica, y la segunda aspiración endógena de contenido orofaríngeo. La presentación clínica y radiológica es muy variable, aunque debe sospecharse al identificar una lesión pulmonar que no corresponde al régimen de antibióticos habituales y simultáneamente la presencia de una invasión o colonización extensa por candida del tubo digestivo o del tracto urinario[68].

En cuanto a la Aspergilosis, producida por A. fumigatus, A Niger o A. Flavus, adopta la forma de Aspergilosis Invasiva pulmonar en el paciente inmunocomprometido, muy especialmente en el paciente con Leucemia Aguda (20 veces más que en Linfomas), sometido a intensa depresión inmunológica y mielosupresión y neutropenia severa. La puerta de entrada por lo general es pulmonar y a veces dermatológica, la presentación es aguda con fiebre y disnea, la tos es inconstante y por lo general no hay esputo. Los hallazgos radiológicos son muy variables, infiltrados de progresión rápida, a veces indistinguibles de infartos pulmonares, de hecho el aspergillum invade los vasos y los trombosa. La enfermedad por lo general es fulminante en un período de 7 a 10 días. Los hemocultivos son invariablemente negativos, el cultivo de esputo solo aporta entre el 8 y el 34% de positivida. El cultivo de secresión nasal fue positivo en 11 casos, de los cuales 10 tenían aspergilosis pulmonar, y es importante mencionar que en 7 el cultivo nasal positivo precedió a la aspergilosis pulmonar invasiva[65,70]. Cuando se emplean técnicas diagnósticas invasivas, el material de biopsias deberá colorearse con Nitrato de Plata-Metenamina y PAS para demostrar el Aspergillum en su forma característica de hifas septadas y con ramificaciones agudas. El medio de Sabourod no ha demostrado ser efectivo prefiriéndose otras técnicas. La presencia de precipitinas ha sido demostrada, sim embargo la consistencia de las pruebas serológicas no ha sido buena[71]. Generalmente se le atribuye una mortalidad de 80% de los casos. La Anfotericina B ha sido efectiva en algunos casos particularmente cuando el diagnóstico se hizo precozmente y se inició la terapia a tiempo.

6- VIRUS La atención está dirigida hacia el Virus Varicella-Zoster, capaz de reactivarse en adultos y producir una diseminación pulmonar, el patrón es de infiltrado intersticial o a veces lesiones nodulares difusos progresando hasta la Insuficiencia Respiratoria[72].

Otro virus de gran interés es el Citomegalovirus, es un agente ubícuo que afecta a pacientes profundamente inmunodeprimidos especialmente entre los receptores de transplante de órganos (Corazón, Riñón, Médula Osea). En éstos últimos, el 42% desarrolla neumonía intersticial, mortal en el 88% de los que padecen. Puede estar asociado a otros agentes infecciosos intercurrentes[73].

El tratamiento es solo de soporte, aunque se hacen ensayos con Acyclovir.

7- PARASITOS. Mencionaré protozoarios como el Pneumocystis carinii, el Toxoplasma gondii y nematodes como el Strongyloides stercoralis. Veámoslos con más detalles:

Pneumocystis carinii afecta más frecuentemente a pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida asociado al HIV, y más raramente a pacientes con Leucemias y Linfomas, como el asociado al HTLV-I[74,75]. La enfermedad puede ser asintomática, o presentar fiebre, disnea y tos no productiva. Los hallazgos de examen físico son escasísimos. La evolución puede ser rápida en 4 a 5 días o lenta de uno a dos meses, conduciendo al paciente a la insuficiencia respiratoria si no recibe tratamiento. Radiológicamente presenta infiltrados pulmonares difusos y menos frecuentes localizados, que van en progreso desde los hilios hacia la periferia. La presencia de brocograma aéreo es bastante común 53% de casos de una serie[76,77]. La muestra de esputo y tráquea muy pocas veces permiten identificar los quistes y trofozoitos. Estos pueden ponerse en evidencia por lavado bronquial por medio de broncofibroscopia o biopsia transbronquial. Las muestras se colorean con impregnación de Nitrato de Plata-Metenamina de Gomori y Giemsa, Azul de Metileno o procesamiento rápido con Azul de Toluidina[78]

Los quistes muestran una forma típica con pared de doble capa y dos a ocho cuerpos interiores. El tratamiento de elección es el Trimethoprim-Sulfamethozasole, con una recuperación del 60% de los casos.

Toxoplasma gondii en un parásito intracelular obligado capaz de causar una infección infrecuente pero severa en pacientes con cáncer especialmente Enfermedad de Hodgkin y otros Linfomas y Leucemias. Puede ser producto de la reactivación de una infección latente o de una infección de reciente aparición. En 30% de los pacientes afectados aparecen manifestaciones pulmonares. Otros órganos afectados pueden simular el comportamiento de una Mononucleosis Infecciosa. Los infiltrados pulmonares pueden ser intersticiales, peribronquiales y difusos. La identificación del agente causal puede hacerse en diversas secresiones y tejidos infectados. Diversas pruebas serológicas han sido desarrolladas: Anticuerpos inmunofluorescentes, Anticuerpo inmunofluorescentes IgM y otros[79,80,81].

El tratamiento es a base de sulfonamidas por un período de cuatro semanas. Pirimetamina es una droga de primera línea pero con bastante efectos secundarios y tóxicos.

Strongyloides stercoralis, es nemátode intestinal capaz de producir una masiva diseminación de larvas en pacientes inmunocomprometidos, con severa afectación pulmonar. Las larvas pueden ser identificadas en el esputo para sorpresa de los médicos tratantes, y por lo general la eosinofilia que está presente en los sujetos parasitados pero no inmunocomprometidos, no está presente en los inmunocomprometidos. Esta forma de diseminación masiva ha sido identificada en nuestro país por A. Rivas y colaboradores[82] y hemos tenido la oportunidad de observar dos casos en pacientes lúpicas recibiendo terapia esteroidea crónica. Es fácil prevenir la enfermedad realizando exámenes de heces para descartar el parásito antes de iniciar terapia esteroidea o inmunosupresora. El tratamiento habitual es con Tiabendazole, actualmente descontinuado en nuestro país y sustituido con éxito probable por el Albendazol.

8- OTROS AGENTES Se ha descrito casos por algas como la Protothheca[83].

BIBLIOGRAFIA

(1) ROBERTS, R.B. (1979): Streptucoccus pneumoniae. En Mandell, G.L., Douglas R.G., Jr., and Bennet J.E. Editors. Principles and practice of infectious diseases. New York, J Wiley and sons.
p: 1589-1604.

(2) CECIL R.L., BALDWIN H.S., LARSEN N.P. (1927): Lobar peumonia. A clinical and bacteriologic study of two thousand typed cases. Arche Int Med. 40:253-280.

(3) FEKETY F.R., CALDWELL J., GUMP D. et al (1971) Bacteria viruses and mycoplasmas in acute pneumonia in adults. Amer. Rev. Resp. Dis. 104:499-507.

(4) DORF G.H., RYTEL M.W., FARMER S.G., SCANLON G (1973) Etiologies and characteristics features of pneumonias in a municipal hospital Am J. Med Sci. 266:349-358.

(5) KLIMEK J.J. AJEMIAN E., FONTECCHIO S et al (1983) Community-acquired bacterial pneumonia requiring admission to hospital. Am J. Infect Control. 11: 79-82.

(6) WALLACE R.J., Jr., MUSHER D.M., and MARTIN R.R. (1978) Hemophillus influenzae pneumonia in adults Am J. Med. 64: 87-93.

(7) HAGER H., VERGHESE A., ALVARESZ S. and BERK S.L. (1987) Branhamella catarrhalis respiratory infections Rev. Infect. Dis. 9:1140-1149.

(8) GROSS P.A., NEU H.C. ASWAPOKEE P, VAN ANTWERPEN C, ASWAPOKEE N. (1980): Death from nosocomial infections: experience in a university hospital and community hospital. Am J. Med 68: 219-223.

(9) LA FORCE F.M. (1981) Hospital-acquired gram negative rod pneumonias: an overview. Am J. Med. 70: 664-669.

(10) BLASE M.J., KLAUS B.D., JACODSON J.A., KASWORM LA FORCE F.M. (1984): Comparasion of cefadroxyl cephalexyn in the treatment of communi acquired pneumonia. Antimicrob Agents mother. 24: 163-167.

(11) WOODHEAD M.A., MACFARLANE J.T., McCRAKEN J.S. ROSE D.H., nad FICH R.G. (1987) Porspective study of the aetiology and autcome of pneumonia. in thé community. Lancet I, 671-674.

(12) BARRET.CONNOR E. (1971): Non-value of sputum culture in diagnosis of pneumuccocal pneumonia. Am Rev. Respir. Dis. 103: 845-848.

(13) HEINEMAN H.S. CHAWLA J.K., LOFTON W.M. (1977): Misinformation from sputum cultures without microscopic examination. J. Clin Microbiol: 6:518-527.

(14) JACOBSON J.T., BURKE J.P., JACOBSON J.A. (1981): Ordering patterns, colletion, transport, and screening of sputum cultures in a community hospital: evaluation of methods to improve results. Infect Control. 2: 307-311.

(15) LA FORCE F.M. (1985): Community adquired lower respiratory tract infections. Preventions and cost control strategies. Am J. Med. 78: suppl 6-B 52-57.

(16) FOY H.M., KENNY G.E., McMAHAM R., MANSY A.M., GRAYSTON
J.T.: Mycoplasma pneumonia in an urban area: five years of surveillance. J.A.M.A. 214: 1666-1672.

(17) NOAH N.D. (1974) Mycoplasma pneumonia infection in the United Kingdom. 1967-1973. Br. Med. J. i: 544-546.

(18) LEVINE D.P., and LERNER A.M. (1978) The clinical spectrum of mycoplasma pneumonia infection. Med. Clin. North Am. 62: 961-978.

(19) MURRAY H.W., and TUAZON C. (1980) Atypical pneumonia Med. Clin. North Am. 64:507-527.

(20) STRATTON D.W., HAWLEY H.B., HORSMAN T.A., et al (1980): Hemophillus influenzae pneumonia in adults. Am Rev Respir. Dis. 121: 595-598,

(21) KOPPES G.M., ELLENBOGEN C and GEBHART R.J. (1977): Group y meningococal disease in United States Air Force recruits. Am J. Med. 62: 661-66.

(22) BASILIERE J.L., BISTRONG H.W., and SPENCE W.F. (1968) Streptoccocal pneumonia: Recent outbreacks in military recruit population. Am J. Med. 44: 580-589.

(23) GLEW R.W., MOELLERING R.C., and KUNG L.J. Jr (1977) infections with Acinetobacter calcoaceticus (Herellea vaginicola). Clinical and laboratory studies. Mediciene (Baltimore) 56: 79-97.

(24) RUDIN M.L., MICHAEL J.R. and HUXLEY E.J. (1979): Community-acquired Acinetobacter pneumonia Amer J. Med. 67: 39-43.

(25) SULLIVAN R.J., DOWDLE W..R, MARINE W.M. and HIERHOLZER J.C. (1972): Adult pneumonia in a general Hospital. Arch. Int. Med. 129 935-942.

(26) REYES M. (1980) The aerobic Gram-negative bacilary pneumonia. Med. Clin. North Am. 64: 363-383.

(27) AMERICAN THORACIC SOCIETY (1980) Guidelines for short-course chemotherapy. Am. Rev. Respir Dis. 121: 611-614.

(28) TSAI T.F., FINN D.R., PLIKAYTIS B.D. et al (1979): Legionnarie's disease: Clinical feactures of the epidemic in Philadelphia. Am. Int. Med. 90: 509-517.

(29) GUMP D.W., FRANK R.O., WINN Jr W.C. et al (1979): Legionnarie's in patients with associated serious disease. Ann INt. Med. 90: 538-542.

(30) FRASER D.W., TSAI T.R., ORENTEIN W et al. (1977): Legionaries's disease: description of an epidemic pneumonia. N. Eng. J. Med. 297: 1189-1197.

(31) SALCH F., RODICHOK C.D. ORENTEIN W. et al (1980) Legionaries's disease: report of a case with unusual manifestations. Arch Int. Med. 140: 1514-1516.

(32) OREDUBGA O., MAZUNDAR D.C. SMOLLER M.B. et al (1980) Acuyte renal failure in Legionarie's disease. Clin. Nephrol. 13: 142-145.

(33) GORDON V. ZUNYSLINSKI R.W., POSTICB. et al (1980): Legionarie's disease complkicated by acute pancreatitis. Case report Milit Med. 145: 345-347.

(34) POSNER M.R., CAUDILL M.A., BRASS R. et al (1980): Lagionarie's disease associated with rhabdomyolysis and myoglobulinaria. Arch Int Med. 140: 848-850

(35) MEYER R.D., EDELSTEIN P.H., KIRBY B.D. et al (1980) Legionnaire's disease: Unusual clinical and laboratory feactures. Ann int. Med. 93: 240-243.

(36) BROOME C.V., GOINGS S.A.J., THACKER S.B. et al (1979) The Vermont epidemic of Legionnaire's disease. Ann int. Med. 90: 573-577.

(37) HALEY C.E., COHEN M.L., HALTER J. et al (1979): Nosocomial. Ann int. Med. 90: 583-586.

(38) CORDES L.G., and FRASE D.W. (1980) Legionellosis. Legionnaire's disease: Pontiac fever. Med. Clin. North Am. 64: 395-416.

(39) FLIERMANS C.B., CHERRY W.B., ORRISON L.H. et al (1979). Isolation of legionella Pneumophila from non-epidemic related aquatic habitats Appl Environ. Microbiol. 37: 1239-1242.

(40) FRASE D.W., DEUBNER D.C., HILL D.L. et al (1979): Non-peumonic short incubation period legionellosis (Pontiac Fever) in men who cleaned steam turbine condenser. Science 205: 691-692.

(41) SPRUNT D.H., BERRY G.P. (1936): Psitaccocis-review of the literature on the lesions of the central nervous system with report of case. J. Infect. Dis. 58: 129-132.

(42) HARDING H.B. (1970): The bacteria-like chlamydia of omithosis and the diseases they cause. CRC Crit. Rev. Lab. Sci. 1: 451-469.

(43) HARRISON H.R., ENGLISH M.G., LEE C.K. et al (1978): Chlamydia trachomatis infant pneumonitis New Engl. J. Med. 298: 735-740.

(44) MEYER K.F. (1942): The ecology of psittacocis and or nithosis. Medicine 21: 175-206.

(45) ETTEDGUI DE PEREZ G., VALDIVIESO DE SALOMON A., PAGES P., y col. (1986): Leptospirosis: análisis Clínico y terapéutico de 17 casos. Medicina Interna. (Venez.) vol 2: 242-244.

(46) SMITH D.L., and LOCKWOOD W.R. (1975): Disseminated actinomycosis, Chest 67: 242-244.

(47) GOODWIN R.A., LOYD J.E., and DESPREZ R.M. (1981): Histoplasmosis in normal hosts. Medicine 60: 231-266.

(48) GARIBALDI R.A. (1985) Epidemiology of community acquired respiratory tract infectioss in adult Am J. Med 78: suppl 6-b 32-37.

(49) fry j. (1979): Influenza 1959. The story of an epidemia. Br. Med. J. 2: 135-138.

(50) JAY S.J. (1983): Nosocomial infections. Med. Clin. North Am. 67: 1251-1277.

(51) MATTHAY R.A, GREENE W.H, (1980): Pulmonary infections in the inmunocomprimised patient Med. Clin. North Am. 64: 529-551.

(52) MOSER K.M., MAURER J., JASSY L. et al (1982): Sensivity, specificityt, and risk of diagnostic procedures in a canine model of Streptoccocus pneumoniae pneumonia. Am Rev. Respir. Dis 125:436.

(53) TILLOTSON J.R. and LERNER A.M. (1967) Characteristics of pneumonias caused by Escherichia coli New. Engl. J. Med. 277: 115-122.

(54) LOURIA D.B., YOUNG L., ARMSTRONG D. et al (1969): Gentamicin in the treatment of pulmonary in infections. J. Infects Dis. 119: 483-485.

(55) WADE J.C., SCHIMPEF, S.C., NEWMAN K.A. et al (1982): Staphyloccocus epidermis. An increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Am Int Med. 97: 503-508.

(56) ATAMM W.E., TOMPKINS L.S., WAGNER K.F. et al (1979): Infection due to Corynebacterium species in marrow tranplant patients Ann Inter. Med. 91: 167:173.

(57) TURNBULL P.C.B., FRECH T.A. and DOWSETT E.G. (1977) Severe systemic and pyogenic infections with bacillus cereus. Br. Med. J. 1: 1628-1629.

(58) FRASER D.W., (1981) bacteria newly recognized as nosocomial pathogens. Am J. Med. 70: 432.

(59) BEAMAN M.L., BURNSIDE J., EDWARD B. et al (1976): Nocardial infections in the U.S. J. Infect Dis. 134: 286-289.

(60) BODEY G.P. (1975): Infections in cancer patients. Cancer Treatment Rev. 2:89.

(61) FELD R. BODEY G.P. GROSCHEL D. (1976): Mycobacteriosis in patients with malignat disease. Arch Int. Med. 136:67-70.

(62) HORSBURGH C.R. JR, MASON U.G. III, FARHI D.C. ISEMAN M.D. (1985) Disseminated infection with Mycobacterium avium-intracellulare. A report of 13 cases and a review of the leterature. Medicine 64: 36-48.

(63) MACHER A.M., KOVACS J.A. , GILL V., ROBERTS G.D. et al. (1983): Bacteremia due to Mycobacterium avium-intracellulare in the adquired inmunodeficiency syndrome. Ann Int Med 99: 782-785.

(64) WOODS G.L., WASHINGTON II J.A. (1987): Mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis: Review of microbiologic and clinical aspects Rev. Infect.Dis, 9:275-294.

(65) ADELMAN B.A. BENTMAN A. ROSENTHAL P et al (1979): Treatment of aspergillosis in leukemia.Ann Int. Med. 91: 323.

(66) MEYER R.D. ROSEN P., And ARMSTRONG D. (1972): Phycomycosis complicating leukemia and lymphoma. An. Intern. Med. 82:181.

(67) VALDIVIESO M., LUNA M., BODEY G.P. et al (1976): Fungemia due to Torulopsis glabrata in the compromised host. Cancer 38:1750.

(68) MIRSKY H.S. and CUTTNER J (1972): Fulgal Infections in acute leukemia. Cancer 30: 348.

(69) SICKLES E.A., GREENE W.H., and YOUNG V.M. (1975): Peneumonia in acute leukemia. Ann Inter. Med. 79: 528.

(70) PENNINGTON J.E. (1980): Aspergillus lung disease Med. Clin. North Am 64: 475-490.

(71) YOUNG R.C. and BENNETT J.E. (1971): Invasive aspergillosis: absence of detectable antibody response. Amer. Rev. Resp. Dis. 104:710.

(72) TRIEBWASSER J.H, HARRIS R.E., BRYANT R.E. et al (1967): Varicella pneumonia in adults. Medicine 46: 409.

(73) RUDIN R.H., RUSSEL P.S., LEVIN M., et al (1978): Summary of a workshop on cytomegalovirus infections during organ transplantion. J. Infect. Dis. 139:728-734.

(74) FOLLANSBEE S.E., BUSCH D.F., WOFSY C.B. et al (1982): An outbreack of Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men. Ann Int Med. 96: 705-713.

(75) BUNN P.A. (1984): T-cell lymphoproliferative Syndrme associated with human T cell Leukemia/Lymphoma Virus. Ann Intern. Med. 100: 543-557.

(76) DOPPMAN J.L. and GEELHOED G.W. (1976): Atypical radigraphic features in Pneumocyystis carinii pneumonia. Natl. Cancer Inst Monogr. 43: 89.

(77) GOODWELL B., JACOBS. J.B. POWELL B.D., (1970): Pneumocystis carinii: the spectrum of diffuse intemstitial pneumonia in a patients with neoplastic disease. Ann. Intern. Med. 72: 337.

(78) HUGHES W.T. (1977): Pneumocystis carinii pneumonia New Engl. J. Med. 297: 1381.

(79) VIETZKE W.M., GELDERMAN A.H., GRIMLEY P.M. et al (1968): Toxoplasmosis complicating malignancy Experience at the National Cancer Institute Cancer: 21: 816.

(80) McCABE R.E., BROOKS R.G., DORFMAN R.F., REMINGTON J.S. (1987): Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. Rev. Infect. Dis. 9: 754-774.

(81) McCABE R.E., BROOKS R.G., DORFMAN R.F., REMINGTON J.S. (1987): Role of serology in diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. 9: 775-782.

(82) PORTILLO D.T., MEYERS W.M., and CONNOR D.H. (1974): fatal strongyloidiasis in inmunosuppresed patients Am J. Med. 56: 488-493.

(83) VENEZIO F.R., LAVOO E., WILLIAM J.E. (1982): Progressive cutaneous protothecosis. Am J. Clin pathol. 77: 485-493.

DEMENCIA: ASPECTOS CLINICOS

Dr. Marcos Troccoli*

La demencia es un estado clínico caracterizado por un deterioro intelectual progresivo suficientemente severo para interferir con las funciones sociales u ocupacionales del individuo[1,2,3]. Es de las afecciones más frecuentes e incapacitantes en personas ancianas.

Según los últimos datos demográficos y sociales suministrados por el Director de Salud del Instituto Nacional de Geriatría (INAGER), Dr. Gilberto Valera Mora, existe un incremento progresivo de la población de ancianos en Venezuela, debido a un descenso de los índices de natalidad cuya tasa actual de 34,7 por mil habitantes y a un descenso también de la tasa de mortalidad general la cual es de 5,5 por mil habitantes.

Según el último Censo de 1981, la población venezolana es del orden de los 17.316.718 con 917.039 personas sobre los 60 años, equivalente esto a un 5,3% de población total. Se calcula que para el año 2000 tendremos un total de 1.042.643 personas de sesenta y cinco años y más. Estudios realizados sobre la atención a personas ancianas han establecido que solo un 12,3% recibe atención integral, bien sea por el INAGER (7,2%) o por el I.V.S.S. (5,1%) mientras que un 87,7% recibe atención parcial en lo que respecta a la salud en hospitales generales, centros ambulatorios, medicaturas rurales etc. Como es de suponer esta franja creciente de la población tiene una serie de exigencias sociales y médicas que cada vez demandarán más atención.

Comenzaremos a establecer los criterios diagnósticos de demencia. Utilizaremos los propuestos en el DSM III[4], lo cual incluye todo lo siguiente.

(*) Médico Internista: Hospital Militar de Caracas "Dr. Carlos Arvelo" y del Hospital General del Este "Domingo Luciani"

1) Una pérdida de las habilidades intelectuales de una severidad suficiente para interferir con las funciones sociales u ocupacionales del individuo.

2) Alteración de la memoria.

3) Alteración de una de las siguientes funciones mentales superiores:

3.1. Alteración del pensamiento abstracto, manifestado por una incapacidad para interpretar proverbios, incapacidad para encontrar similitudes y diferencias entre palabras y conceptos, así como otras tareas similares.

3.2. Alteración del juicio.

3.3. Otras alteraciones de las funciones corticales superiores, tales como Afasia, (desorden del Lenguaje debido a disfunsión cerebral), Apraxia (incapacidad para llevar a cabo actividades motoras a pesar de tener la comprensión motora intactas), Agnosia (incapacidad para reconocer o identificar objetos a pesar de tener un función sensitiva normal) dificultad construccional (incapacidad para copiar figuras tridimensionales o para colocar piezas de maderas en determinadas posiciones).

3.4. Cambios de Personalidad (acentuación o alteración de características premórbidas).

4) Estado de conciencia normal (no incluye los criterios de delirio o intoxicación, aunque pueden ser sobreañadidos).

5) Algunos de estos dos criterios.

5.1. Evidencia obtenida de la historia, examen físico o exámenes de laboratorio, de la presencia de

un factor orgánico específico, el cual puede considerarse que está relacionado etiológicamente a la alteración.

5.2. En la ausencia de tal evidencia, puede presumirse la presencia de un factor orgánico necesario para el desarrollo del síndrome, si otras condiciones distintas a los desórdenes mentales orgánicos han sido razonablemente excluidos y si los cambios de comportamiento representan alteraciones cognitivas en una variedad de áreas.

Existe la creencia que el deterioro mental se observa en la edad avanzada se debe a una degeneración de las neuronas corticales. Esta idea surgió de varias investigaciones que demostraron una correlación lineal directa entre el grado de demencia y el número de neuronas corticales anormales[5,6]. Sin embargo recientemente se ha encontrado que varias enfermedades neurológicas que tienen en su cuadro clínico a la demencia presenta su mayor anormalidad celular en áreas subcorticales. Estudios de éstos desórdenes indican que no solamente hay una demencia subcortical, sino que sus características clínicas difieren significativamente de la demencia vista en las degeneraciones corticales (enfermedades de Alzheimen y Pick)[7-10]. Entre las demencias subcorticales estudiadas, se incluye la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Wilson. Las características clínicas de las demencias corticales incluyen afasia, amnesia, apraxia, alteración cognitiva significativa y el disturbio construccional.

En contraste, estas funciones están levemente alteradas es las demencias subcorticales pero el lenguaje es constantemente anormal y existe una serie de disturbios neurológicos tales como alteraciones de la marcha, anormalidades de la postura, temblor u otros tipos de desórdenes de los movimientos. Estos últimos están ausentes hasta etapas muy avanzadas de las demencias corticales. Los síntomas en las demencias subcorticales pueden describirse como un elentecimiento acentuado de los movimientos, comprensión, pensamiento y respuesta verbal. El término retardo psicomotor es apropiado. Esto también es visto en la demencia multiinfarto, unas de las causas más frecuentemente reconocidas de demencia cortical. Es de señalar que muchas de las demencias caracterizadas por el retardo psicomotor pueden ser tratadas y algunas son reversibles; una situación que no ocurre en las demencia corticales.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La primera diferenciación que debe hacerse clínicamente, es entre la demencia y la pseudodemencia o depresión en el anciano.

La pseudodemencia es un término aplicado a un estado reversible en el cual, las funciones cognitivas reducidas son originadas por depresión o intoxicación crónica por drogas, usualmente prescritas por el médico. La depresión se acompaña de signos vegetativo tales como insomnio, astenia, anhedonia, hiporexia, constipación. Los pacientes deprimidos se quejan de su pérdida de memoria en contraposición a los pacientes con demencia.

También habría que diferenciar la demencia con sindromes orgánicos mentales agudos[13]. Estos desórdenes de la función cognitivas son caracteristicamente reversible en un inicio reciente y curso fluctuante. La característica esencial es que altera la conciencia, lo que no ocurre en la demencia. La alteración de la conciencia puede conducir a un síndrome hipocinético, con apatía, letargia, indiferencia o más dramáticamente estupor. En contraste, puede producirse un síndrome hiperquinético o delirio caracterizado por intranquilidad, agitación, confusión, hiperactividad, ilusión y alucinaciones.

Otro diagnóstico diferencial impportante debe hacerse entre la sintomatología precoz de la demencia y la "amnesia benigna". Los individuos mayores de 60 años presentan una incapacidad ocasional para recordar nombre o eventos pasados sin importancia. La persona con amnesia benigna puede recordar cosas en una ocasión pero no en otra; Está consciente de éste problema y puede racionalizar los lapsos, además no presentan otros defectos cognitivos. Esto ocurre como consecuencia del envejecimiento cerebral normal.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE DEMENCIA.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER[14]: Un diagnóstico de enfermedades de Alzheimer probable requiere de la presencia de demencia, establecido por examen clínico y documentado por un test neuro-psicológico; con evidencia de déficit en dos o más áreas de la cognición, progresivo empeoramiento de la memoria y otras funciones cognitivas; ausencia de disturbios de la conciencia, ausencia de desórdenes sistémicos u otras enfermedades cerebrales que pudieran explicar los déficit, inicio entre la edad de 40 a 90 o más frecuentemente después de la edad de 65 años.

El diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable es apoyado por el deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas tales como lenguaje (afasia) habilidades motoras (apraxia), percepción, (agnoxia), alteración de la actividad de la vida diaria y de los patrones de comportamiento. Historia familiar de desorden similar particularmente si hubo confirmación neuropatológica y resultados de laboratorio tales como punción lumbar normal, patrón normal o cambio inespecífico en el electroencefalograma y evidencia de atrofia cerebral en tomografía axial computarizada con progresión documentada en observaciones seriadas.

Otras características clínicas que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable, luego de excluir otras causas de demencia, son: estabilizaciones en el curso de la enfermedad, síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ilusiones, alucinaciones; episodios catastróficos emocionales o físicos, desórdenes sexuales y pérdida de peso. Otras anormalidades neurológicas en algunos pacientes, especialmente en enfermedades más avanzada, incluyen signos motores tales como hipertonía, mioclono y/o alteración de la marcha. Convulsiones de enfermedad avanzada y tomografía axial computada normal para la edad.

Ciertas características hacen incierto o inseguro el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable y ellos incluyen: inicio subito apopléctico, hallazgos neurológicos focales, tales como alteraciones sensitivas, déficit de campos visuales e incoordinaciones, hemiparesia y convulsiones y disturbios de la marcha al inicio; muy precoz en el curso de la enfermedad.

Existe el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer posible el cual puede ser hecho sobre la base del síndrome de demencia en ausencia de otros desórdenes neurológicos, psiquiátricos o sistémicos, capaces de causar demencia y en la presencia de variaciones en el inicio, la presentación o el curso clínico. Este diagnóstico también puede hacerse en presencia de un desorden sistémico o Cerebral suficiente para producir demencia, pero que no es considerado la causa de ella y este diagnóstico puede ser usado en estudios de investigación cuando se identifica un déficit cognitivo simple, gradualmente progresivo en la ausencia de otras causas identificables.

Los criterios para el dignóstico de enfermedad de Alzheimer definitivo, son: los criterios clínicos para enfermedades Alzheimer probable y evidencia histopatológicas obtenida de biopsia o autopsia.

La clasificación de enfermedad de Alzheimer para propósito de investigación debe especificar características que pueden diferenciar subtipos del desorden, tales como, referencia familiar, inicio antes de la edad de 65 años; presencia de trisomía 21 y coherencia de otras condiciones relevantes tales como enfermedad de Parkinson.

DEMENCIA MULTIINFARTO[15,16]: Es el resultado de la destrucción del tejido cerebral las pequeñas o medianas apoplejías usualmente acumulativas. El carácter selectivo de la apoplejía como causa de demencia depende de las características de las lesiones, tamaño, lugar. La destrucción de 50 gramos de tejido cerebral es capaz de producir un defecto intelectual generalizado, produciéndose un estado de demencia.

Cualquier causa de infarto cerebral múltiple puede llevar a una demencia-multiinfarto, tenemos que el tromboembolismo proveniente del corazón o arterias cerebrales mayores, constituye la principal etiología. Además la hipertensión y la hipoglicemia, pueden producir daños selectivos en las áreas rícamente perfundidas. Las enfermedades del colágeno arteritis temporal, la enfermedad de Takayasu, la enfermedad de Moyamoya, la enfermedad generalizada de pequeños vasos; pueden originar demencia multi-infarto.

Es de interés especial el conocimiento que el flujo cerebral, en los casos de demencia multi/infarto está disminuido como resultado del daño parenquimatoso y no es la causa del mismo.

El porcentaje de extracción de oxígeno por el parénquima en estos pacientes no demuestra incremento, como habría de esperarse en un estado de isquemia crónica. Esto refuerza la generación, que este tipo de demencia no se produce por el déficit de riego sanguíneo por las áreas de infarto múltiples. El deterioro de las función mental por crisis, neurológico en un paciente hipertenso demente, sugiere el diagnóstico de demencia multi-infarto. Para confirmar el diagnóstico el paciente debe ser sometida análisis de los índices isquémicos propuestos por W. Hachinski.

Diagnósticos de enfermedad de Alzheimer y demencia multi-infarto ocupan aproximado el 70% de los casos, en la mayoría de las series. Otras variedades de demencia se deben diagnosticar debido a que algunas de ellas son potencialmente tratables, como: hidrocéfalo a presión normal, demencia pugilística o post traumática, Corea de Huntington encefalitis espongiforme.

HIDROCEFALIA NORMOTENSIVA[17,18]: Usualmente describe un síndrome que comprende: demencia de disturbios de la marcha, incontinencia urinaria, que se asocia con dilatación del sistema ventricular y presión del líquido cefalorraquídeo normal, durante la realización de punción lumbar. Su mayor incidencia corresponde a la edad de 50 o 60 años. Tercios de los pacientes con hidrocéfalo a tensión normal poseen antecedentes de hemorragia sub-aracnoidea, meningitis, traumatismo cefálico y otras condiciones predisponente. La tomografía axial computarizada presenta el hallazgo característico de la Hidrocefalia.

DEMENCIA POST TRAUMATICA (Pugilística)[19]: Se plantea en pacientes con síndrome demencial que refieren antecedentes de trauma craneano repetidos o historia de boxeo como actividad. Generalmente se asocia a ensanchamiento ventricular por estudios tomográficos y quistes de septum pellucidum.

COREA DE HUNTINGTON[20]: Es una enfermedad hereditaria (autosómica dominante) caracterizada por el desarrollo de movimientos coreicos y demencia progresiva, en la 4ta. ó 5ta. década de la vida. La tomografía revela ensanchamiento progresivo de la región intercaudada de los ventrículos laterales.

ENCEFALITIS ESPONGIFORME, Enfermedad de Creutzfeldt - Jakob[19]. La aparición precoz y rápida progresión de signos piramidales, concomitantemente demencia progresiva, convulsión mioclónica, cambios electroencefalográficos focales y tomografía normal, define la enfermedad. Patológicamente se caracteriza por una pérdida de neuronas que le dan apariencia espongiforme a la corteza cerebral.

Existen otros tipos de demencia menos frecuentes, los cuales pueden diagnosticarse por las características clínicas que le acompañan o a las anormalidades de laboratorio detectadas en el curso del estudio de estos pacientes. Ellas son: Hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, deficiencia nutricional (pelagra,Wernicke-Korsakow), Neurolúes, degeneración hepa-tolenticular, lesión ocupante de espacio intra craneal, enfermedad de la motoneurona, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson[19,21,22].

CONDUCTA ANTE UN PACIENTE CON PROBABLE DEMENCIA

En primer lugar, debemos realizar un test neuropsicológico[23,27] que nos permite diagnosticar a los pacientes con una alteración intelectual y que deberán luego ser estudiados en profundidad para precisar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la demencia.

En segundo lugar, es preciso hacer un diagnóstico diferencial en los pacientes a quienes hemos encontrado una alteración intelectual y que hemos catalogado como probable casos de demencia. La diferenciación la haríamos con la depresión, el síndrome mental orgánico agudo y con la amnesia benigna o el trastorno de la memoria propio del envejecimiento normal.

En tercer lugar, procedemos a diagnosticar el tipo particular de demencia que padece el paciente. Para esto, además de Test Neuropsicológico, todos los enfermos deben tener una historia Clínica completa, Hematología, Glicemia, Urea, Creatinina, Indice de Tiroxina Libre, un Electroencefalograma o una Tomografía Axial computarizada de Cráneo. Es de especial interés determinar si el paciente padece de alguna de la variedades de demencia tratables o reversibles.

De esta forma, establecemos en cada paciente el tipo, número y magnitud de la función mental afectada y además el diagnóstico del tipo particular de demencia. Individualizados así los pacientes, podremos evaluar mejor alguna modalidad terapéutica que decidamos ensayar en este tipo de enfermos.

BIBLIOGRAFIA

1.- Katzman R: Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. 1986, 314:964-973.

2.- Kokmen E: Dementia-Alzheimer type. Mayo Clin. Proc. 1984, 59:35-42.

3.- McEvoy JP: Organic Brain Syndromes. Ann. Intern. Med. 1981,95: 212-220.

4.- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington D.C. The American Psychiatric Association; 1980, pp. 111-112.

5.- Blessed G. Tomlinson BE and Roth M: The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. Brit. J. Psychiat. 1968, 114: 797-811.

6.- Perry EK et al: Correlation of cholinergi abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. Brit. Med. J. 1978,2: 2:1457-59.

7.- Cumming JL, and Benson F: Subcortical dementia. Arch. Neurol. 41:874-879. 1984.

8.- Beck JC, et al: Dementia in the elderly: The silent epidemic. Ann. Inter. Med. 1982,97: 231-241.

9.- Huber SJ, et al: Cortical VS sub subcortical dementia. Arch. Neurol. 43:392-394. 1986.

10.- Ball MJ, et al: A new definition of Alzheimer's disease: A hippocampal dementia. lancet, 1985, 1: 14-16.

11.- Winstead DK and Mielke DH: Differential diagnosis between dementia and depression in the enderly. Neurol. Clin. 1984,:23-35.

12.- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington D.C.: The American Psychiatric Association; 1980, pp, 118, 208 and 213.

13.- Dahl DS: Diagnosis of Alzheimer's disease. Postg. Med. 1983,73: 217-221.

14.- McKhann G, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology. 1984, 34: 939-944.

15.- Hachinski VC, Lassen NA and Marschall J: Multi.Infarct dementia. Lancet, 1974, 2:207- 210.

16.- Hachinski V: Multi-Infarct Dementia. Neurocline 1983, 1: 27-36.

17.- Vassilouthis J: The syndrome of normal-preassure hydrocephalus. J. Neurosurg. 1984, 61: 501-509.

18.- Gustafson L and Haberg B: Recovery in hydrocephalic dementia after shunt operation. J. Neurol. Neurosurg. Psycht. 1978, 41: 940-947.

19.- LeMay M: CT Changes in dementing disease. Am. J. Radiol. 1986, 147: 963-975.

20.- Martin J and Gusella J: Huntington's Disease. N. Engl. J, Med. 1986, 315: 1267-1276.

21.- Kerzner L: Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. Adv. Inter. Med. 1984, 29: 447-470.

22.- Mulley GP: Differential diagnosis of dementia. Brit. Med. J. 1986, 292:1416.

23.- Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR: "Mini.Mental State" Psycht. Res., 1975, 12: 189-198.

24.- Jacob JW et al: Screening for organic emntal syndrome in the medicalle. Ann. Intern. Med. 1977,86: 40-46.

25.- Kokmen E. Naessens JM and Offord KP: A short test of mental status: Description and preliminary results. Mayo Clin. Proc. 1987,62: 281-288.

26.- Chase TN et al: Wechsler adult intelligence scale perfomance. Arch. Neurol. 1984, 41: 1244-1247.

27.- Storandt M. et al: Psychometric differentiation of mild senile dementia of the Alzheimer type. Arch. Neurol. 1984. 41: 497-499.

RELACION ENTRE EL USO DE AMINOGLUCOSIDOS Y EL DESARROLLO DE RESISTENCIA A LOS MISMOS, ENTRE LOS BACILOS GRAM NEGATIVOS NOSOCOMIALES

Relationship between aminoglycoside usage and resistance ocurrence among nosocomial gram-negative bacilli.

Dra. María del Pilar Plá*.

INTRODUCCION

A medida que nuevos agentes microbianos salen al mercado, los porcentajes de resistencia a los mismos se van incrementando[1]. Esto se ha atribuido al uso indiscriminado que se hace de ellos, especialmente cuando se dan en forma empírica, a dosis subóptimas o por tiempo inadecuado. Tal tipo de prácticas, ejerce presión selectiva, que conduce a la exterminación de cepas sensibles y a la supervivencia y prevalencia de las resistentes[2].

Existen revisiones extensas, sobre el impacto que ha ejercido el uso de antimicrobianos en los hospitales[3]. En general, se ha considerado que desde la introducción de la gentamicina en el mercado, en 1969, la resistencia a la misma ha ido aumentando. Lo mismo ha ocurrido con el resto de los aminoglucósidos. En el Walter Reed Army Medical Center, por ejemplo, Cross y col[4]. encontraron, que la resistencia a los aminoglucósidos aumentó, de 1% en 1976 a 13% en 1980. En el Mass. General Hospital[5], después de la introducción de la gentamicina en 1971, se observó un aumento de resistencia progresivo a la misma, hasta alcanzarse un 10% en 1976. En el Hospital Vargas, la resistencia a la gentamicina ha aumentado entre 1979 y 1986, de un 18,5% a un 36,0% (Datos no publicados). Durante algunas epidemias, el porcentaje de resistencia a este aminoglucósido ha alcanzado hasta un 50%[6].

La resistencia a la gentamicina y la tobramicina, en general se ha mantenido pareja entre muchas especies bacterianas, a excepción de Ps. Aeroginosa[4,7,8], mientras que los porcentajes de resistencia a la amikacina, han sido mucho más bajos[8,9].

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS AMINOGLUCOSIDOS

Para comprender las razones por las cuales, los porcentajes de resistencia a los distintos aminoglucósidos varían, es necesario conocer los mecanismos por los cuales, esta resistencia pueda desarrollarse.

El principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos es la producción de enzimas modificadoras de los mismos (EMAG), adeniltransferasas (AAD ó ANT), acetil transferasas (AAC) fosfotransferasas (APH). El nombre lo reciben, la reacción bioquímica que catalicen. Una misma enzima puede modificar distintos aminoglucósidos y un mismo aminoglucósido puede ser modificado por distintas enzimas. Por esta razón, las EMAG, se clasifican, según la posición del radical que modifiquen y el número de aminoglucósidos sobre los cuales puedan actuar (Tabla Nº 1). Así por ejemplo, las enzimas AAC que modifican el grupo amino en posición 3, se denominan AAC(3). Existen varios tipos de ellas, que diferencian por su afinidad a distintos substratos y se identifican con los números romanos del I al IV. La AAC (3)II, modifica fundamentalmente trobramicina, gentamicina[10].

La razón por la cual los porcentajes de resistencia a la amikacina son menores que el resto de los aminoglucósidos, es que puede ser modificada por un menor número de EMAG. Hasta ahora la única prevalente entre los BGN en el mundo occidental, es

* **Médico Internista e Infectólogo. Adjunto de la Unidad de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Hospital Vargas.**

la AAC(6)I. Ella también confiere resistencia a Kanamicina, tobramicina y netilmicina. Además, la presencia de la enzima, no siempre trae como consecuencia resistencia a la amikacina, a pesar de que sí determine resistencia a los otros tres aminoglucósidos mencionados. Price y col[11]. Encontraron, que una serie de más de 100 cepas no repetidas de bacilos gram negativos, que producían la enzima AAC(6)I, solo 1/3 mostró resistencia a la amikacina. Igualmente muchas cepas del Sudeste Asiático que producen AAC(6)I, son susceptibles a ese aminoglucósido esto puede deberse a que la constante de Michaelis de la acetilación de la amikacina es muy alta para esa enzima, de manera que el aminoglucósido no es eficientemente modificado[13]. En contraste a ésto, la enzima ANT(2"), que es una de las EMAG más prevalentes, responsable de la resistencia a gentamicina y tobramicina, consistentemente modifica a esos subtratos[13].

La prevalencia de las EMAG, varían según distintos países, hospitales y gérmenes[12]. En U.S.A., las enzimas ANT(2") y AAC(3) son los más comunes entre las enterobacterias, excepto en Proteus y Providencia, que a menudo producen las AAC(2")[12]. En Chile se ha reportado con frecuencia la enzima AAC(3)[12]. Todas estas enzimas inactivan fundamentalmente gentamicina y tobramicina, y en forma variable la netilmicina[10]. En el Sudeste Asiático predomina la AAC(6)I. Esto se ha atribuido al extenso uso que se hace de la dibekacina y la kanamicina en esos países[12].

Otro mecanismo de resistencia importante, especialmente en Ps. aeruginosa, es el de la alteración de los mecanismos de permeabilidad. Por este mecanismo, el aminoglucósido tiene dificultad en atravesar las envolturas celulares. La resistencia resultante es de bajo nivel y cruzada a todos los aminoglucósidos[10].

TABLA No. 1

ENZIMAS MODIFICADORAS DE LOS AMINOGLUCOSIDOS

ENZIMAS				SUBSTRATOS CON MAYOR AFINIDAD										
				St	Km	Gm	Tb	An	Net.	Spt	Ft	Liv	But	Neo
FOSFORILANTES:	APH	(3")		x										
		(6)		x										
		(2")			x	x	x							
		(3')	I		x							x		x
			II		x								x	x
			III		x							x	x	x
			IV		x			x						x
ADENILANTES:	ANT	(3")(9)		x						x				
		(9)								x				
		(6)		x										
		(2")			x	x	x							
		(4')(4")			x		x	x						x
ACETILANTES:	AAC	(3)	I			x					x			
			Ia		x				x					
			II		x	x		x						
			III		x	x	x							x
			IV		x	x		x						x
	AAC(6')		I		x		x	x	x					x
			II		x		x	x	x					x
			III		x		x		x					x
			IV		x		x	x	x					
	AAC (2')					x	x		x					x

St: estreptomicina, Km: kanamicina, Gm: gentamicina, Tb: tobramicina, An: amikacina, Net: netilmicina, Spt: espectinomicina, Ft: fortimicina, Lv: lividomicina, But: butirosina, Neo: neomicina.

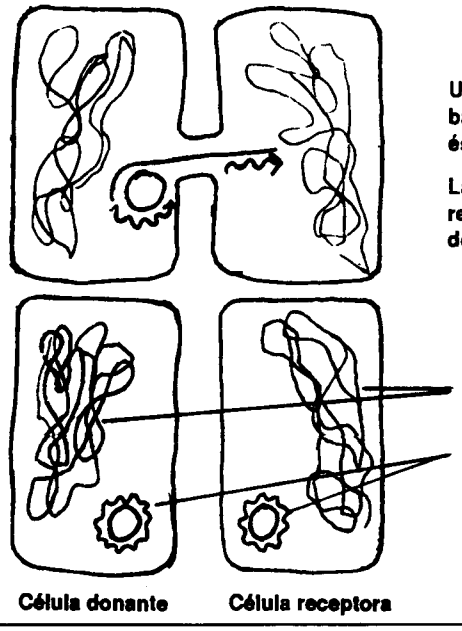
Cada x señala que el aminoglucósido es modificado por la enzima en cuestión.

La resistencia por impermeabilidad es mediada por genes insertos en el cromosoma bacteriano[10], mientras que la producción de EMAG, es medida por genes insertos en plásmidos[14] o transposones[14,15]. También han sido descritos algunos genes cromosomales, capaces de determinar la producción de EMAG[16].

Los plásmidos son fragmentos de ADN extracromosómico, dispuestos en forma circular, que pueden replicarse independientemente del cromosoma. Representan por decirlo así, un conjunto de genes extracromosómicos, capaces de codificar una serie de características fenotípicas de las bacterias. Aquellos plásmidos que poseen genes determinantes de resistencia a los agentes antimicrobianos, se denominan plásmidos -R 17.

Los plásmidos tienen la capacidad de poder transferirse de una bacteria a otra. Este fenómeno es de gran importancia para la diseminación de la resistencia bacteriana en los hospitales[14,18,19]. El principal mecanismo de transferencia de plásmidos -R entre enterobacterias, pseudomonas y estafilococos, en los hospitales, es el de la conjugación. Esta no es más que el proceso de intercambio genético por contacto celular[17] (Figura Nº 1.

FIGURA 1
TRANSFERENCIA POR CONJUGACION



Los transposones o "genes saltarines", son secuencias de neuclótidos capaces de saltar entre distintas moléculas de ADN. A diferencia de los plásmidos, los transposones no son capaces de autorreplicarse y por lo tanto, deben mantenerse como parte de otra molécula de ADN, que sí sea autorreplicable, como un plásmido, un bacteriófago o el cromosoma 17.

Los plásmidos -R y los transposones, son responsables de gran parte de la resistencia en bacterias de importancia clínica, como las enterobacterias, bacilos de gram negativos no fermentadores, N. gonorrea, estafilococos, enterococos, B. fragilis, etc.[17]

RELACION DEL USO DE AMINOGLUCOSIDOS CON EL DESARROLLO DE RESISTENCIA A LOS MISMOS.

Muchos estudios sugieren que existe relación directa, entre el aumento del uso de los aminoglucósidos y el desarrollo de resistencia[3,20] y esta pareciera ser la experiencia de muchos, sinembargo existen reportes contradictorias. Duncan y col[21]. no pudieron encontrar relación entre la incidencia de resistencia a la gentamicina y la cantidad prescrita de la misma. Ma y col[22]. reportaron que en 1976 hubo un cambio de los patrones de uso de los antibióticos en el Veteran

Administration Hospital de Wadsworth Medical Center en los Angeles. Disminuyó notablemente la prescripción de cefalosporinas y aumentó la de los aminoglucósidos. Ellos evaluaron retrospectivamente, los efectos que tuvo este cambio, sobre los patrones de resistencia a las cefalosporinas, pero sorprendentemente, también se produjo una disminución de la resistencia a los aminoglucósidos. Cross y col.[4], reportaron un aumento de resistencia a la tobramicina, a pesar de su poco uso en el hospital.

SITUACIONES EPIDEMICAS

La idea de que la reducción del uso de los aminoglucósidos y su precripción racional, disminuiría la resistencia bacteriana, se sustenta en gran parte en la experiencia vivida con los brotes epidémicos de ciertas áreas de los hospitales. En muchos de estos casos, la prevalencia de gérmenes resistentes a algunos aminoglucósidos, disminuyó cuando esos antibióticos dejaron de usarse[23,24]. Sinembargo, durante las epidemias en los hospitales, se ponen en práctica una serie de medidas de control de las infecciones, de tal manera que es difícil deslindar los efectos de estas medidas, de los efectos del cambio en la política del uso de los aminoglucósidos.

Por otra parte, existen trabajos en los cuales queda claro, que la restricción del uso de los antibióticos ha sido el factor más importante, responsable de la disminución de la prevalencia de microorganismos resistentes. Tal es el caso reportado por Price y col.[25], en una unidad de terapia intensiva neuroquirúrgico en Glasgow. En dicha unidad, hubo una epidemia de infecciones por Klebsiella. El aislamiento de los pacientes a los que la Klebsiella fue resistente, si lo hizo.

Existen trabajos donde reportan brotes de infecciones nosocomiales por gérmenes resistentes a los aminoglucósidos, en los cuales, el uso de esos antibióticos no mostró ser un factor de riesgo. Los brotes, con el consecuente aumento en los porcentajes de resistencia en el hospital, se debieron a la diseminación de cepas que contenían plásmidos -R[25,27].

Witchitz y col[6] reportaron en 1969, que las principales enterobacterias de un hospital francés que eran resistentes a gentamicina y tobramicina, portaban un plásmido con el gen ANT(2"). Para ese momento, la gentamicina era el principal aminoglucósido empleado en el hospital. Posteriormente, a pesar de que el uso de la gentamicina siguió igual, la resistencia a gestamicina y tobramicina mediada por plásmidos, se debió al gen AAC(3). Es difícil imaginar, como la presión selectiva de los aminoglucósidos, la cual se mantuvo estable, pudo originar un cambio en la genética de la resistencia a estos antibióticos.

Todo lo anterior indica, que la prevalencia de la resistencia del aminoglucósido específico, es un proceso dinámico y complejo, en donde además de los patrones de uso de los aminoglucósidos, están implicados otros factores. Los reporteros contradictorios pueden conciliarse a la luz de los conocimientos que tenemos hoy en día, sobre la epidemiología de las infecciones nosocomiales. La transferencias de pacientes colonizados por bacterias resistentes, provenientes de otras instituciones, pueden introducir nuevos genes en el hospital[15,28]. Una vez allí, las bacterias que contienen esos genes, pueden diseminarse rápidamente por las manos del personal[29]. El resultado sería la colonización de muchos pacientes, aunque solamente unos pocos de ellos se infectaran (efecto iceberg)[20]. Los lugares de más frecuentemente quedan colonizados son, el intestino[30] y los catéteres urinarios[31]. De esta manera, los pacientes se transforman en un gran reservorio de bacterias resistentes y en ellos pueden ocurrir una serie de fenómenos genéticos interesantes: las transferencias de plásmidos entre bacterias de una misma o distinta especies. En efecto, se ha demostrado transferencias de resistencias por conjugación en el intestino humano, con o sin, la presión selectiva de los antibióticos[32]. Este fenómeno también se ha visto, en la orina de pacientes cateterizados[31]. Además de todo ésto, transposones residentes en plásmidos, pueden saltar a otros distintos e igualmente diseminarse[15]. Los nuevos genes también pueden llegar al hospital, a través de bacilos gram negativos que colonicen la comida. Esta, igualmente puede representar un reservorio de bacterias resistentes, aunque dicho mecanismo es menos frecuente[30].

Por otra parte, un plásmido en particular, puede albergar genes determinates de resistencia a varios antibióticos. Podría ocurrir, que varios de esos antibióticos sean utilizados en el hospital, más frecuentemente que ese otro antibiótico cuya resistencia preocupa[3]. Supongamos un plásmido, con genes que medien resistencia a gentamicina y ampicilina. El uso irrestricto de esta última, podría ejercer presión selectiva para el mantenimiento de ese plásmido en distintas bacterias, de tal manera, que el uso de ampicilina determinaría la prevalencia de resistencia a la gentamicina. Por eso McGowan y col[3], han señalado, que para desminuir la resistencia a un antibiótico en los hospitales, puede ser necesario el restringir el uso de más de uno de ellos.

SITUACIONES ENDEMICAS

Cuando el aumento de la resistencia a los aminoglucósidos, no se debe a brotes de infecciones, si no a la prevalencia endémica de enterobacterias resistentes, la presión selectiva de los aminoglucósidos, no parece jugar un papel decisivo. En estos casos la prevalencia de resistencia suele deberse a la diseminación cruzada de plásmidos -R. Por ese mecanismo, las cepas resistentes pueden colonizar o incluso infectar, pacientes que no hayan recibido previamente aminoglucósidos. Los porcentajes de resistencias podrían desminuir, simplemente tomando las medidas de aislamiento de los pacientes infectados[28]. Con Ps., aeruginosa la experiencia ha sido diferente. Muchas de las cepas resistentes, se aislan después de que los pacientes han recibido tratamiento con los aminoglucósidos. Esto se debe a la selección de subpoblaciones resistentes por impermeabilidad. Solo una minoría de las cepas resistentes aparecen porque han sido adquiridas de nuevo por el paciente, como resultado de su diseminación por el hospital[34]. Bajo este marco de referencia, luce que para desminuir la resistencia endémica mediada cromosómicamente, las medidas de aislamiento y otras medidas para el control de las infecciones intrahospitalarios, no serían efectivas. Lo único que daría resultado, sería que la disminución del uso de los aminoglucósidos[28].

CASO SINGULAR DE LA AMIKACINA

En medio de esta controversia, ha ocurrido algo muy singular con la amikacina. La mayoría de los autores reportan que no se observó aumento de la resistencia a la misma, en aquellos hospitales en los cuales se utilizó como aminoglucósido de primera línea y se restringió el uso de la gentamicina y tobramicina. En esos casos, no solo se ha visto un aumento de resistencia a la amikacina, sino que se ha observado una desminución de la resistencia a gentamicina y tobramicina[13,35-40].

También se ha reportado, que después de haber disminuido la resistencia a gentamicina y tobramicina, con el uso exclusivo de amikacina, la reintroducción de la prescripción de gentamicina con aminoglucósido predominante, se acompañó nuevamente de un aumento de la resistencia a ella y tobramicina[41].

Algunos estudios se han mostrado entre el uso de amikacina y la emergencia de la resistencia a la misma[4,42,43]. En la mayoría de estos trabajo, no se restringió el uso de gentamicina y tobramicina[4,43]. En el reporte de Levine y col.[43], si bien es cierto que el uso de amikacina aumentó tres veces durante los 18 meses que duró el estudio, la gentamicina fue el aminoglucósido más frecuentemente utilizado en el hospital y el uso de ella y tobramicina fue 3 a 4 veces superior al de amikacina. De manera que, a pesar de que el aumento en el uso de amikacina se correlacionó con el aumento de resistencia a la misma, es difícil concluir que la relación es causa efecto. El mismo Levine señala, que el uso de tobramicina, pudo haber aumentado la resistencia a la amikacina, por la selección de cepas que poseyeran la enzima AAC(6)I, la cual puede inactivar ambos aminoglucósidos. Aún más, el uso de cualquier aminoglucósido, podría seleccionar cepas resistentes por impermeabilidad. Algunos autores han señalado la posibilidad de que haya ocurrido una epidemia de microorganismo resistentes, durante la realización del trabajo, porque ellos reportan una falta de incidencia de Ps. aeruginosa, Pseudomonas sp. y Serratia sp. y la mayoría de la Pseudomonas eran del mismo serotipo[40].

Saavedra y col[42],restringieron en buena parte el uso de gentamicina y tobramicina en el San Juan Veterans Administration Medical Center, durante los 45 meses que duró el estudio. Ochenta y cinco por ciento del Uso de aminoglucósidos, correspondió a la amikacina. La resistencia a gentamicina y tobramicina desminuyó, pero la resistencia de amikacina aumentó de 0,8% a 3,6%. Esto aumentó de resistencia se vió fundamentalmente en Ps. aeruginosa, Pseudomonas sp. y Acinetobacter sp. El 35% de las Pseudomonas que estudiaron tenían cambios de permeabilidad. Los autores señalan que es interesante el hecho que ocurrió, durante cierta etapa del estudio. Vieron aumento de la resistencia a la amikacina en dos áreas del hospital y ésto coincidió, con el uso irrestricto de tobramicina en esas áreas, secundario a una suspensión inadvertida de las normas de restricción. Cuando ellas fueron reinstituidas, la resistencia cayó a los niveles observados antes de éste episodio.

Se han postulado diversas hipótesis, tratando de explicar el por qué en muchos trabajos no se ha visto el aumento a la resistencia a la amikacina, con el incremento en su uso. Una sería, que a las dosis usuales de este aminoglucósido, los niveles séricos medios son relativamente altos y las concentraciones inhibitorias mínimas contra las enterobacterias, son relativamente bajas. Esto representa un cociente inhibitorio más favorable que el del resto de los aminoglucósidos y disminuiría el riesgo de presión selectiva sobre las cepas resistentes[37]. Algunos autores han reportado, que cuando los picos séricos están por debajo de las concentraciones inhibitorias mínimas a los microorganismos, se ve aumento de la

resistencia[38]. El cociente inhibitorio alto, quizás explicaría el por qué en algunos estudios no hubo aumento de resistencia, a pesar de que ésta estaba medida fundamentalmente por problemas de permeabilidad[38]. Otros autores postulan que hoy en día los aminoglucósidos se dan muchas veces, combinados con cefalosporinas de tercera generación. Tal vez esta combinación sea efectiva el en porvenir el desarollo de resistencia[37].

CONCLUSION

Debido a los reportes que existen de emergencia e resistencia a los aminoglucósidos, como consecuencia de su uso indiscriminado, muchos autores están de acuerdo en restringir el uso de amikacina, a los casos en los cuales no existe alternativa terapéutica, con el objeto de preservar su utilidad. El punto crítico es conocer, si la restricción del uso compuesto en particular, retardará en realidad la emergencia de resistencia al mismo, si el resto de los miembros de su clase, son usados libremente[44].

Quedaría por demostrar, si el aumento de la resistencia a la amikacina con el incremento en su uso, se debe a los efectos producidos por la amikacina en si, o a los efectos del uso irrestricto de otros antimicrobianos. Esto tendrá que ser determinado en medio de una atmósfera de investigación calmada y de debate razonado[44].

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.- **Who Scientific Working Group: Antimicrobial resistance. Bull Who 1983;61:383.**

2.- Finland, M: Changing patterns of susceptibulity of common bacterial pathogens to antimicrobial agents. Ann Int Med 1972;76:1009

3.- McGowan, JEJr: Antimicrobial resistance in hospital organisms ans its relation to antibiotic use. Rev Infect Dis 1983;5:1033-1048.

4.- Cross, AS, Opal, S, Topecko, DJ: Progressive increase in antibiotic resistance of gram negative bacterial isolates. Walter Reed Hospital 1976 to 1980: Specific analysis of gentamicin, tobramycin and amikacin resistance. Arch Intern Med 1983;143:2075-2080.

5.- Mollering, RCJr, Wennersten, C, Kunz, LJ: Emergence og gentamicin-resistant bacteria. Experience with tobramycin therapy of infections due to gentamicin-resistant organisms. Journ Infect Dis 1976;134 (Supp):S40-S49.

6.- Witchitz, JL: Epidemiological aspects of aminoglycoside resistance in France. J. Antimicrob Chemothe 1981;8(SuppA):71-82.

7.- Kauffman, CA, Ramundo, NC, Williams, SG, et al: Surveillance of gentamicin-resistant gram-negative bacilli in a general hospital. Antimicrob Agents Chemother 1978;13:918-923.

8.- Noellering, RC, Wennersten, Ch, Kunz, LJ, et al: Resistance to gentamicin, tobramycin and amikacin among clinical isolates of bacteria. Am Journ Med 1977;62:873-881.

9.- Jauregui, L, Cushing, RD, Lerner, AM: Gentamicin/amikacin-resintant gram-negative bacilli at Detroit General Hospital, 1975-1976. Am Journ Med 1977;62:882-888.

10.- Phillips, I, Shannon, K: Aminoglycoside resistance. Brit Med Bull 1984; 1:28-35.

11.- Price, KE, Kresel, PA, Farchione, LA, et al: Epidemiological studies of aminoglycoside resistance in the USA. J Antimicrob Chemother 1981;8 (SupplA): 89-105.

12.- Shimizu, K, Kumada, T, Hsich, w, et al: Comparison og aminoglycoside resistance patterns in Japan, Formosa and Korea, Chile and United States. Antimicrob Agents Chemother 1985;28:282-288.

13.- Courvalin, P, Carlier, C: Resistance toward aminoglycoside aminocyclitol antibiotics in bacteria. J Antimicrob Chemother 1981 (SupplA):57-65.

14.- Schaberg, DR, Rubens, CE, Alford, RH, et al: Evolution of antimicrobial resistance and nosocomial infection. Am journ Med 1981; 70:445-448.

15.- Rubens, CE, Farrar, WEJr, McGee,ZA, et al: Evolution of a plasmid mediating resistance to multiple antimicrobial agents during prolonged epidemic of nosocomial infections. Journ Infect Dis 1961;143:170-181.

16.- John, JF, McNeill, WF, Price, KE. et al: Evidence for a chromosal site specifying amikacin resistance in multiresistant serratia marcescens. Antimicrob Agent Chemother 1982; 21:587-591.

17.- Hardy, K: Bacterial Plasmids. Aspect of Microbiology 4. American Society for Microbiology. Washington DC, 1981.

18.- Markowitz, SM, Veazey, JMJr, Macrina, FL, et al: Sequential outbreacks of infection due to Klebsiella Pneumoniae in a neonatal intensive care unit. Implication of a conjugative R. plasmid. Journ Infect Dis 1980;142:106-112.

19.- Archer,GL, Dietrick, DR, Johnston, JL: Molecular Epidemiology of transmissible gentamicin resistance among coagulase-negative staphylococci in a cardiac surgery unit. Journ Infect Dis 1985;151:243-251.

20.- Weinteins, RA, Kabins, SA: Strategies for prevention and control of multiple drug resistant nosocomial infections. Am Journ Med 1981; 70:449-454.

21.- Duncan, IBR, Rennie, RP, Duncan, NH: A long-term study of gentamicin-resistant Pseudomonas aeruginosa in a general hospital. J Antimicrob Chemother 1981; 7:147-155.

22.- Ma MY, Goldtein, EJC, Friedman, MH, et al: Resistance of gram-negative bacillii as related to hospital use of antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 1983;24:347-352.

23.- Roberts, NJ, Douglas, RG: Gentamicin Use and Pseudomonas and Serratia resistance: Effect of a surgical prophylaxis regimen. Antimicrob Agents Chemother 1978; 13:214-220

24.- Shulman, JA, Erry, PM, Hough, CE: Colonization with gentamicin resistant Pseudomonas aeruginosa, pyocine types5, in a burn unit. Journ Infecft.Dis 1971;124(Suppl):S18-S23, 1971.

25.- Price, DJE, Sleigh, JD: Control of infection due to Klebsiella aerogenes in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. Lancet 1970;2:1213-1215.

26.- John, JF, McNeill, WF: Characteristics of Serratia marcescens containing a plasmid coding for gentamicin resistance in nosocomial infections. Journ INfects Dis 1981; 143:810-817.

27.- Chow, AW, Taylor, PR, Yashikawa,TT, et al: A Nosocomial outbreack of infections due to multiply resistant Proteus mirabilis: role of intestinal colonization as a mejor reservoir. Journ. Infect. dis 1979;621-627.

28.- Weinstein, RA, Nathan, C, Gruensfelder, R, et al: Endemic aminoglycoside resistance in gram-negative bacilli: Epidemiology and mechanisms. Journ Infect Dis 1980;141:345.

29.- Mayhall, GC, Lamb, VA, Gayle, WE, et al: Enterobacter cloacae septicemia in a burn center: Epidemiology and control of an outbreack. Journ Infect Dis 1979;139:166.

30.- Shooter, RA: Bowel cplonization of hospital patients by Pseudomonas aeruginosa and Escherichia coli. Proc R Soc Med 1971;988-990.

31.- Schaberg, DR, Weinstein, RA, Stamm, WE: Epidemics of nosocomial urinary tract infection caused by multiply resistant gram-negative bacillii: epidemiology and control. Journ Infect Dis 1976; 133:363-366.

32.- Anderson. JD, Gillespi, WA, Richmond, MH: Chemotheraphy and antibiotic-resistant factor transfer between enterobacteria in the human gastro-intestinal tract. J Med Microbiol 1973;6:461-473.

33.- Olson, B, Weinstein, RA, Nathan, C, et al: Occult aminoglycoside resistance in Pseudomonas aeruginosa: Epidemiology and implications for therapy and control. Journ Infect Dis 1985;152:769-774.

34.- Olson, B, Weinteins, RA, Nathan, C, et al: Epidemiology of endemic Pseudomonas aeruginosa. Why infections control efforts have failed. Journ. Infect Dis 1984;150:808-816.

35.- Betts, RF, Valenti, WM, Chapman, SW, et al: Five-year srveillance of aminoglycoside usage in a university hospital. Ann Int Med 1984;100:219-222.

36.- Moody, MM, de Jogh, CA, Schimpff, SC, et al: Long-term amikacin use. JAMA 1982;248:1199-1202.

37.- Acar, JF, Goldstein, FW, Menard, R, et al: Strategies in aminoglycoside use and impact upon resistance. Am Journ Med 1986;80(Suppl6B):82-87.

38.- Van Landuyt, HW, boelaert, J, Glibert, B, et al: Surveillance of aminoglycoside resistance. European data. Am Journ Med 1986;80(Suppl6B):76-81.

39.- Gerding,DN, Larson, TA: Aminoglycoside resistance resistance in gram-negative bacilli during increased amikacin use. Comparison of experience in United States Hospitals With experience in the Minneapolis Veterans Administration Center. Am Journ Med 1985; 79:1-7.

40.- Ruiz Palacios, GM, Ponce de León, S, Sifuentes, J, et al: Control of emergence of multiresistant gram.negative by exclusive use of amikacin. Am Journ Med 1986;80(Suppl6B)71-75.

41.- Larson,T, Gerding, D, Hughes, R, et al: Tobramycin and gentamicin resistance among gram-negative bacilli is inversely related to amikacin usage (Abstr 944). Proceeding of the 24th Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. American Society for Microbiology, 1984.

42.- Saavedra, S, Vera, D, Rámirez Ronda, C: Susceptibility of aerobic gram-negative bacilli top aminoglycosides. Effects of 45 Months of amikacin as first-line aminoglycoside therapy. Am Journ Med 1986;80(Suppl6B):65-70.

43.- Levine, JF, Maslow, MJ, Leibowitz,RE, et al: Amikacin-resitant gram-negative bacilli Correlation of ocurrence with amikacin use. Journ Infect Dis 1985; 151:295-300.

44.- Young, LS, Hidler, J: Aminoglycoside Resistance: A worldwide perpective. Am Journ Med 1986;80(Suppl6B):15-21.

REFLEXIONES DE UN INTERNISTA SOBRE EL AMBULATORIO A TRAVES DE LA EXPERIENCIA ADQUIRIDA EN LA CONSULTA PRIVADA

Dr. Alberto Leamus Escalona*

"Todo ha sido dicho, pero hay que repetirlo de nuevo, porque algunos no han oído."

ANDRE GIDE.

Es frecuente que en la práctica se utilicen indistintamente las palabras: Salud y Asistencia Médica, términos muy relacionados, pero con significado totalmente diferente.

Como consecuencia de las mejoras ambientales, alimentación, vivienda y aplicación de la Asistencia Médica, la Salud del venezolano en general, es ahora mejor que el pasado. Esta mejoría de la salud y modificación de la Atención Médica, desafortunadamente no han marchado en forma paralela con el bienestar de la población, porque esta atención ha estimulado el consumo de servicios médicos que no siempre se necesitan y el exceso de consultas directas e iniciales a las Subespecialidades.

Política esta, que consume muchos recursos y no ha promovido grandes beneficios, sobre la cual la Federación Médica Venezolana[1] expresó los siguiente *"Se ha mantenido un modelo de Atención Médica muy costoso y de poca eficiencia, que ha originado un gran congestionamiento de los Hospitales"*.

En síntesis, la salud del venezolano está bien, lo que no lo está, es la Asistencia Médica, porque los recursos financieros y humanos, se concentraron predominantemente en los niveles primero y segundo de esta, descuidándose a los Ambulatorios. Por este motivo, el recién egresado de las Escuela de Medicina, hoy mejor informado pero menos capacitado para ejercer su profesión y deslumbrado por creer que la enfermedad es solo un problema técnico, aspira rápidamente a ser subespecialista de una manera indiscriminada por la vía de la limitación y no de la superación, estimulado además por los atractivos del reconocimiento académico, social y quizás fundamentalmente por el crematístico, al igual como sucede en los otros estamentos de la sociedad. Por otra parte, la población mal informada acerca del Servicio Médico que necesita, desconociendo que el diagnóstico es un hecho básicamente clínico e ignorando la diferencia que existe entre ser explorado y curado, se ve obligada a autodiagnosticarse y a escoger la subespecialidad que cree necesitar, al no saber que las causas más frecuentes de sufrimientos no son las enfermedades que se demuestran con los aparatos y que estas pueden ser eficazmente tratadas, sin la necesidad perentoria de su demostración[2].

Lo antes mencionado, trajo como consecuencia la falta de utilización en los niveles 2º y 3º de los Internistas Pediatras Generalistas, no ubicándolos en el Ambulatorio o en su equivalente. Escenario principal del trabajo de ellos, donde constituyen los pilares básicos en que se apoya el Médico General de Familia, que son el primer contacto de la comunidad con la Atención Médica, para poder cumplir a cabalidad con sus funciones[2]. Muchos de los ambulatorios existentes quedaron en manos de los médicos de poca experiencia, básicamente formados en Hospitales de Referencia, donde vieron las enfermedades que no representan el universo y fueron orientados por

* Profesor de la U.C.V. Facultad de Medicina
Escuela "Luis Razetti"
Ex-presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Profesores que profundizan tanto cada uno en su materia, que los alejaron del fin primordial para el cual se entrenaban. Estos jóvenes no encontraron en estos ambulatorios a los Internistas con la debida experiencia, que le sirvieran de guía e identificación y lo utilizan solo como vía de paso hacia otras metas. Esta estructura así organizada, ha hecho que las personas que a ella acuden, no se sientan debidamente atendidas y no confíen en la calidad de servicio que le prestan.

Hasta ahora la consulta privada es el lugar donde el Internista Generalista desarolla las funciones o habilidades que lo caracterizan, como son las de Médicos de Atención Primaria, que da continuidad en sus cuidados al poder dispensar las atenciones clínicas, que son propias de los otros niveles de la Asistencia Médica y cuando el manejo del paciente no es de su competencia, constituye el enlace ideal con las otras especialidades, sin perder su responsabilidad con el caso, porque él es "el Médico de la Persona". Esta eficaz dinámica de trabajo, incomprensiblemente no es utilizada en los servicios públicos, que han desapro-vechado este recurso.

En la Atención Primaria, el Internista recibe a pacientes que presentan sus quejas de una manera ambigua y difícil, donde coinciden como factores causales lo biológico y lo psicosocial por lo que él debe tener suficiente amplitud y profundidad, para agrupar síntomas y signos clínicos para hacer diagnósticos sindromático y jerarquizarlo racionalmente. El Internista, debe estar dotado de un conocimiento amplio de toda la Nosología, que le permite reconocer lo frecuente y lo de excepción, lo sencillo y lo complejo, lo que compromete el bienestar y no la salud o la vida, para saber indicar las exploraciones o interconsulta cuando sean necesarias y por sobre todas las cosas la de utilizar con habilidad la terapéutica medicamentosa, así como también la médica no farmacológica.

El Internista tiene que estar entrenado para "pensar", y así poder diagnosticar, proceso que efectúa mientras realiza la Historia Clínica, pues conoce que "Toda entrevista sin diálogo en una escuesta"; que muchos síntomas somáticos tienen causas psicosociales, y sabe que a veces algunas exploraciones o terapéuticas alivian por el carácter ritual o mágico de las mismas[2]. La atención que dispensa el Internista es la menos costosa, porque sus servicios no dependen predominantemente de la aplicación de la tecnología siempre cambiente que requiere de grandes inversiones. La presencia del Internista en el Ambulatorio es indispensable para descongestionar los hospitales.

La capacitación del Médico Subespecialista puede hacerse en corto tiempo, pues el ejecicio no está destinado predominantemente a sus funciones clínicas, sino a "Aprender" el uso de recursos tecnológicos de exploraciones o tratamiento y al profundo pero limitado conocimiento de algunos capítulos de la Nosología. Como la señala la Federación Médica Venezolana[1] sus servicios van destinados a favorecer solo a grupos minoritarios de la población, por lo tanto la Atención Médica Ambulatoria no debe estar básicamente en uno de ellos. Sus atenciones solo deben ser dispensadas a través de las interconsultas pedidas por un Generalista, aunque esta conducta tiene el riesgo de que en un momento determinado, no se haga la referencia del paciente en la oportunidad precisa; esta omisión no es lo frecuente y no debe ser utilizada como argumento para desvirtuar esta secuencia. En la actividad privada, gran parte de la consulta de los Subespecialistas, está constituida por pacientes referidos por el Internista, y en los hospitales privados solo ingresa la persona cuando va ser sometido a conductas muy específicas, previamente diseñadas en la Consulta Externa, y por ser la Clínica Médica una sola, muchas de las camas de éstos centros, están ocupadas por pacientes sometidos a terapéutica quirúrgica, los cuales fueron previamente atendidos y diagnosticados por el Internista. Es así como el Internista en la actividad privada da una atención integral, continua y de impacto.

El Ambulatorio debe contar con el Internista Generalista para evaluar los pacientes seleccionados por el Médico General o de Familia, y al disponer así del tiempo suficiente, puede orientar mejor el caso, tratar más de una afección en una misma persona aunque correspondan a distintos órganos y sistemas[3] y al promover una mejor relación entre el Médico y el Paciente podrá transmitir a la población Cultura Médica, entendiendo por esta al conjunto de significados, no asistenciales médicos, que hacen más tolerable la enfermedad. Concepto distinto, aunque no excluyente al de Progreso Médico: Que es el conjunto de técnicas que tratan de controlar la enfermedad, solo a través de su aniquilación o exclusión.

Si en los Ambulatorios, no están los Internistas de diversos escalofón y experiencia, en la ubicación y proporción que señalen los expertos, estos seguirán siendo malos servicios de Triaje, que continuarán refiriendo injustificadamente a los Hospitales, para perjuicio de estas Instituciones, de los Médicos que allí trabajan y de los pacientes que ellos son atendidos[3].

Si a los Internistas y Pediatras Generalistas no se les remunera y se les reconoce adecuadamente, no se podrá evitar la subespecialización, formación que lleva a fijar más a la atención sobre la enfermedad y no sobre la persona, y como señala J.L. Vethencourt[2], cuanto más crece la tecnología más médicos para la persona se necesitan, y como es una realidad la existencia tanto de enfermos como de enfermedades, se necesita de la colaboración de esas dos vertientes de la Medicina actual.

Si aceptamos el subdesarrollo es fundamentalmente no saber utilizar lo que se tiene, nuestra Asistencia Médica seguirá siendo subdesarollada, aunque sigamos adquiriendo la tecnología que no producimos, si no incorporamos al Internista Generalista en el Ambulatorio.

Si las autoridades se limitan a la aprobación de nuevas Leyes y Reglamentos, a la construcción de ambulatorios donde no trabaje el Médico Internista Generalista, la Asistencia Médica se hará más costosa y menos eficiente, y los autores de esta Ponencia, como diría nuestro distinguido escritor colega José León Tapia[4], seríamos incluidos en : "El Cementerio de los vivos".

Necesitamos Médicos que además de saber combatir las enfermedades, inculquen a los pacientes el sentido de la vida, para que aprendan a aceptar la adversidad con menos sufrimiento, que les recuerden: Que muere, no por enfermarse, sino por haber nacido.

Estamos urgidos, de más Médicos que sean promotores de la Salud y el Bienestar y no solo rentistas de la enfermedad o del temor a ella.

Barquisimeto, 20 de Abril de 1988

Bibliografía

1.- Castillo, F.E.: Fundamentos Legales, Eticos y Doctrinarios para la solución de los problemas de la Salud. Imprenta Municipal de Caracas. 1982.

2.- Leamus E., A.: Defensa de una Utopía. Folleto distribuido durante el IV Congreso Venezolano de Medicina Interna. Valencia, 1986.

3.- Leamus E., A., Castillo, F.E. y López G., L.: La Medicina Interna y el anteproyecto de la Ley del Sistema Nacional de Salud. XI Congreso de Ciencias Médicas. Academia Nacional de Medicina, Valencia, 1987.

4.- Tapia, J.L.: El Cementerio de los Vivos. Diario el Nacional. Caracas, Febrero 1988.

HISTORIA CLINICA:

Paciente masculino de 60 años de edad, comerciante, natural de Bobare y procedente de Barquisimeto, quien refiere inicio de su enfermedad actual a comienzos de agosto de 1984 cuando presenta rinorrea y malestar general durante una semana. Luego se inicia "sensación de cuerpo extraño" y dolor en región plantar del pie derecho, sensación de ardor, calambres y "dolor de los huesos" en ambos miembros inferiores. Simultáneamente, debilidad muscular progresiva, lo cual dificultaba la deambulación. Recibe medicación con Promifeno, Sulindac, Iridus, Celestone, Piroxican y Decadurabolin, sin obtener mejoría.

Dos semanas más tarde comienza a presentar adormecimiento de mano derecha e imposibilidad para sostener objetos con dicha mano. Esta sintomatología se presenta también en la mano izquierda y se extiende a la totalidad de los miembros superiores. A comienzos de septiembre de 1984 presenta evacuaciones blandas con moco y sangre por tres días, recibe medicación con enterovioformo y dieta antidiarreica y desaparece dicho cuadro. No puede deambular, está postgrado.

A comienzos de octubre de 1984 presenta fiebre (38° a 39°) diaria, a predominio vespertina.

Fue hospitalizado en Clínica Privada, en donde realizan estudios y luego lo refieren al Hospital Central.

Desde 10 días antes de su ingreso, comienza a presentar frialdad en el extremo distal del dedo índice de la mano derecha, tres días después en el dedo pulgar y el medio del mismo lado, las cuales adquieren coloración violáceas en las 2/3 distales de los mismos.

Desde 7 días antes de su ingreso, presenta "hablar trabado y lengua pesada", responde incoherencias.

Desde 4 días antes de su ingreso, en horas de la noche, presenta somnolencia y no responde al llamado de los familiares. Al día siguiente, aparecen movimiento tónico-clónicos generalizados (tres crisis), con eversión de globos oculares, salivación abundante y pérdida de la conciencia. Permanece somnoliento, intermitentemente.

Ingresa al Hospital Central el 29-10-84.

ANTECEDENTES E INTERROGATORIO FUNCIONAL:

Síndrome disenteriforme hace dos años. No recibió medicación, solo dieta antidiarreica. Niega diabetes e Hipertensión Alterial.

Refiere ser tosedor crónico (muchos años). Hábitos tabáquicos 40 cigarrillos/día hasta hace tres meses. Hábitos alcohólicos acentuados hasta los 40 años. Usaba frecuentemente "plagatox en espirales".

Refiere disminución de peso y cansancio fácil con su enfermedad actual.

EXAMEN FISICO DE INGRESO:

T.A.: 150/100mmHg P:80ppm Temp.: 37°C Resp.: 32 r.p.m.

Palidez en tercero y cuarto dedo de la mano derecha. Disminución acentuado de panículo adiposo y masas musculares en forma generalizada. Pupilas isocóricas normoreactivas.

Fondo de ojo normal. Impresiona fragmentación de la columna sanguínea en vasos conjuntivales.

Edentula total. Saliva fluida. Orofaringe no congestiva. Cuello normal. Adenomegalias menores de 1cm en regiones epitrocleares e inguinales. Respiración de Cheyne-Stokes. M.V. simétricamente disminuido, roncus bilaterales, sin crepitantes.

Apex en 5to EIT con LMCI Rs. C.s. normales. Soplo sistólico eyectivo aórtico +/4. No hay galope. Frec. C.: 80ppm. Abdomen blando, deprimible, indoloro, sin visceromegalias. Genitales: testículo izquierdo aumentado de tamaño de consistencia dura, indoloro (8cms x 3cms), Prostata normal. Neurológico: Períodos de somnolencia durante el examen. Paresia facial periférica derecha. Hipotrofia muscular generalizada a predominio derecho. Tono muscular disminuido bilateralmente, fuerza muscular disminuida universalmente, a predominio distal derecho, tanto en miembros superiores como inferiores. Reflejos cutáneoabdominales ausentes. Cremasteriano presente, bilateral. Arreflexia OT en los 4 miembros. Hipoestia tactil y dolorosa. Escara sacra.

Se indica: Oxigenoterapia, Sol. Fisiológica y glucofisiológica, sonda vesical.

30-10-84: Persisten malas condiciones generales. Se traslada al Servicio de Recuperación. Recibiendo oxigenoterapia con mascarilla.

31-10-84: Mejoría discreta de su función respiratoria. Respira espontáneamente. Se traslada a Hospitalizaación de Medicina. Se reciben exámenes de laboratorio: HB: 9,3gr%. Hto.: 30%. Glóbulos blancos: 15.300. N: 89. L:10. E:1. Sedim.: 115mm. Creat.: 1,2mg%. Glicemia.: 90mgs%. Fosf. Alc.: 361. Uds Fosf. Acid.: 1,2Uds. VDRL: Neg. T de Protom.: 16,8seg.

Relación 1,2 (VN: 0,9-1,07) Heces: Huevos de Tricocéfalos. Orina: GB 13-15p.c. GP: 18-20 p.c. GR: 1-3 p.c Alb.: Trazas Dens: 1.010. L.C.R.: Transparente, Incoloro. Cel.: 2 por mm^3 -GR.: 6 por mm^3 Prot.: 16mg%. VDRL: Negativo. Estudio inmunoquímico: Alb.: 2mg% IgG: 1,5mg%. Relación IgG/Alb x 10^3: 750 (VN: 116± 18). TGP: 64. TGO: 23 Us. Prot. de Bences-Jones en orina:Negativo.

Bilirr. T: 0,36mgs%. BD: 0,08mgs%. Inmunoelectroforesis sang: IgA: 380mgs%. IgG: 180grs%. IgM: 40mgs% Urocultivo: Negativo Na+: 136meq/1 H+: 4meq/1. Frotis de sangre periférica: Neutrofilia, plaquetas abundantes.

Rouleaux + Médula Osea (Aspirado): gram hipercelularidad con megaloblastosis e hiperplasia granulocitica. Plasmocitos maduros. Algunos cuerpos de Rousel. Rx de Tórax: Silueta Normales. Gammagrama cerebral estático y dinámico: Normal.
Ecoencefalograma en línea media.

Electromiografía: Abundantes fibrilaciones y ondas positivas en ambos miembros inferiores. Ausencia de actividad voluntaria en miembros inferiores.

Neuroconducción: Ausencia de respuesta sensitiva y motora a la estimulación eléctrica supramáxima en los cuatro miembros.

Velocidad de conducción motora del mediano y cubital derecho: Dentro de límites normales.

01-11-84: Se coloca sonda nosogástrica para alimentación. Se practica gasometría: pH: 7,5 pCO2: 30 pO2: 106 Bicarb. Plasm: 23mEQ/1 CO2: 24

Punción Lumbar: Presión I: 160mmH2O Pr F: 140mmH H2O Líquido Claro. Células: 4 Prots.: 23mg%. Glucoraquia: 44mgr%. HB: 8,4grs%. GB:19.800 N: 70 L: 8 Cay.: 19. Sedim: 123mm.

08-11-84: Mejoría de sus condiciones generales. Se drena abceso én región lumbosacra. Se indica Penicilana Cristalina IV. Se retira Levine.

09-11-84: Aparente mejores condiciones generales. Caquéctico. Evacuaciones normales. TA: 170/110mmHg Temp: 37°C. Crecipitantes en bases pulmonares. Abceso lumbasacro evoluciona bien. Se indica aldomet 250mgr Vía oral.

12-11-84: Mejoría de sus condiciones generales. T/A: 160/100 mmHg. Temp: 37,3°C. Frialdad en el tercio distal del tercer dedo de mano derecha. Su cuadro neurológico está inalterable. M.V. disminuido en campos medios e inferiores de ambos pulmones. Glic.: 77. Creat: 1,03. AAN: Negat. CH_{50}: 147 Us. RA Test Positivo. Cuantitativo: 1/1280 Rx de Tórax: Infiltrado de tipo bronconeumónico diseminado en ambos campos pulmonares. Silueta cardíaca aumentada de tamaño grado II.

13-11-84: Rx. de Cráneo: Huesos de la bóveda craneana sin lesiones aparentes, suturas normales. Silla turca no evaluable. Columna de discopatia C_6-C_7.

15-11-84: Aparente mejoría de su cuadro general. Emuntorios bien. T.A.: 140/80 Escara sacrolumbar con abundante tejido de granulación, escasa supuración.

16-11-84: Leve mejoría general. Desde la noche anterior 38°C de temperatura corporal. Mejoría de escara sacra.

21-11-84: Continúa febril. se omite penicilina y se toma muestras para cultivo de bacterias y hongos en médula ósea. Reacción de Widal y Brucella: Negativas. Gota gruesa: Negativo.

03-12-84: Náuseas y vómitos. Solo tolera líquidos. se indica dieta líquida e hiposódica. T.A.: 160/80mmHg. Tendencia a la somnolencia.

05-12-84: Continúa con Temp. de 38°C, decaído, Pérdida de peso. Neurológico igual. Consciente y orientado Necrosis del Pulpejo del dedo indice derecho.

Cultivo de Médula ósea: no se observaron microorganismos. Ziehl Nielsen: No se observaron BAAR-CH_{50} 125 AAN: Neg. RA Test: positivo 1/640. HB: 6,9mgs%. GB: 11.000.

N: 86 L: 14 Heces: Normal. Se indica complejo B y Aldomet.

07-12-84: Se indica concentrado globular. Cultivo para hongos en médula ósea: Negativo.

10-12-84: Crisis convulsiva tónico-clónica con pérdida de la conciencia. Se indica Diazepan IV Epamin v.o. En horas de la noche convulsiona nuevamente.

11-12-84: Orinas "hediondas". Urocultivo: E coli, incontables colonias por campo. Se indica Gentalyn y Decadron. Se coloca Levine.

12-12-84: Delicadas condiciones generales. T.A.: 180/110. p: 128ppm. Resp: 16rpm. Hidratado, tos húmeda, sin convulsionar. Conciente, pero no obedece órdenes. Se omite Decadron y se inicia Meticorten.

13-12-84: Malas condiciones generales. T.A.: 160/110. P:100 ppm. Se indica antiacido v.o. y concentrado globular 30cc.

14-12-84: Agónico T.A.: 160/100 P: 96ppm Resp: 28rpm. Cianosis distal. Roncus bilaterales abundantes.

18-12-84: Cuadro general estacionario. Abdomen timpanizado y difusamente doloroso a la palpación. Continúa con Meticorten, Gentamicina y soluciones electrolíticos parenterales.

20-12-84: (9 a.m) Pésimas condiciones generales. Conciente pero no obedece órdenes, ni responde al interrogatorio. Abundantes secreciones bronquiales. Se omite Gentamicina y se inicia Cloranfenicol 1gr IV cada seis horas.

20-12-84: (2 p.m.) Sin signos vitales.

Discusión Clínica: Dr. Israel Montes de Oca.*

Con el análisis de la Historia de este paciente podemos resumir que tiene varios problemas clínicos que a continuación enumeramos:

1.- Un problema neurológico, cuya característica más importante es comportarse como una neuropatía periférica, con disatría y parálisis facial periférica, cambios en la sensibilidad profundas con hipopalestesia y en forma final la aparición de un síndrome convulsivo. El estudio del L.C.R. que mostró mínimos cambios y un E.M.G. anormal.

2.- Una alteración vascular periférica, caracterizada por una oclusión vascular e hipoperfusión en dedos y manos que llevó a una necrosis de los mismos. Acompañando a lo anterior, hipertensión arterial, un síndrome de hiperviscosidad con fenómeno de Rouleaux y fragmentación capilar.

3.- Un complejo de cambios inmuno hematológicos evidenciados por anemia, leucocitosis y neutrofilia, aumento de la sedimentación, trombocitosis, médula ósea con hiperceluridad (megaloblastosis, granulocitosis, plasmocitos y células con cuerpos de Russell). Disminución de C.H. **50**, aumento de IgG y latex reactivo en 2 determinaciones.

4.- Crecimiento de algunos órganos como son: Aumento de tamaño del testículo y adenomegalia.

5.- Presencia de factores que reunidos probablemente fueron los que llevaron a la muerte al paciente, ellos incluye: Estado de caquexia, infecciones (sacra , urinaria, pulmonar) y abdomen agudo final, provocado por peritonitis y perforación intestinal.

Entramos ahora al análisis de cada uno de los puntos anteriores:

Desde el punto de vista neurológico podemos decir que existen más de 40 causas de Neuropatías periféricas y que investigadas en un paciente en particular deben ser categorizadas en: si es aguda, subaguda y crónica; si es simétrica o asimétrica; si es distal o proximal; si es motora, sensitiva o mixta. De acuerdo a las manifestaciones presentadas por este paciente parece ser más una forma subaguda se inicia

* **Profesor de Clínica Médica, Escuela de Medicina "Luis Razetti" U.C.V**
Expresidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

como asimétrica, más distal, más sensitiva que motora. La forma aguda como es Guillain Barré es de carácter ascendente, sin dolor, de rápida instalación por lo que al comienzo no hay atrofia muscular y es de manifestación más motora que sensitiva y es un condición que claramente da lesiones del S.N.C. existen numerosas causas del S. de Guillain Barré, entre ellas las enfermedades inflamatorias, automoinmunes, vasculitis como la Poliarteritis Nodosa (pan), carcinomas y los linfomas, sin embargo este síndrome es más simétrico, motor y rápidamente ascendente, lo cual no ocurrió en este paciente.

Las formas sub-agudas simétricas son causadas por el alcohol, el déficit de B1, Beriberi, intoxicaciones y urémica. En cambio las formas asimétricas son debidas a diabetes Mellitus, sarcoidosis, neuropatías, isquémicas, idiopática y por último las vasculitis con las expresión de PAN y la Granulomatosis de Wegener; estas dos últimas, se inicia con dolor, disestesia, disminución de la sensibilidad y arreflexia. El 75% de PAN hacen lesiones neuroperiféricas, solo 50% de ellas, se expresan clínicamente y algunas pueden tener o producir Ictus (Síndrome Convulsivo). Cabe recordar que el paciente en discusión tenía estos tipos de manifestaciones. Se descartan las formas crónicas de P.N.P. producidas por carcinomas, Mieloma múltiple, tumores por células plasmáticas, amiloidosis, lepra, diabetes o enfermedades del colágeno-Vascular.

Otro aspecto neurológico a considerar en el presente es la presencia o no de mononeuritis multiplex, definida por alteración sensorial, motora o mixta de cualquier nervio periférico y cuya expresión puede ser de uno o más nervios y que puede ser confluente incluyendo la alteración de los pares craneales que en algunas ocasiones se observa y al confluir puede simular una neuropatía periférica más compleja. La mono neuritis multiplex puede ser causada por múltiples enfermedades como la Sarcoidosis, como fenómeno para neoplásico o por una vasculitis tipo PAN o Wegener y cuya confirmación se realiza a través de la biopsia de tejido como biopsia muscular, de nervio sural (de alta especificidad) o de testículo.

Es interesante mencionar los cambios y clínica neurológica como fenómeno paraneoplásico. Se puede decir que cualquier síndrome neurológico puede se una paraneoplasia y va desde un Guillain Barré, degeneración cerebelosa Sub-Aguda, estados demenciales, encefalitis límbica, mielopatías, radiculitis, vasculitis del S.N.C., polineuropatía periférica, miopatías, El 15% de las neoplasias, como las originadas por el pulmón, ovario, linfomas, leucemias pueden provocar estos síndromes en pacientes solo si estableces posibilidades de Cáncer del Pulmón por sus antecedentes de fumador y de testículo por la referencia o la existencia del agrandamiento del testículo por el exámen físico realizado. Se puede decir en este momento que si existe paraneoplasia, ésta se cataloga dentro del grupo de Neuropatía periférica o una leucoencefalopatía multifocal progresiva con alteración y extensión límbica.

En el campo de las Vasculitis es necesario mencionar a 2 de ellas que pueden corresponder a los hallazgos del paciente en discusión, nos referimos a la granulomatosis de Wegener, que tiene 30% de sus manifestaciones en el área neurológica, pero en este caso existe ausencia de lesiones respiratorias superiores y clara lesión renal. La otra vasculitis que se impone en su discusión es la PAN (poliarteritis Nodosa) por caracterizarse neurológicamente por polineuropatía periférica y lesiones en otras áreas del S.N.C. en más del 50% de los casos, con trastornos digestivos en el 40% y testiculares en el 25% desde el punto de vista clínico, y con mayor porcentaje cuando se estudia las lesiones histológicas (70%) de allí que se recurre a este órgano para toma de biopsia cuando se sospecha este diagnóstico, otros sitios preferidos son el nervio sural y músculo por su alta frecuencia y especificidad. La existencia de hipertensión arterial pobremente controlada en este paciente, favorece su relación a una condición vascular más severa como sería una PAN, y cuya frecuencia es también alta (80%) en los pacientes que sufren de dicha condición.

La Vasculitis del S.N.C. puede estar en el contexto de una vasculitis generalizada, pero puede ser secundaria a enfermedades reumáticas, infecciones, tumores y como habíamos dicho arriba, en relación a fenómeno paraneoplásico de una variedad de tumores (linfomas, de pulmón, Melanoma, prostata, de estomago, etc.).

Las crioglobulinemias, en un 15% dan manifestaciones de una neuropatía periféricas. En este paciente existen dos evidencias de una crioglubolina; la presencia del Rouleaux, que hace pensar en hiperviscosidad y la fragmentación capilar de conjuntivas. La presencia misma puede provocar lesiones en conjuntiva, piel y problemas abdominales como los sufridos por el paciente. Existen tres formas de crioglobulinemias, el tipo I, la forma simple en relación con IgG', producidas por linfomas y mieloma múltiple, el tipo II mixta, por combinación por formas poliglobulinas con monoglobulinas (IgG ó IgM. combinado con factor

reumatoide), producida también por los anteriores tumores y por vasculitis, y el tipo III, combinación de formas poliglobulinas, solamente que es la que produce acrocianosis, gangrena y necrosis digital, creemos por las manifestaciones de este enfermo que padecía algunas de las 2 últimas formas.

Dos condiciones que deben ser mencionadas por algunas de las características clínicas que tiene el paciente: son la Endocarditis trombóticas no bacterianas, aparecidas en cáncer terminal y productores de mucinas, lo cual no pudo ser averiguado en este caso y la segunda una Endocarditis bacteriana o infecciosa; pero los cultivos realizados en el paciente todos fueron negativos en múltiples ocasiones.

Desde el punto de vista Inmuno-Hematológico la presencia de anemia la puede ubicar como una forma microangiopáticas. La combinación de leucocitosis con Neutrofilia y aumento de la sedimentación puede ser observada en vasculitis como PAN y Wegener y asociada a su vez con crioglobulinemias igual que con neoplasia y endocarditis. Trombocitosis está más en relación a neoplasia como carcinoma, que no son evidentes en este paciente.

La Médula ósea mostró una plasmocitosis con presencia de cuerpo de Russell que representa un acumulo de inmunoglobulinas en la célula por un sobre estímulo, también puede ser el signo de enfermedades inflamatorias, Cáncer, Cirrosis, enfermedades Colágeno-Vascular y discrasias de células plasmáticas.

Aunque no se investigaron complejos Inmunes el CH **50** bajo, con aumento de IgG y latex reactivo, hace sospechar su presencia, y el cual es un hallazgo inmunológico de vasculitis y de crioglobulinemias asociadas.

Por último quiero referirme al crecimiento del testículo izquierdo; en un paciente por encima de 60 años debe sospecharse tumor; y específicamente linfomas de tipo histiocítico a diferencia de los tumores testiculares aparecidos en la 2ª y en la 3ª década, los cuales son del tipo Seminoma embriogénico, coriocarcinoma, etc. Las otras causas que pueden producir alteración testicular a esta edad, son las vasculitis (PAN y Wegener) granulomatosis infecciosa (T.B.C.) y orquitis autoinmune.

La adenomegalia difusa hace pensar en un linfoma pero la vasculitis pueden ocasionalmente producirla.

Los factores que llevaron a la muerte a este paciente fueron fundamentalmente la caquexia, la aparición de infecciones en región sacra, urinaria y bronconeumonía y por último el episodio abdominal que pudo ser ocasionado por perforación de víscera debido al uso de esteroide o por una peritonitis provocada por una vasculitis abdominal.

En conclusión creemos que por la alteraciones neurológicas periféricas y centrales, por la necrosis digital y de miembros, la evolución en forma subaguda de la enfermedad, el crecimiento testicular y por los múltiples cambios inmunológicos que se trata de una vasculitis del grupo PAN (Poliarteritis nodosa) o un vasculitis reactiva ante la presencia de un linfoma de localización testicular, no obstante favorecemos por las razones expuestas, la primera posibilidad o sea una forma primaria de vasculitis y en este caso Poliarteritis Nodosa.

DISCUSION ANATOMO-PATOLOGICA:

Dr. Juan Rodríguez*

Las lesiones histológicas más significativas se encontraron a nivel del segmento cérvico-dorsal de la médula espinal constituida por hiperplasia de pared de arteriolas a expensa s de la íntima y media, degeneración fibrinoide e infiltrado inflamatorio o predominio de mononucleares, lesión que observa también en ganglios periféricos. Estas lesiones también se observan (inflamaciones mononuclear) en vasos adventicios de la aorta.

El músculo muestra necrosis y fibrosis de fibras musculares. Algunos vasos arteriales presentan infiltrado inflamatorio mononuclear en su periferia e hiperplasia de la pared.

En las lesiones pulmonares destaca un infiltrado inflamatorio difuso alveolar, bronquial y formación de micro abscesos. Además fibrosis difusa y edema intra alveolar.

RIÑONES: Se observa fibrosis difusa glomerular hialinizados, atrofia tubular, infiltrado inflamatorio crónico intersticial e hiperplasia de arterias algunas con degeneración fibrinoide de pared.

La mucosa intestinal se aprecia necrosados parcialmente con vasos sub-mucosos dilatados, algunos trombosados.

El resto de los órganos examinados histológicamente no presentaron lesiones de relevancia.

En vista de los hallazgos morfológicos se concluyó en una enfermedad inflamatoria vascular, compatible con Poliarteritis nodosa.

* **Med. Adjunto Anatomía Patológica del Hospital Central "Antonio María Pineda", Barquisimeto.**

DOSIS BAJAS DE METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (Estudio Aleatorio controlado con Placebo a Doble Ciego)

Dr. Rómulo Méndez*

RESUMEN:

31 pacientes con Artritis Reumatoide Activa entraron a un estudio prospectivo aleatorio comparando metotrexato y placebo. 16 recibieron metotrexato por vía oral en dosis bajas de 2,5mg 3 veces por semana por 12 semanas consecutivas y 15 recibieron placebo en la misma forma. A las 4 semanas de tratamiento el grupo que recibió metotrexato mostró mejoría ($P < 0.005$) en todas las variables clínicas examinadas. En el grupo placebo no se obtuvo mejoría. Las comparaciones entre los 2 grupos mostró que el metotrexato fue significativamente mejor que el placebo en reducir el número de articulaciones inflamadas, dolor en articulaciones, actividad de la enfermedad, etc. No hubo modificaciones significantes en ninguna de las variables de laboratorio examinadas y solamente efectos colaterales menores se evidenciaron en ambos grupos.

SUMMARY:

31 patients with active rheumatoid arthritis entered into a prospective placebo-controlled double-blind randomised study in which 16 received metotrexate in low dose oral pulse 2,5mg 3 times a week for 12 consecutive weeks and 15 received placebo in the same way. After 4 weeks of treatment the metotrexate group showed improvement ($p < 0.001$) in all of the clinical variables tested. In the placebo group were not seem improvement significantly. The intergroup comparisons showed that metotrexate was significantly better than placebo in reducing tenderness, pain, swelling in the number of joint tested and disease activity. No significant modifications ocurred in any of the laboratories variables tested and only minor side effect were experienced by either group.

Palabras Claves: metotrexato, Artritis Reumatoide, Hepatotoxidad, Eficacia.

* Internista - Reumatólogo
Adjunto al Servicio de Medicina
Hospital General "Raúl Leoni", Zona Postal: 8024 I.V.S.S., San Félix, Edo. Bolívar.

INTRODUCCION

El Metotrexato (MTX) un antagonista del ácido fólico inhibe la enzima dihydrofolato reductasa, la cual es esencial para la síntesis de purinas y pirimidinas. Ha sido conocido y ampliamente usado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas tales como: cáncer del pulmón, leucemias linfoblásticas y micosis fungoides[1], psoriasis[2] y artritis psoriática[3].

En la década de los años cincuenta se usó el MTX en el tratamiento de la Artritis Reumatoide[4] demostrándose efectivo en suprimir sinovitis, pero causaba importantes efectos colaterales, motivo por el cual fue abandonado su uso. La popularidad ganada en el tratamiento de la psoriasis con MTX permitió numerosos ensayos terapéuticos. Entre estos, el uso a dosis baja por vía oral comprobó pocos efectos nocivos. Este esquema influyó para que se reiniciara el uso del MTX en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Recientemente han aparecido publicados ensayos clínicos prospectivos doble ciego[5,6] y varios abstractos[7,8,9] donde se comprueban la eficacia del MTX a corto plazo en la artritis reumatoide activa refractaria a tratamientos convencionales. Entre los efectos colaterales del MTX, la fibrosis hepática es el más

preocupante. Estudios de biopsias hepáticas con pacientes con psoriasis que recibieron MTX a dosis bajas[11], demostraron pocos efectos hepatotóxicos a estas dosis.

Los objetivos de este estudio fueron: 1) Comprobar la eficacia de la droga a corto plazo en contra del placebo cuantificados por variables clínicas y de laboratorio. 2) Comparar frecuencia y severidad de los efectos colaterales del medicamento.

PACIENTES Y METODOS

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en 12 semanas comparando MTX y placebo. Se dividieron en 2 grupos en forma aleatoria. El grupo A: constituido por 16 pacientes recibió el MTX. El grupo B: 15 pacientes recibió el placebo.

CRITERIOS DE SELECCION

Se aceptaron pacientes de 18 años o mayores con Artritis reumatoide clásica o definida, con más de seis meses de duración de la enfermedad. No se aceptaron pacientes con antecedentes de recibir drogas modificadoras de la enfermedad (antimaláricos, sales de oro, d-penicillamida) en un período no menor de 3 meses antes de iniciarse el tratamiento. Ninguno había recibido anteriormente el MTX. Otros requisitos: 6 ó más articulaciones inflamadas, 9 ó más articulaciones sensibles, velocidad de sedimentación globular (v.s.g.) mayor de 28mm/h.

Las siguientes situaciones excluyeron pacientes del estudio: 1) criterios de Asociación Americana de Reumatología (ARA) de exclusión para Artritis Reumatoide (AR). 2) presencia de espondiloartropatia seronegativa, enfermedad mixta del colágeno y psoriasis. 3) Clase funcional IV de AR. 4) tratamiento concomitante con otra droga experimental. 5) historia o presencia de malignidad. 6) Infección crónica o aguda. 7) enfermedad ulcerosa péptica activa o enfermedad intestinal inflamatoria. 8) hipoplasia de médula ósea. 9) reciente cirugia mayor. 10) terapia anticoagulante concomitante. 11) obesidad, diabetes mellitus insulino-dependiente, alcoholismo. Otras exclusiones: funcionalismo hepático alterado, antígeno de superficie del virus B, uremia, leucopenia, trombocitopenia.

ADMINISTRACION DE LA DROGA

El MTX se dio en tabletas de 2.5mg y el placebo en tabletas similares. El tratamientos se inició con 1 tableta 3 veces por semana (3 intervalos consecutivos de 12 horas cada uno). Pacientes recibiendo salicilados o afines se dejaban igual por los 3 meses. No se permitió esteroides intraarticular. Si el paciente recibía prednisona 1 mes antes del estudio en forma estable se permitió continuarla (no mayor de 7.5mg). No se permitió consumo de alcohol.

CRITERIOS DE EVALUACION.

Cada paciente fue examinado al iniciar el estudio y determinada la clase funcional[12]. Cada 2 semanas se hicieron evaluaciones clínicas.

Se analizaron las siguientes variables clínicas: No 1: contaje de articulaciones sensibles o dolorosas en reposo, a la presión y al movimiento. El INDICE[13] se obtuvo de la siguiente escala: 0 = nada, 1 = respuesta positiva a la pregunta, 2 = respuesta espontánea, 3 = dolor al movimiento, 4 = dolor a la presión. La suma de todas las articulaciones en su escala determinaban el indice total. Se cuantificaron 60 articulaciones No 2: contaje de articulaciones inflamadas y su INDICE Escala: 0 = nada, 1 = abultamiento sinovial sin pérdida del contorno articular, 2 = igual al anterior pero con pérdida del contorno, 3 = abultamiento sinovial con proliferación, No 3: fuerza al apretar de ambas manos, usando esfingomanómetro estandarizado. No 4: tiempo al caminar 20 metros. No 5: duración de rigidez matutina. No 6: Evaluación de actividad según lo siguiente: 1 = asintomática, 2 = suave, 3 = moderada, 4 = severa 5 = muy severa.

Las siguientes definiciones[14] fueron empleadas: a) remisión terapéutica: 5 de lo siguiente durante 4 semanas seguidas: rigidez matutina de menos de 15 minutos, ausencia de fatiga, historia de articulaciones ni sensibles ni dolorosas, v.s.g < de 20 mm/h en hombre y menos de 30mm/h en mujeres b) mejoría importante: en el número de articulaciones inflamadas, dolorosas o sensibles en 50% o más en comparación al inicio). c) Mejoría moderada: disminución del 30 al 49% en los mismo índices d) sin cambios: si el valor del índice permanecía en un 39% del valor original. e) empeoramiento: participación de una articulación previamente asintomática o cambio en inflamación/ sensibilidad previamente clasificada como suave a severa.

ESTUDIOS DE LABORATORIO.

Hemoglobina, v.s.g, contaje de leucocitos y plaquetas, transaminasas fueron solicitadas cada 2 semanas. Los pacientes fueron retirados del ensayo si algunas de las siguientes anormalidades ocurrió: contaje de leucocitos por debajo de 3.000/cc, contaje

de plaquetas por debajo de 100.000/c.c, valores de transaminasas 2 veces por encima del rango superior normal. Factor reumatoide fue solicitado a la entrada y final del estudio.

REACCIONES ADVERSAS.

Pacientes fueron evaluados cada 2 semanas a fin de identificar nuevos síntomas.

ANALISIS ESTADISTICOS.

Cambios intragrupos entre hallazgos al comienzo y final del ensayo fueron analizados por el Wilconson matched-pairs test.

El test de mann-witney fue usado para analizar diferencias entre los dos grupos de tratamiento (intergrupos). Se usaron estos métodos estadísticos no paramétricos por considerar los 2 grupos no distribuidos uniformemente.

RESULTADOS

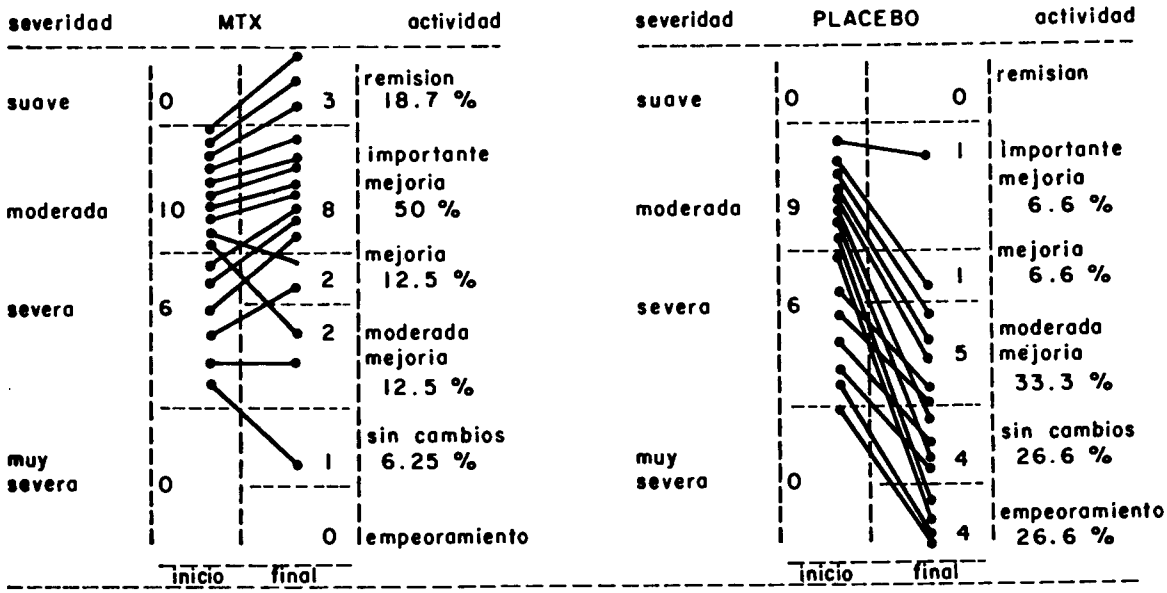
Los 2 grupos fueron clínicamente similares en lo que respecta a sus características basales a la entrada del ensayo (tabla 1).

Un paciente en el grupo A y dos pacientes en el grupo B habían recibido sales de oro. Cambios importantes en actividad de la enfermedad se observó en el grupo A. Remisión, mejoría importante, y mejoría moderada se logró en el 81.2% de los pacientes del grupo A al finalizar el estudio. El grupo que recibió placebo modificó su enfermedad hacia mejoría moderada, sin cambios o al empeoramiento en un 86.5% del total (figura 1).

TABLA 1.
CARACTERISTICAS BASALES DE LOS 31 PACIENTES ESTUDIADOS AL INICIAR TRATAMIENTO

CARACTERISTICAS	TX	LACEBO
Nº DE PACIENTE	16	15
PROMEDIO Y RANGO	51.4	49.2
DE EDAD (AÑOS)	(34-68)	(28-69)
SEXO	14F/2M	13F/2M
CLASE FUNCIONAL A.R.A:		
II	10	8
II	6	7
DURACION ENFERMEDAD	61.4 meses	65.2 meses
PROMEDIO Y RANGO	(36/120	(36-120)
SEVERIDAD ENFERMEDAD:		
moderada	10	9
severa	6	6
SEROPOSITIVOS (reacción latex)	13	11
Nº CON BAINES	8	10
Nº CON ESTEROIDES	5	6

FIGURA 1
CAMBIOS EN ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD ENTRE EL INICIO Y EL FINAL DEL TRATAMIENTO DE LOS 2 GRUPOS



Importantes diferencias en cuanto a mejoría de las variables clínicas examinadas se observó en el grupo A (tabla 2). En los índices de inflamación, dolor/ sensibilidad se observaron las mayores diferencias (p 0.001) al finalizar el tratamiento. Al comparar los 2 grupos nuevamente se observaron diferencias significativas a favor del grupo A. Los índices, rigidez matutina, y la marcha experimentaron las mayores diferencias ($p < 0.001$). Los cambios en respuesta con respecto al tiempo se muestran en la figura 2. En 4 semanas hay importante mejoría en el grupo que recibe el MTX, y a las 8 semanas las diferencias en los 2 grupos son acentuadas.

Por ser muy pequeño el número de pacientes con síntomas extra-articulares (nódulos subcutáneos, vasculitis, epiescleritis, agrandamiento de glándulas salivales, etc) no se lograron conclusiones. En un paciente del grupo A, le desaparecieron nódulos subcutáneos que portaba por 4 años.

Entre los exámenes de laboratorio la eritrosedimentación desminuyó significativamente en el grupo A. 3 pacientes de este grupo presentaron cifras por debajo de 20mm/h al finalizar el tratamiento. Reacciones adversas al MTX se manisfestaron en 3 paciente. Un paciente se quejó de importante caída del cabello, disminución del apetito y presentó aumento en los valores de transaminasas. Los otros 2 pacientes tuvieron aumento de las transaminasas. Al desminuir la dosis del MTX las cifras de transaminsas regresaron a la normalidad. Los 31 pacientes terminaron el estudio.

VALORES PROMEDIO DE VARIABLES CLINICAS AL COMIENZO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO DURANTE 3 MESES

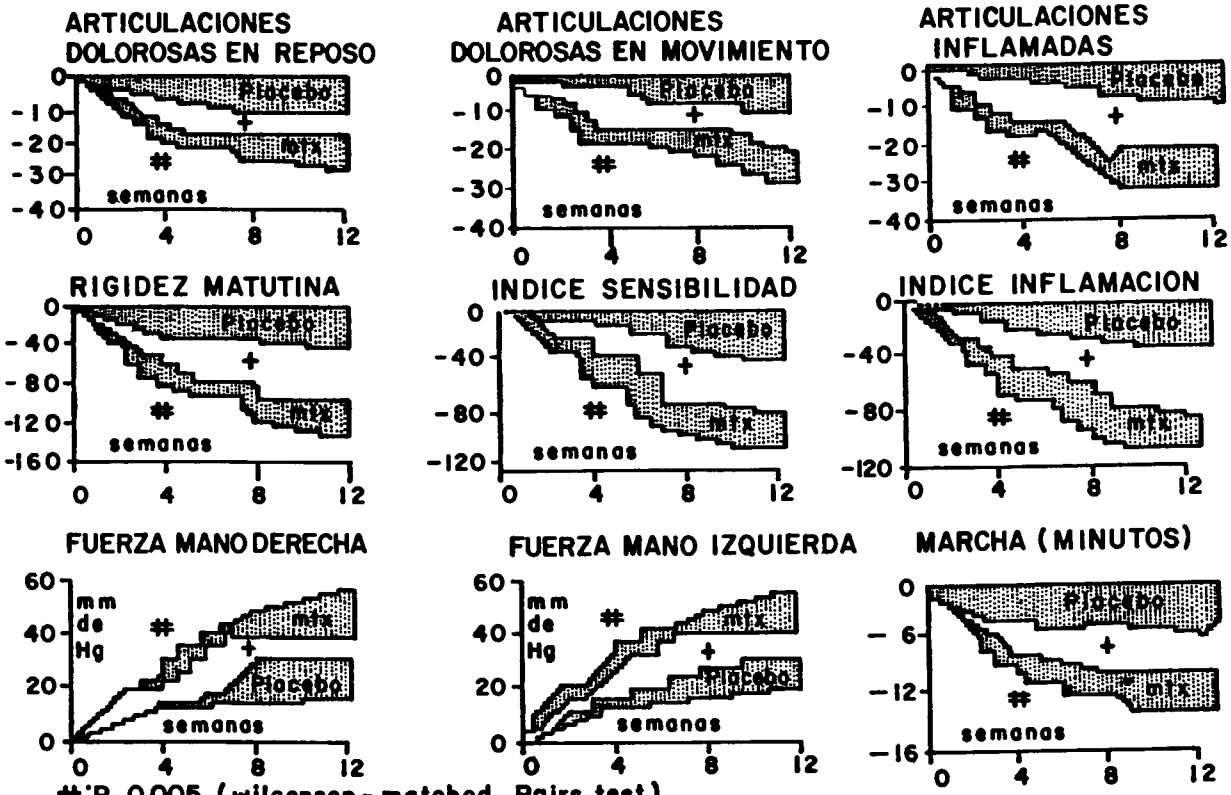
	GRUPO	INICIO	FINAL	DIFERENCIAS
No articulaciones dolorosas en reposo	MTX	32.1 (12-58)	12.2 +	— 19.9
	PLACEBO	37.3 (8-44)	30.2 n.s.	— 7.1 !
No articulaciones dolorosas en movimiento	MTX	44.2 (34-58)	16.1 +	— 28.1
	PLACEBO	38.5 (28-44)	31.6 n.s.	— 6.9 !
No articulaciones inflamadas	MTX	48.3 (34-55)	12.7 +	— 35.6
	PLACEBO	39.3 (32-47)	33.3 n.s.	— 6 !
indice sensibilidad / dolor	MTX	110.2 (68-174)	22.7 X	— 87.5
	PLACEBO	97.5 (56-118)	77.8 n.s.	— 19.7 #
indice inflamación	MTX	105.2 (60-144)	32.7 X	— 72.5
	PLACEBO	97.4 (66-167)	87.4 n.s.	— 10 #
rigidez matutina (minutos)	MTX	168.4 (60-300)	34.1 +	— 134.3
	PLACEBO	171.3 (90-240)	159.2 n.s.	— 12.1 #
fuerza mano derecha (mm de Hg)	MTX	42 (10-80)	97.5 +	55.5
	PLACEBO	36 (5-70)	45.2 n.s.	9.2 !
fuerza mano izquierda (mm de Hg)	MTX	28.3 (8-63)	86.4 +	58.1
	PLACEBO	25.2 (0-42)	38.2 n.s.	13 !
marcha (segundos)	MTX	16.1 (12-22)	8.3 X	— 7.8
	PLACEBO	14.8 (11-19)	11.4 n.s.	— 3.4 #

Valores en paréntesis muestran el rango entre los valores máximos y mínimos.

comparación intragrupo: $p < 0.005$, x $p < 0.001$

comparación inter-grupo: ! $p < 0.005$, # $p < 0.001$

Figura 2. Cambios clinicos mostrados en promedios geométricos



DISCUSION

La rápida mejoría clínica de nuestros pacientes tratados con MTx a dosis bajas por vía oral, ratifica la eficacia de la droga demostrada en estudios anteriores[11,12,13,20]. En reciente revisión[21], se demuestra la eficacia cuantitativa del MTX a corto plazo por un nóvel procedimiento estadístico conocido como Analisis Meta. Se comprobó que pacientes con Artritis Reumatoide recibiendo MTX tienen un 95% del intervalo de confidencia, un 26% de obtener mejoría del número de articulaciones inflamadas con respecto al control, y en un 39% (en igual intervalo de confidencia) de mejorar del dolor en comparación a los controles que recibieron drogas antiinflamatorias no esteroides (DAINES), con o sin esteroides. Este mismo estudio mostró rara remisión estando en desacuerdo con nuestros resultados donde se obtuvo un 18,7% de remisión. Nuestro criterio de remisión fue modificado (4 semanas menos), lo cual explicaría estas diferencias.

Coincidimos con Kremer[11], en el cual sus pacientes presentaron efectos colaterales moderados y al ajustar la dosis desaparecieron o fueron tolerados. Koo y colaboradores[16], practicaron biopsias hepáticas en 107 pacientes que recibieron MTX por 2 años encontrando poca hepatoxicidad. La mínima toxicidad abservada en nuestro ensayo se explicaría por lo siguiente. Primero, lo corto del ensayo. Segundo, el método de selección empleado excluye pacientes de alto riesgo. Tercero, la posibilidad que nuestros pacientes porten genes protectores a las reacciones adversas al MTX. Recientemente, Alarcon y colaboradores[17] demuestran este efecto protector en pacientes que expresan antígeno de histocompatibilidad DR53. Marcadores genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad serán de gran ayuda para detectar paciente de alto riesgo a desarrollar reacciones adversas al MTX. Cuarto, la tendencia en nuestro ensayo a evitar o desestimular el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides. En este sentido,

Willkens[22] advierte de los problemas potenciales de esta combinación terapéutica.

El enfoque terapéutico de la Artritis Reumatoide ha sido representado como una piramide. La base consiste de drogas de primera línea, como la aspirina y Daines. Al fallar estos medicamentos, se recurre a drogas de segunda línea como los antimaláricos, , sales de oro o penicillamida (segunda capa de la pirámide). Finalmente, agentes de tercera línea (tope de la pirámide) incluyen drogas citotóxicas, las cuales se indican en pacientes con seria enfermedad activa refractaria a drogas de primera y segunda línea.

Es el MTX una droga modificadora de la enfermedad?. Actúa sobre la manifestaciones extrarticulares de la enfermedad?. Por qué mecanismo reduce la inflamación articular en pacientes con Artritis Reumatoide?. Cuál es la combinación terapéutica ideal?. Indudablemente, que todas estas preguntas deben ser respondidas al indicar el MTX antes de los agentes de segunda línea. Por último, lo concerniente al tratamiento a largo plazo. A este respecto, en reciente estudio[19], concluyen que pacientes recibiendo MTX por largo tiempo deben continuarlo para mantener los beneficios clínicos, ya que al suspender el fármaco se reactiva la enfermedad. Esto puede tener profunda significancia al estimar el potencial de toxicidad por efecto de acumulación de la droga.

BIBLIOGRAFIA

1.- Chabner, BA.: Pharmacologic Principles of Cancer Treatment. Philadelphia. WB Saunders. 1982, 229-255.

2.- Weinsten, GD.: Methotrexate. Ann Inter Med 1977,86: 199-204.

3.- Wilkens, RF., et al: Ramdomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse Methotrexate in Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheum 1984, 27: 376-381-

4- Gubner, R., et al: Effects of Aminopterin in Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. Am J Med Sci 1961, 221: 176-182.

5.- Winblatt, Me., et al.: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. N Eng J Med 1985, 312: 818-822.

6.- Willians, HJ., et al: Comparison of Low-dose oral methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthitis. Arthritis and Rheum 1985, 28: 721-730.

7.- Andersen, PA., et al: Pulse methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. arthitis and Rhum (suppl) 1984, 27:S25.

8.- Russel, AS., et al: A double-blind placebo controlled short-term of parenteral methotrexate in rheumatoid arthitis. Arthitis Rheum (suppl) 1984, 27: S59.

9.- Ward, JR.: A prospective ramdomized controlled trial of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthitis. Arthritis Rheum (suppl) 1984: 27, S40.

10.- Roenig,HH., Maibach, HI., Weintein, GD.: Methotrexate guidelines: revised. J. Am. Acad. Dermatol. 1982: 6, 145-155.

11.- Kremer,JM., Lee, JK.: The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthitis. Arthritis Rheum 1986: 29, 822-831.

12.- Steinbroker, 0., Traeger, CH., Batterman, RC.: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis, JAMA 1949: 140, 659-662.

13.- Malaise, AB., et al: Treatment of active rhematoid arthritis with slow intravenous injections of thymopectin. Lancet 1985: 13, 832-836.

14.- Pinnals, RS., et al.: Criteria of remission in rehumatoid arthitis of the ARA. Arthritis Rheum 1985: 24, 1308-1315.

15.- Thompsom, M., et al.: Parenteral methotrexate therapy for rhuematoid arthitis, J Rheumatology 1984: 11, 760-763.

16.- Koo, AP., et al.:Liver histology in rheumatoid arthritis. Abstract. Arthitis Rheum (suppl) 1985: 28, S36.

17.- Alarcon, GS., et al.: Toxicity to methotrexate in rheumatoid arthritis. arthritis Rheum (suppl) 1985: 28, S36.

18.- Editorial.: Methotrexate en el tratamiento de la artritis. Lancet 1986: 8, 337-338.

19.- Kremer, J., et al.: Trial of methotrexate Vs. Placebo after 36 months of continuos methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum (suppl) 1986: 29, S18.

20.- Andersen, P., et al.: Weekly pulse Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Ann Inter Med 1985 103, 489-496.

21.- Tugwell, P., et al.: Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med 1987: 107, 358-366.

22.- Editorial.: Methotrexate treatment of Rheumatoid Arthritis. An Intern Med 1985: 612-613.

LA HISTORIA MEDICA Y LOS HALLAZGOS DE AUTOPSIA UN ESTUDIO COMPARATIVO DE 165 CASOS DURANTE UN LAPSO DE 16 AÑOS

Dr. Mario Ogni*
Dr. Nelson Simonovis*

Para el enriquecimiento científico del pronóstico y el tratamiento, el investigador debe concentrarse en el antiguo e irremplazable material clínico: el hombre enfermo y en el antiguo e irremplazable equipo para observar al hombre enfermo: el clínico. Como observador del ser humano y sus reacciones, el clínico puede beneficiarse de accesorios inanimados que mejoran su precisión sensorial. Pero antes que nada, debe reconocer que él es un talentoso, efectivo y único aparato, para la percepción de las propiedades que distinguen a un hombre de otro, de los animales, y de cualquier otro objeto a investigar. Para avanzar en el arte y la ciencia del examen clínico, el aparato que el clínico necesita y debe mejorar, es a sí mismo.

Alvan Feinstein, Clinical Methodology, IV Acquisition of clinical data. Ann. Intern. Med. 1964, 61 (6): 1162-1193.

INTRODUCCION

La historia clínica es un documento legal y científico. Como documento legal puede ser leído por personas autorizadas y ser material de presentación en una Corte, especialmente cuando ella contiene afirmaciones como por ejemplo: "El paciente es un alcohólico", "El paciente es un drogadicto".[1]

Para las Compañías de Seguros, la historia debe documentar el preciso rol que el médico ha tenido con el asegurado y justificar totalmente los honorarios que le han sido cargados al paciente, no solamente cuantitativamente sino cualitativamente.[1]

Como documento de valor científico, una buena historia constituye la evidencia permanente del estado del paciente. Los datos clínicos (contenidos en el interrogatorio y examen físico) nos suministran hallazgos imposibles de obtener a través del laboratorio, que deben ser usados para la identificación científica de las reacciones humanas. En la medida de lo posible (dadas las características del ser humano), los datos clínicos deben ser verificables, preservables y reproducibles (requisitos básicos para la calidad científica de ellos).[2]

Sobre la base de este material clínico irremplazable, los médicos nos planteamos las hipótesis diagnósticas, para luego con la ayuda de los exámenes complementarios, no invasivos y/o invasivos, poder llegar a conclusiones etiológicas válidas para cada paciente.[2]

Este proceso metodológico, nos conduce a un diagnóstico definitivo, sobre el que se funda el pronóstico y el manejo de cada enfermo. El diagnóstico definitivo es relevante, en la medida en que nos ayuda a proveerle al paciente una mejor calidad de vida. Cuando el diagnóstico no se realiza, o no tiene relación con los problemas del enfermo, el resultado es fatal o incide negativamente sobre la vida del mismo.[3]

* Instructor por concurso, Escuela de Medicina Luis Razetti Facultad de Medicina, UCV.
Trabajo presentado para optar a la categoría de Profesores Asistentes.

Como la realidad es más compleja, este modelo resulta inexacto. Es conocido por todo médico en ejercicio que en ocasiones a pesar de un diagnóstico y manejo apropiado, el paciente fallece o su calidad de vida no se altera sustancialmente. Finalmente en casos afortunados, el paciente se recupera independientemente de la intervención del médico.[3]

Tradicionalmente, los datos clínicos han sido registrados en función de su origen y siguiendo un orden cronológico (el estilo clásico), o siguiendo un orden cronológico y estructurado en función de problemas (la historia por problemas).[4,5]

Existen controversias, en relación a, si la historia médica puede ser utilizada como base para evaluar la calidad del cuidado médico y en consecuencia la competencia profesional.[4,6]

Para algunos autores, un buen registro está relacionado con una buena préctica médica y si bien es cierto que esta relación no es perfecta, es la menos estadísticamente significante.[7]

Por esta razón y dado el elevado costo del cuidado de la salud, se han realizado auditorías médicas con el registro de las historias. Estas evaluaciones, han sido legal o espóntanemante delegadas a organizaciones como el P.S.R.O. (Profesional Standars Review Organizations) o J.C.A.H. (Joint Commission on the Accreditations of Hospitals).

Estos grupos, han creado criterios para ser utilizados en la evaluación y mejora del cuidado de la salud.[6]

Para otros autores, estas evaluaciones tienen importantes limitaciones, porque lo que se registra en una historia clínica, puede no contener razonamientos y decisiones que tuvieron lugar durante la atención del enfermo.[6] Otras veces, la precisión de la historia clínica se ve afectada por barreras del lenguaje, sociológicas, por fallas de la memoria o por trastomos de la conciencia, que impiden que el paciente esté consciente de su mal[9]. Finalmente, las historias médicas carecen de un elemento crucial del cuidado médico: la relación médico-paciente. Los elementos de la comunicación entre el paciente y su médico, son difíciles de identificar y cuando se identifican, raramente pueden describirse brevemente.[4]

Por último en relación a los estudios de autopsia sean cuales fueren las reservas que se tengan en cuanto al empleo de términos anatómicos en la nomenclatura diagnóstica en situaciones clínicas diversas: (porque no pueden expresar con razonable certeza la realidad clínica de cada enfermo), es un hecho que los clínicos las utilizan a diario, para expresar de una forma comprensible cual es la enfermedad que tiene el paciente. Es más, a partir de ese diagnóstico anatómico, sacamos conclusiones en lo referente a la etiopatogenia y sobre todo establecemos el pronóstico y seleccionamos el tratamiento. En este sentido, la información que puede suministrarnos la necropsia de un caso particular es considerable.[10]

A pesar de su declinación y de los avances tecnológicos, la autopsia permanece como un componente vital en la evolución del cuidado médico[11]. Considerando los hallazgos de autopsia como el patrón oro[12], el presente trabajo intenta estudiar la relación existente entre las fallas en el registro de las historias médicas, y en algunos casos del tratamiento, y los hallazgos patológicos, expresando estos de acuerdo a la taxonomía vigente.

DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

(Según criterios empleados en el Instituto Anatomo-Patológico, Facultad de Medicina, U.C.V.)

ENFERMEDAD PRINCIPAL.

Estado morboso que inició la secuencia de eventos causantes de la muerte.

ENFERMEDAD COINCIDENTE.

Estado morboso sin relación con la enfermedad principal.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

(A.C.V.) Lesiones isquémicas o hemorrágicas del encéfalo.

ADENOMA TIROIDEO

Proliferación de folículos tiroideos limitados por una cápsula y usualmente en forma de un nódulo único.

ADENOMA SUPRARRENAL

Tumores benignos del epitelio glandular de la corteza suprarrenal.

ARTERIOESCLEROSIS.

Lesiones degenerativas de arterias elásticas y musculares que comprenden la ateroesclerosis, esclerosis de Monckeberg y arterioesclerosis.

BOCIO.

Aumento de volumen de la glándula tiroides con o sin formación de nódulos.

BILHARZIOSIS.

Parasistosis principalmente intestinal y hepatoesplénica producida por el Schistosoma mansoni.

CARCINOMA GASTRICO.
Tumor epitelial maligno primitivo del estómago.

CARCINOMA DEL PULMON.
Tumores primitivos malignos principalmente de estirpe y de origen broncogénico.

CARDIOPATIA ISQUEMICA.
Lesiones miocárdicas producidas por ateroesclerosis de las coronarias.

CIPROSIS.
Hepatopatía difusa crónica que cursa con fibrosis y regeneración nodular del parénquima.

DIABETES MELLITUS.
Se adoptó el criterio de la O.M.S., con o sin lesiones histológicas demostrables por métodos convencionales.

ENFERMEDAD BRONCOPULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA.
Incluye bronquitis crónica, enfisema, asma bronquial, bron quiectasias, todas capaces de producir obstrucción crónica o recurrente al flujo del aire.

GLOMERULONEFRITIS CRONICA
(G.N.C.). Enfermedad glomerular de larga evolución, que cursa con esclerosis glomerular y atrofia subsiguiente del parénquima renal.

HIPERPLASIA PROSTATICA.
Aumento del volumen de la glándula prostática por incremento del número de glándulas con o sin heperplasia del estroma.

LEUCEMIA.
Proceso neoplásico primario del sistema hematopéyetico.

LINFOMA.
Proceso neoplásico primario del sistema linforeticular (principalmente ganglios linfáticos y tubo digestivo).

LITIASIS BILIAR.
Cálculos en la luz en la vías biliares extrahepáticas (incluyendo vesícula biliar).

MIOCARDIOPATIA.
Lesiones inflamatorias y no inflamatorias del miocardio, primarias y secundarias.

NEFRITIS INTERSTICIAL.
Lesión inflamatoria aguda o crónica del intersticio del parénquima renal, que suele ser focal.

MATERIAL Y METODOS.

En los servicios de medicina del H.U.C., fallecieron durante un lapso de 16 años (22-6-56 al 20-6-72) un total de 4012 pacientes, de los cuales fueron autopsiados en el Instituto Anatomopatológico de la Facultad de Medicina de la U.C.V., 1.911 casos (47,6%). Se seleccionaron por azar sistemático 382 protocolos de necropsias, de los cuales 15 se excluyeron por extravío, quedando un total de 367 (19,2% del total). Los casos con duda diagnóstica, fueron reevaluados desde el punto de vista morfológico por los patólogos de mayor experiencia en cada campo. Se determinaron las enfermedades principales (causantes de las muertes) y coincidentes:(sin relación con las enfermedades principales) más frecuentes. El resto se excluyó (1.178).

La correlación clínico-patológica se clasificó como **positiva** si el diagnóstico clínico coincidía con el o los diagnósticos de las enfermedades principales y coincidentes, **parcial A** si existía correlación con la enfermedad principal pero no con la ó las coincidentes y **parcial B**.cuando al menos existió correlación con unas de las coincidentes. Se reservó el término de correlación **negativa**, cuando el diagnóstico clínico no concidió con los diagnósticos anatomopatológicos.

Se elaboraron protocolos para el registro de los datos y se revisaron 189 estudios post-morten y 165 historias médicas. Esta discrepancia, entre los estudios post-morten y las historias médicas se debió al extravió de 24 de estas últimas. Los protocolos de autopsias de casos con historia clínica extraviada, solo sirvieron para establecer principales y coincidentes.

Las historias clínicas se evaluaron de acuerdo a la técnica de la historia orientada por problemas[5], según los criterios de la Asociación Médica Americana[12], modificada por los autores. Cada historia fue evaluada en función de la condición clínica, el tiempo de hospitalización: (164 casos con menos de 7 días y 101 casos con más de 7 días) y los conocimientos y la tecnología vigente, disponible para el tiempo de la muerte del paciente. Así por ejemplo, el Gammagrama Hepático se tomó en consideración solo para aquellas historias médicas realizadas a partir de Junio de 1964, fecha a partir de la cual fue posible disponer de este recurso tecnológico en el H.U.C, la elevación de TGO y TGP solo en casos de Infarto al Miocardio o Angina inestable. En ninguno, se consideraron los estudios ecográficos y tomográficos. Al pie de cada cuadro, contentivo de los resultados, se especifican las consideraciones pertinentes.

En todo los casos de dudas o desacuerdos de los autores en relación al tipo de correlación (10% del total), un patólogo y un clínico experimentado participaron en la revisión, estableciéndose la correlación por concenso entre los cuatro.

El método estadístico utilizado fue la prueba de Chi cuadrado, modificada por Mantel y Haenzel.

RESULTADOS

Para el análisis de los datos obtenidos de los protocolos de autopsias y de las historias médicas, en el presente trabajo se elaboraron 20 cuadros que a continuación se describen:

ENFERMEDADES PRINCIPALES.

CUADRO No 1-A
ENFERMEDADES PRINCIPALES
MAS FRECUENTES

ENFERMEDAD	Nº
Diábetes Mellitus	27
Cirrosis	25
Cardiopatía isquémica	22
Miocardiopatía	21
G.N.C.	21
E.B.O.C.	17
Leucosis	15
Linfoma	12
Ca. broncogénico	10
Ca. gástrico	10
A.C.V.	9
TOTAL	189

G.N.C. = Glumerolonefritis crónica
E.B.O.C = Enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica.
A.C.V. = Accidente cerebrovascular.

CUADRO No 1-B
ENFERMEDADES PRINCIPALES
MAS FRECUENTES CON AUTOPSIA
E HISTORIA MEDICA

ENFERMEDAD	Nº
DIABETES MELLITUS	25
CIRROSIS	24
CARDIOPATIA ISQUEMICA	20
G.N.C.	19
MIOCARDIOPATIA	18
LEUCOSIS	11
LINFOMA	11
E.B.C.O.	10
Ca. GASTRICO	10
Ca. BRONCOGENICO	9
A.C.V.	8
TOTAL	165

En los cuadros 1-A y 1-B se muestran por orden de frecuencia las enfermedades principales más comunes. La diferencia numérica observada en estos cuadros, es debida al extravío de 24 historias médicas, lo cual, aunque alteró el orden de la frecuencia, no excluyó a ningún grupo de las enfermedades principales causantes de la muerte. Cuando son consideradas integralmente, las enfermedades neoplásicas ocupan el primer lugar como causa de muerte (47 en total) seguidas por las enfermedades cardiovasculares (43 en total), mientras las muertes por A.C.V. permanecen sin variación en último lugar.

ENFERMEDADES COINCIDENTES.

Las enfermedades coincidentes más frecuentes se consignan en el cuadro 2.

CUADRO Nº 2
ENFERMEDADES COINCIDENTES
MAS FRECUENTES

E.B.O.C.	50
HIPERPLASIA PROSTATICA	36
NEFRITIS INTERTICIAL	28
ARTERIOESCLEROSIS	24
LITIASIS BILIAR	16
CARDIOPATIA ISQUEMICA	13
ADENOMA SUPRARENAL	10
BOCIO	9
BICHARZIOSIS	9
ADENOMA TI ROIDEO	8

CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA.

CUADRO Nº 3
ENFERMEDADES PRINCIPALES
NO DIAGNOSTICADAS

ENFERMEDAD	Nº	%
MIOCARDIOPATIA	13	72
E.B.O.C.	6	60
Ca. GASTRICO	5	50
CARDIOPATIA ISQUEMICA	9	45
Ca. BRONCOGENICO	4	44
A.C.V.	3	37
G.N.C.	6	32
CIRROSIS HEPATICA	5	21
LINFOMAS	2	18
LEUCEMIAS	1	9

CUADRO Nº 4
ENFERMEDADES COINCIDENTES NO DIAGNOSTICADAS

ENFERMEDAD	Nº	%
E.B.O.C	38	76
HIPERPLASIA PROSTATICA*	33	91
NEFRITIS INTERSTICIAL	24	85
ARTERIOESCLEROSIS	15	62,5
LITIASIS BILIAR	13	81
CARDIOPATIA ISQUEMICA**	10	77
ADENOMA SUPRARRENAL	10	100
BOCIO	8	89
BILHARZIOSIS	8	89
ADENOMA TIROIDEO	7	87,5

* En 13 casos solamente se registró la realización del tanto restal en la historia clínica.

** El E.C.G. solamente se realizó en 1 solo caso de cardiopatía isquémica.

CUADRO Nº 5
CORRELACION CLINICOPATOLOGICA

CORRELACION	Nº	%
POSITIVA	29	18
PARCIAL A	82	50
PARCIAL B*	12	7
NEGATIVA	42	25
TOTAL	165	100

* En ningún caso se diagnosticaron todas las enfermedades coincidentes.

ENFERMEDADES PRINCIPALES, CORRELACION CLINICO PATOLOGICA

ENFERMEDADES PRINCIPALES		POSITIVA		PARCIAL A		PARCIAL B		NEGATIVA	
	Nº DE CASOS	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
MIOCARDIOPATIA	18	1	6	2	22	6	33	7	39
E.B.O.C.	10	1	10	3	30	0	0	6	60
Ca. GASTRICO	10	1	10	4	40	1	10	4	40
CARDIOPATIA ISQUEMICA	20	0	0	11	55	3	15	6	30
Ca. BRONCOGENICO	9	3	33	2	22	0	0	4	44
A.C.V.	8	2	25	3	38	1	13	2	25
G.N.C.	19	5	26	8	42	0	0	6	32
CIRROSIS HEPATICA	24	1	4	18	75	1	4	4	16
LINFOMAS	11	5	45	4	36	0	0	2	18
LEUCEMIAS	11	7	64	3	27	0	0	1	9
DIABETES	25	3	12	22	88	0	0	0	0
TOTAL.	165	29	18	82	50	12	7	42	25

En los cuadros 3 y 4 aparecen cada enfermedad principal y coincidente, el porcentaje y/o el número de casos no diagnosticados. En relación a las enfermedades principales, los problemas cardiopulmonares y los tumores sólidos constituyeron en el orden mencionado las entidades menos diagnosticadas; mientras los desórdenes linfo y mieloproliferativos ofrecieron el menor grado de dificultad diagnóstica. Respecto a las enfermedades coincidentes, se observaron pocas diferencias cuantitativas entre los cuadros 2 y 4, permaneciendo el orden de frecuencia esencialmente inalterado. La correlación clínico patológica global y por enfermedades principales, aplicando los criterios previamente establecidos en material y métodos, se presentan en los cuadros 5 y 6. Llaman la atención los siguientes hechos: la mitad de la correlaciones clínico patológicas fue parcial A, la ausencia de correlación negativa en la Diabetes, la mayor incidencia parcial B en las enfermedades cardiovasculares y la ausencia de una correlación positiva para la cardiopatía isquémica. Por otra parte, se observa que la mayor incidencia de positivas se registró en los desórdenes linfo y mioloproliferativos.

OMISIONES EN EL REGISTRO DE LAS HISTORIAS MEDICAS. FALLAS TERAPEUTICAS.

CUADRO Nº 7
EXAMEN MEDICO GENERAL
OMISIONES EN EL REGISTRO DE LAS HISTORIAS MEDICAS

	TOTAL	%
ENFERMEDAD ACTUAL		
NO DESCRITA	31	19
PESO*	76	54
TALLA*	94	66
SIGNOS VITALES	83	50
FONDO DE OJO	72	44
T. RECTAL	122	74
EXAMEN GINECOLOGICO	58	87
E.C.G.	146	88
R. DE LABORATORIO**	97	59
RX. DE TORAX	44	27

* peso y talla: En solo 142 pacientes las condiciones clínicas permitían pesarlos y tallarlos.

** Incluye: Hematología, Glicemia, Urea, Creatinina, V.D.R.L, Examen de Orina y Ex. de Heces.

El número de omisiones en el registro de las historias médicas, para el examen clínico general, osciló entre el 19% y un 88%, correspondiendo los mayores porcentajes a la ausencia de la práctica del examen ginecológico y del electrocardiograma. En más del 50% de los casos estudiados, las variables estuvieron ausentes, con la descripción de la enfermedad actual, el estudio radiológico de tórax y la fondoscopia.

CUADRO Nº 8
MIOCARDIOPATIAS
OMISIONES EN EL REGISTRO DE LAS HISTORIAS MEDICAS

	Nº	%
ENF. ACTUAL HISTORIA NATURAL	6	33
ANTECENDENTES:		
EPIDEMIOLOGOS	16	89
TOXICOS	18	100
NUTRICIONALES	18	100
ENF. MUSCULARES	18	100
ENF. ENDOCRINOS	18	100
ENF. TEJIDO CONECTIVO	18	100
EXAMEN FISICO		
PULSO VENOSO	18	100
PULSO ARTERIAL	18	100
CARDIACO	12	67
ARRITMIAS	11	61
EX. COMPLEMENTARIOS:		
E.C.G.	17	94
RX. TORAX	3	17
MACHADO GUERREIRO	17	94
CLASIFICACION	17	94

CUADRO Nº 9
E.B.O.C.
OMISIONES EN EL REGISTRO DE LAS HISTORIAS MEDICAS FALLAS TERAPEUTICAS

	Nº	%
ENF. ACTUAL HISTORIA NATURAL	1	10
ANTECENDENTES:		
ENF. RESPIRATORIAS	8	80
ASMA BRONQUIAL	8	80
TABAQUICOS	5	50
OCUPACION	6	60
EX. FISICO:		
CIANOSIS	6	60
CRECIMIENTO	9	90
E.C.G.	8	80
RX. DE TORAX	4	40
FUNCION PULMONAR	7	70
ESPUTO	6	60
ELECTROLITOS	2	20
GASES ARTERIALES	7	70
TRATAMIENTO:		
NARCOTICOS	2	20
VENTILOTERAPIA	8	80

El porcentaje de omisiones en el estudio de las historias de E.B.O.C. varió entre en un 10% y un 90%. Si exceptuamos la descripción de la enfermedad actual, el estudio radiológico del tórax y la evaluación de los electrolitos, en más de la mitad de los casos se registraron omisiones de los criterios evaluados. En 2 casos estuvo presente la depresión respiratoria por administración de narcóticos, que contribuyó a la muerte. Un solo caso recibió tratamiento con ventiloterapia.

En la evaluación de las Miocardiopatías, el porcentaje de omisiones osciló entre el 17% y el 100%. En más del 60% de los casos estudiados, no se registraron las variables investigadas, con excepción hecha del estudio radiológico de tórax y de la enfermedad actual. En ningún caso se consignó el registro del pulso venoso y arterial, ni la investigación de los antecedentes personales y familiares pertinentes salvo, en el caso de los antecedentes epidemiológicos.

CUADRO Nº 10
CANCER GASTRICO
OMISIONES EN EL REGISTRO DE LAS HISTORIAS MEDICAS

	Nº	%
ENF. ACTUAL HISTORIA NATURAL	2	20
EX. FISICO:		
MASA ABDOMINAL	0	0
METASTASIS	5	50
EX. COMPLEMENTARIOS:		
HISTOLOGIA*	6	60
ENDOSCOPIA	10	100
GAMMAGRAMA HEPATICO**	1	25
RX. DE VIAS DIGESTIVAS***	5	50

* En ningún caso de realizó biopsia de estómago.
** Solo era posible realizarlo en 4 casos
*** Incluye solamente radiología de vías superiores.

El porcentaje de omisiones para el Cáncer gástrico osciló entre el 0% y el 100%. En todos los casos fue posible comprobar una masa abdominal palpable, aunque en la mitad de ellos no se investigó la presencia de metástasis. El estudio radiológico de vías digestivas se realizó en la mitad de los casos. En un solo caso se practicó el estudio gammagráfico hepático y en ningún caso se efectuó la biopsia gástrica. Solo en el 40% se hizo algún tipo de estudio histológico.

CUADRO No 11
CARDIOPATIA ISQUEMICA
OMISIONES EN EL REGISTRO DE LAS HISTORIAS MEDICAS

	Nº	%
ENF. ACTUAL HISTORIA NATURAL	3	15
ANTECEDENTES:		
HIPERTENSION	15	75
DIABETES MELLITUS	16	80
FAMILIARES	13	65
CIGARRILLOS	12	65
EX. FISICO:		
PULSO ARTERIAL	20	100
PULSO VENOSO	20	100
CUARTO RUIDO	19	95
EX. COMPLEMENTARIOS:		
E.C.G.	18	90
RX. DE TORAX	9	45
T.G.O. T.G.P.	3	60

* Incluye solamente 5 casos de IM y Angina inestable.

El porcentaje de omisiones en el estudio de Cardiopatía isquémica. varió entre el 15% y el 100%. A pesar de que, en el 85% de los mismos se registró una buena historia natural, en más de 60% de los mismos, no se registraron los factores de riesgo y en más del 95% de los casos, no se consignaron datos elementales del examen físico de un paciente con Cardiopatía isquémica. Por otra parte, en los exámenes complementarios, a excepción hecha de la radiología de tórax, en más del 60% de los casos no aparecen registrados los exámenes complementarios de importancia.

CUADRO Nº 12
CANCER DEL PULMON
OMISIONES EN EL REGISTRO DE LAS HISTORIAS MEDICAS

	Nº	%
ENF. ACTUAL HISTORIA NATURAL	0	0
ANTECEDENTES:		
TABAQUICOS	1	11
EX. FISICO:.		
EX. PULMONAR	1	11
EX. COMPLEMENTARIOS:		
RX. TORAX	1	11
CITOLOGIA DE ESPUTO y/o PLEURAL	4	44
HISTOLOGIA	5	56
FENOMENOS PARANEOPLASICOS	8	89

Para el Cáncer del pulmón, el porcentaje de omisiones osciló entre el 0% y el 89% de los casos. En todos los enfermos se consignó una buena historia natural y en el 89% la investigación de los antecedentes tabáquicos y la realización de un examen físico pulmonar y la radiología de tórax. En el 89% de los pacientes, no se investigaron los fenómenos paraneoplásicos y en más de la mitad de los casos, no se realizó ningún estudio histológico. En el 56% de los casos, se practicó una citología de esputo ó del líquido pleural.

Para los Accidentes Cerebro Vasculares, el porcentaje de omisiones estuvo comprendido en los dos extremos: 0% para el estudio radiológico de tórax y auscultación cardíaca y 100% para investigación de los antecedentes hipertensivos y traumatismo del cráneo, así como, la investigación de la tensión arterial en ambos brazos y soplos carotídeos. Con excepción del examen neurológico y la fondoscopia, el resto de las variables estuvo ausentes en el 50% o más de los casos.

CUADRO Nº 13
A.C.V.
OMISIONES EN EL REGISTRO DE LAS HISTORIAS MEDICAS

	Nº	%
ENF. ACTUAL HISTORIA NATURAL	4	50
ANTECEDENTES:		
HIPERTENSION	8	100
DIABETES MELLITUS	7	88
TRAUMATISMOS CRANEALES	8	100
EX. FISICO:		
F. DE OJO	3	38
T.A. EN AMBOS BRAZOS	8	100
PULSOS PERIFERICOS	7	88
EX. NEUROLOGICO	3	38
AUSC. CARDIACA	0	0
SOPLOS CAROTIDEOS	8	100
EX. COMPLEMEMENTARIOS:		
E.C.G.	6	75
RX. DE TORAX	0	0
RX. DE CRANEO	8	100

CUADRO Nº 14
GLOMERULONEFRITIS CRONICA
OMISIONES EN EL REGISTRO

HIPERTENSION	16	84
DIABETES MELLITUS	19	100
INFEC. URINARIAS	17	89
EX. FISICO:		
FONDO DE OJO	6	32
EX. COMPLEMENTARIOS:		
DEP. DE CREATININA	16	84
ELECTROLITOS SERICOS	0	0
PROTEINURIA	11	58
TAMAÑO RENAL	12	63

También en la evaluación de la Glomerulonefritis Crónica, el porcentaje de omisiones lo encontramos en los dos extremos: 0% para la historia natural y los electrolitos séricos y 100% para la investigación de los antecedentes diabéticos. El resto de las variables estudiadas, exceptuando la fondoscopia, no se registraron en más el 50% de los casos.

CUADRO Nº 15
CIRROSIS HEPATICA
OMISIONES EN EL REGISTRO DE LAS HISTORIAS MEDICAS

	Nº	%
ENF. ACTUAL HISTORIA NATURAL	4	17
ANTECENDENTES:		
HAPATITIS	23	96
ICTERICIA	21	88
ALCOHOL	8	33
TOXICOS	21	88
EX. FISICO:		
ICTERICIA	9	38
ASCITIS	15	63
ARAÑAS VASCULARES	14	58
ERITEMA PALMAR	21	88
EX. COMPLEMENTARIOS:		
BIOQUIMICA HEPATICA*	20	100
RX. VIAS DIGESTIVAS**	15	63
GAMMAGRAMA HEPATICO***	93	

* En relación a la biopsia hepática, solamente en 22 casos las condiciones clínicas del paciente lo permitieron.
** Incluyó solo radiología de vías digestivas superiores.
*** El Gammagrama solo era posible realizarlo en 15 casos.

En la Cirrosis Hepática, las omisiones en las historias evaluadas oscilaron entre el 17% y el 96%. Salvo la investigación de los antecedentes alcohólicos, la descripción de la historia natural y la presencia de ictericia al examen físico, el resto de las variables no se registraron en más del 60% de los casos.

CUADRO Nº 16
LINFOMAS
OMISIONES EN EL REGISTRO DE LAS HISTORIAS MEDICAS
FALLAS TERAPEUTICAS

	Nº	%
ENF. ACTUAL HISTORIA NATURAL	0	0
ANTECEDENTES:		
DROGAS	8	73
RADIACION	9	82
EXAMEN FISICO:		
PIEL Y MUCOSAS	4	36
ANILLO DE WALDEYER	5	45
GANGLIO EPITROCLEARES	9	82
BAZO	2	18
EX. COMPLEMENTARIOS:		
RX. DE TORAX	0	0
PLAQUETAS	3	27
RETICULOCITOS	3	27
BIOQUIMICA HEPATICA	1	9
ACIDO URICO	6	55
MEDULA OSEA	7	64
BIOPSIA DE GANGLIO	6	55
TRATAMIENTO:		
ALOPURINOL	9	81
ASPIRINA	2	18

Las historias de los pacientes con Linfomas, registraron un porcentaje de omisiones entre 0% para la historia natural y el estudio radiológico de tórax y 82% para la investigación de antecedentes de radiación y la presencia de ganglios epitrocleares al examen físico. Más de la mitad de los pacientes evaluados, no tenían estudios de ganglio linfáticos, ni médula ósea, ni determinación del acido úrico en sangre. En el 73% de los casos, no se registraron antecedentes de administración de drogas. Dos pacientes recibieron tratamiento con aspirina mientras 9 de 11 enfermos no recibieron alopurinol. En más del 70% de los pacientes, los exámenes complementarios para las plaquetas, reticulocitos y bioquímica hepática fueron realizados.

CUADRO Nº 17
LEUCEMIAS
OMISIONES EN EL REGISTRO
DE LAS HISTORIAS MEDICAS
FALLAS TERAPEUTICAS

	Nº	%
ENF. ACTUAL HISTORIA NATURAL	1	9
ANTECENDENTES:		
DROGAS	9	82
RADIACION	11	100
EX. FISICO:		
PIEL Y MUCOSAS	1	9
BAZO	2	18
EX. COMPLEMENTARIOS:		
PLAQUETAS	4	36
RETICULOCITOS	6	55
BIOQUIMICA HEPATICA	10	91
ACIDO URICO	9	82
MEDULA OSEA	5	45
TRATAMIENTO:		
ALOPURINOL	11	100
ASPIRINA	1	9

Para la historia de los pacientes leucémicos, el porcentaje de omisiones osciló entre 9% para la historia natural y 100% para los antecedentes de historia de radiación. En menos de 19% se observaron omisiones en el examen físico. En los exámenes complementarios, con excepción hecha del contaje de plaquetas y el estudio de médula ósea, en más de la mitad de los casos no se consignaron los criterios estudiados. Ningún paciente recibió tratamiento con alopurinol y 1 solo caso recibió tratamiento con aspirina.

CUADRO Nº 18
DIABETES
OMISIONES EN REGISTRO
DE LAS HISTORIAS MEDICAS
FALLAS EN LA ORDEN DIETETICA
Y EN LA EDUCACION DEL PACIENTE

	Nº	%
ENF. ACTUAL HISTORIA NATURAL	10	40
ANTECEDENTES:		
FAMILIARES	17	68
OBSTETRICOS	8	32
COMPLICACIONES	20	80
EX. FISICO:		
FONDO DE OJO	12	48
PULSOS PERIFERICOS	22	88
EX. NEUROLOGICO	21	84
EX. COMPLEMENTARIOS:		
DEP. DE CREATININA	25	100
PROTEINURIA	23	92
GLICEMIAS REPETIDAS	3	12
LIPIDOGRAMA	25	100
E.C.G.	25	100
ORDEN DIETETICA*	20	80
EDUC. DEL PACIENTE**	22	100

* En la orden dietética del paciente se excluyeron 5 pacientes porque las condiciones clínicas impedían el cumplimiento de la misma.

** La educación del paciente se consideró estrictamente en los 22 casos, donde era posible realizarla.

El porcentaje de omisiones en las historias de los pacientes diabéticos, se situó el 12% para la evaluación de las glicemias repetidas y 100% para depuración de creatinina, lipidograma, electrocardiograma y educación del paciente. Salvo la historia natural, los antecedentes obstétricos y la fondoscopia, en más del 50% el resto de los criterios evaluados no se registraron.

INTERCONSULTAS A OTRAS ESPECIALIDADES, RELACIONADAS CON LAS ENFERMEDADES PRINCIPALES.

CUADRO Nº 19
INTERCONSULTAS A LAS ESPECIALIDADES
MEDICAS RELACIONADAS CON LAS
ENFERMEDADES PRINCIPALES

SERVICIO	Nº	TOTAL	%
NEUMONOLOGIA	8	19	42
NEUROLOGIA	3	8	38
HEMATOLOGIA	8	22	36
GASTROENTEROLOGIA	8	34	24
NEFROLOGIA	3	19	16
CARDIOLOGIA	5	38	13
TOTAL	35	140	25%

Como información adicional, es importante señalar que el 75% de los casos estudiados fueron evaluados en los Servicios de Medicina. Solamente en una cuarta parte de los casos, otras especialidades médicas participaron en la atención de los pacientes, correspondiendo al servicio de Neumonología el mayor porcentaje de ellas y al servicio de Cadiología el menor.

ASOCIACION ENTRE LOS CRITERIOS CUMPLIDOS Y LA CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA

CUADRO Nº 20
PORCENTAJES DE CRITERIO CUMPLIDOS O NO EN CATEGORIAS DIAGNOSTICAS POSITIVAS Y PARCIALES A. SEGÚN ENFERMEDAD PRINCIPAL

ENFERMEDAD PRINCIPAL	CRITERIOS CUMPLIDOS SEGUN CATEGORIAS DIAGNOSTICAS				PORCENTAJES		DIFERENCIA
	POSITIVA Y PARCIAL A		PARCIAL B Y NEGATIVA		1x100 1 + 3	2x100 2 + 4	ESTADISTICA (a)
	1 SI	2 NO	3 SI	4 NO			
A.C.V.	21	44	9	30	70	60	NO SIGNIFICANTE
Ca. DE PULMON	33	22	22	22	60	50	"
Ca. GASTRICO	17	13	15	15	53	46	"
CARDIOPATIA ISQUEMICA	25	85	30	60	46	59	"
CIRROSIS HEPATICA	97	131	18	42	84	76	"
E.B.O.C.	18	30	24	48	43	39	"
GLOMERULONEFRITIS	61	95	28	44	69	68	"
MIOCARDIOPATIAS	18	52	26	156	50	25	"

(a) Según prueba de Chi cuadrado modificada por Mantel y Heanszel.

Para las 11 enfermedades principales estudiadas, se tabularon los criterios cumplidos de acuerdo al tipo de correlación clinicopatológica. Para facilitar la comparación estadística, se agruparon las correlaciones negativas con las parciales B. Se pudo entonces establecer así, la proporción de casos con correlación positiva o parcial A, en los cuales los criterios se cumplieron y el grupo de las negativas y las parciales B, donde no se cumplieron. Así por ejemplo, en el caso de la G.N.C. que en total fueron 19 casos, donde cada uno de ellos debía satisfacer 12 criterios, se obtiene un total de 228 criterios a cumplir, en 89 veces se observaron regularmente y en 139 no. De las 89 veces que se cumplieron los criterios, 61 correspondieron a los casos clasificados como positivos o parciales A(68,5%). De los 139 criterios no observados, 95 correspondieron a pacientes clasificados como negativos y parciales B.

La proporción resultante (68,3%), viene a ser esencialmente igual a la anterior.

Este análisis se realizó para todas las enfermedades principales excluyendo, Leucosis, Linfomas y Diabetes, porque no había un número suficiente de pacientes clasificados como negativos o parciales B, o porque sencillamente no existían como ocurrió en Diabetes. Con exclusión de las Miocardiopatías, donde se encontró un 41% de los pacientes diagnosticados como positivos o parciales A (entre aquellos en quienes se cumplieron los criterios) contra un 25% de negativos y parciales B (donde no se cumplieron) en ninguna otra de las enfermedades principales se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSION

A juicio del Dr. Paul Beeson, no es útil, excepto como editor, leer un libro como el texto de Medicina de Celil en forma sistemática, de la primera a la última pagina. En lugar de esta lectura enciclopédica nosotros debemos usarlos como lo hacen los clínicos en su madurez, es decir, buscando en ellos las informaciones pertinentes acerca de los problemas que diariamente nuestros pacientes nos presentan, ya que, "Los desórdenes comunes, ocurren común-

mente". Esta práctica nos obliga con el tiempo a profundizar en los conocimientos de estas enfermedades. Además aunque a primera vista un libro de medicina parece un diccionario enciclopédico, que describe cientos de enfermedades no relacionadas, siempre encontraremos que el conocimiento de una ayudará al estudio de otra.

En relación a las enfermedades incomunes solo debemos conocer de su existencia y como encontrarlas. Un buen médico demuestra su habilidad cuando es capaz de diagnosticar correctamente una enfermedad sin tener conocimientos de ella, por experiencia previa[14].

El presente trabajo, contribuye a conocer las enfermedades comunes causantes de las muertes, en los Servicios de Medicina Interna de un hospital universitario, con fines no solamente docentes sino también asistenciales y de investigación. Nuestros resultados coinciden, aunque con algunas variantes, con los hallazgos presentados por Abadí, González y Paz[15] en base a los diagnósticos de egreso de 8 hospitales generales del SAS incluyendo el H.U.C. y el Hospital Vargas para las enfermedades principales. La diferencia consiste en la ausencia de egresos por tumores sólidos de elevada mortalidad (Gástrico y Broncogenico) y de Linfomas y Leucemias. Sin embargo es necesario informar que las dos últimas patologías, figuran como causas de egreso del H.U.C., debidos al avance de la quimioterapia de estos tumores.

Cuando intentamos comparar nuestros datos, con los que aparecen en publicaciones extranjeras, encontramos serias limitaciones, porque los hallazgos de autopsia no se limitan a pacientes de los Servicios de Medicina.

De acuerdo al Dr. Feinstein, la conducta clínica de las enfermedades configura el espectro de presentación de las mismas. A a juicio, este espectro está dado por las enfermedades principales y la presencia o ausencia de otra u otras enfermedades (comorbilidad).

Por otra parte, considera que, en todo paciente, las enfermedades dan manifestaciones primarias y secundarias. Así por ejemplo, el dolor es la manifestación primaria de un Infarto al Miocardio, mientras las arritmias, la insuficiencia cardiaca, los aneurismas ventriculares y los trombos murales, sus formas de expresión secundaria. La co-morbilidad está dada por la presencia de una o varias enfermedades que pueden tener o no manifestaciones clínicas. Estas últimas son denominadas por este autor lantánicas, que pueden ser: hallazgos del médico, hallazgos del patólogo, o no evidenciadas por ninguno de estos dos observadores, ya bien sea, porque se hizo un mal examen clínico o patológico, o sencillamente porque la lesión no era visible para el momento del examen[6]. Este espectro de las enfermedades, hace posible la existencia de grupos y subgrupos de pacientes con pronósticos y terapéuticas diferentes[6], y constituye para Weed, unos de los fundamentos de la historia por problemas[5].

Este estudio coincide, con esta compleja forma de presentación de las enfermedades y obliga a orientar nuestras historias, en función de los problemas del enfermo. Es por ello que, los médicos competentes y las buenas historias clínicas siempre han estado orientada a los problemas del paciente[4]. Basados en estos resultados y contrarios al enfoque unicista, según el cual todos los datos clínicos deben ser validados por una enfermedad[16], pensamos que, el modelo antes descrito nos da una visión mucho más realista del estado clínico de los enfermos. La ausencia de esta forma de pensamiento, en los médicos responsables de la atención de los pacientes evaluados en este estudio, explica en la mayoría de los casos, la gran frecuencia de enfermedades coincidentes no diagnosticadas, aún en las parciales B, y en consecuencia que, la mitad de las correlaciones clínicopatológicas fueran del tipo parcial A, ya que, el médico, usualmente, no investiga los datos clínicos de las enfermedades en las cuales no piensa[12]. En un porcentaje mucho menor, como es el caso de la hiperplasia prostática, las enfermedades coincidentes no fueron diagnosticadas por impericia del examinador. Finalmente una minoría de ellas, como ocurrió por ejemplo con el adenoma suprarrenal, fueron solamente hallazgos de autopsia. Esto último es relevante, porque lo que en nuestro estudio es solamente un hallazgo de la necropsia, se convierte por los notables avances tecnológicos de la Medicina contemporánea, en un dilema terapéutico, con grave impacto sobre el futuro de un paciente previamente sano.

En relación a la correlación negativa, encontrada en el 25% de los casos evaluados, esta cifra es comparable a la hallada en el estudio de 432 pacientes que fallecieron por causas médicas en el Servicio de Gastroenterología del H.U.C.[10] al investigar las series correspondientes a hospitales extranjeros encontramos que, las mismas incluyen pacientes de diferentes servicios y por lo tanto, no comparables[11] sin embargo, debido a las consecuencia negativas de este tipo de correlación sobre el cuidado del enfermo, se hace imprescindible reducir este porcentaje a su más

mínima expresión, mediante una rigurosa metodología diagnóstica.

Si exceptuamos la evaluación de las Miocardiopatías, el punto controversial de los resultados de este trabajo lo constituye la ausencia de una relación significativa entre la calidad científica de los datos clínicos registrados y el diagnóstico de las enfermedades principales, de acuerdo a los criterios mínimos de evaluación utilizados.

La palabra criterio es uno de los términos que ha creado mayor confusión en la Medicina actual. Convencionalmente un criterio, es una regla, standard o prueba mediante la cual algo puede ser juzgado. Actualmente todas las decisiones hechas en la práctica clínica y en la investigación epidemiológica se encuentran gobernadas por los criterios. Cuando no son utilizados, entonces la actividad intelectual realizada por el médico recibe el nombre de juicio clínico. Las funciones y los propósitos de los criterios dependerán de su uso como regla, como standard o como prueba[17]. Como regla, fueron utilizados en nuestro estudio en la evaluación del examen médico general y de las enfermedades principales, prescribiendo a través de ellos, lo mínimo que debió hacerse en cada caso; especificando en lo posible el significado de cada regla. Los aplicamos como standard, al definir cada entidad patológica investigada y al considerar como válidos los criterios de la Asociación Médica Americana. Como cada caso se evaluó en función de sus condiciones clínicas, los conocimientos y la tecnología vigente, para el tiempo de la muerte, fue imprescindible aplicar criterios operacionales y temporales. Finalmente los criterios se expresaron en una escala existencial (ausentes o presentes), que a su vez sirvió de fundamento para correlacionarlos con los diagnósticos de autopsia.

Por todo lo anteriormente expuesto, es posible inferir tres explicaciones probables, que permiten comprender la ausencia de relación entre las variables estudiadas y los hallazgos de la autopsia.

En orden de probabilidad estas explicaciones son las siguientes:

1.- Es evidente por la elevada proporción de omisiones de los datos investigados, que no existió un razonamiento médico inductivo para llegar al diagnóstico de las enfermedades principales y si lo hubo no se transcribió.
Es probable que los médicos hayan actuado por inferencia inconciente[18,19], entendida ésta, de acuerdo a los estudios clásicos de: Peirce, Quine, Ullian, como hábitos inferenciales que se desencadenan ante nuevas situaciones y que se fundan en experiencias pasadas. Por otra parte, como el razonamiento médico inductivo, es más necesario para el diagnóstico de las enfermedades complejas[20], es comprensible que el 75% de las enfermedades principales se hayan diagnosticados por simple inferencia inconsciente de agregación de datos.

2.- Las limitaciones impuestas, por el relativo pequeño tamaño de la muestra para cada grupo de enfermedades principales, impidió obtener un número suficiente, para cada una de las categorías de las correlaciones clínicas-patológicas. Esto obligó a agruparlas en la forma ya descrita. El tamaño de la muestra estuvo también determinado, por la baja proporción de los estudios de autopsia en los Servicios de Medicina y el extravío de las historias médicas.

3.- Los criterios utilizados pudieron no ser los más eficaces para evaluar este tipo de correlación, o se aplicaron limitadamente por razones temporales y operacionales; como ocurrió en pocos casos, con la biopsia y el gammagrama hepático.

En relación a la evaluación de la calidad de la asistencia médica pensamos, que a excepción hecha de las fallas terapéuticas, no es posible emitir un juicio de valor concluyente sobre la misma. Por los demás, los métodos utilizados hasta ahora para evaluarlas, continúan teniendo serias limitaciones[6]; sin embargo consideramos que, la realización de estas auditorías aportan beneficios a la experiencia de quienes la realizan, a las universidades por su aporte al conocimiento, al gobierno porque mejora la percepción pública de las instituciones y a las sociedades científicas por la utilidad que se deriva, cuando se realizan de una manera seria y responsable, con fines de acreditación. De igual manera, estamos convencidos de que, los estudios de autopsia contribuyeron significativamente a enriquecer el conocimiento médico, no solamente por la correlación clínico-patológica, sino también como se deduce del presente estudio porque pueden servir de patrón oro para evaluar los propósitos, la eficacia y la reproductibilidad de los criterios y en consecuencia su valor científico, paso fundamental para su posterior aplicación a los estudios clínicos, Es posible pues, estimular la realización de un mayor número de autopsias.

No es posible realizar una discusión comparativa con otros trabajos nacionales[21] y/o extranjeros[11,22,23,24], porque en las investigaciones de los estudios de autopsia, se incluyeron casos de diferentes servicios

médicos y no se consideró ningún tipo de relación entre los diagnósticos de autopsia y los datos clínicos.

Por otra parte, los trabajos sobre auditorías médicas:[22,24], no dan prueba de calidad científica de los criterios utilizados es decir, se deconocen los criterios para evaluar los criterios[25]; en consecuencia por razones metodológicas y de grupos de pacientes, los estudios no son comparables.

Adicionalmente se debe señalar que el 75% de los pacientes fueron asistidos en los Servicios de Medicina. Esto obedece a la común aceptación que, entre el 70 y el 80% de los problemas de adultos, deben ser resultos en un Servicio de Medicina Interna[14].

Para terminar se hace indispensable recordar que, la tarea asistencial en un hospital universitario es la consecuencia (y no el propósito) de una excelente investigación y docencia. Para lograr estos tres objetivos, la calidad científica de las historias médicas debe ser mejorada. En este sentido la colaboración que nos brinda la clinimetría es invalorable, al permitir mediante métodos cuantitativos, perfeccionar la recolección y el análisis de los métodos clínicos[26].

La Medicina sigue siendo, ciencia y arte. Como ciencia debe verificar, preservar y reproducir; como arte necesita una intuición, imaginación y estética. pero también de una pequeña dosis de disciplina y racionalidad[2].

RESUMEN

Se presenta un estudio retrospectivo de 189 casos autopsiados y 165 casos con autopsia e historia médica, seleccionados por azar, de los Servicios de Medicina del H.U.C. durante un lapso de 16 años. Se determinaron las 11 enfermedades principales y las 10 coincidentes más frecuentes.

Las enfermedades neoplásicas y cardiovasculares constituyeron las causas de muerte más comunes. Debido a la elevada incidencia de correlación negativa, para las enfermedades coincidentes, el 50% de la correlación clínico-patológica fue parcial A y el 18% positiva, mientras el 25% fue negativa y el 7% parcial B. Las enfermedades cardiovasculares y los tumores sólidos fueron las enfermedades menos diagnosticadas. No existió correlación negativa en los casos de Diabetes, ni positiva en Cardiopatía isquémica. Se registró una mayor incidencia de parciales B, en las enfermedades cardiovasculares y de positivas en Linfomas y Leucemias.

Las historias médicas se evaluaron de acuerdo a los criterios de la Asociación Médica Americana, modificada por los autores, siguiendo la técnica de las historias orientadas por problemas. El método estadístico utilizado fue la prueba de Chi cuadrado, modificado por Mantel y Haenszel.

A excepción hecha de las Miocardiopatías, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el cumplimiento y el no cumplimientos de estos criterios, para el diagnostico de las enfermedades principales.

Con el propósito de mejorar la asistencia la docencia y la investigación en los los Servicios de Medicina, se sugiere profundizar en el conocimiento de estas enfermedades, mejorar la metodología diagnóstica, realizar auditorías médicas, estimular y realizar un mayor número de autopsias, validar la criteriología y mejorar la calidad científica de los datos clínicos, sin menoscabo del arte médico,

BIBLIOGRAFIA

1.- Tumulty, P.A.: Obtaining the Histoty, in Tumulty P.A.: The Effective Clinician. Philadelphya W.B. Saunder Co, 1973, 26-27.

2.- Feinstein A.: Clinical Judgment. The William and Wilkins Co; Baltimore 1.967.

3.- Robin E.: The Principles of Medical Education in U.S.A. World Health Forum, 1981, 2 (1):100-105.

4.- Feinstein A.: The Problems of the "Problem Oriented Medical Record". annals of Internal Medicine, 1973, 78:751-762.

5.- Weed, L.: Medical Records, Medical Educations and Patient Care. The Oriented Record as Basic Tool. The Press of Care. Western Reserve University, Cleveland, 1971.

6.- Feinstein A.: Quality of Care Evaluation, in: Feinstein: Clinical Epidemiology, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1985, 649-663.

7.- Payne, B.: The Medical Basic for Assessing Physician Competence. Annals, Internal Medicine, 1979, 26:(1):18-21.

8.- Grases P.: Simonovis N., Ogni M., Abadí I.,:Correlacion Clínico-patológica en los Servicios de Medicina de un Hospital General. Acta Medica Venezolana, 1979, 26: (1): 18-21.

9.- The Practice of Medicine, in: Pedersdorf et al: Harrison's Principles of Internal Medicine. Tenth Edition. Japan. Mc. Graw Hill Book Company, 1963, 1-5.

10.- Grases P.: Correlacion Clínico-Patológico en Material Necropsico de un Servicio de Gastroenterología. Acta Médica Venezolana. 1974, 21:(1), 7-15.

11.- Goldman. L.: The Value of the autopsy in three Medical Eras: The New England Journal of Medicine. 1983, 308: 1000-1005.

12.- Sackett. D., Haynes R.: Tugwell P: Clinical Epidemiology; Boston, Toronto: Little Brow and Company. 1985.

13.- Sample Criteria for Short.Stay Hospital Review Screening Criteria to Assists P.S.R.O. in Quality Assurance. A.M.A. Chicago Illinois, 1976.

14.- Beeson, P.: On Becoming a Clinician, in: Beeson, Mc Dermott, Wyngarden; Cecil Textbook of Medicine. Fifteenth Edition.

15.- Abadí I., González A., Paz, V;: Estado actual de la Situación Asistencial en Medicina Interna en Venezuela. Rev. Venezolana del S.A.S. 1975, 40, (1) 49.

16.- De Gowin.: Diagnostic Reasoning, in: De Gowin and De Gowin Bedside Diagnostic Examination. Fourth Edition. New York. Mac. Millan Publishin Co. Inc, 1981: 1-9.

17.- Feinstein A.: Clinical Biotatistic. XLV. The Purpose and Funtions of Criteria. Clin. Pharmacology Ther. 1979, 24:479-490.

18.- The Collected Papers of Charles Sanders Peirce Cambridge. Edite by Charles Hartshorne, Paul Weiss and Arthur Burks. Harvard UNiversity Press. 1931-1958: 2442,5109, 2142,6522,7198,7108.

19.- Quince W., Ulian J.,: The Web of Belief. New York. Randon House, Inc. 1970:60-61.

20.- Eddy D., and Clanton Ch., The Art of Diagnosis. N. Engl. J. Med. 1982; 306:1263-8.

21.- Montes de Oca, I: Metodos de Evaluación del Cuidado Médico U.C.V. Facultad de Medicina Caracas, 1982. Trabajo de ascenso a la Categoria de Profesor Asociado (Folleto).

22.- Nelson A: Orphan Data and the Unclosed Loop: A Dilema in P.S.R.O. and Medical Audi. N. Engl. J. Med., 1976, 295:617-619.

23.- Mc Phee, S: Bottles K. Autopsy: Moribund Art o Vital Science. The American Journal of Medicine, 1985, 78, 107-113.

24.- Dans P.: Weiner, J., Otters S. Peer Review Organizations: Promises and Potencial Pitfalls: N. Eng J. Med. 1985; 313:1131-1.

25.- Feinstein A.: Clinical Biostatistics XLVI: What are The Criteria for Criteria? Clin Pharmacol. Ther: 1979,25: 108-116.

26.- Feinstein A.: An Additional Basic Science for Clinical Medicine IV. The Development of Clinimetrics. Annals of Internal Medicine, 1983, 99: 843-848.

EJE HIPOTALAMO - HIPOFISIARIO - SUPRARRENAL EN PACIENTES CON TERAPIA CORTICOESTEROIDEA

Dr. José Najas Cazzac.*

RESUMEN

Se hizo un estudio prospectivo de pacientes sometidos a terapia corticoesteroidea por diversas causas, con el objeto de evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal.

Cuatro pacientes habían recibido terapia corticoesteroidea a corto plazo (menor o igual a una semana). 6 pacientes, terapia intermedia (entre 1 y 6 semanas) y 20 pacientes recibieron terapia corticoesteroidea a tiempo prolongado (mayor a 6 semanas).

Se describe el tipo de inhibición del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal, y se hizo un seguimiento en aquellos pacientes inhibidos a quienes se pudo descontinuar la terapia corticoesteroidea. Con respecto a la inhibición del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal nos encontramos lo siguiente: 12 casos (un 40%) tenían niveles normales de cortisol basal; mientras que los 18 pacientes restantes, (un 60%) mostraron niveles plasmáticos de cortisol basal bajo, luego de suspendido el tratamiento.

Se observó que el mayor número de pacientes inhibidos corresponden al grupo que recibió tratamiento corticoesteroideo prolongado, (mayor a 6 semanas).

PALABRAS CLAVES: Eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal.
Terapia corticoesteroidea, Insuficiencia Suprarrenal.

* Residente del Postgrado de Medicina Interna. U.C.V. Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas. Tesis de Grado.
TUTOR: Dr. Marcos Troccoli. Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas.

INTRODUCCION

La producción de cortisol por parte de la corteza suprarrenal en su zona fascicular depende por entero de la ACTH; y esta hormona hipofisiaria, cuya secreción está dada por las células cromófila, es a su vez regulada por una neurohormona hipotalámica específica, el factor liberador de corticotropina (CRF) que es producto de los núcleos supraópticos y paraventriculares.

Tres mecanismos distintos rigen la secreción hipofisiaria de ACTH. Uno de ellos es el cortisol libre presente en el plasma; cuando los niveles plasmáticos ascienden, la producción de ACTH disminuye. Este es el conocido sistema de retroalimentación negativo en virtud del cual, el cortisol inhibe directamente la producción de ACTH en la hipófisis, y probablemente también la producción de CRF hipotalámico.

Además de esta constante interacción hipofiso-adrenal, la glándula pituitaria libera ACTH en forma intermitente debido a la estimulación que produce el CRF en respuesta a dos tipos de señales neurales recibidas en el hipotálamo. Una de ellas varía durante el día, y se conoce como circadiana, de este modo la secreción de cortisol disminuye al final de cada día cuando sobreviene el sueño, y aumenta de nuevo en las primeras horas de la mañana, antes de despertar.

El otro mecanismo que influye en la producción del cortisol, está también mediado por el CRF hipotalámico, y se desencadena en respuesta a un stress, ya sea efectivo, o intermitente, (por ejemplo: traumas, infecciones, cirugía-mayor, emociones fuertes, etc.)

De esta manera fisiológicamente, el cortisol representa para el SNC un mediador químico poderoso y directo con casi cualquier célula del organismo, circunstancia que le permite influir con prontitud sobre muchos procesos vitales, tales como la regulación de la presión arterial y el metabolismo de la glucosa.

La incapacidad para aumentar la producción de cortisol en condiciones de stress, impide estas regulaciones y puede traducirse en la aparición de hipotensión, shock, e incluso la muerte.

La incapacidad en la producción de cortisol, puede deberse a un daño primario de la glándula suprarrenal (Enfermedad de Adisson), ya sea por etiología infecciosa, inmunológica o vascular.

Además aún estando indemne la suprarrenal, la incapacidad en la producción de cortisol puede deberse a un bloqueo del eje hipotalámico-hipofisiario que puede ser de etiología vascular, tumoral, granulomatosa, infecciosa o en un bloqueo por administración exógena de corticoesteroides.

En este último caso debido a los altos niveles plasmáticos de cortisol, se inhibe la producción de ACTH por parte de la hipófisis y probablemente el CRF por el hipotálamo.

Desde hace bastante tiempo se conoce que si el tratamiento corticoesteroideo es prolongado se produce además del bloqueo hipotálamo-hipofisiario una hipotrofia de la corteza suprarrenal.

Varios investigadores han estudiado esta circunstancia, y se ha establecido que el bloqueo hipotálamo-hipofisiario y la hipotrofia suprarrenal permanece durante un tiempo prolongado luego de la suspensión de la terapia corticoesteroidea. Es por este motivo que los pacientes que han recibido terapia corticoesteroidea deben administrarse tratamiento sustitutivo ante situaciones de stress. En el presente estudio, se evalúa el eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal en pacientes que han recibido por diversas causas un tratamiento corticoesteroideo, y además en aquellas en que se encuentra una disminución en la producción de cortisol se hace un seguimiento para determinar cuando ocurre la recuperación del mecanismo fisiológico de producción de esta hormona.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo entre el lapso comprendido de los meses enero-octubre de 1987, evaluando el eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal a un grupo de pacientes provenientes de la consulta Externa de Medicina, en áreas de hospitalización de los diversos servicios del Hospital Militar, quienes recibían terapia corticoesteroidea por diversas enfermedades tales como Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Fiebre Reumática Aguda, Dermatomiositis y Polimiosistis, y enfermedades mixtas del tejido conectivo, varias de las vasculitis, Síndrome Nefrótico Idiopático, Asma grave, Trastornos de la hipersensibilidad y alérgicos, profilaxia y tratamiento en el rechazo de transplante de órganos, enfermedades granulomatosas diversas (Sarcoidosis), Anemia Hemolítica Autoinmune, edema cerebral y una amplia variedad de trastornos dermatológicos y oftalmológicos.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos:

GRUPO I: Pacientes bajo corticoterapia menor a una semana de duración (duración corta).

GRUPO II: Pacientes bajo corticoterapia de siete días, a seis semanas de duración (duración intermedia).

GRUPO III: Pacientes bajo corticoterapia mayor de seis semanas (duración prolongada).

En todos los pacientes se realizó una historia clínica, evaluando fundamentalmente los efectos colaterales de los corticoesteroides. Además se hizo una determinación de cortiso basal, a todos los pacientes; si estos se encontraban bajos, se procedía a realizar una prueba de estimulación utilizando 1mg, de ACTH (Synacthen depósito, Ciba) a las 08:00 a.m. tomando una muestra de cortisol 12 horas después. El rango valores normales oscilaba entre 5-25 u/dl.

Un incremento de por lo menos 7ug/dl por encima del nivel basal es considerado una respuesta positiva a la prueba de estimulación[1].

La determinación de cortisol eran hechas por una misma bioanalista y con el tipo de "Kit marca AMERSHAN"; en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

Los corticoesteroides más usados por los pacientes son: prednisona, hidrocortisona, metilprednisona y dexametasona.

La interrupción de corticoesteroides, dependía del tiempo de administración y de la duración de su actividad biológica[2].

Los preparados como la hidrocortisoma, prednisona y metilprednisolona se suspendieron por 72 horas; la dexametasona se suspendió por 96 horas[3].

La forma de suspensión dependiendo del tiempo de la administración del corticoesteroides fue la siguiente:[4,5].

a) Corto plazo: se suspendió bruscamente.

b) Tratamiento intermedio y prolongado: va a depender del tratamiento seguido, si es dosis única en la mañana o en dosis alternas.

La dosis diaria única se reduce progresivamente a la vez que se vigilan de cerca los síntomas de exacerbación de la enfermedad; se continúa la reducción de 10 mg. semanales hasta alcanzar la menor dosis hasta suspender el esteroide.

Hubo pacientes que al suspender el esteroide presentaron síntomas de exacerbación de su enfermedad, a estos se les administró la dosis única diaria nuevamente y al haber remisión de su cuadro clínico,, se pasó a días alternos de la siguiente forma: la dosis única mayor que se puede administrar en forma de días alternos, sin suprimir el ciclo de cortisol en el día libre es de 80-100 mg[6,7].

Si el paciente recibe 60 mg. prednisona al día, la dosis diaria se reduce gradualmente a 40-50 mg. al día; día alterno se incrementa a 80-100 mg.; la dosis de 40-50 mg, se reduce poco a poco por decrementos de 5-10 mg. durante varios ciclos hasta llegar a 20 mgs. y luego por disminución a 2,5 mg. hasta que el paciente no reciba fármaco. La dosis alterna se conserva durante períodos variables y luego, se reduce a la menor dosis posible para conservar la remisión; y de ser posible hasta la suspensión del tratamiento.

En los pacientes en quienes se logró suspender la terapia corticoesteroidea recibida por largo tiempo, sin que hubiese exacerbación de la enfermedad de base; o que tuvieran niveles de cortisol plasmáticos por debajo de lo normal, tanto en su determinación basal, como luego de su estimulacióin con ACTH; fueron seguidos para evaluar la recuperación del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal.

Consideramos a un paciente inhibido de asa corta, aquel que tenía niveles de cortisol plasmático bajo y que luego de la prueba de estimulación obteníamos respuesta satisfactorias, y asa larga, aquellos pacientes que tenían niveles de cortisol basal bajos y que no respondían a la prueba de estimulación.

RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio se evaluaron 30 pacientes quienes completaron el protocolo de estudio.

El mayor número de pacientes que recibían terapia corticoesteroidea correspondían a mujeres con edades comprendidas entre los 20-39 años de edad; en los grupos de edad avanzada esta relación en cuanto al sexo no se observa. (Ver gráfico 1).

Las causas frecuentes fueron:

Cuatro casos correspondían al diagnóstico de L.E.S.; dos casos de anemia autoinmune; cinco casos de reacciones de hipersensibilidad.

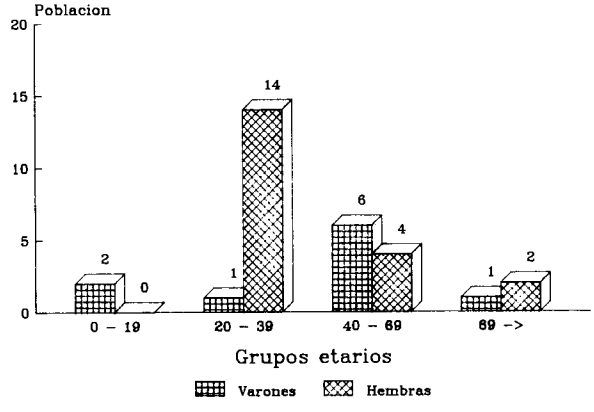
Dos casos diagnosticados de Linfoma y un caso con diagnóstico de Síndrome Nefrótico. Estos, catorce pacientes recibieron tratamiento a tiempo intermedio y prolongado.

Según la duración de la terapia corticoesteroidea la distribución de pacientes fue la siguiente:

GRUPO I: 4 casos.
GRUPO II: 6 casos
GRUPO III: 20 casos

GRAFICO 1

Distribucion segun edad y sexo de los pacientes bajo terapia Corticoesteroidea



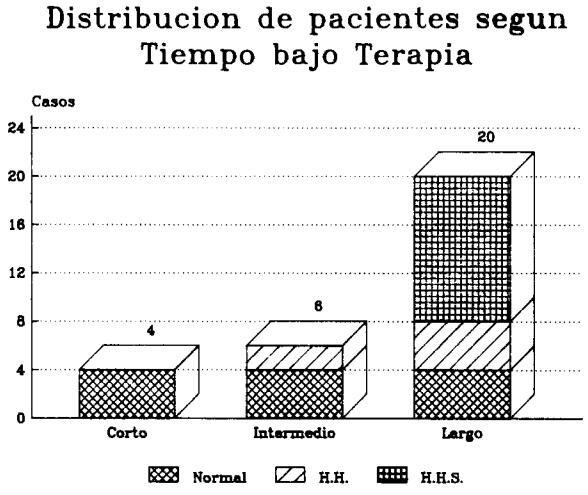
Con respecto a la inhibición del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal nos encontramos lo siguiente: de los 30 pacientes, 12 casos (40%) tenían niveles normales de cortisol basal y se consideró que el eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal era normal; mientras que los 18 pacientes restantes (60%) mostraron niveles plasmáticos del cortisol basal bajo, es decir, tenían inhibición del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal.

Discriminados los pacientes entre los grupos y señalados los resultados fueron los siguientes:

En el grupo I, ninguno de los pacientes resultó inhibido.

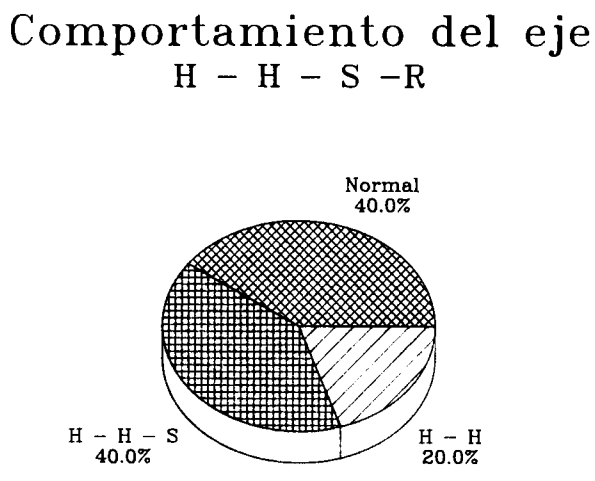
El grupo II, hubo 2 inhibidos y 4 normales; y el grupo III, 16 pacientes inhibidos y 4 normales. (ver gráfico 2).

GRAFICO 2



De los 18 pacientes inhibidos, 12 casos (40%) presentan inhibición del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal (asa larga) y 6 casos (20%) a la inhibición del eje hipotálamo-hipofisiario (asa corta). (ver gráfico 3).

GRAFICO 3



En el grupo III con 20 pacientes, 12 casos tenían inhibición de asa larga, 4 casos inhibición de asa corta y 4 casos normales.

Características de los pacientes del grupo III; no inhibidos: dos casos recibían terapia corticoesteroidea en días alternos.

PRIMER CASO: mujer de 30 años, con diagnósticos de Fibrosis Pulmonar Idiopática; recibe 10 mg. de prednisona interdiario por 12 meses.

SEGUNDO CASO: mujer de 28 años, con diagnóstico de L.E.S.: recibe 15 mg de prednisona interdiario desde hace 13 meses.

Los otros dos casos recibieron terapia corticoesteroidea en forma irregular:

PRIMER CASO: hombre de 18 años, asmático desde la infancia, se inyecta Celestone Soluspan cada 4 semanas desde hace 7 meses y cuando se exacerba su crisis asmática, recibe hidrocortisona parenteral.

SEGUNDO CASO: hombre 43 años, con diagnóstico de artritis gotosa, recibe Duo-Decadron cada 2-3 semanas, según su cuadro clínico, desde hace 8 meses.

De los pacientes que estaban inhibidos, en 5 de ellos se pudo descontinuar la terapia corticoesteroidea porque su enfermedad de base estaba en remisión, todos estos pacientes pertenecen al grupo III.

De estos, 2 tenían inhibición de asa corta y 3 inhibición de asa larga, y fueron seguidos en el tiempo para observar la recuperación espontánea.

Características de los pacientes que se le suspendió la terapia corticoesteroidea:

Dos casos, inhibición de asa corta: el eje hipotálamo-hipofisiario, se recuperó entre 5-9 meses.

PRIMER CASO: hombre de 17 años, con diagnóstico de pseudotumor inflamatorio retro-ocular derecho, recibió 100 mg. diario de prednisona por 8 meses, se le suspendieron los corticoesteroides en el mes de febrero del 87, y recuperó la función del eje hipotálamo-hipófisis en agosto, 8 meses.

SEGUNDO CASO: mujer de 46 años, con diagnóstico de Esclerosis múltiple, recibe prednisona de 50 mg. diario por 7 meses, se le suspendió la terapia corticoesteroidea en febrero del 87, y recuperó el eje hipotálamo-hipófisiario en junio, 5 meses.

Los 3 casos restantes corresponden a inhibición del asa larga. Los 3 casos llevan 7 meses suspendida la terapia corticoesteroidea y no se ha observado recuperación hasta el presente.

PRIMER CASO: mujer de 29 años, con diagnóstico de L.E.S., recibía 30 mg. diario de prednisona por 7 años.

SEGUNDO CASO: hombre de 50 años, con diagnóstico de L.E.S., recibía 25 mg. de prednisona diario por 7 años.

TERCER CASO: mujer de 24 años, con diagnóstico de L. E.S., recibía 50 mg. de prednisona diario por 2 años.

Además se evaluaron los efectos colaterales de los corticoesteroides.

1.- Apariencia cushingoide	12 casos= 40%
2.- Acné	10 casos= 33%
3.- Hirtusismo	5 casos= 16%
4.- H.T.A.	3 casos= 10%
5.- Estrías violáceas	2 casos= 6%
6.- Infección repetida	2 casos= 6%
7.- Amenorrea	2 casos= 6%
8.- Trastornos psiquiátricos	1 caso= 3%
9.- Atrofia muscular	1 caso= 3%
10.- Osteoporosis	1 caso= 3%
11.- Fractura patológica	1 caso= 3%
12.- Perforación intestinal	1 caso= 3%
13.- Catarata	1 caso= 3%

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON INHIBICION HIPOTALAMO - HIPOFISIS - SUPRARRENAL

SEXO	EDAD	DOSIS	PRUEBA ESTIMULACION	DURACION Tto.
masc.	79	100mg.	+	3 semanas
masc.	74	24mg.	+	5 semanas
masc.	50	25 mg.	-	8 años
fem.	29	30 mg.	-	7 años.
fem.	21	20 mg.	-	15 meses.
fem.	35	20 mg.	-	15 años
fem.	37	25 mg.	-	3 años
fem.	24	50 mg.	-	2 años
fem.	22	50 mg.	-	6 años
fem.	22	50 mg.	-	2 años
masc.	52	8 mg.	-	2 años
fem.	23	50 mg.	-	3 años
fem.	53	75 mg.	+	
fem.	46	25 mg.	+	4 semanas
fem.	50	24 mg.	+	4 meses
masc.	17	100 mg.	+	2 semanas
fem.	60	50 mg.	-	1 año
masc.	45	50 mg.	-	5 años
Total 18				

DISCUSION

Uno de los temas que se debate con mayor frecuencia en la corticoesterapia, es la duración del tratamiento y su relación con una eventual supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

Existe igualmente controversia acerca del tiempo que pueda durar esta inhibición, antes que ocurra una recuperación espontánea del funcionamiento del eje. En nuestro estudio observamos, que el mayor número de pacientes que presentaron inhibición, correspondían aquellos cuyo tratamiento excedía las 6 semanas de administración de esteroides. (grupo III). (8 y 9)

Dieciocho pacientes resultaron inhibidos, de los cuales 12 (el 40% de los casos estudiados) presentaron supresión total de eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, mientras que 6 casos (20% de los casos estudiados) tenían supresión-hipotalámica-hipofisiaria.

Con el tratamiento a largo plazo, la principal precaución se refiere al posible riesgo de supresión

hipotálamo-hipófiso-suprarrenal prolongada o per smanente. La magnitud de tal riesgo está poco definida, aunque parece claro que sólo una minoría de pacientes sufren de deficiencia de cortisol de por vida; un gran número de sujetos pasan por un intervalo transitorio que va desde semanas, hasta casi un año de función suprarrenal suprimida, cuando la glándula se recupera. De los 18 pacientes inhibidos, solo a 5 de ellos pudo descontinuarse la terapia corticoesteroidea.

Los 2 casos (11,1%) inhibidos de asa corta, la recuperación fue entre 5 a 9 meses; los 3 pacientes inhibidos de asa larga (16,7%) no hubo recuperación durante el transcurso de 9 meses y observamos que reapareció la función hipotálamo-hipófisis antes que la función de la corteza suprarrenal.

La supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal puede ser asintomática, salvo en condiciones de stress grave; ello lo constatamos en 5 de nuestros pacientes inhibidos, a quienes pudimos retirar el tratamiento permaneciendo asintomático.

En los pacientes en quienes sospecha supresión del eje funcional hipotálamo-hipófiso-suprarrenal que van a ser sometidos a una situación de stress fuerte, como por ejemplo, una intervención de cirugía mayor, deberán recibir hidrocortisona parenteral, a la dosis de 100 mg. cada 4 a seis horas, durante el pre y post operatorio inmediato.

La supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal puede presentar variada sistomatología; y puesto que muchas manifestaciones pueden imitar a la patología por la que se administró inicialmente el esteroide, es esencial llevar a cabo pruebas diagnósticas apropiadas a fin de determinar el grado de actividad de la enfermedad, y la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal[10].

En nuestro estudio 13 pacientes (72,2%) inhibidos presentaron síntomas tales como debilidad, mareos, náusea, artralgias, fiebre, etc.; algunos casos se interpretaron como exacerbación de su enfermedad de base y otros como insuficiencia suprarrenal.

Ambos cuadro clínicos mejoraron al administrar esteroides en dosis supresivas o mayores.

— Si el paciente manifiesta supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, está indicada la reiniciación del tratamiento conticoesteroideo con una desminución gradual de la dosis.

— La corticoterapia a corto pazo puede suspenderse bruscamente. Tuvimos cuatro casos: que fueron clasificados en el grupo I (de menos de una semana de duración) a quienes se les retiró los esteroides bruscamente; ellos recibieron dosis de 400 mg. de solucortef diarios y otros 24 mg. de dexametasona diaria y 100 mg. prednisona diario.

— El estudio del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal de estos pacientes fue normal. En el tratamiento crónico se hace imperativa una reducción gradual de la dosis.

Con el tratamiento a largo plazo (mayor de 6 semanas) la primera precaución se refiere al posible riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal; en nuestro estudio el 60% (18 casos) resultaron inhibidos.

El tratamiento en días alternos no sólo reduce al mínimo la exposición global a los esteroides, sino que concede períodos más dilatados de recuperación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal[11].

En 12 casos (40%) el estudio del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal resultó normal; 2 casos recibían tratamiento en días alternos por tiempo prolongado y no resultaron inhibidos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1.- En nuestro grupo de estudio, los pacientes que con más frecuencia recibieron terapia corticoesteroidea, fueron mujeres entre 20 y 39 años.

2.- En pacientes que recibieron terapia corticoesteroidea por menos de una semana, no ocurrió inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal independientemente de la dosis administrada.

3.- En los pacientes que recibieron terapia corticoesteroidea por período de tiempo intermedio (1 - 6 semanas) observamos una relación entre la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y la edad avanzada (mayor de 70 años).

4.- La mayoría de los pacientes (80%) que recibieron terapia corticoesteroidea por tiempo prolongado (mayor de 6 semanas, tenían inhibido el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

5.- El asa corta (eje hipotálamo-hipofiario) está inhibido primero y luego el asa larga (eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal).

6.- Los pacientes que tenían inhibido el asa corta, tuvieron una recuperación espontánea más rápida (5 - 9 meses) que aquellos quienes tenían inhibidos el asa larga (todos permanecieron inhibidos luego de 7 meses de seguimiento).

7.- El uso de corticoesteroides en dosis única interdiaria, tuvo menor tendencia a inhibir el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que la administración en dosis diaria o fraccionada.

8.- El tratamiento a largo plazo obliga a ajustar la dosis de mantenimiento a la cantidad mínima requerida para lograr los objetivos terapéuticos ya que los efectos nocivos de los esteroides, en particular la supresión hipotálamo-hipófisiario-suprarrenal está en relación con la dosis total, así pues una vez lograda la mejoría, la posología se reduce progresivamente, y en cuanto es factible, se instaura un régimen de días alternos a base de esteroides con un tiempo de acción intermedia.

REFERENCIAS

1.- IN HARRISON'S.-Pinciples of Internal Medicine Petersdort et al (Eds) 10th Ed. McGraw-Hill Book Co. New York 1983; pg. 640.

2.- SHELDON C. SIEGEL. Overview of corticoesteroid therapy: J. Allergy Clin-inmunol. 1985; 76:312-320.

3.- FAUCI AS. -Glucocorticosteroid Therapy: Ann. Intern. Med. 1976; 84: 304-315.

4.- DIXON RB.-On the various forms de corticoesteroid withdrawal syndrome: Am. J. Med. 1980; 68:224.

5.- BYYMY, R.L. -Withdrawal forms glucocorticoid therapy: N. Engl. J.. 1976; 295: 30-32.

6.- FAUCI AS. -Alternate-day Corticoesteroid therapy: Am. J. Med. 1978; 64; 729-731.

7.- WYGAADEN AND SMITH. -Cecil Texbook of medicine 17 thEd. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1985; pg: 111.

8.- MARTINEZ I., L. -Esteroides Suprerrenales. Salus Militiae 1972; 5 (2): 8-14.

9.- GRABER, Al. -Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term Supresion with corticoesteroid: J. Clinic Endocrino, metab. 1965; 25: 11-16.

10.- REED, D.T. ET AL. -Adrenocortical and pituitary responsiveness following long-term high dosage corticotropin administracion: Ann. Intern. Med. 1964; 1:61-67.

11.- DANOSKI, T.S.ET AL. -Probabilities of pituitary-adrenal responsiveness after steroid therapy: Ann. Int. Med. 1964; 11:61-68.

EVALUACION CLINICA Y BACTERIOLOGICA DE INFECCIONES EN MIEMBROS INFERIORES DE PACIENTES DIABETICOS

Dr. Juan J. Barreto*

INTRODUCCION:

1.- Generalidades:

Diabetes mellitus es una afección de elevada incidencia, constituyendo una de las principales entidades de consulta de Medicina Interna. Esta patología permanece como un término diagnóstico aplicado a una constelación de anormalidades anatómicas y bioquímicas, las cuales tienen en común, como parte de un síndrome, un disturbio en la homeostasis del metabolismo de la glucosa.

La variedad de manifestaciones clínicas pueden ser incluidas dentro de tres grupos, de acuerdo a la etiopatogénia, que provoca la aparición de los síntomas y signos[1] las cuales son A) FASE METABOLICA, que puede ser revertida en minutos a horas, caracterizada por hiperglicemia, elevación de los ácidos grasos libres, alteración del metabolismo de los aminoácidos, hiperosmolaridad, etc.. B) FASE FISIOLOGICA, Reversible en días. Es provocada por glicosilación proteica, incremento de la permeabilidad capilar, hiperfiltración glomerular, anomalías leucocitarias, eritrocitarias y plaquetarias, alteración de la velocidad de conducción nerviosa, etc. C) FASE ANATOMICA (Irreversible o muy lentamente reversible) Corresponde a las lesiones renales, retinales, neuronales y capilares. El manejo de estas últimas constituyen, claramente, el problema de mayor frecuencia en la práctica clínica.

* Residente del Tercer Año del Postgrado de Medicina Interna, Hospital Vargas, Escuela de Medicina J. M. Vargas, Facultad de Medicina U.C.V.

TUTOR: Dr. Manuel Guzmán Blanco

Trabajo presentado para optar al título de Especialista en Medicina Interna.

2.- Diabetes e Infección:

La diabetes y la infección se ha asociado de tal manera que se ha tratado de relacionar la patogénesis de la Diabetes Insulino-Dependiente (DID) a una acción directa por un agente viral, a través de destrucción tisular de los islotes pancreáticos[8,12]. Esto ha sido reproducido en animales de experimentación[11]. Algunas veces se ha podido aislar particulas virales de material biópsico de páncreas[9,10].

Previo al advenimiento de la terapia antimicrobiana, las infecciones estaban presentes o constituían la causa mayor de mortalidad en el diabético. En la era pre-insulina (1914-1924) el 26% de los diabéticos morían por infección; entre 1940 y 1960 la relación cayó a 12, 6%. En base a hallazgos de autopsias realizadas entre 1964 y 1980, el 11,8% de las muertes en este grupo de pacientes fueron adscritas a un proceso infeccioso[7].

Por tal motivo, es de aceptación general el considerar al paciente diabético como un huésped susceptible a un número de infecciones inusuales[2,3]. Así, el estado diabético es conocido como un fenómeno de disminución de la resistencia inmunológica del huésped[4]. Sin embargo, han sido publicadas algunas controversias sobre este aspecto, originando dudas sobre si este tipo de pacientes es más susceptible a infecciones que controles apareados por edad y sexo[6].

2. a) Regulación metabólica e Infección:

En el diabético, las infecciones agudas provocan un difícil control en los niveles de glicemia y es la causa más frecuentemente documentada de cetoacidosis[4,5]. La inestabilidad metabólica se establece como el final

de una respuesta endocrinológica, al elevarse los niveles plasmáticos de glucagon, hormona del crecimiento, cortisol y ACTH. La consecuencia de estos procesos es la aparición de la denominada Resistencia Insulínica Inducida por la Infección. Rayfield[13], en 1977 publicó los efectos de endotoxemia aguda sobre la glucorregulación en sujetos normales y diabéticos, demostrando que estos últimos ameritaron una elevación promedio de 31% de la dosis habitual de insulina.

2. b.- **Defecto Inmunológico:**

Un gran número de estudios han sido desarrollados con el objeto de determinar los defectos de los mecanismos de defensa en los diabéticos. La anormalidad primaria aparenta estar en los polimorfonucleares (PMN). Perillie y Col.[14] estudiaron la respuesta celular exudativa local en la inflamación en diabético, relacionando sus resultados con controles.

Se demostró un fallo importante en los granulocitos de pacientes con diabetes pobremente controlada al compararlos con los diabéticos bien controlados y los no diabéticos. Posteriormente, se intentó determinar si los mecanismos quimiotácticos intrínsecos de los PMN de estos enfermos están alterados. Brayton y Col.[15] confirmaron qure los PMN mostraban marcada desminución en la movilización en pacientes pobremente controlados, no encontrando este fenómeno en cirróticos, urémicos, comatosos o durante la anestesia general prolongada. Esto fue corroborado por Mowat y Col.[16], quienes encontraron que la quimiotaxis mejoraba después de la incubación de PMN con insulina a una concentración de 100 fUds/ml.

En 1974, Bagdade y Col.[17] nuevamente corroboran los hallazgos descritos y demuestran no solo referente a la quimiotaxis, sino que también existe un fallo en la fagocitosis de PMN de diabéticos no tratados, que mejora luego del tratamiento hormonal. Más recientemente se han publicado estudios sobre la capacidad de adherencia de los granulocitos[18] y la función de lisis bacteriana intracelular[19], comprobándose lesión importante de estas funciones, muy relacionado al nivel de control metabólico, con mejoría luego del tratamiento anti-diabético.

La causa directa que provoca este desorden funcional en los PMN, aun no está correctamente aclarada. No obstante, al revisar los aspectos metabólicos de los leucocitos de los diabéticos, se demuestra que aunque la glucosa atraviesa libremente la membrana celular granulocítica, es la glicolisis la manera de suministrar energía para la internalización y destrucción de partículas. En los diabéticos existe una acumulación de glucosa 6-fosfato y fructosa 6-fosfato, la cual sugiere una disminución de la actividad de la fosfofructo-quinasa, enzima activada por la insulina[20]. Se demostró que concentraciones de insulina tan pequeñas como 0,36 nM incrementaba el consumo de glucosa por leucocitos PMN de diabéticos en un 40%, sin influenciar la permeabilidad de la membrana por la glucosa[4].

En relación a la producción de anticuerpos, los pacientes diabéticos tienen niveles de inmunoglobulinas normales o incremetados, lo cual puede ser simplemente indicación de la alta frecuencia de infecciones en estos pacientes. Asimismo, en el sistema de complemento no ha podido ser demostrada alguna alteración. Esto confirma que la inmunidad humoral no presenta fallos significativos en el diabético y de ser encontrados debe investigarse la existencia de otros factores como, por ejemplo, el mal estado nutricional.

La función inmune mediada por células de estos pacientes han sido reportada como anormales. MacCuish y Col.[22] encontraron un fallo en la transformación linfocítica en respuesta a la fitohemaglutinina en 40 pacientes con diabetes insulino-dependientes pobremente controlados, comparándolos con pacientes con buen control metabólico y un grupo de personas no diabéticas. Más recientemente, Plouffe[21] demostró estos hallazgos y describió una reactividad disminuida a pruebas intradérmicas para candidina en el 56% de los diabéticos comparado con solo 12% del grupo control, presentando alta significancia estadística ($p < 0,001$).

Otros factores que secundariamente provocan aumento de la prevalencia en las infecciones y algún grado de alteración de la función inmune son: desnutrición, deshidratación, e insuficiencia arterial. Esta última provoca: disminución del flujo sanguíneo a tejidos periféricos, con caída subsecuente del oxígeno tisular que determina un terreno fértil para organismos micro aeróbicos y anaeróbicos. Asimismo el engrosamiento de la membrana basal capilar deprime la posibilidad de llegada del PMN al tejido lesionado. La neuropatía autonómica y periférica contribuye al desarrollo de vejigas y úlceras neuropáticas que sirven se asiento de procesos infecciosos.

Todos estos datos, incluyendo los estudios prospectivos in vitro de la actividad bactericida leucocitaria, demuestran un incremento en la morbilidad infecciosa y una disminución en la capacidad de defensa del huésped con niveles de glicemia pobremente controlados. Por tal motivo es razonable el sugerir el estricto control metabólico de estos sujetos con la finalidad de poder reducir la frecuencia de infecciones[23], ya que

parece claro que en los pacientes con buen control el riesgo de infección es similar al de los individuos no diabéticos.

3.- **Pie diabético.**

Se estima que el 25% de los pacientes diabéticos desarrollarán algún tipo de problema clínico en los miembros inferiores, como resultado de lesión tisular. En experiencias previas venezolanas se comprobó este tipo de problemas en el 16,9% de las complicaciones crónicas diabéticas[24]. Para estadísticas extranjeras esta afección constituye la causa del 50% de las hospitalizaciones en diabéticos[7]. En EEUU se estima que entre el 50 al 70% del total de las amputaciones no traumáticas corresponden a las lesiones de pie diabético que han progresado a gangrena o procesos infecciosos no controlados[2,25]. En la citada estadística venezolana[24] cercanamente al 30% de los pacientes con este problema necesitaron algún tipo de amputación. Por estar comprobada la importancia epidemiológicas del pie diabético, se establece la necesidad de educación al paciente para el diario examen y cuidado de sus pies y la exhaustiva revisión de éstos durante cada visita médica. Así, se obtendrá una disminución muy considerable de la frecuencia de amputaciones[25].

3. a- **Factores etiológicos**

Existen tres entidades patológicas mayores las cuales individualmente o en combinación, causan directamente el problema del pie diabético: 1.- Neuropatía motora, sensitiva o autonómica. 2.- Insuficiencia arterial tanto por lesiones obstructivas de grandes vasos como microangiopatía. 3.-Procesos puramente infecciosos. Estos factores tienden a producir un pie inestable y susceptible a grados variables de trauma menor y a cicatrización lenta e incompleta. Otros procesos asociados a la fisiopatología de estas lesiones están dados por el estado de hipercoagulabilidad sanguínea debido a cambios en las plaquetas y glóbulos rojos y anormalidad del tejido conectivo relacionado a la glicosilación del colágeno[26,27,28].

Los pacientes con diabetes de larga data, particularmente si el control de la enfermedad ha sido pobre son propensos a desarrollar neuropatía periférica, usualmente comprometiendo a los miembros inferiores[44]. El estado fisiopatológico subyacente es pobremente entendido. Las controversias de la etiopatogenia de la neuropatía diabética se basan en dos factores que pueden afectar juntos o individualmente al tejido neural: 1.- Alteración hemodinámica de la microvasculatura endoneural[29,30] y 2.- Metabolismo anormal de la cadena poliol -inositol y Sorbitol, con subsecuente alteraciones en los mecanismos que regulan la actividad de la ATPasa Na^+ —K^+ de la membrana[31]. Asimismo se especula sobre la glicosilación no enzimática de las proteínas.

Aunque es indiscutible que los síndromes isquémicos ocurren comúnmente en los miembros inferiores de diabéticos, no parecen ser el factor predominante en la aparición de lesiones ulcerativas en los pies, cuando clínicamente se evidencia pulso arterial. Mediante Ultrasonido-Doppler se ha demostrado anormalidad del flujo sanguíneo aún en ausencia de signos de isquemia[29]. Scarpello[34] utilizando dicho sistema encontró en diabéticos una elevada velocidad de la onda de pulso arterial en los miembros inferiores, la cual es determinada primordialmente por elasticidad disminuida de la pared vascular. Posiblemente este hecho corresponda a incipiente ateroesclerosis, clínicamente no obstructiva. Estos datos hacen pensar en la presencia de enfermedad microvascular. Sin embargo, para muchos esto es considerado una creencia errónea, ya que no ha podido ser confirmada la enfermedad oclusiva microvascular por microscopia de luz y electrónica[32]. Así, aparenta ser la neuropatía diabética, mas que la enfermedad microvascular, la causa primaria de lesiones en pie diabético en presencia de un sistema arterial clínicamente normal.

Al instalarse la neuropatía periférica, en algunos pacientes aparecen lesiones provocadas por microtraumas o por acción de fuerzas mecánicas verticales sobre un pie con fallo sensorial, hasta el desarrollo de la característica úlcera neuropática diabética. Las alteraciones por paresia o hipotrofia de músculos flexores cortos e intrínsecos del pie, conlleva a que el sitio de máxima presión sea la región epifisiaria metatarsiana, sitio de localización predominante del Mal perforante Plantar[33].

3. b.- **Medios Diagnósticos:**

Los hallazgos clínicos se expresan por síntomas típicos de dolor y parestesias con exacerbaciones nocturnas, acompañados de fatiga y debilidad, fisuras y necrosis de la piel de los miembros inferiores. Dentro de los signos al examen físico debemos resaltar: pulsos arteriales, temperatura, condición nutricional de tejidos blandos, ausencia del vello en el dorso del pie, estado trófico de las uñas, color de la piel, llenado capilar, fuerza muscular, sensibilidad superficial y profunda, reflejo osteotendinoso, etc.

Los exámenes complementarios más utilizados son la Electromiografía, velocidad de conducción,

Umbral a la percepción de vibración, flujo vascular por Doppler y angiografía[29]. Aunque no hay duda que el laboratorio vascular no invasivo por Doppler ha agregado una nueva dimensión en la evaluación y tratamiento de la insuficiencia vascular, para muchos, en el paciente diabético, el juicio clínico continúa siendo la fuente más confiable de información para el tipo de amputación, en vista de algunos errores de interpretación de los hallazgos obtenidos por Ultrasonido[35].

3. c.- **Infecciones en pie diabético:**

Una vez entendida la elevada asociación de diabetes e infección, la conocida alteración funcional granulocítica, sobre todos en pacientes mal controlados y las neuro y angiopatías de los miembros inferiores del diabético, es fácil entender el por qué las infecciones en el pie constituyen el problema séptico más común que provoca hospitalización en este grupo de pacientes[36]. El manejo adecuado de estas infecciones requiere selección apropiada de antibióticos e identificación de las lesiones que ameriten intervención quirúrgica. Desafortunadamente, la mitad de estos pacientes necesitan amputación[39], explicado posiblemente, por procesos multifactoriales, entre los cuales se suele citar el hecho de que, los niveles de antibióticos alcanzados en los tejidos lesionados pueden no ser efectivos en pacientes con enfermedad arterial periférica[40,43].

En experiencias previas[41], en el análisis bacteriológico de las infecciones del pie diabético, se insistía en la importancia de estafilococos, estreptococos y enterobacterias. Sin embargo, ciertas observaciones sugieren que las bacterias anaeróbicas juegan un papel etiológico importante: exudados de lesiones de piel pueden ser pútridos, la presencia de gas en tejidos blandos, varios tipos bacterianos en la coloración del gram y los cultivos aeróbicos algunas veces fallan en demostrar algún patógeno conocido. Lovie y Col.[36], haciendo similares consideraciones demostraron cultivos de gérmenes aeróbicos en la totalidad de los casos con alta frecuencia de bacilos gram negativos entéricos en las lesiones ulcerativas del pie diabético, al igual que la existencia de microorganismos anaeróbicos en una alta proporción de éstas. Sharp y Col.[37] reportaron hallazgos similares en la microbiología de la gangrena diabética infectada, encontrando resultados de cultivo polimicrobianos que incluían anaerobios, aún cuando estos no fueron aislados como especie única. Sepico et al[38] trataron de cuantificar la bacteriología en cultivos de tejidos profundos de extremidades inferiores amputadas inmediatamente luego de la cirugía y correlacionaron estos hallazgos con los obtenidos de cultivo de secreción superficial. Se observó un crecimiento de una media de 4,7 especies bacteriana por muestra procesada; hubo buena concordancia al comparar los resultados de cultivos de tejidos profundos con otras modalidades de recolección de muestra. Recientemente, Wheat y Col.[39] demostraron la presencia de cultivos polimicrobianos en un 75 % de los casos y utilizando técnicas sofisticadas para siembras microbiológicas anaeróbicas determinaron estas en el 50% de los casos. Por lo ante expuesto, los diferentes investigadores sugieren terapéutica poliantimicrobiana con la inclusión de un antibiótico antianaeróbico.

INFORMACION SOBRE LA INVESTIGACION Y OBJETIVOS

Basados en los hechos señalados anteriormente nos propusimos diseñar un modelo de estudio de carácter preliminar para analizar los diferentes procesos sépticos en miembros inferiores de los pacientes diabéticos tratando de correlacionar los datos clínicos y parámetros bioquímicos que se presenten, como fenómenos asociados al problema central en estudio.

Se practicaron métodos bacteriológicos para el reconocimiento de la microbiología aeróbica, usando dos técnicas de correlación de muestras: hisopado de la base de lesiones expuestas (úlcera) y aspirado de tejidos profundos. Trataremos de definir el grado de diferencia de los resultados obtenidos bajo estas modalidades de toma de muestra.

El objetivo del presente trabajo de investigación es el de servir como modelo inicial para el desarrollo de futuras observaciones donde se utilicen técnicas e instrumentos que registren la funcionabilidad de los diferentes tejidos (neural, vascular, inmunológico, etc.), y en donde se procesen en forma cuantitativa las determinaciones microbiológicas.

PACIENTES Y METODOS

1.- Selección de los pacientes:

Los pacientes estudiados fueron veintidós (n=22) diabéticos admitidos a la Unidad de Emergencia del Hospital Vargas de Caracas con infecciones de los miembros inferiores los cuales no habían recibido antibióticos de administración parenteral, oral o local por lo menos durante 15 días previos a la toma de muestras. Estos pacientes fueron evaluados entre Enero 1987 y Agosto 1987.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica haciendo hincapié en el examen neurológico y vascular local. El tipo de comportamiento clínico de la diabetes no se utilizó como parámetro de exclusión. Así se estudiaron diabéticos de cualquier tipo que presentaron signos clínicos de celulitis, abscesos, osteomielitis o úlceras infectadas.

Al momento del ingreso se determinaron niveles de glicemia y cetonemia, con el objetivo de evaluar el estado de control metabólico. Se practicó estudio radiológico simple, con técnica para visualizar compromiso de partes blandas y elementos óseos. Durante la evolución intrahospitalaria los pacientes fueron sometidos a evaluación clínica vascular, a catorce de ellos se les practicó ultrasonido-doppler; instrumento marca SONICAID/BLOODVELOCIMETER modelo BV 381, en el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Vargas de Caracas.

2.- **Características clínicas:**

Las características clínicas usadas para definir las diferentes lesiones fueron:

— Celulitis: presencia de edema de tejidos blandos, eritema y calor, con o sin hiperestesia.

— Osteomielitis: infección de tejidos blandos acompañada de erosión ósea localizada o solución de continuidad perióstica en el estudio radiológico. Fue Necesario la existencia del proceso inflamatorio regional extra esquelético para diferenciarlo de la denominada Osteopatía Diabética[42].

— Abscesos: estos fueron identificados por fluctuación de tejidos blandos, sin comunicación directa con la piel, verificados por aspiración o incisión y drenaje.

— Ulcera: toda solución de continuidad en la piel con exposición de tejidos profundos, acompañado de signos de infección de tejidos adyacentes, ocasionalmente con necrosis.

— Neuropatía: los criterios empleados para determinar la presencia de neuropatía periférica incluían dos o más de los siguientes factores: pérdida sensorial en parche, ausencia de sensación de posición articular, hipo o arreflexia y alteración trófica muscular.

— Insuficiencia vascular arterial: Se determinaron las características palpatorias de pulsos en sitios habituales (femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio) y determinación de flujo sanguíneo por ultrasonido-doppler.

Se investigó en todas estas lesiones la presencia clínica de gas por crepitación o radiología.

Algunas de estas lesiones estaban presentes al mismo tiempo en varios pacientes.

3.- **Toma de muestra para cultivos:**

Las muestras fueron obtenidas usando los métodos siguientes:

PASO 1: La superficie de la úlcera fue vigorosamente desprovista de detritus suprayacente con solución fisiológica estéril. La base de la úlcera fue sometida a frotis con hisopo estéril (Culturette).

PASO 2: El área adyacente a la úlcera fue desinfectada con solución alcohol-iodo. El tejido profundo fue sometido a aspiración con aguja y jeringa descartable estéril. Si no se aspiraba pus, se inyectaba de 4-6 mls. de solución fisiológica estéril y se aspiraba para cultivo, utilizándose como medio de transporte al vacío el medio procesado por Laboratorios DIFCO, Detroit. Michigan, USA., cuya composición era: Thiol en agua destilada más poliatanetosulfonato sódico como anticoagulante, en vacío parcial con CO_2.

Este último procedimiento se utilizó en los casos de celulitis, abscesos y osteomielitis.

A todos los pacientes se tomaron muestras de sangre venosa para hemocultivos. Toda muestra fue enviada al laboratorio inmediatamente luego de la recolección.

4.- **Procesamiento de las muestras y métodos de cultivos.**

Los niveles de glicemia fueron obtenidos utilizando métodos enzimático Glucosa Oxidasa/Peroxidasa, empleando para la lectura un fotocolorímetro con filtro verde. Los valores normales para esta prueba comprendían entre 70 a 100mg%. En relación a la cetonemia se usó el método de lectura cualitativo luego de añadir Reactivo de Sharpley-Dump a una muestra de suero. Los resultados fueron señalados como Negativo, Trazas, +, ++, +++ y ++++.

Los métodos de cultivos utilizados cuando la muestra era enviada en Culturette seguían los pasos siguientes:

1.- Tinción de gram
2.- Siembra en placa con agar sangre y agar Levine para cultivos de gérmenes Gram + Gram -.

3.- Siembra de Thioglicolato con el objeto de repicar.
4.- Estufa a 37º C.
5.- Identificación del germen por propiedades bioquímicas.

Las muestras transportadas en frascos al vacío se procesaban con las mismas especificaciones, haciendo la salvedad que antes de la tinción de Gram la muestra se fijaba en alcohol. Igual consideración metodológica para los hemocultivos.

Los antibiogramas se realizaron mediante el método de Kirby-Bauer, el cual determina la susceptibilidad del germen a los antibióticos basándose en la difusión centrífuga del fármaco. La técnica empleada siguió estos pasos:

1. Repicar el cultivo en Soya Tripticasa. 2. Desarrollar una concentración de 10^8 microorganismos. 3. Siembra de inóculo en medio de Muller-Hinton. 4. Colocar los discos de antibióticos sobre la placa, separados suficientemente para no superponer zonas de inhibición. 5. Incubación por 12 horas. 6. Lectura de la zona de inhibición bajo medidas específicas. Los resultados se informaron como: sensible, Sensibilidad intermedia y resistente.

5.- **Análisis estadístico**:

Los resultados obtenidos fueron sometidos a pruebas estadísticas, calculándose la media aritmética y la prueba de Chi-cuadrado (X^2) cuyo resultado se utilizó para cuantificar las probalidades de influencia del azar en la producción de resultados al estudiar las muestras. Existía significancia estadística cuando $p <$ 5. Asimismo se representaron algunos datos por cifras relativas porcentuales.

RESULTADOS

Se evaluaron 22 pacientes diabéticos, 19 no Insulino dependientes y 3 Insulino-dependientes; con edad media de 56,8 años dentro de un rango de 30 a 71 años de edad. El rango de duración de la diabetes fue de 8 a 16 años (X = 13,6 años). 15 casos (68,18%) correspondieron al sexo masculino y 7 casos (31,81%) al femenino. (Tabla Nº 1).

Hallazgos clínicos: se demostraron 16 casos de úlceras infectadas (66,66%); 4 celulitis (16,66%); 2 abscesos (8,33%) y 2 ostemielitis (8,33%), para un total de 24 lesiones, ya que la osteomielitis se presentaron asociadas a úlceras infectadas (Tabla No 2).

En relación al estado metabólico al ingreso, los valores de glicemia variaron entre 70 a 488 mg%; se observó que el 90% de los pacientes presentaron hiperglicemia, con el mayor grupo (68,17%) en el rango de 100-299 mg%. 5 pacientes (22,72%) presentaban niveles por encima de 300 mg% (Tabla No 3). En el 54,55% se demostró algún grado cualitativo de cetosis, estando el 18,18% de la muestra estudiada con valores de cetonemia iguales o mayores a +++ (Tabla No 4).

TABLA II
PACIENTES CON PIE DIABETICO SEGUN EL TIPO DE LESION
Hospital Vargas 1987

NUMERO TOTAL DE PACIENTES	22
NUMERO TOTAL DE LESIONES	24 (100%)
NUMERO DE EPISODIOS CON:	
ULCERAS INFECTADAS	16 (66,66%)
CELULITIS	4 (16,66%)
ABCESOS	2 (8,33%)
OSTEOMIELITIS	2 (8,33%)

* Dos pacientes presentaron dos tipos de lesiones diferentes.

TABLA I
PACIENTES CON PIE DIABETICO SEGUN SEXO Y TIPO DE DIABETES
Hospital Vargas 1987

TIPO DE DIABETES	SEXO M #	SEXO M %	SEXO F #	SEXO F %	TOTAL #	TOTAL %
N.I.D	13	59,09	6	27,27	19	86,36
I.D.	2	9,09	1	4,54	3	13,64
TOTAL	15	68,18	7	31,81	22	100,0

TABLA III
PACIENTES CON PIE DIABETICOS SEGUN EL TIPO DE LESION Y NIVELES DE GLICEMIA
Hospital Vargas 1987

GLICEMIA mg%	ULCERA n = 14	CELULITIS n = 4	ULCERA + OSTEOMILITIS n = 2	ABSCESO n = 2	TOTAL
≤ 99	2	—	—	—	2 (9,09%)
100-199	4	2	1	1	8 (36,36%)
200-299	4	2	1	—	7 (31,81%)
≥ 300	4	—	—	1	5 (22,72%)
TOTAL	14	4	2	2	22 (100%)

TABLA IV
PACIENTES CON PIE DIABETICO SEGUN EL TIPO DE LESION Y NIVELES DE CETONEMIA
Hospital Vargas

CETONEMIA	ULCERA	CELULITIS	ULCERA + OSTEOMILITIS	ABSCESO	TOTAL
NEG-TRAZAS	5	3	1	1	10 (45,45)
+ — ++	5	1	1	1	8 (36,36%
++++ — ++++	4	—	—	—	4 (18,18%)
TOTAL	14	4	2	2	32 (100%)

TABLA V
PACIENTES CON PIE DIABETICO SEGUN TIPO DE LESION PATOLOGIA ASOCIADA
Hospital Vargas 1987

	TIPO DE LESION				
	ULCERA n = 14	CELUL. n = 4	ULC. + OSTEOM. n = 2	ABSCESO n = 2	TOTAL* n = 22
PATOLOGIA ASOCIADA					# %
ALTERACION VASCULAR	1**	—	—	—	1 (4,54%)
NEUROPATIA PERIFERICA	10**	1	1	—	12 (54,54%)
LESIONES MIXTAS	3	—	—	—	3 (13,63)

* A pacientes se les practicó ultrasonido doppler
** Chi cuadrado: 10,5%. P < 5.

TABLA VI

DISTRIBUCION DE ACUERDO AL TIPO DE LESION Y RESULTADO DE LOS CULTIVOS CON LAS DIFERENTES TOMAS DE MUESTRAS
Hospital Vargas 1987

PACIENTE	TIPO DE LESION	RESULTADOS DE CULTIVO	
		HISOPADO DE ULCERA	ASPIRACION DE TEJIDOS PROFUNDOS
1	Ulcera (Mal perforante plantar)	Estrep. grupo O. K. Pneumoniae. Estrep. B–hem. P. Aeruginosa.	K. Pheumoniae. Staph. Aureus.
2	Ulcera (Mal perforante plantar)	K. Pneumoniae Staph. Aureus. P. Aeuruginosa.	Staph. Aureus. E. Coli.
3	Ulcera	Proteus Sp. E. Coli. Corynebacterium Sp.	Proteus Vulgaris.
4	Celulitis	N.R.	Staph. Aureus. Proteus Sp.
5	Ulcera	Enterobacter Sp. Proteus Mirabilis Enterobacter Agglomerans.	Enterobacter Sp. P. Aeuruginosa.
6	Ulcera	Enterobacter Agglomerans. Proteus Sp. Providencia Retggeri.	S.C.
7	Ulcera + Osteomielitis	Staph. Aureus Estrep. Grupo B. P. Aeuruginosa. K. Oxytoca.	Staph. Aureus. P. Aueruginosa.
8	Absceso muslo derecho	N.R.	Staph. Aureus.
9	Celulitis	N.R.	Staph. Aureus.
10	Ulcera	Klebsiella Sp. E. Coli. P. Aueruginosa	S.C.
11	Celulitis	N.R.	Staph. Aureus.
12	Celulitis	N.R.	Staph. Coag. Neg.
13	Absceso pierna izquierda	N.R.	Staph. Aureus. E. Coli.
14	Ulcera	Staph. Aureus Candida Sp.	S.C.
15	Ulcera (Mal perforante plantar)	Enterobacter Agglomerans. Proteus Mirabilis Staph. Coag. Neg.	Staph. Coag. Neg. Klebsiella Sp.

TABLA VI

DISTRIBUCION DE ACUERDO AL TIPO DE LESION Y RESULTADO DE LOS CULTIVOS CON LAS DIFERENTES TOMAS DE MUESTRAS
Hospital Vargas 1987

PACIENTE	TIPO DE LESION	RESULTADOS DE CULTIVO	
		HISOPADO DE ULCERA	ASPIRACION DE TEJIDOS PROFUNDOS
16	Ulcera	Strept. Viridans. Staph. Aureus. Proteus Vulgaris.	Staph. Aureus. Proteus Vulgaris.
17	Ulcera (Mal perforante plantar)	E. Coli. K. Pneumoniae Proteus Mirabilis.	Staph. Coag. Neg. E. Coli.
18	Ulcera	Candida Albicans	S.C.
19	Ulcera	E. Coli. Proteus Vulgaris. Staph. Aureus	Staph. Aureus
20	Ulcera	Proteus Mirabilis. Staph. Aureus.	S.C.
21	Ulcera	Staph. Coag. Neg. K. Pneumoniae.	Staph. Coag. Neg.
22	Ulcera	K. Oxytoca. P. Aeruginosa. Enterobacter Aerogenes. Staph. Aureus.	Staph. Coag. Neg. Enterobacter Aerogenes.

N.R. = No Realizado
S.C. – Sin Crecimiento

Todos los pacientes presentaron alteración radiológica que variaba desde pérdida de tejidos blandos, edema, lesión ósea localizada o generalizada y calcificación de trayectos vasculares. Ninguna de las lesiones presentaron clínicamente crepitación o gas en el estudio radiológico.

Al considerar al grupo de pacientes con lesiones ulcerativas como un todo, observamos una mayor incidencia de neuropatía periférica sobre la encontrada en insuficiencia vascular. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 5$).

Hallazgos bacteriológicos: El crecimiento microbiano en la totalidad de los cultivos fue a expensas de bacterias aeróbicas, a excepción de Candida albicans aislada en dos ocasiones. El estudio de la población microbiana de la superficie de la úlcera por hisopado mostró el crecimiento de 17 especies bacterianas diferentes y 1 hongo, mientras que luego de la aspiración de tejidos profundos, se cultivaron 8 especies bacterianas diferentes. (Tabla Nº 7).

De los hisopados practicados a la úlcera en 11 oportunidades se obtuvieron gérmenes gram + y Gram — en 23. Las bacterias más encontradas por esta técnica fueron: Staphylococcus aureus (43,75%), Klebsiella pneumoniae (25%), Pseudomona aeruginosa (25%) Y Proteus mirabilis (18,75).

En los aspirados, los cultivos evidenciaron en 7 ocasiones gérmenes Gram + y Gram — en 8. Los

TABLA VII

GERMEN AISLADO EN CADA TIPO DE LESION DE ACUERDO AL TIPO DE MUESTRAS
Hospital Vargas 1987

GERMEN	ULCERA		ULCERA + OSTEOMIELITIS		CELULITIS*	ABSCESOS*
	HIS.	ASP.	HIS.	ASP.		
Cocos gram +						
St. aureus	5	3	2	2	3	2
St. coag. neg.	2	4			1	
Strep. B–hem.	1		1			
Strep. grupo D	1		1			
Strep. viridans	1					
Cocobacilo gram +						
Corynebacterium Sp	1					
Bacilos gram –						
Klebsiella Sp	1	1				
K. Pneumoniae	4	1				
K. Oxytoca	1		1			
E. Agglomerans	2					
Proteus Sp.	2				1	
Prot. Vulgaris	1	1	1			
Prot. Mirabilis	3					
Prov. Rettgeri	1					
E. Coli	3	2	1			1
Hongos						
Candida Albicans	2					

* TODAS LAS MUESTRAS FUERON TOMADAS POR ASPIRACION.

TABLA VIII

GERMEN AISLADO EN CADA TIPO DE LESION DE ACUERDO A TOMA DE MUESTRA
Hospital Vargas 1987

GERMEN	ULCERA		ULCERA + OSTEOMIELITIS		CELULITIS*	ABSCESOS*
	HIS.	ASP.	HIS.	ASP.		
GERMEN GRAM +	11***	7**	4	2	4	2
GERMEN GRAM –	23***	8***	4	–	1	1

* TODAS LAS MUESTRAS FUERON TOMADAS POR ASPIRACION.

** Chi cuadrado = 0,89. p > 5

*** Chi cuadrado = 19,64.:°/o . p < 5

microorganismos encontrados fueron: Staphylococcus aureus (31,25%), Staphylococcus coagulasa negativo (25%), Escherichia coli (12,5%) Pseudomona aeruginosa (12,5%), Klebssiella sp., Klebsiella pseumoniae, Enterobacter aerogenes y Proteus vulgaris en el 6,25% de los casos cada uno.

No hubo crecimiento bacteriano en 6 muestras de aspirado de tejidos profundos de las úlceras. Cuando obtuvimos positividad simultánea en ambas modalidades toma de muestras, observamos que los microorganismos de los cultivos de aspirado también estaban presentes en los cultivos de hisopado (Tabla Nº 6). Una alta proporción de los cultivos positivos resultaron polimicrobianos (Hisopado: 93,75%; Aspirado 80%) Tabla Nº 9).

TABLA IX

NUMERO DE ESPECIES AISLADAS POR CULTIVO SEGUN METODO DE RECOLECCION DE MUESTRAS DE LESIONES ULCERATIVAS (n = 16)
Hospital Vargas 1987

CULTIVO	METODO DE RECOLECCION DE MUESTRA	
	HISOPADO	ASPIRADO
ESPECIE UNICA	1	2
2 – 3 ESPECIES	12	8
4 ESPECIES	3	–
SIN CRECIMIENTO	–	6

TABLA X

SENSIBILIDAD A ANTIBIOTICOS MAS USADOS SEGUN TECNICA DE RECOLECCION DE MUESTRA
Hospital Vargas 1987

ANTIBIOTICO	TECNICA DE RECOLECCION		Chi C.	P
	HISOPADO n–16	ASPIRADO n = 16		
Ampicilina	5 (31,25°/o)	1 (6,25°/o)	3,28°/o	>5
Penicilina anti Pseudomona	10 (62,5°/o)	8 (50°/o)	8,53°/o	<5
Cefalosporinas				
1ra generación	16 (100°/o)	11 (68,75°/o)	5,93°/o	<5
2da generación	16 (100°/o)	11 (68,75°/o)	5,93°/o	<5
3ra generación	12 (75°/o)	10 (62,5°/o)	10,16°/o	<5
Aminoglucosidos				
Gentamicina	15 (93,75°/o)	11 (68,75°/o)	5,28°/o	< 5
Tobramicina	15 (93,75°/o)	11 (68,75°/o)	5,28°/o	<5
Amikacina	16 (100°/o)	11 (68,75°/o)	5,93°/o	<5

Al considerar los patrones de sensiblidad de los cultivos a los antibióticos de mayor uso en nuestros centros hospitalarios, en la presente investigación observamos que no existe diferencia estadística significativa para las penicilinas anti-pseudomonas, cefalosporinas y aminoglicósidos cuando comparamos los resultados de cultivos según la técnica de recolección de muestra. Al mismo tiempo, la ampicilina demostró ser útil en muy pocas oportunidades (Tabla Nº 10).

El 75% de los cultivos por aspiración en los casos de celulitis corresponden a Staphylococcus aureus y en una oportunidad Proteus Sp. (25%). En los dos pacientes con abscesos se cultivó staphylococcus aureus y en una oportunidad Escherichia coli.

Todos los resultados de Hemocultivos fueron informados sin crecimiento bacteriano, tanto para aerobios como para anaerobios.

ANALISIS DE DATOS Y DISCUSION

En nuestro estudio, los pacientes eran diabéticos de larga data coincidiendo con resultados de estudios previos[23,24,26]. La explicación pudiera estar en el hecho de que los pacientes con muchos años de evolución de la diabetes desarrollan alteraciones funcionales y anatómicas que al final generan lesiones de susceptibilidad relativamente elevada para adquirir procesos infecciosos.

El 66% de los pacientes presentaron patología ulcerativa, la cual sirvió como puerta de entrada a los dos casos de osteomielitis (Tabla Nº 2). Aún en las grandes series la úlcera neuropática o vascular es el inicio fundamental de los procesos infecciosos de los miembros inferiores y puerta de entrada de infecciones sistémicas, sobre todo en pacientes diabéticos mal controlados[26,31,32].

Es considerada la infección como la causa más consistemente reportada de descompensación metabólica[4,5]. En nuestra serie estudiada solo dos sujetos ingresaron con valores de glicemia dentro del rango normal. Al considerar niveles por enzima de 300 mg% como valores de franca descompensación observamos que lo presentaron el 22,7% mientras que la mitad presentaron algun grado de cetosis (Tablas Nº 3 y 4). Cuando ocurre un proceso infeccioso en el diabético se produce una cadena de fenómenos endocrinos que culminan en hiperglicemia[23]. Por lo tanto, aun cuando las lesiones en nuestros pacientes estaban clínicamente localizadas, eran suficientemente importantes para ameritar hospitalización y fueron capaces de desencadenar esos procesos sistémicos que alteraron los mecanismos de glucorregulación. Esto demuestra la inestabilidad metabólica de los diabéticos ante la infección. Nuestros resultados coinciden con publicaciones previas[4,5].

Muchos son los errores de interpretación de los hallazgos de estudios radiológicos en relación a osteomielitis en el pie diabético, ya que cambios similares pueden ocurrir por la presencia de una complicación neuropática conocida como "Osteopatía Diabética"[42,46,47]. Desafortunadamente, los estudios isotópicos óseos no son de ayuda para identificar osteomielitis en esta situación, en vista de que la captación del pirofosfato de Tecnecio[99] por el hueso ocurre en forma similar en la osteopatía a como en la osteomielitis. En nuestro grupo de pacientes, aun cuando pequeño, se demostró que el 12,5% de las úlceras presentaron signos radiológicos de osteomielitis, lo cual resulta similar a hallazgos previos de estudios realizados en la Universidad de Indiana, donde la osteomielitis ocurrió en cerca del 15% de los pacientes con úlcera crónica en los pies[42]. Esta investigación destaca la importancia del estudio radiológico en situaciones infecciosas de los miembros inferiores, con carácter de ser indispensable en las lesiones ulcerativas ya que ante la presencia de lesión ósea, la conducta terapéutica y pronóstico varían en relación a la necesidad de cirugía radical[40].

En nuestros pacientes el principal factor asociado a la lesión ulcerativa inicial fue la neuropatía, presente en casi todos los casos, mientras que la insuficiencia arterial se demostró en 4 pacientes, la diferencia es estadísticamente significativa (Tabla Nº 5). Los estudios previos[26], usando consideraciones diagnósticas similares, dieron resultados muy parecidos a los nuestros. De acuerdo a los cirujanos hay tendencia a realizar amputaciones más proximales en diabéticos[46], de allí la necesidad obligante de mantener una vigilancia clínica de la integridad vascular periférica y de ser posible utilizar de forma rutinaria el detector de velocidad del flujo sanguíneo por ultrasonido-doppler. Estos parámetros nos demuestran cualitativamente fenómenos obstructivos e informan en relación al pronóstico y aún sobre el tipo de intervención médica o quirúrgica: simpatectomía lumbar, reconstrucción vascular o amputación[35,48].

No obstante, es importante reconocer que existe grados variables de compromiso vascular en el diabético. La ausencia de ateromas obstructivos en vasos arteriales de mediano o gran calibre no excluye la existencia de fenómenos isquémicos. Por tal motivo es recomendable el desarrollo de estudios de la microvasculatura en los pacientes con buen pulso arterial y lesiones tróficas o ulcerativas.

El estudio bacteriológico aeróbico en este grupo de pacientes buscaba cumplir varios objetivos entre los cuales señalaremos 1º Estudio de la microbiología aeróbica, evaluando la confiabilidad de cultivos provenientes de muestras tomadas por hisopado de la superficie de la úlcera (Técnica de elevado uso), al ser comparado con cultivos más confiables como lo es el aspirado de tejidos profundos y 2º Proveer alguna guía sobre la selección de antibióticos.

Marschal y Leeming[45] describieron la microbiología cutánea en el pie humano normal, encontrando que los grupos microbianos correpondientes a Staphylococcus, Corynebacterias y Micrococcus presentaron una alta prevalencia en relación a la densidad de la población bacteriana. Por tal motivo no resulta extraño que mediante la toma de muestras por hisopado obtengamos cultivos polimicrobianos al presentarse una significativa cantidad de gérmenes colonizantes.

Así los resultados de este tipo de muestra son pocos confiables. Sapico y Col[38]. Demostraron similitud entre los resultados de cultivos por aspirado de tejidos profundos con los obtenidos de cultivos de biopsias de esos mismos tejidos. En consecuencia, los hallazgos de siembra microbiológicas de aspirado se consideran confiables.

Existió buena correlación en el aislamiento de gérmenes Gram + entre ambas técnicas (Tablas No 7 y 8), siendo el Staphylococcus aureus el germen más observado (hisopado = 43,75% y aspirado = 31,25%). Estos resultados se asemejan a comunicaciones previas en la literatura, donde se enfatiza la importancia del estafilococo en la etiología de las complicaciones sépticas en el pie diabético[37,39].

Se aislaron 11 bacilos Gram -aeróbicos de muestras tomadas por hisopado, siendo los más frecuentes Klebsiella pneumoniae, Pseudomona aeruginosa, Escherichia coli y especies de Proteus. Hallazgos similares fueron descritos por Wheat y Col[39]. Sin embargo es fundamental recalcar la elevada incidencia de organismos colonizantes que pueden no jugar un papel etiológico importante. Por otra parte, cuando las muestras por aspirado fueron cultivadas, se aislaron pocas veces gérmenes Gram —; existiendo pobre concordancia con los hallazgos del hisopado. Este fenómeno no coincide con las comunicaciones previas donde se demuestra la elevada frecuencia de estos microorganismos[36,37,39].

Se desconoce el rol patógenico de bacterias con baja virulencia tales como Streptococcus viridans, Streptococcus Epidermidis, Corynebacterias y ciertos bacilos aeróbicos Gram — en lesiones del pie diabético. Quizás ellas actúan en forma sinérgica con otras bacterias más virulentas. Lo que apoya esta hipótesis en nuestra observación es que estos organismos no fueron aislados como gérmenes únicos. En estudios recientemente realizados en animales de experimentación, se ha comunicado que combinaciones de ciertos organismos, los cuales son relativamente no patógenos, son capaces de causar infección progresiva de los tejidos blandos.

En la literatura revisada observamos que no menos del 70% de los cultivos de muestras de tejidos profundos son polimicrobianos[37,38,41]. En nuestra evaluación el 50% de las muestras por aspirado dieron origen a cultivos polimicrobianos (Tabla Nº 9).

Nuestra investigación confirma que la toma de muestras de las úlceras y otras lesiones abiertas deben ser realizadas con extremo cuidado para evitar contaminación y obtener una información confiable. Sin embargo en nuestra práctica hospitalaria diaria en la cual muchas veces es difícil conservar y transportar las muestras de tejidos profundos se hace necesaria la escogencia de una terapia antibiótica empírica inicial. Sobre esta base, investigamos la susceptibilidad a los antibióticos de uso más corriente en nuestro medio (Tabla Nº 10). Nuestro estudio mostró una elevada frecuencia de episodios de cultivos sensibles a cefalosporinas y aminoglicósidos, existiendo una buena concordancia entre los resultados de hisopado y aspirado. Por tal motivo pudiéramos considerar al hisopado como una alternativa práctica para la selección del antibiótico.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1.- Los pacientes diabéticos de larga data y pobremente controlados son susceptibles a infecciones. Luego de la presentación de ésta se establecen grados variables de inestabilidad metabólica.

2.- Por mecanismos multifactoriales, principalmente por neuropatía e insuficiencia vascular se desarrollan lesiones iniciales en los miembros inferiores que sirven de puerta de entrada a procesos sépticos locales o sistémicos.

3.- Es necesario, además de la evaluación clínica, realizar estudios radiológicos de la región afectada, medición del flujo arterial por Doppler o angiografía y determinar la función neural por electromiografía, velocidad de conducción y umbral a la sensibilidad vibratoria.

4.- Las infecciones en el pie diabético son polimicrobianas, con prevalencia elevada de Staphylococcus aureus (31,25%) Klebsiella pneumoniae (20%) y varias especies de Proteus.

5.- Ante la presencia de infección en el pie diabético se debe instaurar poliquimiotarapia antibiótica. En bases a las experiencias revisadas en la bibliografía, se debería asociar un agente antianaeróbico, sobre todo si hay presencia de extensa zona de necrosis, pus fétido, gas en tejidos blandos y falla en el crecimiento de gérmenes patógenos en los cultivos.

6.- En vista de la existencia de múltiples factores en la progresión de las lesiones en el pie diabético se hace necesario desarrollar un protocolo de investigación donde se evalúen y cuantifiquen estos factores con la finalidad de decidir el pronóstico del pie diabético afectado al ingreso.

7.- Sugerimos la determinación microbiológica cuantitativa en tejidos profundos, tanto para aerobios, como anaerobios en las infecciones del pie diabético y el seguimiento prospectivo de un grupo significativo de estos pacientes para medir el efecto terapéutico, estadía hospitalaria y evaluación de las diferentes conductas quirúrgicas.

RESUMEN

Se evaluaron 22 pacientes diabéticos con infecciones en miembros inferiores; 66,66% presentaron lesiones ulcerativas. La mayoría (90.9%). Mostró descompensación metabólica al ingreso, con algún grado de cetonemia en el 54,55%. Todos presentaron alteración radiológica. La neuropatía periférica fue la patología asociada más frecuente. En la evaluación microbiológica aeróbica se demostraron cultivos polimicrobianos en una alta proporción, siendo los gérmenes más encontrados: Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomona aeruginosa, Escherichia coli y especies de Proteus.

Hubo buena correlación entre los resultados de sensibilidad antibiótica para los cultivos de secreción superficial y aspirados en tejidos profundos.

BIBLIOGRAFIA

1.- Scientific American, Inc. Diabetes Mellitus. 1. 987

2.- Infections in the diabetic. Manual of clinical problems in infectious disease. Second editions. 1986. Edit. Little Brown. pp: 284-290.

3.- Edwards J.E; Tillman D.B. Infections and Diabetes: The case for Glucose control. AM. J. Med. 1982; 72:439-450.

4.- Rayfield E.J; Ault M.J.: Infections and Diabetes: The case for Glucose control: AM. J. Med. 1982; 72:439-450.

5.- Nabarro J.D.: Diabetic Acidosis. Experpta Médica 1965; 545.

6.- Savin J.A.: Bacterial infections in diabetes mellitus. Br. J. Dermatol. 1974; 91:481.

7.- Coopan R, Donovan J., Wheelock F. Joslin's Diabetes Mellitus. Twelfth edition. Lea&Febiger. Philadelphia 1985.

8.- Rayfield E.J., Seto Y.: Viruses and pathogenesis of Diabetes Mellitus. Diabetes 1978; 27;1126

9.- Yoon J.W. Austin M. Viruses-induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. New Eng J. Med. 1979; 300:1173.

10.- Barret -Cannor E. Is Insulin-Dependent diabetes mellitus: caused by coxackie virus B infection. A review of the epidemiological evidence. Rev. Inf. Dis. 1985;7:207

11.- Craighead J: Viral diabetes mellitus in experimental animals. Am. J. Med. 1981; 70:127-134

12.- Menser M.a., Forrest J.M. Rubella infection and diabetes mellitus. Lancet 1978: 1:57.

13.- Rayfield E.J. Cumow R.T. Effects of acute endotoxemia on glucorregulations in normal and diabetic subjets. J. Clin. Endoc. Metab. 1977; 45:513.

14.- Perillie P.E., Nolan J.P. Studies of the resistance to infections in diabetes mellitus: local exudative cellular response. J. Lab. Clin. Med. 1962; 59:1008.

15.- Baryton R.G. Stokes O.E. Effects of alcohol and various diseases on leukocite mobilization, phagocytosis and intracelular bacterial killing, New Eng. J. Med. 1970; 282 (3): 123:128.

16.- Mowat A.G. Baum J: Chemotaxis of polymnorphonuclear leucocytes from patiens with diabetes mellitis. New Eng. J. Med. 1971; 284 (12): 621-627.

17.- Bagdade J.D.Root R.K. Impaired, leukocyte funtion in patient with poorly controled diabetes. Diabetes 1974; 23 (1): 9-15.

18.- Bagdade J.D., Steward M. Impaired granolocyte adherence A reversible defect in host defense in patients with poorly controled diabetes. Diabetes 1978; 27 (6): 677-681.

19.- Nolan CH. Beaty H. Further Characterizacion of the impararied bactericidal funtions of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes 1978; 27 (9) 889-894.

20.- Esman V. The diabetic leukocyte. Enzime. 1972; 1B:32.

21.- Plouffe J., Silva J. Cell mediated inmunity in diabetes mellitus. Infects-Inmun. 1978 (2):425-429.

22.- MacCuish A.C., Urbaniak S.J. Phytogemaglutinin transformation and circulating lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetic patients. Diabetes, 1974; 23:708.

23.- Bagdade J.D. Infections in diabetes: presdisposing factors. Postgrad. Med. 1976; 59 (1): 160-164.

24.- Parra S. Diabetes Mellitus. Complicaciones crónicas. Arch. Hosp. Caracas. 1987; 29 (1-2): 67-80

25.- Bayley T.S., Yu H.M. Petterns of foot examination in a diabetes Clinic. Am. J, Med. 1985; 78:371-374.

26.- Delbrigde L., appleberg M. Factor associated with development of foot lesions in the diabetic. Surgery 1983; 93 (1): 78-82.

27.- Sagel J., Colwell J.A. Increase platelet agregation in early diabetes mellitus. Ann. Int. Med. 1975; 82:733.

28.- Schnider S.L., Kohn R.R. Glycosylation of human colagen in aging and diabetes mellitus. J. Clin. Inv. 1980; 66:1179-1181.

29.- Ward J.D. The diabetic leg. Diabetología 1982; 22:141-147.

30.- Zatz R., Brenner B. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. Am. J. Med. 1986; 80:443-453.

31.- Green D., Lattimer S. Sorbitol, phospho-inositides and sodium-potasium ATPasa in the pathogenesis of diabetic complications. New Eng. Med. 1987; 316 (10): 599-605.

32.- LoGerfo F., Coffman J. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes mellitus. New. Eng. J. Med. 1984; 311 (25):1615-1619.

33.- Ctercteko G.C., Dhnemdran M. Vertical forces acting on the feet of diabetic patients with neuropatic ulceration. Brit. J. Surgery. 1981;68-608.

34.- Scarpello J.H., Matin. T. Ultrasounds measurements of pulse-wave velocity in the peripheral arteries of diabetic subjects. Clin. Sci. 1980; 58:53-57.

35.- Gibbons G., Wheelock F.C. Noninvasive prediction of amputation level in diabetic patients. arch. Surg. 1979. 114:1253-1257.

36.- Louie T.J., Bartlett J.G. Aerobic, and anaerobic bacteria leg ulcers. Ann. Med. Int. 1976; 85 (4) 461-463.

37.- Sharp C., Bessman A. Microbiology of superficial and deep tissues infectd diabetic gangrene. Surg. Ginec. Obstet. 1979; 149:217-219.

38.- Sapeco F. Canawat. H.N. Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet. J. Clin. Microbiol. 1980; 12 (3): 413-420.

39.- Wheat L.J. Allen S.D. Diabetic food infections. Bacteriology analysis. Arch. Int. Med. 1986; 146:1935-1940.

40.- Dillon R. Successful treatment of osteomyelitis and soft tissue infections in ischemics diabetic legs by local antibiotic injections and the end diastolic pneumatic compression boot. Ann Sur. 1986;204 (6): 643-649.

41.- Pratt T.C. grangrene and infections in the diabetic. Med Clin. Northam. 1965; 49:987-1004.

42.- Wheat L.J. Diagnostic strategies in osteomyelitis. Am. J. Med. 1985; 78 (Suppl. 6B):218-224.

43.- Baroni G., Porro T. R. Hyperbaric Oxigen in diabetic gangrene treatment. Diabetes care. 1987; 10:81-86.

44.- Levy D.M., Abraham R. Small and large fiber involment in early diabetic neuropathy: A study with the medial plantar respose and sensory threholds. Diabetes care, 1987; 10: 441-447.

45.- Marshal J. Leeming J.P. The cutaneus microbiology of normal human feet. J. Appl. Bact. 1987; 62:139.146.

46.- Podolcky S. Clinical diabetes. 1980; Appleton-Century-Crofts/ New York.

47.- Sinha S., Munichoolapa C.S. Neuroarthropathy in diabetes mellitus. Medicine 1982; 51:191-210.

ANACUSIA EN UNA PACIENTE CON MENINGITIS POR NEUMOCOCO

José A. Sanabria R *
Irán Rodríguez **

INTRODUCCION

La sordera es la secuela más frecuente de la meningitis bacteriana, especialmente en los niños. Estudios realizados recientemente muestran que alrededor de 5-30 por ciento de los casos, presenta dicha secuela[1]. En los casos de meningitis por neumococo, se ha demostrado hasta 31 por ciento de daño auditivo[2], triplicando la meningitis por otras bacterias meningococo (10,5%) y H. influenzae (6%)[2-3].

El daño auditivo es muy frecuente. La mejoría de dicha pérdida ha ocurrido en forma muy escasa en diferentes series[5-6-7]. La recuperación parcial se presenta para frecuencias por encima de 2000 Hz. La persistencia del daño sensorial a frecuencia más altas parece ser una regla. Se han tratado de correlacionar diversos datos dentro del estudio del paciente con meningitis bacteriana que desarrolla sordera, no pudiendo encontrarse evidencia de relación estadísticamente significativa para datos como Glucorraquia, tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología, el diagnóstico y el inicio del tratamiento, otros daños neuronales (ataxia, nistagmo, etc.)[2]; encontrándose hasta la fecha una asociación estadística clara sólo con el germen causal.

Trolle y colaboradores en 1950 clasificaron los patrones de daño sensorial auditivo[5] en :

a) Sordera completa bilateral;
b) Sordera completa unilateral;
c) Pérdida sensorial para altas frecuencias de forma gradual;
d) Pérdida sensorial para altas frecuencias de forma abrupta;
e) Curva audiométrica horizontalizada (como en hidrops endolinfático).

Dichos patrones pueden resultar útiles en el intento de evaluar la evolución clínica del cuadro neurológico residual.

Causas de sordera en meningitis bacteriana[3]:

a) Daño en las vías sensoriales a nivel cortical y talámico;
b) Neuritis del octavo par, resultado del exudado purulento alrededor de la fibra nerviosa;
c) Embolos sépticos vasculares;
d) Laberintitis purulenta;
e) Laberintitis serosa.

REPORTE DE UN CASO CLINICO

Paciente femenino de 21 años, asintomática hasta 1 semana antes de su ingreso, cuando presentó cefalea intensa, frontotemporal, acompañada de vómito e hipertemia. Previamente refería haber presentado odinofagia y otalgia derecha, por lo cual consultó en el Hospital de Pariata. Por persistencia del cuadro descrito, consulta en el Hospital Vargas el 6-11-86, donde se decidió su ingreso,.

ANTECEDENTES PERSONALES

Trastornos de conducta desde 4 meses antes del ingreso (apatía, nerviosismo, llanto fácil). Resto no contibutorio.

* Médico Residente de Tercer Año del Postgrado de Medicina Interna, Hospital Vargas, Escuela de Medicina J.M. Vargas, Facultad de Medicina U.C.V.

** Jefe de la Cátedra de Clínica Médica "A", Escuela Vargas. Facultad de Medicina UCV, Jefe del Servicio de Medicina N° 3 Hospital Vargas.

Examen Físico: TA: 110/70 p: 82 pm T: 39° FR: 16 pm.

Paciente somnolienta, con agitación psicomotriz, piel sudorosa hipertémica, raya Meníngea Trousseau presente.

Ojos: pupilas 4 mm., normoreactivas, no papiledema.

ORL: —oído derecho: tímpano congestivo, sin nivel líquido;
—labio inferior: lesiones vesiculosas, en ángulo externo, bordes eritematosos.

CV: click sistológico foco mitral.
Neurológico: —rigidez de nuca, Kerning y Brudzinsky positivos;
—anacusia bilateral.

Se realizó hematología donde se evidenció leucocitosis con desviación a la izquierda.

Se realizó PL obteniéndose líquido turbio, con aspecto de agua de arroz, presiones normales. El estudio del L.C.R., reveló:

— Células: 3051
— Gr: 42,6
— Glucosa: 18 mg%
— Cloro: 682 mg%
— Prot: 92 mg%
— Pandy y Nonne: (+)

Gram: diplococos gram + en parejas. Cultivo Neumococo
EEG: ritmo occipital 7 -8 Hz de mediano voltaje. Irregular. Lentitud 2 -4 Hz. Irregular difuso. Predominio en regiones posteriores, máximo a la derecha.

Audiometría: severa pérdida auditiva bilateral.

Se inició tratamiento con Penicilina Cristalina, a dosis convencionales obteniéndose mejoría clínica a la 48 horas. Sin embargo, persistió la anacusia, por lo cual se realizaron **potenciales evocados auditivos de tallo cerebral** cuyo resultado fue "Receptor Auditivo Inexcitable".

Se concluyó el tratamiento con antibiótico, obteniéndose recuperación del cuadro excepto en el área auditiva. Se egresó con interconsulta para Rehabilitación del área Auditiva-Lenguaje.

COMENTARIOS

Durante muchos años se ha tratado de dilucidar la forma a través de la cual el oído interno se ve envuelto en los casos de meningitis bacteriana aguda.

Se ha tratado de implicar factores vasculares, determinándose que es posible la oclusión de los vasos, con daño posterior del laberinto y coclea[7]. Otros aducen la posibilidad de un daño bacteriano directo sobre dichas estructuras; este daño vendría a ser el resultado de la invasión por los agentes patógenos durante la bacteremia, producida al comienzo de infecciones respiratorias en especial en las del tracto respiratorio superior[2].

En la serie publicada por Phillip R. Dodge y colaboradores[7] se describe anacusia como secuela de Meningitis en 10% de los casos, siendo el Neumococo, como se mencionó anteriormente, el germen con el cual se observa el mayor número de pacientes con dicha secuela (30%).

Para la determinación de anacusia, deben utilizarse los potenciales auditivos evocados, método a través del cual se eliminan errores de diagnóstico. Dicha evaluación debe realizarse: a) en el momento de la sospecha de lesión; b) al resolverse el cuadro infeccioso; c) semanas a meses después de dicha resolución. De esta manera es posible canalizar eficazmente a los pacientes a la terapia de rehabilitación requerida.

Ultimamente y a partir de los trabajos de Schwartz[8] y más recientemente de Kaplan[9], se ha hecho evidente que la ataxia acompaña en alto número a los pacientes afectados con anacusia. Sin embargo, no se ha establecido que la ataxia sea debida únicamente a daño del octavo par y se ha incriminado lesión de otras estructuras, debido a que durante la electronistagmografía, sólo un número pequeño de pacientes en las series mencionadas resultó con alteración[10].

En nuestro caso no se produjo ataxia ni daños de otras estructuras del sistema nervioso central, persistiendo la anacusia aún 6 meses después del evento infeccioso por lo cual se trata de un caso tipo A de Trolle.

Pensamos que esta complicación de la Meningitis ha sido subevaluada en nuestros centros hospitalarios y que la realización de audiometrías y potenciales evocados auditivos debería tornarse en una práctica frecuente, lo cual se traduciría en mejoramiento del diagnóstico y rehabilitación temprana de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1.- KRESKY B., BUCHBINDER S., GREENBERG. La incidencia de daño neurológico en niños después de la recuperación de Meningitis bacteriana. Arch Pediatr 1962; 79: 63-71.

2.- MUÑOZ O., BENITEZ DIAZ L., MARTINEZ M.C. Pérdida de agudeza Auditiva después de Meningitis por Hemofilus Influenza: Estudio con potenciales auditivos. An Otol rhinol laringol, 1983;92:272-5.

3.- DODGE P.R., Meningitis Bacteriana, una revisión de aspectos seleccionados. N Engl J Med.1965; 272: 954-60.

4.- SPROLES E.T.III. Meningitis por Hemofilus Influenza: Secuelas a largo plazo. J Pediatrer 1969; 75: 782-8.

5.- LIEBMAN E.P., Mejoría de la sordera después de la Meningitis. Arch Otolaryngol 1969; 90:470-3.

6.- VIENNY H., DESPLAND. Diagnóstico y evolución de la sordera por meningitis bacteriana en la niñez: un estudio utilizando potenciales evocados auditivos. Pediatrics 1984; 73:579-86.

7.- DODGE P.R. Evaluación prospectiva del daño auditivo como secuela de la Miningitis bacteriana aguda. N Engl J Med Vol. 311: 14: 869-74.

8.- SCHWARTZ J.F. Ataxia en Meningitis bacteriana. Neurology. 1972; 22:1071-4.

9.- KAPLAN S.L. Ataxia y sordera en niños debido a Meningitis bacteriana. Pediatrics 1981; 68:8-13.

10.- YABER S.M. Meningitis por Meningococo presentándose con ataxia. Pediatrics 1973; 52:718.

SINDROME DE HIPERTENSION ENDOCRANEANA BENIGNA

Dra. Oliver, Margarita*
Dr. Balducci, Víctor**
Dr. Pérez D. Gonzalo**

El Síndrome de Hipertensión Endocraneana benigno está caracterizado por los síntomas y signos de aumento de la presión intracraneal, prolongada, sin anormalidades de los ventrículos sin signos neurológicos de focalización ni trastornos de la conciencia o del intelecto[10].

Reconocido primeramente por Quincke en 1896 como meningitis serosa, siendo Nonne en 1914 quien le aplicó el nombre de Pseudotumor Cerebri; ha recibido muchos nombres en la literatura médica atendiendo especialmente a su posible origen como: "Proceso inflamatorio": meningitis serosa, otitis hidrocefálica, aracnoiditis serosa y trombosis de los senos durales. "Proceso alérgico": hidrocefalia angioneurótica. "Trastornos metabólico u hormonal": hidrocefalia tóxica. "Trastornos idiopático": estado meníngeo hipertensivo, hipertensión intracraneal benigna, hidrops meníngeo hipertensivo, meningitis aséptica y pseudotumor cerebri[1,6].

El síndrome incluye un grupo heterogéneo de transtornos en que se han identificado diferentes factores etiológicos aunque en la mayor parte de los casos no se comprende la causa y la patogenia, y se denominan "benignos" porque suelen desaparecer espontáneamente; sin embargo, es común que haya amenaza importante para la visión[7]

La definición de un síndrome que englobe todas estas causas es peligrosa porque tiende a tranquilizar al médico más que a estimularlo a perseguir aquellas condiciones que son tratables y a su vez tratar de determinar los cambio patofisiológicos subyacentes al problema[12].

En algunos pacientes el síndrome puede representar una respuesta a un factor exógeno cuya eliminación es prontamente seguida de una resolución de los signos y síntomas de hipertensión intracraneal; en otros el tratamiento sintomático es ofrecido para mantener la presión intracraneal en un rango que no amenace la visión hasta que la causa incitante o el mecanismo desaparezcan[4].

El objetivo de este trabajo es presentar dos casos de Síndrome de Hipertensión intracraneana benigna que tuvimos la oportunidad de estudiar entre los meses de febrero a abril de 1987.

REPORTE DE CASOS

CASO No 1.

Se trata de paciente masculino, de 24 años de edad, indígena, natural y procedente de Urinam, Edo. Bolívar, quien fue evaluado en marzo 87 por presentar clínica de 3 meses de evolución caracterizada por cefalea en región occipital de fuerte intensidad, opresiva, de inicio brusco irradiada a región frontal, que se exacerbaba con los movimientos y se atenuaba con analgésicos. Como concomitantes refiere náuseas, vómitos, tinnitus y disminución de la agudeza visual más acentuada en ojo izquierdo.

Dentro de los **antecedentes personales** refirió:

— Paludismo en Junio 1986
— Traumatismo cráneo encefálico por caída de 2mts de altura en enero 87

* Residente del Postgrado de Medicina Interna, Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández", Los Magallanes. Catia. Caracas.
** Jefe del Departamento de Medicina y Director del Postgrado de Medicina Interna, Hospital General del Oeste, Dr. J. G. Hernández, Los Magallanes. Catia. Caracas.

Antecedentes familiares no contributorios.
Hábitos Psicobiológicos:
— Tabáquicos ocasionales 2 cigarrillos a la semana.
— Alcohólicos ocasionales.
— Habita en caserío de chozas, se dedica a la agricultura, a la caza y la pesca.

Examen físico

— signos vitales DLN.
— Paciente somnoliento, orientado en los tres planos, el resto de los hallazgos al examen eran normales a excepción del ocular:
— Pupilas midiátricas, fotofobia
— Reflejo fotomotor y consensual conservado
— Visión bulto OI
— Visión dedos OD
— Campimetría por confrontación: desminución de ambos campos asi como aumento de la mancha ciega y escotoma central.
— Estrabismo divergente del ojo izquierdo (por paresia del VI par)
— Fondo de ojo: —Edema de papila bilateral:
  — Elevación del disco
  — Borramiento de márgenes en 360°
  — no hay pulsación venosa ni con digitopresión
  — Edema macular severo con estrías concéntricas a la fovea
  — Hemorragias en llama bilaterales.

EXAMENES PARACLINICOS

— Laboratorio, electrocardiograma, Rx de tórax: DLN
— Electroencefalograma: DLN
— PUNCION LUMBAR:
  — PI: 45cm H_2O Pf: 22cm H_2O
  — Indice de Ayala: 7.2
  — Aspecto: "agua de roca"
  — Maniobra de Queckenstedt: positiva
  — Estudio citoquímico y electroforesis de proteínas: normal
  — Estudio bacteriológico que incluyó: gram, tinta china, cultivo y BK: negativos.

Se planteó el diagnóstico de Hipertensión Endocraneana Benigna y se inició **tratamiento** con:

— Dexametasona 24mg/día el cual se mantiene durante 21 días sin mejoría del cuadro, por lo que se realizan punciones lumbares seriadas, con las que se obtuvo mejoría subjetiva de la visión y de la cefalea, evidenciándose disminución objetiva del edema de papila, mejor delimitación de los bordes y desaparición de las hemorragias en llama a partir de la octava punción, pero sin mejoría posterior.

	PI (cm H_2O)	PF (cm H_2O)	Líquido Extraido (cc)	Indice Ayala
19.03.87	45	25	15	7.2
23.03.87	17		7	
01.04.87	40	20	30	15
02.04.87	43	12	36	10
06.04.87	16	8	12	6
08.04.87	39	10	32	8
09.04.87	29	6	42	8.4
13.04.87	31		48	
16.04.87			15	
19.04.87		10		
20.04.87	36	6	39	6.2
27.04.87	20	9	30	13.5

Debido a la persistente elevación de la presión del LCR se plantea la interferencia en la absorción del mismo de probable etiología post-traumática, y en segundo lugar hiperproducción del líquido, y como medida terapéutica la derivación lumbo-peritoneal; A los 47 días de hospitalizado el familiar decide llevarse al paciente en contra de opinión médica.

CASO Nº 2

Se trató de paciente masculino de 33 años de edad, indígena, natural del Estado Apure y procedente de Puerto Ayacucho quien ingresó en febrero 26, 87. Por presentar desde enero del mismo año cefalea fronto-occipital de mediana intensidad, que posterior-

mente se acentúa agregándose visión borrosa, escotomas centellantes, fotofobia y dolor ocular. Como concomitante refiere vómitos en múltiples oportunidades no precedidos de náuseas; sintomatología por la cual es trasladado decidiéndose su ingreso.

Antecedentes personales y familiares no contributorios.

Hábitos Psicobiológicos

— Tabáquicos desde los 14 años, 20 cigarillos al día
— alcohólicos moderados

Examen funcional: no contributorio.

Examen físico:

— Signos Vitales DLN
— El examen es reportado como normal a excepción del ocular que se reporta:
— pupilas isocóricas normoreactivas
— visión dedos bilateral
— campimetría por confrontación aumento de la mancha ciega
— Fondo de ojo: — edema de papila bilateral:
OD: hemorragias a nivel de papila a las 5h y 6h y a media distancia por encima de la papila.
OI: hemorragias en la papila a las 12h
— cruces AV patológicos.

EXAMENES PARACLINICOS

— Laboratorio, electrocardiograma, Rx de torax: DLN.
— Electroencefalograma: DLN
— Tomografía axial computarizada de cráneo: estudio DLN.

Se mantiene el paciente en observación con tratamiento sintomático presentando buena evolución con reversión completa de los hallazgos al fondo de ojo y de la sintomatología a los 30 días del ingreso.

ETIOLOGIA:

Se evocan como **factores etiopatogénicos:**[7,12,6,1,21]

— Obstrucción del drenaje venoso intracraneal, cervical o torácico:
  — Traumatismo craneal
  — Cryofibrinogenemia
  — Policitemia Vera
  — Infecciones de los senos paranasanales y faríngeos
  — Mastoiditis crónicas
  — Masas intratorácicas
— Disfunción endocrina y metabólica
  — Embarazo
  — Menarquia
  — Irregularidades menstruales
  — Anticonceptivos orales
  — Obesidad
  — Suspensión de tratamiento esteroideo
  — Enfermedad de Addison
  — Hipoparatiroidismo
  — Hiper e hipovitaminosis A
  — Deficiencia de vitamina D
— Enfermedades hematológicas
  — Anemia por deficiencia de hierro
  — Anemia perniciosa
  — Trombocitopenia
  — Síndrome de Wiscott-Aldrich
— Reacciones a drogas.
  — Tetraciclinas
  — Acido nalidíxico
  — Sulfametoxazol
  — Indometacina
  — Penicilina

Misceláneos
  — Galactosemia
  — Corea de Sydenham
  — Sarcoidosis
  — Hipofosfatemia
  — Enfermedad de Paget

Sin embargo debe tomarse en cuenta que cuando todas las condiciones mencionadas han sido consideradas y excluidas, quedan de un 15 a un 20% de pacientes que presentan, el síndrome y que no puede ser explicado por ninguna de las categorías conocidas[12]

En nuestros casos en el primer paciente se planteó la interferencia en la reabsorción del LCR posiblemente de etiología post-traumática. Mientras que en el segundo ningún factor etiológico pudo ser establecido.

PATOGENESIS:

Los signos y síntomas del síndrome de HTEB dependen de los efectos del aumento de la presión; son frecuentes presiones entre 300 y 600 mmH^2O; normalmente la presión intracraneal está entre 50 y 180 a 200 mmH_2O; medida en el saco lumbar o en los ventrículos con el paciente en decúbito lumbar[7].

La hipertensión intracraneal es usualmente atribuida al incremento de volumen de uno de los componentes que forman el compartimiento craneovertebral o a la adición de otro componente, tal como un hematoma epidural. El síndrome de HTEB no puede ser explicado por los conceptos tradicionales. Porque, por definición, una lesión ocupante de espacio o un aumento de los ventrículos han sido

excluidos. El tamaño de los ventrículos es normal o pequeño[20], el edema cerebral intraneuronal no es común ya que los pacientes no presentan alteraciones de conciencia y el electroencefalograma, un indicador sensible de edema intraneuronal, es usualmente normal[17]. De allí que la patogenesis del síndrome envuelve alteraciones en la hidrodinamia del flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR)[8]

En el estado de equilibrio, la velocidad de formación del LCR deber ser igual a la velocidad de absorción. así la presión ambiental del líquido depende de: la presión venosa en el seno sagital superior, la cual determina la "presión de apertura" de las vellosidades aracnoideas; la resistencia inherente de dichas vellosidades al egreso del LCR; y a la velocidad de formación del LCR.

En suma, la presión de LCR está relacionada con las propiedades elásticas del cerebro y los vasos sanguíneos y con la capacidad de expansión del espacio subaracnoideo espinal.

Hay cuatro determinantes de la presión de LCR, cada uno de estos factores pueden ser causa del síndrome y en algunos pacientes dos factores pueden ser responsables[18]. Para clasificar las causas nosotros deberíamos determinar la presión del LCR, la resistencia aracnoidal, la velocidad total del formación del LCR, y la presión del seno sagital superior[8].

AUMENTO DE LA PRESION VENOSA. El aumento de la presión venosa en el seno sagital superior puede deberse a insuficiencia cardíaca derecha, al síndrome de vena cava superior, a la obstrucción yugular bi o unilateral a la trombosis de los senos laterales[8].

AUMENTO DE LA RESISTENCIA ARACNOIDEA. Es la teoría más popular para explicar el síndrome de hipertensión intracraneal benigna. A menos que el gradiente de presión transaranoidal esté determinado por la diferencia entre la presión del seno sagital y la presión del LCR, la aparente resistencia aracnoidal basada solamente en la presión del LCR podría dar falsamente elevada.

La resistencia total de las vellosidades aracnoideas depende más de las resistencia de cada canal absortivo y del número total de canales. Cambios estructurales y metabólicos de las vellosidades están implicados en la hipovitaminosis A y pueden aumentar la resistencia de cada canal. El llenado de la vellosidades aracnoideas con algunas sustancias como carbono coloidal, eritrocitos, etc., y la distorsión de las mismas en la meningitis pueden disminuir el número de canales funcionantes y también auementar la resistencia al flujo de LCR en los canales que aún están funcionando[8].

HIPERSECRECION DE LCR.

La siguiente evidencia sugiere que el síndrome de ETEB en la mujer joven obesa y probablemente en la hipovitaminosis A en niños, puede ser explicado por hipersecreción de LCR:

— El contenido de proteínas del LCR lumbar es menor de 20mg/dl. en cerca de dos tercios de estas mujeres[24], el contenido ventricular de proteínas es similar lo cual implica el rápido flujo y el menor tiempo para que las proteínas séricas pasen al LCR.

— La velocidad absoluta de secreción del LCR puede ser determinada por la técnica de dilución de una infusión de inulina, pero su realización sería difícil de justificar a menos que la ventriculografía sea requerida para el diagnóstico, ya que con la tomografía computada el ventriculograma no es necesario.

La mayor velocidad de producción del LCR con respecto a su absorción a una presión específica puede ser calculada. En la mujer joven obesa con el síndrome de HTEB ha sido determinado que presentan cantidades netas de producción del LCR a presiones de 150 mmH^2O, dos a cuatro veces mayores que la cantidad de formación total aceptada de 0,35 cc/min.

La producción extraovárica de estrona puede ligar la obesidad al síndrome de HTEB. Los adipocitos convierten la androstenediona (sintetizada por los ovarios y las adrenales) exclusivamente a estrona.

La proporción de androstenediona circulante convertida a estrona aumenta con el peso en exceso de tejido graso, especialmente cuando el sobrepeso es mayor del 50%[9]. La producción extraovárica de estrógenos puede explicar la disfunción mestrual presente en las mujeres obesas con el síndrome.

La estrona puede estimular la formación de LCR, explicando el breve síndrome de HTEB que puede presentarse en las púberes, usualmente autolimitado a 3 ó 4 semanas en los meses anteriores a la menarquia. Igualmente la estrona o estrógenos activos similares pruducidos durante el embarazo o ingeridos para prevenir la concepción pueden también estimular los plexos coroides.

Si la estrona estimula la formación de LCR, la mujer obesa con canales que tienen una mucha menor resistencia absortiva estaría más propensa a desarrollar el síndrome al igual que las formas familiares de HTEB[22].

AUMENTO DE LA ELASTANSA DEL ESPACIO DEL LCR.

OTRAS CONDICIONES.

Dos grandes condiciones asociadas con el síndrome de HTEB no han podido ser clasificadas por etiología. La primera incluye a las enfermedades inmunológicas: el lupus eitematoso sistémico (LES) la periarteritis nodosa, etc.; los complejos inmunes son depositados en los plexos coroides en el LES[2], pero como el depósito de estos afecta a la formación del LCR no es conocido.

La segunda categoría incluye condiciones metabólicas tales como el hipoparatiroidismo, la hipervitaminosis A, y aquellos casos debidos a tratamiento con tetraciclinas o ácido nalidíxico.

Los mecanismos propuestos para explicar la patogénesis del síndrome de hipertensión endocraneana benigna no están en desacuerdo con la limitada evidencia patológica, pero la misma no ayuda a una mejor determinación de los mecanismos implicados.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

En general, la severidad de los síntomas y signos asociados al síndrome de hipertensión endocraneana benigna es menor que la observada en pacientes quienes sufren de una lesión ocupante de espacio causante de hipertensión intracraneal.

Los clásicos síntomas y signos son: **cefalea:** puede ser mayor al despertar y se agrava con la tos y los esfuerzos, por lo general es relativamente leve y en raras ocasionas falta **visión borrosa:** constituye la molestia ocular más común, es una manifestación del edema de papila, **vértigo, náuseas, vómitos, tinnitus, diplopia por paresia del VI par, escotomas centellantes, y parestesias vagas.**

El examen físico pone en evidencia: edema de papila con exudados y hemorragias, los campos visuales muestran en forma característica crecimiento de la mancha ciega, constricción de los campos periféricos y escotoma central o paracentral, (con el propósito de planear el tratamiento es esencial el detallado análisis del sistema visual aferente prequiasmático determinando la agudeza visual con la mejor corrección posible, el test de visión de colores, y la perimetría.); ocasionalmente pueden ocurrir confusiones cuando un paciente con pseudopapiledema es examinado quejándose de cefalea, las técnicas apropiadas distinguen esta anomalía congénita del papiledema.

Paresia del VI par e hiperreflexia tendinosa generalizada, son hallazgos no específicos de hipertensión intracraneal. Ataxia leve no es vista infrecuentemente pero generalmente acompaña al vértigo.

Además de la menor severidad de los síntomas en contraste a aquellos descritos en pacientes con tumores, hay también una mayor fluctuación de la sintomatología día a día y ausencia de letargia, ya que con excepción a lo anteriormente expuesto el examen neurológico es normal, teniendo los pacientes buen aspecto.

Por otra parte, la naturaleza leve de los síntomas tempranos pueden no guiar al paciente a buscar atención médica hasta que aparezcan lesiones visuales importantes, ya que la pérdida visual puede ser mínima a pesar del edema grave y crónico de la papila, y sin embargo la ceguera .puede aparecer muy rapidamente en menos de 24 horas. Así, la incidencia de lesión visual permenente en paciente con el síndrome puede ser tan alta como del 22%[13]; lo cual ocurrió en el primer caso presentado, mientras que en el segundo se observó la resolución completa de las alteraciones visuales.

Todas las manifestaciones descritas estuvieron presentes en nuestros pacientes a excepción de la ataxia y la hiperreflexia generalizada.

DISTRIBUCION: Se desconoce la distribución mundial

SEXO: Es más frecuente en mujeres jóvenes y obesas.

El cuadro de Hipertensión Endocraneana Benigna (HTEB) es más frecuente en mujeres, siendo esto explicado por factores hormonales. Nuestros dos casos fueron masculinos, ambos indígenas provenientes del Estado Bolívar y del Territorio Federal Amazonas lo que puede haber sido un hecho meramente coincidental; pero sin embargo, nos hace sugerir la posibilidad de realizar en un futuro un trabajo de campo donde se estudien las comunidades en busca de nuevos casos así como de los factores ambientales que rodean a los pacientes y que podrían constituir factores etiológicos de la enfermedad.

DIAGNOSTICO

En el paciente con cefalea y edema de papila, sin ningún otro signo neurológico, debe plantearse en primer lugar que puede tratarse de una tumoración intracraneal, obstrucción ventricular o infección intracraneal, mientras no se demuestre lo contrario.

Aunque puede sospecharse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna por el aspecto del aparente bienestar y la historia de algunas de las características concomitantes antes descritas, el diagnóstico es esencialmente por exclusión y depende de descartar las causas más comunes de hipertensión intracraneal[7].

Los estudios diagnósticos no invasivos[12] incluyen el electroencefalograma el cual es usualmente normal. La radiografía de cráneo realizada en forma rutinaria permite identificar erosiones o adelgazamiento del cráneo, mastoiditis y calcificaciones anormales.

La tomografía axial computarizada constituye la exploración más adecuada, ya que indica la no existencia de masas ni dilataciones de los ventrículos, así como un patrón normal de los surcos sobre la convexidad del cerebro; lo que en ocasiones puede reportar es una disminución del tamaño de los ventrículos laterales.

Siguiendo estos estudios está recomendada la arteriografía carotídea de cuatro vasos si la naturaleza del problema no es aparente y especialmente si la enfermedad oclusiva venosa se considera una fuerte posiblidad; es decir en la mujer obesa o en aquellas condiciones como la hipervitaminosis A, cuando se tiene una causa aparente, la arteriografía no es necesaria.

La punción en el último test neurológico usualmente realizado para el diagnóstico así como para propósitos terapéuticos, durante su realización el **test de Queckenstedt** permite descartar obstrucciones de la circulación del LCR como causa del aumento de presión; La medición grosera del volumen relativo del LCR puede ser determinado por el **índice de Ayala** (presión final/presión inicial x líquido removido) los valores normales van de 5.0 a 7.0 los valores por encima de 7.0 indican aumento del volumen y por debajo de los valores de 5.0 sugieren disminución, en pacientes con síndrome de HTEB se ha encontrado un aumento en el 63% de los casos mientras que el restante 37% se encontró que presentaba un valor dentro de lo normal. **La presión** del LCR está aumentada entre 250 y 600 mmH^2O, pero por lo demás el líquido es normal. **La cantidad de proteínas** suela ser baja (en el 66% de los casos) así, es común observar concentraciones de menos de 15mg% en LCR lumbar sugiriendo que tales pacientes tienen aumentado el ritmo de resorción del líquido[3]

Otro test diseñado para medir el mecanismo funcional del LCR en el síndrome implica la inyección intratecal de albúmina sérica marcada con iodo radioactivo. Como su propósito indica solo se realiza con fines de investigación[4]

De todo lo anteriormente expuesto vemos que el diagnóstico de hipertensión endocraneana benigna se realiza por exclusión pero usualmente requiere varios **criterios**[5,21,15], los cuales incluyen los siguientes:

— Aumento de la presión intracraneal
— Ventrículos normales demostrados por imagenología
— Hallazgos normales en LCR en cuanto a proteínas y citología
— Ausencia de otros síntomas neurológicos focales con la excepción de la paresia del VI par.

Los dos casos señalados satisfacen estos criterios.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Como anteriormente se anotó, el diagnóstico inicial de hipertensión endocraneana benigna es por exclusión de otras entidades ya que un tumor cerebrar, sobre todo si se localiza en zonas relativamente silenciosas como los lóbulos frontales o el lóbulo temporal derecho, puede manifestarse solo por cefalea y edema de papila; los pacientes con hematoma subdural crónico, sin antecedentes de traumatismo importante, pueden presentar el mismo cuadro[7,12]

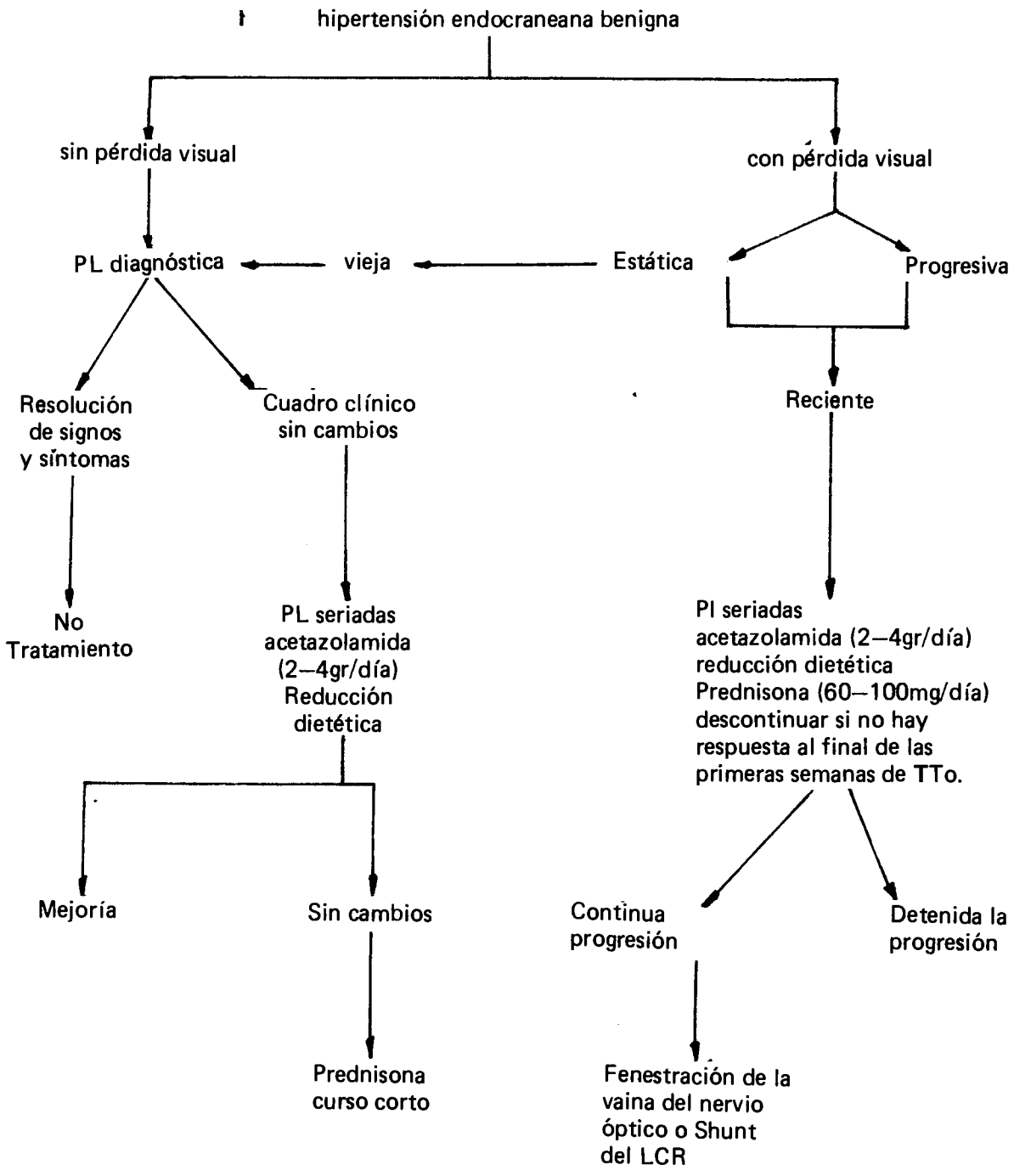
Dos entidades relacionadas especialmente en el diagnóstico diferencial del síndrome de HTEB **son síndrome de silla turca vacía** y en niños menores **la fontanela anterior llena.**

El síndrome de silla turca vacía es comúnmente en mujeres obesas, de mediana edad, multiparas, las cuales se presentan con cefalea e irregularidades mestruales y en quienes la Rx de cráneo demuestra un ensanchamiento de la silla turca; en contraste con los pacientes con HTEB, estos pacientes no presentan papiledema o aumento de la presión intracraneal. El ensanchamiento de la silla vacía se debe a una extensión del espacio subaracnoideo dentro de la silla, y la hipótesis sugiere que la hipertensión intracraneal intermitente o subaguda induce la herniación del tejido subaracnoideo a través de un diafragma selar imcompetente[11].

TRATAMIENTO:

El tratamiento quirúrgico para corregir la hipertensión intracraneal es útil para pacientes con mastoiditis causando obstrucción del seno lateral y otras formas de obstrucción de los senos venosos intracra-

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DEL SINDROME DE HIPERTENSION ENDOCRANEANA BENIGNA



neales. De forma similar en pacientes con anemia aguda por pérdida sanguínea, aquellos que presentan alteraciones del metabolismo vitamínico y otros quienes esperimentan los síntomas de hipertensión intracraneal posterior al tratamiento con drogas, el tratamiento es específico.

El tratamiento de la forma idiopática de HTEB, en pacientes con trastornos mestruales y obesidad, debe individualizarse. En mayor parte de los casos el síndrome se cura por sí solo y suele haber remisión espontánea después de algunas semanas o meses, dificultando la valoración del tratamiento. En casos raros, la enfermedad dura hasta dos años[7].

Un algoritmo[23] para el tratamiento de la HTEB se muestra en la figura; se caracteriza según si el paciente presenta pérdida de la agudeza visual o no. Si no hay pérdida visual y los síntomas del paciente se resuelven después del diagnóstico inicial por punción lumbar (PL) ningún tratamiento es necesario. Si los signos y síntomas clínicos permanecen incambiables después de la misma, el tratamiento posterior con PL seriadas, altas dosis de acetazolamida y una alta reducción dietética serán instituidos. **Las Punciones Lumbares seriadas** son realizadas aproximadamente cada 3 días, hasta que los signos y síntomas son resueltos, generalmente se sugiere la disminución de la presión del LCR a 120 mmH^2O lo cual usualmente requiere la remoción de 15 a 50 cc de LCR. Las PL no deben ser realizadas si está presente la pulsación venosa espóntanea en la serie de exámenes fondoscópicos ya que este hallazgo sugiere presión normal del LCR[12,23]

La acetazolamida: Si no hay resolución de los síntomas y signos después de la segunda PL "terapéutica", se inicia acetazolamida (Diamox^R) a dosis vía oral de 500 mg cada 6h. y se va aumentando la dosis 250mg/día hasta una dosis diaria de 4gr o hasta que se desarrollen los efectos colaterales.

Esta sustancia es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica, y la razón para estas altas dosis es que la producción del LCR no es efectivamente disminuida hasta que se alcanzan dosis de 2 a 4gr/día. Este efecto, de reducir la elevada presión del LCR, no ha sido documentada con otros diuréticos; sin embargo, algunos clínicos han usado furosemida con grados variables de éxito.

Algunos de los efectos colaterales que pueden ocurrir con la acetazolamida son: sabor desagradable, anorexia (la cual puede ser deseable), imbalance ácido-base, somnolencia, y confusión.

En algunos pacientes, las manifestaciones clínicas de HTEB recurren cuando la acetazolamida es suspendida; en esta situación clínica, las alternativas terapéuticas incluyen: restitución de la acetazolamida, iniciación de un corto curso de medicación corticoesteroidea, cirugía o seguimiento del paciente en forma cercana[23].

Reducción de peso y corticoesteroides. A los pacientes obesos se les indica reducción de peso, aun cuando no están bien documentado que este tratamiento sea efectivo en modificar el curso clínico del síndrome. Un paciente sin pérdida visual puede no responder al régimen de PL seriadas, acetazolamida o pérdida de peso, por lo que se le indican cursos de 2 semanas de prednisona de 60 a 100mg/día seguido de una suspensión de la medicación durante las siguiente 4 semanas.

Los cursos prolongados con esteroides generalmente se reservan para pacientes con pérdida visual reciente o progresiva.

Así, los pacientes con pérdida visual e HTEB son divididos en tres categorías: pérdida de visión que es estática y vieja, pérdida de visión estática y reciente y aquella que es progresiva.

Si la pérdida visual es estática y puede ser determinado que ocurrió muchos meses previos, puede tratarse al paciente en la misma forma como si no estuviera pérdida visual.

Sin embargo, si la pérdida visual es reciente y estática o progresiva, inmediatamente se realizarán PL seriadas, reducción de peso, se iniciará acetazolamida y esteroides. Esto se indicaría no solo para prevenir la pérdida visual futura, sino para intentar revertir el déficit existente.

La dosis de corticoesteroides no ha sido establecida, se ha observado mejoría de los síntomas en la primera semana y marcada reducción del papiledema sobre las 2 a 4 semanas con dosis de prednisona de 60 a 100mg/día. Si un paciente va a responder esto es predecible en la primera semana por una disminución en los síntomas y alguna resolución del papiledema.

Los efectos colaterales de los corticoesteroides que pueden observarse son el glaucoma, cataratas los cuales también pueden causar pérdida visual, al igual que el síndrome de HTEB.

Si el paciente se presenta con pérdida visual reciente o progresiva se indicarán corticoesteroides en altas dosis, si no hay disminución de los síntomas y signos después de 1 semana se discontinúan

desminuyéndolos progresivamente en 1 semana, manteniendo la acetazolamida, las PL seriadas y considerando el tratamiento quirúrgico. Si los pacientes responden al esteroides, se mantiene por 6 semanas y luego se disminuye progresivamente en 6 semanas.

Si el paciente ha tenido pérdida visual que es reciente y estática y no responde a ninguna de las medidas anteriores, se debe continuar la acetazolamida, los esfuerzos por reducir de peso y el seguimiento de los pacientes.

La evaluación seriadas neurooftalmológica de pacientes con el síndrome de HTEB debe incluir:

— Obtener una mejor corrección de la agudeza visual.
— Examinar los campos visuales por perimetría.
— Notar presencia o ausencia de pulsación venosa espontánea.
— Obtener fotografía del fondo.
— Buscar paresia del VI par.
— Monitorizar la presión intraocular si el paciente toma esteroides.
— Realizar exámenes con lámpara de hendidura, para poner en evidencia cataratas.
— Chequear electrolitos séricos si el paciente está tomando acetazolamida.
— Potenciales visuales evocados en el examen inicial, repetir el test posteriormente si no se puede realizarse la campimetría[7,17,23].

TRATAMIENTO QUIRURGICO El tipo de tratamiento quirúrgico utilizado para este último grupo de paciente depende de la experiencia prevalente en un centro médico dado y de los síntomas del paciente. Los dos procedimiento usados en el presente son la fenestración de la vaina del nervio óptico y los procedimientos de derivación del LCR, este último disminuye la presión en el espacio subaracnoideo por derivación del LCR a una región del cuerpo con presión menor; generalmente se prefieren las derivaciones subaracnoideo-lumbares-peritoneales, este procedimiento puede complicarse por la oclusión del tubo, aracnoiditis adhesiva, rigidez lumbar y escoliosis; debidos a que estos pacientes son frecuentemente obesos puede haber problemas con la porción peritoneal del catéter.

Un número de criterios ha sido propuesto como indicadores de la necesidad para la intervención quirúrgica a fin de prevenir la pérdida visual, estos incluyen:

— Elevación del disco de más de 5 dioptrías
— Estrechamiento de las arteriolas retinales
— Rápido inicio del edema del disco
— Marcado aumento de las venas retinales
— Extensa hemorragia.

Otros criterios propuestos son: pérdida de la agudeza visual o campos, oscurecimientos visuales, grados extremos de hipertensión intracraneal, test de potenciales visuales evocados que indiquen daño del nervio óptico[12,23].

Es de hacer notar el diferente comportamiento clínico de nuestros dos casos, en uno se aplicaron los tratamientos recomendados, esteroides, punciones lumbares seriadas, hasta llegar a plantear el tratamiento quirúrgico, (derivación lumbo-peritoneal); mientras que el segundo presentó evolución espontánea a la resolución, lo cual una vez más señala la heterogenecidad del cuadro.

BIBLIOGRAFIA

1.- Ahlskog, JE., O"Neil,BP.: Pseudotumor cerebri. Ann Intern Med 1982; 97:249-56

2.- Atkins, CJ., Kondon,JJ., Quismond, FP., The Choroid plexus in systemic lupus erytematosus. Ann Inter Med. 1972;76:65-72.

3.- Ayala, CJ. Die Physiopathologie der mechanik des liquor cerebrospinalis und des rachidedquotieten. Mschr Psychiat Neurol. 1925;58:65-101.

4.- Bercaw, Bl., Greer, M. TRansport of intrathecal 1311 RIHSA in beningn intracranial hypertension. Neurology. 1970; 20:787-790.

5.- Boddie HG., Banna, M. Bradley, WG., Benign intracranial hypertension. A survey of the clinical and radiological features and long term prognosis. Brain. 1974;97:313-326.

6.- Castro, P.: Pseudotumor cerebri. Neurologia Infantil 1983, tomo III.

7.- Cecil-Loeb. Tratado de Medicina Interna. Saunders Co. Ed. 14,1977.

8.- Donaldson, J.: Pathogenesis of Pseudotumor cerebri syndromes. Neurology 1981; 31:877-880.

9.- Edman, CD., MacDonald, PC., Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in ovulatory and anovulatory young women. Am. J. Obstet. Ginecol. 1978; 130:456-61.

10.- Foley, J., Benign forms of intracraneal hypertension -toxic and otitic hydrocephalus. Brain. 1955;78:1.

11.- Foley, J. Posner, JB. Does Pseudotumor cerebri cause the empty sella syndrome? Neurology 1975;25:565-569.

12.- Greer, M.: Pseudotumor Cerebri. Neurological Survey. 3179-3195.1982.

13.- Jefferson, A., Clark, J:, Treatment of benign intracraneal hipertension by dehydrating agents with particular reference to the measurement of the blind spot area as a means of recording improvement. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1976; 39:627-639.

14.- Johnston, I., Gilday, DL., Hendrich, EB.: Experimental Effect of steroids and steroids withdrawal on fluid absorption. J. Neurosurg., 1975;42:690-695.

15.- Johnston, I., Paterson, A., Benign intracraneal hypertension: Diagnosis and prognosis. Brain. 1974;97:289-300.

16.- Koch-Weser, Gilmore, EB.: Benign intracranial hipertension in adult after tetracycline therapy. JAMA., 1967; 200:345-347.

17.- Mani,KS., Townsendhara. The EEG in benign intracranial hypertension Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1964;16:604-10.

18.- Marmarou, A., Shulman, K., Rosende, RM., A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial presure dynamics. J. Neurosurg. 1978;48:337-44.

19.- Mathew, NT., Meyer, JS., Otto, EO.: Incresed cerebral blood volume in benign intracranial hypertension. Neurology. 1975;25:646-649.

20.- Reid,A., Mathelson, M., Teasdale, G.: Volume of the ventricles in Benign intracranial hypertension. Lancet. 1980;7-8.

21.- Rush, RA. Pseudotumor cerebri clinical profile and visual outcome in 63 patients. Mayo Clin. Proc. 1980;55:541-46.

22.- Traviesa, DC., Schwartzman, RJ., Glaser, JS., Savino, P. Familial Benign Intracranial hypertension. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatri 1976; 39: 420-3.

23.- Wall, M., Wrisbers, L.: Pseudotumor Cerebri. Current Therapy in Neurologic Disease. 1985-1986.

24.- Weisberg, LA. The syndrome of increased intracranial pressure without localizing signs: a reappraisal. Neurology 1975;25:85-8.