CINCO AÑOS DE LA REVISTA MEDICINA INTERNA

El día 12 de Abril de 1985, en el Hotel Tamanaco de Caracas, bautizamos, llenos de emoción y esperanzas, el primer número de Medicina Interna, Organo Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Fue este acto, la culminación de una aspiración largamente esperada y muy pensada antes de concretarla, pues habíamos analizado las necesidades de nuestros asociados y habíamos visto que el embrión de la Revista, en forma de Boletín que la SVMI había publicado durante varios años, era insuficiente para plasmar tantas inquietudes científicas y doctrinarias que bullían en nosotros.

Estábamos conscientes, para aquel entonces, de las dificultades que podían presentarse, pero quizás nos quedamos cortos, y esto se refiere al área financiera de la Revista, pero orgullosamente podemos decir, que no fue así en el área de contribuciones científicas.

Durante los dos primeros años publicamos un número trimestral. El formato y la calidad de la publicación fueron y siguen siendo motivo de numerosos comentarios elogiosos y cada día más Internistas y otros especialistas esperan ansiosamente la publicación de cada número, lo cual se traduce, además, en una afluencia sorprendente de artículos sometidos para su publicación. Con esto se reafirma la necesidad de una tribuna para comunicar la gran cantidad de conocimientos y trabajos de investigación que se realizan en el país.

Desde el primero y hasta el tercer número se publicaron las siguientes secciones: Editorial, Artículos de Revisión; Medicina Interna, Educación Médica y Comunidad; Reunión anatomoclínica y Trabajos originales. A partir del cuarto número de 1985 fue obvia la necesidad de publicar las Noticias de la Sociedad, para comunicarnos con nuestros asociados y enterarlos de las actividades de la Sociedad. A partir de 1986 se incluyó la sección de Reporte de Casos Clínicos, que también contó con una excelente recepción por parte de nuestros lectores.

A partir de 1987 nuestra Revista comenzó a sufrir las consecuencias de una recesión económica, que fue la combinación de situaciones nacionales y un progresivo aumento del costo de impresión, que agudizó hasta el punto de obligarnos a un retraso de casi un año y finalmente, tomamos la decisión de publicar dos números por año, pero con un mayor número de artículos en cada uno de ellos. De esta forma, y costeando la Sociedad íntegramente dos años de publicación, logramos ponernos al día con nuestra Revista.

Muchos y muy importantes temas han sido analizados en nuestra revista y desde ella hemos luchado por dar a entender quienes somos y qué hacemos, así como sugerir cambios de áreas de docencia y asistencia del Médico Internista. Las Jornadas de Egresandos que la Sociedad Venezolana de Medicina Interna realiza cada año en los diferentes hospitales Universitarios de Caracas son fuente importante para la publicación de trabajos de Investigación de la Revista. Los Cursos de Educación Médica Continua que organiza la Sociedad cada tres meses, y los Congresos Nacionales, también son factor importante en la publicación de Artículos de Revisión. Las reuniones Anatomoclínicas, que la Sociedad Venezolana de Medicina Interna organiza cada dos meses en los diferentes hospitales, son recogidas en la revista, por lo cual agradecemos en este editorial la colaboración de los internistas y Anatomopatólogos que en ellas intervienen.

Ahora que hemos alcanzado 5 años de la publicación de nuestra Revista reiteramos nuestro firme propósito de seguir adelante, mejorar y avanzar, para lo cual invitamos a nuestros asociados y otros médicos a continuar brindándonos apoyo y aliento con sus comentarios y contribuciones científicas.

EL PACIENTE CON CANCER Y SUS PSIQUIS

Ignacio Taboada*

Dentro del quehacer del Psiquiatra, especialmente aquel que se desenvuelve en un ámbito hospitalario, en contacto con pacientes médicos y quirúrgicos de diversa índole, ocupa un lugar importante el paciente que asiste a estas instituciones públicas o privadas con un motivo de consulta relacionado con el Cáncer.

Luego de las evaluaciones correspondientes, su malestar recibirá diagnóstico y tratamiento adecuado por parte del Especialista correspondiente pero de una u otra manera llegará a manos del Psiquiatra Consultante.

Revisemos ahora algunos aspectos de estos pacientes. De modo intencional no incluimos aquellos que acuden con quejas correspondientes a un Síndrome Hipocondríaco como entidad nosológica primaria de acuerdo a la DSM-III-R que es la Clasificación por la cual me sigo en estos comentarios[2].

Hace ya algunos siglos, Galeno hizo explícita su observación de que las mujeres de temperamento melancólico eran más proclives al Cáncer que las mujeres con temperamento sanguíneo[5].

Esta fue probablemente una de las primeras observaciones en las que apareció una correlación psicosomática a la luz de lo que ahora es, Psiquiatría Biológica.

Hace menos tiempo, se entrevistó a mujeres que acudían para que se les practicase biopsia de cuello uterino. En aquellas en quienes se encontró que respondían al stress diario con desesperanza se pudo pronosticar con 75% de certeza que su biopsia sería positiva para malignidad[21].

Es obvio que los parámetros han cambiado. Hoy somos más cautelosos en el momento de reportar un hallazgo pero el enorme cúmulo de información del cual disponemos en la actualidad nos orienta ya de manera ineluctable a aceptar que existe una relación entre los cambios de humor y afecto y los padecimientos somáticos y entre ellos, obviamente, el Cáncer.

En primer lugar nos detendremos a ver cuales son las manifestaciones psicológicas que podemos observar en el paciente con Cáncer. Luego veremos si algunas de ellas se agrupan en síndromes específicos y al paso, intentaremos comentar que hacer con cada uno de ellos. No creo que sea el momento de complicarnos con nombres genéricos, presentaciones, posologías, etc. Nombraré drogas sólo en los casos indispensables.

Existe un estudio prospectivo que se realizó durante 30 años en estudiantes de Medicina en el cual se pudo observar que aquellos que luego desarrollaron Cáncer, tenían desde su juventud, dificultad para la expresión de sus emociones[21].

Algunos estudios reportan el hallazago de una correlación positiva entre extraversión y Cáncer[21].

Otros encuentran asociación entre dificultad extrema en la expresión de las emociones y el Cáncer de mama[11].

Observen que los dos últimos datos son contradictorios en parte.

Los viudos de ambos sexos, independientemente de la edad, son más proclives al Cáncer que los solteros, divorciados o casados[5,7]. Y evidentemente que ellos, para bien o para mal, han perdido algo.

En los casos de carcinomas de mama, aquellas que niegan su condición o luchan contra ella, evolucionan mejor que las pacientes estoicas o desesperanzadas[10].

Igualmente se dice que los deprimidos son más propicios al Cáncer[1,3].

Veamos ahora las manifestaciones psicopatológicas tempranas en el enfermo de Cáncer.

Las más tempranas aunque no las más frecuentes son aquellas que configuran un síndrome de Depresión Mayor en quienes padecen de un Cáncer de Páncreas, aun en momentos en los cuales el Paciente y los Médicos que lo atienden, desconocen todavía la

* Médico Psiquiatra.

presencia de la neoplasia[6].

Por supuesto que no todos los carcinomas de Páncreas dan Depresión como primera manifestación.

Este cuadro depresivo es uno de los que conforman el SINDROME AFECTIVO ORGANICO cuyas etiologías más frecuentes son la Hipercalcemia, el Hipotiroidismo, la Enfermedad de Parkinson, el Accidente Vascular Cerebral y el ya nombrado Carcinoma de Páncreas[15].

Es importante hacer notar que el SINDROME AFECTIVO ORGANICO está dado por manifestaciones de Depresión o de Manía pero en una revisión del tema realizada en 1986, sólo se encontraron 9 casos de Síndrome Afectivo Orgánico tipo Manía, desencandenados por Neoplasias intracraneales. Incidentalmente, sólo 2 eran metastásicos; uno de estos secundarios y un primario del Sistema Nervioso Central fueron los que respondieron al tratamiento con sales de Litio[15].

El paciente con Cáncer, antes de ser intensamente sintomático nos presenta tres miedos fundamentales: el miedo a ser abandonado, el miedo al dolor y el miedo a la disnea[14]

Estos miedos no se corresponden con las tres quejas más frecuentes, que luego obtenemos de los enfermos más avanzados y que son: la náusea y el vómito en primer lugar, luego la disnea y finalmente la disfagia[18].

La mayoría de las manifestaciones se producen realmente a partir del momento en el cual el sujeto toma conciencia de que tiene Cáncer; sea a partir de una sospecha o cuando su Médico se lo comunica.

Cuadro Nº 1

EL DUELO

Es una reacción normal ante una pérdida y se caracteriza por desinterés, trastornos del dormir y del comer, miedos, ansiedad, malestar general y por supuesto, tristeza.

Estas manifestaciones se suceden de manera general en el siguiente orden pero ni remotamente debe pensarse que hay rigidez en la secuencia:

Impacto y Sorpresa
Falta de Credibilidad
Ansiedad
Tristeza y Anhedonia
Rabia
Trastornos de los Apetitos y del Sueño
Disminución de la Atención
Temor al Futuro

Es imprescindible mantener una comunicación abierta que permita de modo permanente la experiencia exclarecedora y reconfortante entre el Médico y su Paciente. Y esto sigue siendo válido e importante a lo largo de todo el proceso terapéutico.

Cualquiera de nosotros, que estamos casi seguros de estar casi sanos, reaccionaríamos con una Crisis o Reacción de Duelo ante la pérdida de un ser querido o ante la ruptura de una relación afectiva y gratificante o ante la pérdida de un bien material y por supuesto ante la pérdida de la Salud y potencialmente la pérdida de la Vida misma.

Estas reacciones o crisis son limitadas en el tiempo y no duran más allá de 8 a 10 semanas.

Digamoslo de una vez: la Reacción de Duelo es normal y no se considera con valor psicopatológico. Es posible que otros Especialistas piensen de manera diferente pues sabemos que las personas en Duelo y los que padecen Depresión, están parcialmente inmunosuprimidos al igual que cualquiera sometido a Strees[1,3,21].

Es precisamente esa limitación temporal la que nos sirve, entre otras cosas, para diferenciar entre Duelo, los Trastornos de Ajuste y las Depresiones.

Cuadro Nº 2

TRASTORNO DE AJUSTE

Es una reacción inadecuada, mediata en el tiempo a una situación psicosocial impactante que induce una declinación de la función sociolaboral o genera síntomas exagerados a la intensidad del estímulo.

Los Trastornos de Ajuste tienen el primer puesto en frecuencia entre los diagnósticos sindromáticos que se hacen entre pacientes con Cáncer[9].

Entre los Trastornos de Ajuste, son aquellos con Ansiedad y/o Tristeza, los más frecuentes.

Nos interesa saber que son entidades psicopatológicas específicas, que pueden aparecer en cualquier

edad y sexo con o sin antecedentes psicopatológicos, ante una situación impactante.

CUADRO Nº 3

DEPRESION

Hipertimia triste
Insomnio
Anhedonia
Hipoprosexia
Trastornos de Memoria
Hipo o Hiperactividad
Bradipsiquia y Bradilalia
Ideas de Ruina y Desesperanza
Ideas de Minusvalía y Culpa
Ideas Hipocondríacas
Ideas Suicidas

¿Cómo diferenciar un Duelo de una Depresión?

Ya sabemos que el tiempo por si solo nos daría la respuesta, pero como Médicos no podemos esperar este lapso, mientras el paciente se siente mal.

En el Duelo la amplitud afectiva es mayor. Aunque el sujeto está triste en ambas situaciones, en el Duelo es capaz de oscilar afectivamente hacia niveles más alegres que el deprimido.

En la Depresión es mucho mayor la Anhedonia, esto es, la pérdida de la capacidad de disfrutar de lo habitualmente placentero.

En el Duelo, el autorreproche está dirigido a "lo perdido" y en la Depresión el autorreproche va dirigido a si mismo.

El individuo en Duelo incita a la compasión mientras que el paciente deprimido molesta y lleva al rechazo.

Sigamos con las diferencias.

No siempre es fácil diferenciar un Trastorno de Ajuste o desajuste Situacional y una Depresión en los pacientes con Cáncer.

Para esta diferenciación los síntomas somáticos pierden todo su valor pues la hiporexia, la pérdida de peso, el insomnio, la debilidad y el cansancio fácil así como la disminución del deseo sexual son observables en enfermos de Cáncer sin depresión, sólo por su padecimiento o gracias a los tratamientos recibidos[13].

El diagnóstico diferencial se basa entonces en los síntomas psicológicos tales como la hipertimia triste, la desesperanza, la minusvalía, la disminución de la autoestima y las ideas de culpa.

También las ideas suicidas son más frecuentes en la Depresión que en los Trastornos de Ajuste.

Hagamos un paréntesis aquí.

El riesgo suicida inicial es alto, cuando el paciente recién conoce su diagnóstico pero disminuye con el tiempo que transcurre a partir de ese momento. Claro, que si después se instala una Depresión el riesgo vuelve a elevarse[8].

La asociación entre Cáncer y Muerte por Suicidio existe sin duda alguna pero su incidencia es mucho menor de lo que habitualmente se imagina.

La mayoría de las personas pueden tolerar la realidad pero es una decisión individual la que hay que tomar para decir o no decir a un paciente que tiene Cáncer.

El riesgo suicida es alto para quienes reciben sólo quimioterapia, aquellos que padecen alguna forma de Cáncer no focalizada y además existe una especial correlación del Suicidio con el Cáncer de Vías Digestivas, específicamente con el Páncreas. Esto último probablemente en función de la intensidad de la Depresión que vemos en estos casos de Cáncer[8].

Los varones con Cáncer tiene 1,3 veces más riesgo suicida que la población general. Las hembras aumentan 1,9 veces su riesgo[8,16].

Para que sirva de referencia general, la tasa de Mortalidad por Suicidio en Venezuela está entre 4,5 y 5 por 100.000 habitantes por año, con todos los bemoles que pueda tener dicha cifra.

Cierro el paréntesis.

No podemos olvidar que aquellos que hacen un Trastorno de Ajuste no están libres de deprimirse posteriormente.

Los más proclives a la Depresión son aquellos que padecen dolor por falta de un tratamiento adecuado, los que tienen mal estado físico y por supuesto quienes padecen un carcinoma de Páncreas[17].

La gravedad de la Depresión parece estar en proporción directa a la limitación física que el Cáncer produce en el enfermo.

Los ancianos manejan mejor el Duelo que los jóvenes pero tienden a deprimirse más fácilmente aunque

sea por el aumento de su Monoamino Oxidasa cerebral.

Los pacientes con Trastornos de Ajuste se mejoran en tanto desaparece la situación impactante que los desajustó o cuando el paciente alcanza un nuevo nivel de funcionalidad en presencia de la situación impactante, esto es, se ajusta.

En ellos, es imprescindible la ayuda del Médico tratante o del Psiquiatra consultante para lograr rápidamente ese ajuste; nuevamente el esclarecimiento, el apoyo y el ánimo que el Médico imparte son importantes en el proceso.

Pueden y deben utilizarse los Antidepresivos tricíclicos aun cuando las Depresiones que vemos en esta población son esencialmente secundarias. Los pacientes con Cáncer responden a dosis menores y en tiempo más corto[17].

Los antidepresivos tricíclicos, unos más que otros, tienen propiedades analgésicas[20].

Quiero destacar que no deben utilizarse los Inhibidores de la Monoamino Oxidasa en pacientes con lesiones neoplásicas intracraneales por el temor de aumentar la presión intracraneal, tampoco la Maprotilina en los mismos casos pues está descrita la presencia de Convulsiones con el uso de esta sustancia.

En los pacientes cancerosos deprimidos tiene una excelente indicación la psicoterapia cognoscitiva breve, esto es, por períodos que no pasan de 5 semanas[4].

El segundo diagnóstico psicopatológico en frecuencia, después de los Trastornos de Ajuste, en pacientes enfermos de Cáncer es el Delirium.

CUADRO Nº 4

DELIRIUM

Hipoprosexia
Desorganización del Pensamiento por disgregación o incoherencia.
Nivel de Conciencia disminuido
Trastornos Sensoperceptuales
Alteración Sueño/Vigilia
Hiperactividad o Hipoactividad
Desorientación
Trastorno de Memorias
Instalación brusca
Curso fluctuante

No debe sorprendernos esta frecuencia del síndrome si tomamos en cuenta que en estudios realizados con pacientes médicos y quirúrgicos, sin distingo diagnóstico, la incidencia de Delirium oscila entre 25% y 34% de los casos hospitalizados, según los diferentes estudios publicados, por supuesto en otros países pero próximamente tendremos uno, realizado por varios médicos venezolanos recibiendo formación Psiquiátrica y próximos a finalizarla.

Las etiologías más frecuentes de este síndrome en los pacientes que nos ocupan hoy son: la medicación, los Trastornos Electrolíticos, entre los cuales descuella la Hipercalcemia y la Hiponatremia, las Insuficiencias de órganos o sistemas, el Mal Estado Nutricional por Hipoalbuminemia o un nivel sérico bajo de Vitamina B1, las Infecciones de tipo Sepsis habituales o por la intervención de agentes oportunistas, las Complicaciones Vasculares como sería el Síndrome de Coagulación Intravascular y la presencia de Neoplasias productoras de hormonas con influencia neuroendocrina como es el caso de los llamados Apudomas, cuyas secreciones modifican la captación de los precursores de la neuroaminas[15].

Pueden aparecer otros síndromes orgánicos cerebrales de acuerdo a la localización y extensión de las lesiones neoplásicas intracraneales, sean primarias o no del Sistema Nervioso Central.

CUADRO Nº 5

DEMENCIA

Trastorno de las Memorias
Reciente y Lejana
Trastorno de la Abstracción
Trastorno del Juicio
Trastornos cognoscitivos
Cambios en la Personalidad
Curso fatal.

En estos casos las lesiones neoplásicas se van a comportar dando manifestaciones demenciales de igual manera que las áreas infartadas que observamos en la llamada Demencia por Infarto Múltiple, a partir por ejemplo de una lesión de Válvula Mitral, con formación de innumerables coágulos adheridos a las paredes in-

traventriculares y que embolizan al desprenderse.

Por cierto que los Accidentes Cerebro Vasculares se siguen con extraordinaria frecuencia de Depresión.

Las lesiones neoplásicas y vasculares que afectan las regiones frontotemporales izquierdas han sido asociadas con manifestaciones de Depresión al igual que las que afectan las áreas temporoparietales derechas[15].

Se ha observado que las lesiones frontales dorsolaterales dan manifestaciones de apatía y demencia.

Generalizando, podemos afirmar que se puede ver casi cualquier fenómeno de la semiótica neuropsiquiátrica. Las lesiones temporales son riquisimas en síntomas y signos sensitivos, sensoriales y motoricoconductuales.

Están descritos también los cuadros neuropsiquiátricos a consecuencia de los tratamientos. Por ejemplo, se ha descrito una disminución de ± 10 puntos en el Coeficiente Intelectual de niños que reciben Radiaciones y Metotrexate intratecal en comparación con aquellos que reciben sólo el citostático[12].

Aparecen otras manifestaciones de Demencia en tanto la dosis de Radiación craneal es mayor.

Nuevamente en esta etapa reaparece el riesgo suicida en tanto el sujeto toma conciencia de sus nuevas limitaciones y la potencial pérdida de sus funciones intelectuales.

Aparece ansiedad cuando el enfermo sospecha su padeciamiento, la sufre también durante la etapa de las exploraciones y por supuesto se exagera a partir del momento en el cual se confirma su diagnóstico. Todas estas instancias ansiosas forman parte de la Reacción de Duelo o de un Trastorno de Ajuste pero veamos esto:

CUADRO Nº 6

TRASTORNOS ANSIOSOS

T. de Pánico
- sin Agorafobia
- con Agorafobia

Agorafobia sin Pánico
Fobia Social
Fobia Simple
T. Obsesivo Compulsivo
T. Postraumático por Stress

Creo que es importante destacar aquí, para aquellos que no se manejan con frecuencia en el ámbito de la Psicopatología que el término Neurosis ya está en desuso y desechado de las Clasificaciones modernas de Enfermedades Mentales.

Quienes no se han dado por enterados de esto son los Neuróticos, que siguen existiendo como siempre.

Estos trastornos están caracterizados por la presencia de la Angustia o Ansiedad de modo preponderante en su cortejo sintomático.

Cuando un paciente que ya padecía uno de ellos, recibe un diagnóstico de Cáncer, lo habitual es que haya un recrudecimiento sintomático.

El tratamiento estará determinado por el Trastorno Ansioso específico en cada caso.

En aquellos en los cuales haya indicación de Benzodiacepinas, no se debe temer su uso. La somnolencia excesiva sólo se observa en ancianos o en pacientes con insuficiencia hepática o renal según la vía de excreción de la Benzodiacepina en cuestión.

Siempre surge el dilema de si se debe administrar una Benzodiacepina a un paciente que por su enfermedad neoplásica tiene comprometida la función respiratoria, siendo como son estas sustancias depresoras del Sistema Nervioso Central.

Ya sabemos lo ansiógena que puede ser la disnea. Con la excepción de contadísimos casos, la administración de la Benzodiacepina calma la angustia y mejora la función respiratoria.

Es muy poco frecuente que las lesiones neoplásicas den manifestaciones de tipo psicótico, aunque algunas lesiones de Lóbulo frontal pueden inducir cuadros sintomáticos semejantes a los Síndromes Esquizofrénicos.

Hay indicación formal de uso de Neorolépticos para controlar estas manifestaciones.

Los Neurolépticos tienen otra indicación formal en el control de los vómitos inducidos por efecto directo de los Citostáticos en el Centro del Vómito, en el piso del 4º ventrículo.

Las pacientes con Carcinoma de mama pueden recibir estos Neurolépticos a pesar de que aumentan la secreción de proclatina.

También se trabaja con Hipnosis en el control de

los vómitos.

Es muy importante la utilización de esquemas de Modificación de Conducta para el control de la Angustia anticipatoria que desencadena náuseas y vómitos ante la sola vista del Hospital cuando el paciente viene a recibir sus tratamientos. Los esquemas de desensibilización están muy bien probados en estos casos que son paradigmas de condicionamiento clásico[19].

Todas las enfermedades crónicas y terminales llevan al paciente a sentir temor al dolor, temor a la pérdida funcional y temor a la desfiguración. En el caso del paciente con Cáncer debemos agregar el temor a otro cáncer, temor a los problemas secundarios como la infertilidad y finalmente pero no menos importante la culpa del sobreviviente por los contratiempos ocasionados, entre otros, los gastos que con gran frecuencia han desequilibrado el presupuesto familiar[22].

Quiero terminar con un comentario sobre las interrelaciones del personal dentro de un Servicio de Oncología.

El Psiquiatra Consultante en un Servicio o Centro de Oncología no sólo trabaja para los enfermos sino para ayudar a los otros Especialistas de la Medicna y al resto del personal a enfrentar el stress que significa el trabajo con estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Ader R. Psychoinmunology. Academic Press, 1981.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual-III, Revised. Washington, 1987.
3. Bartrop RW et al. Depressed lymphocite function with bereavement Lancet 1: 834-36, 1977.
4. Beck et al. Cognitive Therapy of Depression. Guilford Press, N. York, 1979.
5. Carr AC. Grief, Mourning And Bereavement, en Comprehensive Textbook of Psychiatry-IV. Williams & Wilkins, Baltimore, 1985.
6. Cassem EH. Depression secondary to Medical Illness, en Vol. 7 Review Of Psychiatry. American Psychiatric Press, Washington, 1988.
7. Clayton PJ et al. The Depression of Widowhood. Br J Psychiatry 120: 71-78, 1972.
8. ——. Epidemiologic and Risk Factors in Suicide en Vol. II Psychiatry Update, American Psychiatric Press, Washington, 1983.
9. Derogatis LR et al. The prevalence of psychiatric disorders amo cancer patients. JAMA 249: 751-57, 1983.
10. Greer S et al. Psychological attributes of women who develop breast cancer. A controlled study. J Psychosom Res 19: 147, 1975.
11. ——. Psychological response to breast cancer. Lancet 2: 785-87, 1979.
12. Holland JC et al. Reactions to cancer treatment: Assesment of emotional response to adjuvant radiotherapy as a guide to planne intervention. Psychiatr Clin North Am 2: 347-57, 1979.
13. Klerman GL. The Nosology and Diagnosis of Depressive Disorders, Vol. II, Psychiatry Update. American Psychiatric Press, Washington, 1983.
14. Lucente FE et al. A study of hospitalization anxiety in 408 medical and surgical patients. Psychosom Med 34: 304-12, 1972.
15. Lohr JB et al. Neuropsychiatric aspects of Brain Tumors, en Textbook of Neuropsychiatry. American Psychiatric Press, Washington, 1987.
16. Mackenzie TB et al. Suicide in the Medical Patient. Int J Psychiatry Med 17: 3-22, 1987.
17. Massie MJ et al. Delirium in terminally ill cancer patients Am Psychiatry 140: 1048-50, 1983.
18. ——. Psychiatry and Oncology en Vol. III Psychiatry Update. American Psychiatric Press, Washington, 1984.
19. Morrow GR et al. Behavioral treatment for the anticipatory nause and vomiting induced by cancer chemotherapy. N England J Med 307: 1476-80, 1982.
20. Spiegel K et al. Analgesic activity of tryciclic antidepressants Ann Neurol 13: 462-65, 1983.
21. Stein M. Inmune Disorders, en Comprehensive Textbook of Psychiatry-IV. Williams & Wilkins, Baltimore, 1985.
22. Weisman A. Coping with illness, en Handbook of General Hospital Psychiatry. Mosby, St. Louis, 1978.

ARTICULO DE REVISION

AUTOINMUNIDAD EN ENFERMEDAD REUMATICA

Dr. Martín A. Rodríguez B.*

La participación de mecanismos autoinmunes en la patogenia de las enfermedades reumáticas, se hizo aparente hace ya varias décadas con el descubrimiento del factor reumatoide y de las células LE. De hecho, estos hallazgos fueron las primeras evidencias de enfermedad autoinmune en humanos, siendo así la reumatología pionera en la investigación de este tipo de afecciones.

Diversos mecanismos han sido involucrados en la aparición de artritis de origen autoinmune (Tabla 1). Cualquiera sea el mecanismo dominante (aunque los mismos no son necesariamente excluyentes), el resultado final es la pérdida de la tolerancia inmunológica establecida en las primeras etapas del desarrollo ontogénico. Hoy día es claro, que los factores genéticos son determinantes sino en la causa por lo menos en la expresión de enfermedad autoinmune.

TABLA 1

TEORIAS DE AUTOINMUNIDAD EN ENFERMDAD REUMATICA

	REFERENCIAS
Depleción clonal de linfocitos T Supresores	1/3
Alteraciones de la red idiotipo/antiidiotipo	12
Mimetismo molecular	16,17
Alteraciones activación linfocitaria	7,8,23

* **Médico Internista y Reumatólogo. Jefe del Laboratorio de Inmunología del Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas. Hospital Universitario de Caracas.**

La pérdida de la tolerancia inmunológica trae como consecuencia una regulación deficiente de la respuesta inmune humoral, con producción anormal de autoanticuerpos, generación de complejos inmunes (CI) circulantes y formación in situ de complejos antígeno-anticuerpo. Los CI circulantes al depositarse en tejidos o formarse in situ activan complemento (C), generándose fracciones con capacidad promotora de inflamación crónica. Defectos en la función del sistema reticulohistiocitario contribuyen a mantener la exposición permanente del paciente a los efectos deletéreos de los CI circulantes.

Un segundo posible mecanismo derivado de la pérdida de la tolerancia inmunológica es la falta de regulación de mecanismos celulares directamente involucrados en el dano tisular. En efecto, células T inductoras/cooperadoras y supresoras/citotóxicas activadas son capaces de sobrepasar la barrera endotelial y situarse en el órgano de choque donde directamente (células citotóxicas) o indirectamente (células cooperadoras capaces de activar otras células citotóxicas macrófagos o linfocitos B) pueden ocasionar dano tisular. Evidencias recientes sugiere que, contrario a lo previamente establecido, estos mecanismos pudieran ser más importantes en el desarrollo de la lesión tisular en enfermedad autoinmune.

Brevemente, (siguiendo esquema de la Tabla 1) revisaremos algunas de las evidencias a favor de las teorías de autoinmunidad en artritis.

Depleción clonal de linfocitos T supresores

Evidencias en los modelos murinos y humanos de LES clásicamente han demostrado alteraciones en el compartimiento de las células T supresoras. En efecto, tanto en cepas de ratones lúpicos como en humanos con esta enfermedad se presentan defectos en la función de esta subpoblación[1,2]. La base de estas alteraciones es la síntesis defectuosa de interleukina 2 (IL-2) y la pobre respuesta de los linfocitos T a la misma[1,3]. Sin embargo, evidencias recientes ponen en duda la

universalidad de estos hallazgos. Así, algunos grupos han demostrado una deficiencia en el compartimiento de células B que antecede en el modelo murino las alteraciones del linfocito T[4].

Adicionalmente, se ha visto que la supuesta deficiencia en células T supresoras podría deberse a una "dilución" de su efecto neto por subpoblaciones no supresoras[5]. Más aun, la deficiencia en la síntesis de IL-2 podría ser más virtual que real y tener su origen en un agotamiento de las células T activadas in vivo que las hace parecer hiporespondedoras al ser estimuladas in vitro. Es decir, si estas células obtenidas de sangre periférica son "descansadas" in vitro y luego estimuladas muestran una respuesta normal[6]. En otras palabras las células tendrían exceso más que déficit, en su función lo cual es cónsono con reportes recientes[7,8] y con nuestras propias observaciones en cultivos de linfocitos T activados por la vía del complejo CD3-Ti (ver más adelante).

En pacientes con artritis reumatoide (AR) es menos frecuente encontrar deficiencias en la actividad de linfocitos T supresores, confinándose estas a linfocitos del compartimiento sinovial[9], a casos precoces muy activos[10] y a pacientes con vasculitis[11].

Alteraciones de la red idiotipo-antiidiotipo

La teoría propuesta por Jerne en 1974 supone un circuito interconectado mediante el cual interactúan idiotipos (Id) (secuencias peptídicas presentes en la región hipervariable de la fracción Fc de las inmunoglobulinas) y anticuerpos anti-Id[12]. Según Jerne, este fino sistema permitiría la autoregulación en la producción de distintos tipos de anticuerpos, garantizando que la respuesta humoral se mantenga a raya, calibrada a las necesidades del huésped y capaz de discriminar finamente entre lo propio y lo no propio. Una alteración de estos circuitos conllevaría a la producción anormal de autoanticuerpos con todas las consecuencias arriba mencionadas. Dado que estas estructuras están presentes no solo en las moléculas de inmunoglobulinas, sino también en la membrana de las células inmunocompetentes se comprende, la importancia potencial de este sistema en la regulación de la respuesta inmune.

La aplicación de estos conceptos en enfermedad reumática puede ser ilustrada con los siguientes ejemplos. Koopman et al han demostrado que anticuerpos anti-Id dirigidos contra Id específicos presentes en factores reumatoides son capaces de inhibir in vitro la síntesis de estos autoanticuerpos[13]. De igual modo en pacientes con LES se ha demostrado la presencia de anti-Id dirigidos contra Id específicos presentes en los anticuerpos anti-DNA[14]. Un defecto en la generación de estos anti-Id se correlacionó con niveles elevados de anticuerpos anti-DNA y lesión renal[13]. En lupus experimental es posible suprimir la lesión renal con anticuerpos anti-idiotípicos[15].

Mimetismo molecular

La semejanza estructural de antígenos extrínsecos con estructuras propias del huésped, se ha involucrado en una pérdida de la tolerancia inmunológica contra tejidos músculo-esqueléticos en artritis reactiva y espondilartritis seronegativa. La incapacidad del huésped para discriminar entre lo propio y lo no propio, debido a la similitud entre componentes péptido-glicanos del estreptococo beta-hemolítico y el tejido cardíaco ocasionaría carditis en pacientes con fiebre reumática[16]. Igual mimetismo ha sido observado entre el antígeno HLA-B27 y la Klebsiella pneumoniae[17], explicando la aparición de artritis post-disentérica en sujetos sanos con ese marcador. Ello pone de manifiesto la importancia del terreno genético y el papel potencial de microorganismos en la aparición de artritis.

Alteraciones en la regulación del proceso de activación linfocitario.

El examen inmunohistológico de órganos alterados en enfermedad reumática autoinmune revela la presencia sistemática de un infiltrado de linfocitos activados. La mayoría son linfocitos CD4 + (inductores/cooperadores) portando distintos marcadores de activación (ej. antígenos HLA-DR, receptores para transferrina, receptores para IL-2, etc). Tales hallazgos son típicos del tejido exocrino glandular en síndrome de Sjogren[18], del tejido sinovial reumatoide en AR[19], y del tejido renal en nefritis lúpica[20], para solo citar algunos ejemplos.

El descubrimiento reciente y la caracterización molecular del complejo receptor CD3-Ti como la posible vía fisiológica del activación del linfocito T[21] y la disponibilidad de anticuerpo monoclonales anti-CD3 está permitiendo reevaluar el rol de este compartimiento celular en autoinmunidad. El sistema depende de la interacción armónica de linfocitos T con macrófagos, la producción normal de interleukina-1 (IL-1) por parte de estas células, las síntesis adecuada de IL-2 y la expresión de receptores para IL-2. En enfermedad reumática au-

toinmune un defecto a cualquiera de estos niveles traería como consecuencia una inadecuada activación del linfocito T y por ende una generación anormal de linfocitos supresores y cooperadores con el consiguiente imbalance homeostático inmune.

En pacientes con AR se han evidenciado alteraciones en la activación de células T sinoviales vía el complejo CD3-Ti[22]. El mecanismo parece ser la producción anormal de una substancia inhibidora de IL-1 (contra -IL-1) en el compartimiento sinovial. En síndrome de Sjorgren primario hay un defecto en la expresión y función del marcador CD5 y baja trasmisión subcelular del impulso activador vía CD3-Ti en linfocitos T[23]. Sin embargo, en línea con comentarios hechos previamente en este resumen nosotros hemos encontrado una respuesta proliferativa aumentada en linfocitos T de pacientes lúpicos activados por la vía CD3-Ti (manuscrito en preparación). Más aún, en este sistema no se encontraron diferencias en la producción de IL-2 ni en la expresión de receptores para IL-2 entre pacientes y controles. Estos hallazgos se concilian con observaciones recientes que destacan aumento más que disminución de actividad linfocitaria de pacientes autoinmunes[7,8]. Se ha comprobado que la participación del linfocito T es indispensable en el daño tisular de enfermedades autoinmunes tan diversas como AR experimental, nefritis lúpica, miastenia gravis, tiroiditis autoinmune y encefalomielitis alérgica experimental.

REFERENCIAS

1. Dixon, FJ. Basic elemnts of murine SLE. J. Rheumatol 14: 3, 1987.
2. Santoro, TJ. Inmunoregulatory disturbances in human and murine systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 4: 169, 1986.
3. Alcocer-Varela, JD, Alarcon-Segovia, D. Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. J Clin Invest 69: 1384, 1982.
4. Theofilopoulos AN, Nixon FJ. Murine models of systemic lupus erythematosus. Adv. Immunol 37: 269, 1985.
5. Sakane, T et al. Deficiencies in suppressor T cell activity seen in patients with active systemic lupus erythematosus are due to the dilution of normally functioning suppressor T cells by non-suppressor T cells. J. Immnol 137: 3809,I 1986.
6. Huang Y, P et al. The interlukin 2 secretion defect in vitro In systemic lupus erythematosus is reversible in rested cultured T cells. J. Immnol 137: 3515, 1986.
7. Mountz JD et al. Autoimmunity and increased c-myb transcription. Science 226: 1087, 1984.
8. Kromer G et al. is autoimmunity a side effect of interleukin-2 production? Immunlogy Today 7: 199, 1986.
9. Chattopadyay C et al. Rheumatoid synovial lymphocytes lack concanavalin-A-activated suppressor cell activity. Scand J Rheumatol 10: 479, 1979.
10. Abdou NI et al. Suppressor T cell dysfunction and anti-suppressor T cell antibody in active early rheumatoid arthritis. J. Rheumatol 8: 9, 1982.
11. Abe T et al. Suppressor T cell function in patients with rheumatoid arthritis complicated with vasculitis. Arthritis Rheum 27: 752, 1984.
12. Burdette, S., R.S. Schwartz. Idiotype and anti-idiotypic networks. N. Engl J Med 317: 219, 1987.
13. Koopman WJ et al. Suppression of in vitro monoclonal human rheumatoid factor synthesis by antiidiotypic antibodies. Target cells and molecular requirements. J Clin Invest 72: 1410, 1983.
14. Abdou, NI et al. Network theory inb autoimmunity: in vitro suppression of serum anti-DNA antibody binding to DNA by anti-idiotypic antibody in cystemic lupus erythematosus. J. Clin Invest 67: 1297, 1981.
15. Hahn BH. Suppression of autoimmune diseases with anti-idiotypic antibodies: Murine lupus nephritis as a model. Springer Sem Immunopathol 7: 25, 1984.
16. Williams, RCJr. Rheumatic fever and the streptococcus. Another look at molecular mimicry. Am J Med 75: 727, 1983.
17. Schwimmbeck PL et al. Autoantibodies to HLA-B27 in the sera of HLA-B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. Molecular mimicyr with Klebsiella pneumoniae as potential mechanism of autoimmune disease. J. Exp Med 166: 173, 1987.
18. Fox RI et al. Use of monoclonal antibodies to analize peripheral blood and salivary gland lymphocyte subsets in Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 25: 419, 1982.
19. Lindbled S et al. Phenotypic characterization of synovial tissue cells in situ in different types of synovitis. Arthritis Rheum 26: 1321, 1983.
20. Caligaris-Carpio F et al. HLA-DR + T cells of the leu 3 (helper) type infiltrate the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Immunol 59: 185, 1985.
21. Acuto O et al. The human T-cell receptor. J Clin Immunol 5: 141, 1985.
22. Lotz M et al. Basis for defective responses of rheumatoid arthritis synovial fluid lymphocytes to anti-CD3 (T3) antibodies. J Clin Invest 78: 713, 1986.
23. Talal, N. et al. Normal CD3 but decreased Cd5 expression and function in Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum (en prensa)

EL INTERNISTA EN EL AMBULATORIO Y SU RELACION COSTO BENEFICIO

Dr. Eddie Kaswan*

A principios de siglo, la atención médica era preferentemente ambulatoria, la medicina hospitalaria era dirigida a los pobres y, excepcionalmente a personas de mayores ingresos. La revolución Médica, ocurrida después de la II Guerra Mundial, estableció el hospital como sitio de elección para la atención Médica[1] y, fue ahí donde casi en su totalidad centralizó la misma. La razón por el cual la Medicina ambulatoria resurge a fines de este siglo, debe encontrarse en diferentes situaciones que han ocurrido en los últimos 20 años. Los costos elevados y, la dificultad que estriba en atender la gran masa de población, hace necesaria la atención médica en centros ambulatorios y, esto es un fenómeno a nivel mundial[2]. En estos centros se suministran cuidados primarios y, secundarios y, hasta puede efectuarse atención quirúrgica, estimándose que, un 40% de la misma puede ser prestada en los mismos; ello no es nuevo puesto que, la Asociación Médica Británica publicó entre 1899 y 1909 la estadística de 9.000 procedimientos quirúrgicos, realizados en ese período, en forma ambulatoria[1].

Por cuanto solo se hospitalizan menos del 5% de los pacientes atendidos por internistas[3], la medicina de consulta externa o, ambulatoria, es una práctica común de nuestra especialidad y, aún, cuando la emergencia puede presentarse, esto ocurre solo en un 6% de los casos que se atienden; lo que es una pequeña población en relación con el 76% de los casos atendidos en forma ambulatoria[5].

El internista en el ambulatorio debe desempeñarse en los niveles primarios y, secundarios de la atención; en el primario, como asesor o docente del grupo médico en formación (internos y, residentes), así como a estudiantes de pre-grado; pudiendo además colaborar directamente en la prestación de servicios a algunos pacientes.

A nivel secundario es el consultante, de los casos complejos que requieren un diagnóstico y tratamiento adecuado. En ambos niveles debe actuar como coordinador de la atención médica del adulto, pudiendo desempeñarse como coordinador del centro, en ausencia de personal de mayor calificación en este campo. Se ocupa del diagnóstico, prevención y, tratamiento de la enfermedad y, ejerce su función académica en la docencia de pre-grado y post-grado, así como al resto del personal del área de la salud que allí se encuentra e, igualmente debe proyectarse a la comunidad (Prevención). Es deseable su participación en la investigación clínica así como también es importante su conexión con el Hospital Regional con el cual el ambulatorio está, estrechamente relacionado para así hacer efectivo el sistema de referencia y, contra-referencia así como, la rotación del personal médico y para-médico.

En la atención secundaria, es uno de los especialistas de mayor cobertura en las enfermedades del adulto para el diagnóstico y, tratamiento de las que puedan resolver a ese nivel orientado hacia la realización de la exploración diagnóstica necesaria o el consultar al especialista en el nivel IV de atención médica.

Los cambios de la ciencia médica y, farmacología son enormes y, a menudo imprescindibles sólo, el método científico permanece inalterable como instrumento invariable para el cual un hombre falible puede adquirir nuevos conocimientos, e igualmente constatar lo que es falso[5].

El costo de la medicina es cada vez mayor y, en países como en los E.E.U.U. constituye el 11 al 12% del presupuesto de esa nación[6]. Medicinas poderosas surgen en la actualidad y las nuevas tecnologías permiten intervenciones diagnósticas y terapéuticas que

* Profesor. Cátedra de Medicina y Terapéutica "B". Escuela de Medicina "Luis Razetti". U.C.V. Expresidente de la S.V.M.I.

no fueron soñadas una o dos décadas antes; el aumento de los costos del cuidado médico son a veces desproporcionales en relación con soluciones parciales que pueda ofrecer al paciente y, que no llegan a la curación del mismo, ejemplo de ello tenemos en los puentes aortocoronarios, el transplante de corazón o, de hígado: Son los médicos quienes deciden la hospitalización para estudio o elaboración del procedimiento diagnóstico, o prescriben drogas o incluso recomiendan cirugía. El control del costo del cuidado médico, es un tema cada vez de mayor preocupación en el público que directamente cancela este, o para el Estado que atiende al sector de menos recursos que es la gran mayoría de la Población.

El avance tecnológico de la Medicina, ha producido más y mayores modificaciones en el curso natural de las enfermedades; el término de, procedimientos invasivos se ha vuelto común en nuestro léxico, el potencial de todos estos procedimientos para información diagnóstica o logros terapéuticos a menudo es impredescible. Si todo va bien, uno está maravillado del éxito, pero, el procedimiento de alto riesgo a menudo no evoluciona; bien, hay enfermedades complejas, respuestas biológicas adversas, fallas mecánicas y, de ello puede ser algunas veces vinculado o responsabilizado al médico que indique el procedimiento, diagnóstico. El internista, quien maneja una tecnología limitada, pues es el "especialista intelectual", deberá ofrecer sus conocimientos para indicar la exploración adecuada al paciente que trata, e igualmente establecer el tratamiento más racional para la enfermedad, en base al contexto general del enfermo y, esto es, particularmente importante en el cuidado ambulatorio, que como, lo hemos mencionado, es mucho más económico que la atención hospitalaria.

En los E.E.U.U., el cuidado ambulatorio, se practica en más del 50% del sistema de salud y, esto constituye un aumento del 20% de lo ocurrido 5 años atrás[6]. El internista por lo anteriormente expresado, es un médico esencial en el ambulatorio puesto, que al no estar comprometido con una tecnología particular, hace efectivo un uso racional de la misma de acuerdo a la necesidad de su paciente.

Este médico debe estudiar para ser competente profesionalmente, y estar preparado para los cambios revolucionarios que se presentan en la ciencia y tecnología.

Los atributos de un buen médico serán poco aval en ausencia de una buena base de científica. La compasión no sustituye al conocimiento.

REFERENCIAS

1. New Opportunities for out of Hospital Health Services. Moxley III J. The New. Eng. J. of Med, 310, 193-197.
2. How dis Medicare's Prospective Payment System Affect Hospitals?. The New. Eng. J. Med. 1987, 317, 667, 872
3. Kassembaum D. New. Eng. J. Med. 1986, 314, 1518.
4. Teaching Clinical Medicin in The Ambulatory Setting. An Idea Whose Time nave finally came. Perkof G. The New Eng. J. Med, 1987, 314, 27-31.
5. Medicine as a Public Service. Wyngarden James B, Cecil Textbook of Medicine, Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1988.
6. The New York Times, 47438, March 8, 1988.

REUNION ANATOMOCLINICA

HISTORIA CLINICA

Paciente masculino de 49 años de edad, natural de El Empedrado, Distrito Torres, Residenciado en Barquisimeto.

Ocupación: Mensajero.

INGRESO: 21-03-84

Refiere inicio de su enfermedad actual 10 días antes de su ingreso, cuando comienza a presentar malestar general y fiebre diaria, no cuantificada, con 2 ó 3 incrementos térmicos al día, acompañados de sudoración profusa. Consulta a Médico privado quien lo refiere para su hospitalización.

ANTECEDENTES PERSONALES: Artralgias, hace 5 años. Cedió rápidamente con tratamiento no precisado. (Dolor en articulaciones interfalángicas proximales de ambas manos. Residenciado en vivienda insalubre a orilla de una cloaca.

FUNCIONAL: Evacuaciones blandas, amarillas, 3 por día, con su enfermedad actual. Manifiesta "diarrea" sin moco ni sangre por un día, 15 días antes de su ingreso.

Pérdida de peso no cuantificada, con su enfermedad actual. Polidipsia y Poliuria (?) con su enfermedad actual. Gingivorragia desde hace muchos años, con su aseo bucal.

EXAMEN FISICO: Fascies Tóxica, males condiciones generales adinámico, conciente, orientado en los 3 planos. Temblor fino intencional, en ambas manos. T.A.: 120/79mmHg P: 100 p.p.m. Tº axilar: 39ºC. Resp.: 25 R.pm.

Intensa palidez cutáneomucosa. Amigdalofaringe normal. Encías no sangrantes. No se palpan adenomegalias.

Apex hiperdinámico en 5to E.I.I. con L.M.C.I. Ruidos cardíacos rítmicos, normales. Soplo +/4 mesosistólico en focos de la base. Frec. C: 100 1.p.m. M.V. presente, simétrico, sin agregados. Abdomen blando, deprimible, Resistencia voluntaria. Bazo aumentado de tamaño, de crecimiento vertical hasta flanco izquierdo, indoloro, de consistencia levemente aumentada, superficie lisa.

Borde hepático superior en 5to. E.I.D. con L.M.C.D. Borde hepático inferior a 2 cms del reborde costal derecho con L.M.C.D., indoloro, borde romo. No hay reflejo hepatoyugular.

Ruidos hidroaéreos presentes, normales. No se palpan otras tumoraciones. Fosas lumbares libres, indoloras.

Miembros superiores e inferiores normales.

Los exámenes de Laboratorio, reportan: Hb: 9,8grs%.

Glóbulos blancos: 2.100. Neutrófilos: 66. Linfocitos: 29 M: 4 Cayados: 1. Glicemia: 146mgs%. Colesterol: 219mgrs%. Triglicéricos: 546mgr%. Heces: Normal. Orina: Trazas. Densidad: 1.010.

Se indica: Acetaminofen. V.O. Hidratación parenteral y Dieta blanda para diabéticos.

22-03-84:

Persisten malas condiciones generales. Examen físico sin variaciones. Se practica **Rx de Tórax P.A. de pie:** Elevación del hemidiafragma derecho con pequeño infiltrado parenquimatoso en la base del mismo lado. La silueta cardíaca está sumergida entre los hemidiafrgmas y luce de tamaño normal. Sinfisis pleural del seno costo diafragmático derecho. Esplenomegalia.

Rx abdomen de pie: Se aprecia opacidad difusa del abdomen y pelvis. Escasos gases en asas intestinales. Llama la atención opacidad en hipocondrio y flanco izquierdo con desplazamiento de las asas intestinales hacia la línea media y la fosa iliaca del mismo lado abombamiento de la línea pre-peritoneal correspondiente. Se sugiere descartar Esplenomegalia.

Exámenes realizados en Banco de Sangre: Fro-

tis: aniso + Poiquilo +. Hipocromia +. Policromatofilia + +.

Aspiración de médula ósea: Preparación normocelular. Megacariocitos presentes en número normal. Producción de plaquetas aparece adecuada. Granulopoyesis ordenada en maduración y ocurre en número normal. Eritropoyesis de maduración normoblástica y ocurre en número normal.

23-03-84:

T° Axilar: 40, 2°C. Deshidratación leve. Pulso: 120 p.pm. Glicemia: 110mgr%. Creat.: 1,36 mgrs%. Fosfatasas Alc.: 680 Prot. t: 7.10gr%. Alb.: 2,6gr%. Glob: 4,4gr% B.T.: 1.08mgr% B.D.: 0,28mgr% B.I.: 0.8 T.G.O.: 390 TGP: 210.

26-03-84:

Persiste febril. M.V. abolido en base pulmonar derecha. neurológico normal.

Se mantiene hidratación parenteral.

27-03-84:

Continúa febril. T°: 39°C. T.A.: 110/60mmHg. P: 110 p.m. Lengua y labios secos. Rs. Cs. normales. Frecuencia cardíaca: 110 p.m.

M.V. abolido en base derecha, aumento de vibraciones vocales en la misma zona. Conciente, retardo para responder al interrogatorio. Temblor fino en manos. No hay signos meníngeos.

Se toma muestra para Hemocultivo. **E.C.G.:** Taquicardia Simusal. **Ecosonograma Abdominal:** Hígado de tamaño y configuración normal, vesícula de tamaño y aspecto normal. Bazo aumentado de tamaño, sin zonas ecolibres en su interior. Riñón izquierdo normal. Riñón derecho no se visualizó. Hb: 6,8grs%. G.B.: 1.300. N: 60 L: 40. Plaquetas disminuidas. **Gota Gruesa:** No se observaron Hemoparásitos. **Widal:** Eberth o: Negativo. Eberth H: Negativo. Para A: Negativo. Para B: Negativo. Proteus DX 19: Negativo, Brucella: Negativo. Toxoplasmosis test (Hemaglutinación): Positivo 1 x 128.

Se indica tratamiento con: Ampicilina 4grs I.V/día y Tobramicina 75mgrs I.M. c/8horas.

28-03-84:

Malas condiciones generales. T°: 40°C Fascia. Tóxica. Deshidratación moderada. Se oye toser durante el examen. No expectora. Aleteo nasal. Abolición del M.V. y crepitantes en base pulmonar derecha. Rs. Cs. Hipofonéticos. Frecuencia Cardíaca: 104 x min. No se auscultan soplos. Fondo de ojo: Hemorragia en llama con campo temporal retiniano ojo derecho. Se omite Ampicilina y se sustituye por Penicilina Cristalina 6.000.000 Us I.V. c/4hs. Continua hidratación parenteral.

29-03-84:

Persiste igual su cuadro clínico. T° 40°C. Orinas colóricas. **Gammagrama Hepatoesplénico:** Hígado muy aumentado de tamaño, configuración anormal, con levantamiento de la cúpula diagragmática. Distribución regular y heterogénea del trazador con microaéreas hipocaptantes diseminadas en todo el parénquima hepático. Gran aspenomegalia de 24 cms de diámetro máximo.

Hemocultivo: No hubo desarrollo bacteriano a las 48 horas.

30-03-84:

Durante la noche anterior presentó esputo hemoptoico. Continúa febril (39°C) eorado sus condiciones generales. Tóxico. deshidratado. No se auscultan crepitantes en base pulmonar derecha; Gingivorragia durante el examen físico. Fluoroscoia: Paresia del hemidiafragma derecho.

Campos pulmonares normales.

Fondoscopia: Hemorragias en Retina izquierda.

Examen de Orina: Densidad: 1005. Alb: + + +

G.B.: 3-6 p.c. Cilindros hialinos 0-1 p.c.

Cilindros granulosos 1-3 p.c. Hb: 5,6gr%.

Glóbulos Blancos: 1.850 L: 56 N° 44 TGO: 320

TGP: 250. Se cambian antibióticos: Cefotaxime 2 grs I.V. c/6ha. Amikacina: 500mgrs I.M.c/Bhs

Se decide traslado al Servicio de Agudos.

30-03-84:

La esposa manifiesta que hace 7 años "se puso amarillo" y ameritó reposo por seis meses. "Orinaba como "cocacola". Hb: 5,8grs%. Glóbulos blancos: 1.050. N: 41. L: 59.

31-03-84.

Disnea al adoptar posición semisentada.

10 a.m. T°: 37,5°C. T.A.: 110/60 P: 120 Resp: 32p.m.

Resto del Examen físico sin alteraciones nuevas.

9 p.m. Crepitantes y disminución de vibraciones vocales en base pulmonar derecha. Rs.Cs. hipofonéticos. No se precisan soplos. neurológico: Normal Hb: 5,5grs% GLOBULOS BLANCOS: 1000 N: 39 L: 59 Cayados: 2. Se practica Toracocentesis a nivel de 10 E.I.D. con L.A.P. y se obtienen 10 cc de líquido pleural de aspecto hemorrágico que no coaguló. Resultado: Células 602/mm^3 Seg.: 16 L: 84. Abundantes hematíes. Rivalta positivo débil.

Proteínas: 4,8grs%. Glucosa: 107mgrs%. No se observaron amibas.

01-04-84:

(1,15 a.m) Muy disneico, pálido sudoroso.

T.A.: 80/60mmHg Resp.: 50p.m. Fr. C.: 1:30 p.m. T°: 36°C.

2:30 a.m. Sin signos vitales.

02-04-84:

Se reporta resultado de Biopsia de Médula Osea.

Buena preparación medular, con gran hiperplasia de todas las series celulares.

CONCLUSION:

Panhiperplasia medular reactiva.

DISCUSION CLINICA:

Dr. Carlos Zapata C.*

En la semiología clínica de este enfermo destaca la presencia de una esplenomegalia cuyo crecimiento desborda la línea umbilical transversa, igualmente detectada en la radiografía del abdomen, en el ecosonograma y en el gammagrama. La calculo sobrepasando los mil gramos y por lo tanto la califico también de muy grande.

Un número de enfermedades que no supera la veitena son las causales de un bazo así magnificado, conformando la siguiente lista:

POR DEPOSITO:

Tesaurismosis: Gaucher y Niemann-Pick. Amiloidosis.

POR TUMORES

Enfermedad de Hodgkin
Linfomas no Hodgkin
Tumores primarios y quistes

POR ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS:

Leucemias Mieloide y Linfoide crónica.
Metaplasia Mieloide con Mielofibrosis.
Policitemia Vera.
Esferocitosis.
Talasemia mayor.

POR AGENTES PATOGENOS:

Paludismo, Kala-Azar, Brucelosis.

POR HIPERTENSION PORTAL:

Pre Hepática.
Hepática

El órgano lienal en proceso de agrandamiento pudo permanecer en silencio durante un tiempo largo haciéndose presente en una explosión de signos y síntomas que simulan la aparición de una enfermedad reciente y no la manifestación culminante de un proceso patológico que se arrastraba. Es cuesta arriba aceptar que

* **Profesor del Curso de Postgrado de Medicina Interna de la Escuela de Medicina de la Universidad Centro-occidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto.**
Ex-Rector de la Universidad "Lisandro Alvarado", Barquisimeto, Edo. Lara.

antes de los diez días que dice iniciar su enfermedad no tuviese ya la gran esplenomegalia descubierta desde el primer examen físico.

Nos plantearemos el diagnóstico diferencial tomando como base las causales de la lista ya enunciada.

Los bazos tesaurismóticos, tumorales y quísticos los descartamos iniciando esta discusión en base a lo siguiente: El Niemann-Pick por ser propio de la infancia, el Gaucher de incidencia hasta la edad juvenil y con los años agregando lesiones óseas y progresivo crecimiento esplénico aún mayor, pudiendo alcanzar peso de 5 a 8 Kgr. Los raros tumores sólidos lienales deforman el órgano y el del enfermo conservaba su apariencia armónicamente agrandada y muy distinto el cortejo sintomático. Los quistes los denuncia la palpación y ahora los detecta fácilmente el eco que en este caso comprobó que era un órgano sólido.

Con el bazo agrandado y otras alteraciones en el organismo se conforman los síndromes tradicionales con los cuales la clínica se sirve para elaborar diagnósticos diferenciales y los cuales enumeramos: Síndrome Espleno-Ganglionar, Síndrome Espleno-Hemopático, Síndrome Espleno-Hemolítico, Síndrome Espleno-Hemorragiparo, Síndrome Espleno-Febril, Síndrome Espleno-Hepático.

Se pueden descartar sin mayor dificultad las causales del Síndrome Espleno-Ganglionar: Enfermedad de Hodgkin y los Linfomas no Hodgkin por la ausencia de adenopatías periféricas y mediastinales acompañantes de la gran mayoría de afectados por este proceso. Sin embargo hay otras formas clínicas de las cuales trataremos más adelante.

También pueden descartarse los síndromes Espleno-Hemopático: Leucemias crónicas, Metaplasia Mieloide con Mielofibrosis y Policitemia Vera por no haber alteraciones específicas en sangre ni médula ósea.

También se desechan las del síndrome Espleno-Hemorragiparo sobre todo por trombosis portolienales al no sufrir de hemorragias digestivas y presentar hepatopatía agrandada que no se aprecia en las flebopatías puras de la vena esplénica; y los síndromes Espleno Hemolíticos: Enfermedad de Cooley por no sobrevivir los 20 años y la esferocitosis en ausencia de hemólisis crónica y esferocitos en sangre periférica.

Son muy cuestionables las causales del síndrome Espleno-febril, puesto que la fiebre la acusó diez días antes de consultar y un bazo muy grande solo podría llegar a esta magnitud condicionado por procesos infecciosos febriles de larga duración como son Paludismos, kala-Azar o Brucelosis, además en el material de médula ósea no se vieron parásitos maláricos ni leishmanias y no hubo sero aglutinación para Brucela, por lo tanto también los descartamos.

Queda por analizar al Síndrome Espleno-Hepático el cual puede presentar tres modalidades Espleno-Hepato-Ictérico, Espleno-Hepato-Ascítico y Espleno-Hepatomegálico. El enfermo no es ictérico ni tiene ascitis, pero si tiene un hígado voluminoso muchas veces comentado, que nos obliga a analizar el Síndrome Espleno-Hepatomegálico.

Existe en la amiloidosis primaria una gran hepato-Esplenomegalia sin signos de enfermedad preexistente potencialmente amiloidógena que más tarde se manifiesta con trastornos de corazón y riñón que no tiene nuestro caso. Además la hepatomegalia amiloidea tiene como característica fundamental que no se deforma por más que crezca.

Años atrás veíamos con frecuencia en el Hospital Vargas de Caracas Síndromes Esplenos-Hepáticos de etiología Bilharziana con órganos muy grandes: Fibrocongestivo el bazo y con fibrosis de Symmers el hígado, complicados frecuentemente de hemorragias digestivas a veces cataclísmicas. Nuestra patología regional está ayuna de estos cuadros, en 35 años no he visto ninguno de ellos.

Quedan como factibilidades del Síndrome Espleno-Hepatomegálico dos causales que deben ser discutidas a fondo, primero el de una Cirrosis Hepática Esplenomegálica como la llamara Eppinger, pero en este caso con hígado deformado que hace obligante pensar en su complicación no infrecuente de un hepatoma; y segundo el replanteamiento de un linfoma en su forma visceral (infiltración de hígado y bazo) desechadas como han sido las otras causales del crecimiento esplénico gigante.

El enfermo si fuese un cirrótico puro su hígado tendría los caracteres de tal y no los de un lóbulo derecho que levanta la cúpula hepática como si se ve en las tumoraciones del órgano por Hepatomas primarias. Metástasis, Linfomas, o abcesos en especial amibeanos; o a menos que fuera un cirrótico que presentara concomitantemente una de dichas tumoraciones.

No presenta estigmas de cirrosis: arañas vasculares, eritema palmar y ginecomastia. El bazo gigante que acompaña a la calificada por Eppinger como ci-

rrosis esplenomegálica tiene otros signos de hipertensión portal siendo visible la red venosa abdominal tipo porta de la cual no se hace mención en la historia. Además el paciente no ha tenido hemorragias digestivas que nos obliguen descartar várices esofágicas rotas, complicación frecuente del proceso. Tampoco presentó ascitis ni edemas ni trastornos funcionales coherentes del hígado, tiene en los exámenes de laboratorio cifras altas de transaminasas con la paradoja de no tener ictericia, sus cifras de bilirrubina son normales y presenta fosfatasas alcalinas muy altas acompañantes no propias de la cirrosis y sí de los tumores hepáticos.

Este enfermo no se complicó con lo que habitualmente vemos agravarse al cirrótico para morir: tuberculosis, o sangramiento por várices esofágicas rotas o ascitis infectada o lesión renal haciendo un cuadro hepatorrenal o ictero con hepatargia y coma o por combinación de ellas, si no que presenta un cuadro febril severo con enflaquecimiento rápido, progreso violento de su anemia sin ser por sangramiento y aspecto de un paciente críticamente comprometido. Todo esto me conduce a descartar como responsable de esta gran esplenomegalia a una hipertensión portal intra hepática, causada por cirrosis.

Quedan como posibilidades las de una tumoración hepática primitiva, un hepatoma o un tumor metastásico acompañante del gran bazo. El hepatoma de por si no se deja acompañar de esplenomegalia, se requiere previamente una cirrosis del hígado que siguiendo la secuencia de Edwin de hiperplasia nodular que progresa a adenomas múltiples y que degeneran posteriormente en carcinoma. Ya dijimos que el enfermo no es un cirrótico por lo tanto no puede ser un hepatoma el acompañante del bazo.

Las metástasis en el hígado de carcinomas abdominales o de otros tumores del cuerpo tendrían esplenomegalias condicionadas a complicaciones en las venas portolienales y además no son tan grandes como el caso que discutimos.

Todo me conduce a dejar como posible etiología del Síndrome Espleno-hepatomegálico al proceso patológico que ha quedado solo al final del análisis, el linfoma.

Los linfomatosos tienen trastornos de su inmunidad y facilidad por esto de complicarse con infecciones intercurrentes virales, bacterianas, micóticas, o por protozoos. El enfermo tiene una hemoaglutinación a toxoplasma de 1 por 128 lo cual podría hacer pensar en una reactivación de la enfermedad que hace localización cerebral frecuentemente en los inmuno deprimidos por terapia inmuno supresora o por enfermedad que comprometa la inmunidad como lo es un linfoma. En ausencia de sintomatología cerebral y con esa baja aglutinación solo se puede pensar que era un portador de quiste de protozoo.

Tuvo diarrea moderada que no pareciera una enterocolitis infecciosa febril severa que justificase la gravedad del caso.

Manifestó un Síndrome pleuro-pulmonar de base derecha que podría ser infeccioso, sorprende la poca tos y espectoración que al final fue hemoptoica y el derrame pleural de líquido sero-hemático como en los cánceres, infartos pulmonares o defectos de coagulación.

Cuesta inculpar el Síndrome febril a los procesos analizados anteriormente, ausente como esta notoria infección en la gravedad que bruscamente irrumpió diez días antes. Más que un infectado pareciera que su fiebre fuera una suma de la intoxicación tumoral y la descomposición orgánica general como se ve en los linfomas.

Tenía un hiperesplenismo propio de estos grandes bazos detectado por anemia neutropenia y trombopenia con médula panhiperplástica.

Su anemia aumentó en pocos días de 9.8 a 5.5. gr de Hb. sin sangramiento obstensible hecho que nos induce a pensar en hemolisis concomitante que se puede presentar en los linfomas y la cual agravó su situación, también progresó su neutropenia y trombopenia.

Presentó hemorragias retinianas además de hemoptisis y gigivorragias por posible capilaritis y trastornos de coagulación.

Al final orinas colúricas por posible obstrucción intrahepática linfomatosa de las vías biliares como se ve en estos casos, y el inicio de una claudicación renal cuya culpabilidad no se puede atribuir totalmente al proceso de fondo puesto que recibió la medicacion nefrotóxica de aminoglucosidos, tobramicina y Amikacina en dosis muy altas y en circunstancias muy desfavarobles.

Este paciente presentó una icteria 7 años antes que le obligó al reposo por seis meses. Siempre que alguien haya sufrido de ictericia sin mayores recuerdos concomitantes debe sospecharse el haber sido por una lesión hepatocelular, por eso culpo de hepatitis la icte-

ricia padecida de nuestro paciente. Necesitó prolongado inhabitual reposo para una hepatitis por virus A, fue un caso grave, como se ve en la etiología por virus B o A. Dos años después del Síndrome ictérico de larga evolución acusó artralgias en las articulaciones interfalángicas proximales de ambas manos, conocemos que no solo al comenzar una hepatitis B se pueden presentar estas manifestaciones sino también en su evolución posterior como Hepatitis Crónicas Activa de clínica proteiforme. Estos antecedentes me obligaron a hacer mucho énfasis en el diagnóstico diferencial de la cirrosis.

Hoy se estudia la relación entre las Hepatopatías con trastornos autoinmunes y el síndrome de Sjögren con linfomas en los cuales hay casos secuenciales publicados en la literatura médica.

¿Será la verdad un linfoma el culpable de todo, o solo el final de un proceso de siete años de complejidad y naturaleza aún por aclarar?

En resumen se trata de:

1. Linfoma Visceral:
   - Bazo
   - Hígado
   - Pulmón-Pleura
2. Hipereslenismo
3. Anemia Normocrómica Tóxica y Hemolítica
4. Capilaritis
5. Ictericia Final Colostática
6. Nefritis Tóxica Final
7. Toxoplasmosis Latente Inactiva.

DISCUSION ANATOMO PATOLOGICA:

Dr. Juan Rodríguez*

Las lesiones histológicas más importantes se encontraron a nivel de ganglios linfáticos, principalmente abdominales, observándose una pérdida total de la arquitectura normal del órgano con una población escasa de linfocitos, abundantes células, pleomórficas, mononucleares atípicas, algunas de ellas con características similares a las de Reed-Sternberg, además se observa material hialino difuso y focos de necrosis.

El bazo y el hígado muestran a nivel de sinusoides abundantes células pleomórficas con caracteres similares a las de los ganglios linfáticos.

En el resto de los órganos examinados no se observó presencia de tumor.

CONCLUSIONES: Linfoma de Hodgkin Depleción Linfocítica

ASOCIACION ENTRE TIROIDITIS CRONICA Y MIOPATIA
Un estudio clínico, electromiográfico, histoquímico, de Inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

Dr. Saverio Russo Russo*

RESUMEN:

En el presente trabajo fueron estudiados 10 pacientes con diagnóstico de Tiroiditis Linfocítica Crónica, demostrada por biopsia de la glándula tiroidea. Se les realizó el estudio, haciendo énfasis en la búsqueda de síntomas y signos de afección muscular; asimismo se exploró su condición de función tiroidea por T_3 y T_4 libres y TSH, gammagrama tiroideo y captación de I_{131}, demostrándose la condición de eutiroidismo en todos ellos. También se determinó anticuerpos antitiroideos y enzimas musculares.

El estudio electromiográfico de los pacientes fue realizado con fines de comprobar la existencia de miopatías; la cual resultó positiva en el 50%, demostrándose potenciales de baja amplitud y corta duración así como presencia de potenciales polifásicos frecuentes. La velocidad de conducción fue reportado como normal en todos los casos.

Fueron realizados 10 biopsias del músculo cuadriceps femoral, a las mismas se les realizó estudio de microscopia óptica, histoquímica, de inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

La microscopia óptica de las muestras analizadas demostró variabilidad en el tamaño y forma de las fibras musculares, vacuolización e infiltrado mononuclear.

La histoquímica reveló una disminución y atrofia importante de las fibras tipo I (de conducción lenta), con predominio de las fibras de conducción rápida, sobre las lentas en una relación de 3: 1.

La inmunofluorescencia señaló actividad anti-inmunoglobulina y anti-C_3 en patrón lineal y granular distribuido sobre el sarcolema y dentro de las fibras.

La microscopia electrónica mostró cambios degenerativos y necrosis dentro de la fibra, pliegues del sarcolema, engrosamiento de la membrana basal capilar e infiltrado de células mononucleares y mastocitos.

Todo ello, sugiere un proceso de miositis posiblemente desencadenado por un mecanismo inmunológico como causa del daño a la fibra muscular, similar a otras enfermedades autoalérgicas.

1.— INTRODUCCION

El efecto de las hormonas sobre la actividad muscular y las anormalidades endocrinas asociadas a las enfermedades musculares constituyen un tema interesante. La mayoría de las enfermedades endocrinas se ven asociadas a miopatías, y aunque estas sean un hallazgo frecuente en la enfermedad, muchas veces pasan desapercibidas. Estos procesos miopáticos son potencialmente reversibles al corregirse la causa subyacente y a pesar de los avanzados conocimientos sobre los efectos metabólicos de las hormonas, se conoce poco acerca de la patogénesis de la miopatía por endocrinopatías[27].

En orden de frecuencia, los esteroides constituyen la causa más común de debilidad muscular en las miopatías endocrinas. En segundo lugar, están las miopatías debidas a desórdenes tiroideos: Hipertiroidismo,

* **Universidad central de Venezuela. Facultad de Medicina. Postgrado de Medicina Interna. Hospital General Dr. Domingo Luciani.**

Trabajo presentado por el Dr. Saverio Russo R. ante la Universidad Central de Venezuela para optar al Título de Especialista en Medicina Interna.

Tutor: Doctor Haroution Adjounian.

Trabajo Premiado en las VI Jornadas de Egresandos de Postgrado de Medicina Interna.

parálisis periódica hipokalémica tirotóxica e hipotiroidismo y luego se ubican las debidas a Hiperparatiroidismo, Osteomalacia, Hiperaldosteronismo primario (Síndrome de Conn). Enfermedad de Addison y Síndrome de Cushing[46].

En relación a la miopatía debida a desórdenes tiroideos, existen evidencias de que la hormona tiroidea es capaz de modificar el metabolismo basal de las proteínas del músculo esquelético, aumentando las concentraciones de RNA, con un consecuente incremento de la síntesis proteica de la célula[5,6]. Concomitantemente aumenta la catálisis de las proteínas lo que se traduce en un recambio constante de estas en la célula muscular; como consecuencia la relación síntesis/degradación resulta a favor de esta última, generándose así un consumo de la masa muscular[8,9,10]. En el músculo cardíaco, paradójicamente se produce un incremento de masa como resultado de la acción hormonal, al aumentar la síntesis proteica, sin proteólisis. Las razones que explican este comportamiento paradójico del miocito cardíaco no están claras[8].

Los pacientes con enfermedad tiroidea presentan debilidad muscular como expresión de compromiso del sistema músculo-esquelético. En el hipertiroidismo la frecuencia de este síntoma es del 60-80%[22,48,54] y aunque en un tiempo fue considerado de mayor prevalencia en el sexo masculino, se ha demostrado actualmente que la misma tiene una distribución similar para ambos sexos[47,48]. Puvanendran y cols. en 1979, encontraron que 31 de los 48 pacientes con hipertiroidismo (64%) refirieron debilidad muscular, que fue demostrada clínicamente en 33 de estos casos (68%). La misma es por lo general proximal, localizada en las cinturas escapular y pelviana[27,42,46,47,48], la musculatura bulbar se ve afectada en un 4-6% de los casos[46]. Otros síntomas sugestivos de afección del sistema músculo-esquelético que se pueden presentar son calambres, dolor y contracturas musculares[47]. La disfagia y disfonía forman parte del cuadro clínico cuando la musculatura bulbar está comprometida[42,46]. Estos síntomas en su totalidad mejoran o desaparecen cuando se trata el hipertiroidismo[27,42,46,48].

La Electromiografía constituye en la miopatía tirotóxica un estudio de ayuda para la confirmación diagnóstica. Cuando se usan técnicas cuantitativas que eliminan la interpretación subjetiva, el número de pacientes con anormalidades musculares aumenta[27,49,51]. Los hallazgos aunque son inespecíficos[27], son típicos de un patrón de miopatía; tales como reducción en la duración del potencial de acción, potenciales polifásicos[42,47,48]. Ramsay en 1965 demostró en pacientes hipertiroideos alteraciones electromiográficas estadísticamente significativas, con respecto a los controles siendo mas evidentes en los músculos deltoides y cuadriceps femoral[49].

La conducción nerviosa es normal en el hipertiroidismo[22,42,48,49,54]. Puvanendran y cols. en 1979 encontraron alteraciones de las enzimas musculares en 35% de los pacientes hipertiroideos[39].

Los estudios histoquímicos muestran atrofia en las fibras tipo I y II que pueden sugerir causa neurogénica, y las fibras tipo I tienen tendencia a la hipertrofia[30]. Recientemente se ha descrito disminución de las fibras tipo I[57]. Los cambios por microscopia de luz son variables; encontrándose fibras de aspecto totalmente normales y fibras con franca necrosis, degeneración grasa y fibrosis. Los diámetros de las fibras son variables, al igual que la forma, siendo poligonales, redondeadas, núcleos céntricos agrupados y presencia de vacuolas en el sacorplasma[30]. La ultraestructura por su parte, muestra diversos grados de atrofia, pliegues del sarcolema, pérdida del arreglo paralelo de las crestas mitocondriales, abundancia de gránulos de glucógeno y lipofuscina[12,13,30]. Cambios en los capilares musculares, tales como luz reducida, engrosamiento de la membrana basal e infiltrado mononuclear de linfocitos han sido descritos recientemente[13].

Pero no solo el exceso de hormona tiroidea es causa de disfunción muscular. El hipotiroidismo también es causa de debilidad muscular en 30-50% de estos pacientes[27,46]. La debilidad muscular es al igual que en el hipertiroidismo, proximal, acompañándose más frecuentemente de otros síntomas como dolor, calambres y rigidez muscular que son generalmente precoces en la enfermedad[27,46]. La atrofia es rara y más bien tiende a la pseudohipertrofia. Los niños afectados de hipotiroidismo adquieren el aspecto de "Niño Hércules"[46], mientras en el adulto se describe el Síndrome de Hoffman; caracterizado por hipertrofia, debilidad y lentitud de movimientos musculares. En el contexto clínico del hipotiroidismo los reflejos osteotendinosos cobran importancia diagnóstica[27,55] y característicamente la fase de relajación está enlentecida. Muchos de los síntomas músculo-esqueléticos de la enfermedad pueden simular afecciones de origen reumático como Polimialgia reumática[27], Fibrositis[65] y Dermatomiositis[36]. Las enzi-

mas musculares están elevadas aun en ausencia de síntomas musculares sobre todo la CPK[27,36].

Los hallazgos electromiográficos, se diferencian de los del hipertiroidismo, en que hay compromiso de la conducción nerviosa[55] afectándose fundamentalmente el tiempo de latencia distal, el cual se encuentra prolongado, debido al depósito en el peri y endo-neuro de mucopolisacáridos[37,40]. Por este motivo, los hallazgos de la electromiografía no son totalmente típicos para patrón miopático[55]. La histoquímica muestra una disminución de las fibras tipo II, por pérdida y atrofia significativa, esto parece tener un valor pronóstico en la miopatía. Así el tratamiento con L-Tiroxina corrige la atrofia mas no la pérdida de fibras musculares[34]. La microscopia de luz no revela cambios específicos, pudiéndose observar necrosis focal.

La ultraestructura del músculo en estos pacientes muestra desarreglo de miofibrillas, disrupción de las bandas A, I y Z, ausencia de mitocondrias. También se ha descrito degeneración basofílica alrededor del sarcolema y presencia de cuerpos cristaloides[24,25].

En el contexto de la enfermedad tiroidea existe una entidad clínica, la Tiroiditis Linfocítica Crónica (Tiroiditis o struma de Hashimoto, Bocio Linfadenoide, Struma Linfomatoso) considerada como una enfermedad inflamatoria crónica, que presenta la particularidad, de manifestarse clínicamente con hipofunción, normofunción o hiperfunción de la glándula[19]. Pertenece al grupo de enfermedades autoalérgicas tiroideas donde se incluyen la enfermedad de Graves y la tiroiditis autoalérgica y sus variantes. Fue descrita por primera vez por Hashimoto en 1912, al estudiar 4 pacientes con bocio en quienes el estudio histológico de la glándula reveló infiltración linfocítica difusa, atrofia y cambios oxifílicos de las células parenquimatosas y fibrosis[21]. La incidencia de la enfermedad es aproximadamente 69 x 100.000 habitantes en la población general, con predominio del sexo femenino en una relación 20: 1[31].

La anotomía patológica de la glándula en la tiroiditis de Hashimoto muestra en su aspecto macroscópico cambios de peritiroiditis, con adherencia a la tráquea y músculos adyacentes. La cápsula es fácilmente separada de la glándula. El tamaño es por lo general de 2 a 3 veces mayor que lo normal. Una trabeculación fibrosa y fina puede ser observada sobre la superficie capsular, que al tacto es finamente granular. Las áreas comprometidas por la inflamación son pálidas, avasculares, de consistencia aumentada y sin necrosis[23]. Las observaciones al microscopio de luz muestran folículos pequeños, depletados de tiroglobulina y algunos de ellos destruidos. Las células epiteliales son generalmente de tamaño y forma variable, con núcleos grandes y citoplasma con cambios oxifílicos ("Células de Ashkanasi"). Hay infiltración linfocítica extensa, reemplazándose el tejido glandular por áreas de linfocitos, algunas veces arreglados formando centros germinativos. La fibrosis es igualmente frecuente y puede ser tan extensa que sustituye al tejido glandular normal[7,44].

La naturaleza autoalérgica de esta enfermedad hoy en día es ampliamente reconocida[7,11,26,31,56,60,61,44]. Roitt y cols en 1956, describieron por primera vez autoanticuerpos en el suero de pacientes con tiroiditis de Hashimoto[52]. El mismo año Rose y Witebsky describieron la inducción de tiroiditis experimental en conejos[66]. Desde entonces, los avances en la inmunología básica han ayudado a aclarar algunas incógnitas para la comprensión de la patogenia de esta enfermedad[7,11,26,56,60]. Hoy se considera que una alteración en los mecanismos de vigilancia o tolerancia inmunológica, es la responsable en el desarrollo de esta enfermedad postulándose dos posibles causas: 1. Defectos en la inmunidad humoral. 2. Defectos en la inmunidad celular.

Con respecto a la inmunidad humoral, hasta el presente se ha descrito una serie de inmunoglobulinas con actividad de autoanticuerpos y son ellos: El anticuerpo antitiroglobulina (ATA) que está dirigido contra la tiroglobulina, que es la proteína de depósito de la hormona tiroidea dentro del folículo y que carece de actividad citotóxica. El anticuerpo antimicrosomal (AMA), dirigido contra antígenos de la membrana es capaz de fijar complemento y resulta así citotóxico a la célula folicular. Otros dos autoanticuerpos están dirigidos contra el receptor para la TSH, uno con función estimuladora, el anticuerpo estimulante del receptor de la Tirotropina (TSA) y el otro con función bloqueadora, el anticuerpo bloqueador del receptor de la Tirotropina (TBA), capaces de desplazar del receptor a la TSH. Como resultado de la unión del TSA al receptor de TSH se produce un incremento de la tiroxina (T_4) y la tri-iodotironina (T_3) mediante la estimulación del AMP cíclico; mientras que el TBA tiene una acción opuesta.

El autoanticuerpo estimulante del colágeno (CSA) estimula la incorporación por fibroblastos de la prolina marcada dentro del colágeno, usando un cultivo de tejidos. Igualmente el crecimiento de la glándula puede ser estimulado por una inmunoglobulina, el anticuerpo

estimulante del crecimiento tiroideo (TGSA) en forma experimental, incorporando timidina marcada con tritio en el DNA de la célula folicular. Asimismo, promueve la replicación de la célula. El anticuerpo bloqueante del crecimiento tiroideo (TGBA) bloquea el crecimiento de la glándula por un efecto contrario al anterior[14]. Se han descrito además otra serie de auto-anticuerpos cuyo valor y significado aun no se ha aclarado[16].

En cuanto a la inmunidad celular, en la Tiroiditis Autoalérgica, se aprecia que el linfocito B, precursor de la célula plasmática, responsable de la producción de anticuerpos, es controlada por otros linfocitos, los linfocitos T. Estos últimos, poseen 2 sub-poblaciones: los inductores/cooperadores (CD_4) y los supresores/citotóxicos (CD_8). El funcionamiento de este sistema es como sigue: El linfocito T-CD_4, cuando se activa, producto de la interacción con la célula presentadora del antígeno, es capaz de estimular la diferenciación del linfocito B a plasmocito para producir inmunoglobulinas, promoviendo la acción destructora del linfocito T-Citotóxico y la Proliferación de otros linfocitos T-CD4, amplificando así la respuesta inmunológica. Por su parte, la sub-población CD_8 de linfocitos T tiene una función supresora sobre la proliferación y diferenciación del linfocito B a plasmocito, disminuyendo la producción de globulina también es capaz de bloquear la proliferación de otros linfocitos T-CD_4 impidiendo la amplificación de la respuesta inmunológica. Esta supresión es tanto generalizada en la respuesta inmunológica no-específica, como en la respuesta órgano-específica.

En la enfermedad tiroidea autoalérgica se propone un defecto en la actividad supresora de la sub-población CD_8 de linfocitos T como principal desorden responsable[61].

Se ha demostrado una asociación entre la expresión en la superficie de la célula folicular del antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA) del tipo DR-5 con tiroiditis[61].

El daño a la célula folicular de la glándula tiroides ocurre por citotoxicidad, este último a través de dos mecanismos: 1. Citotoxicidad mediada por células, donde el elemento efector lo constituye la sub-población de linfocitos a través de un ataque directo a la célula, no dependiente de Anticuerpos. 2. Citotoxicidad mediada por autoanticuerpos. En este caso el elemento efector, es el anticuerpo sintetizado, en cantidad exagerada y carente de control que se fija a la superficie de la célula y es capaz de producir daño tisular a través de dos vías. Activación del complemento y por interacción con células "Natural Killer" (NK).

No obstante, la expresión anormal de un antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) del tipo DR sobre la superficie de la célula folicular debe estar presente. La causa que produce esta expresión anormal del antígeno, no está clara, por tal motivo, se considera hasta el presente al defecto en la supresión por parte de la sub-población CD_8 de los linfocitos T como la alteración responsable de que se activen y perpetuen los mecanismos de autoalergia contra la glándula tiroides.

El diagnóstico de la enfermedad puede ser hecho solamente por hallazgos histológicos de la glándula tiroides. Sin embargo Fisher y Beal[15] proponen una serie de criterios clínicos y de laboratorio que caracterizan la enfermedad, estos son 5 en total: 1. Bocio no doloroso eutiroideo. 2. Anticuerpos antitiroideos circulantes. 3. Concentraciones séricas de TSH elevados. 4. Distribución irregular del Radiotrazador en el gammagrama tiroideo. 5. Descarga de perclorato mayor del 10%.

Otras manifestaciones clínicas incluyen: Una glándula aumentada de tamaño fija, consistencia aumentada a veces con una dureza tal, que puede sugerir una neoplasia. Puede haber signos de comprensión local produciéndose disfagia. El estado clínico funcional tiroideo, depende del grado de destrucción de la glándula, y el paciente puede estar hipotiroideo, hipertiroideo (Hashitoxicosis), o eutiroideo, siendo éste último el que más predomina. Los 3 estados de función tiroidea pueden estar presentes en un mismo paciente, en diferentes momentos en el curso de la enfermedad. El estado hipertiroideo se ve con frecuencia asociado a enfermedad de Grave[61]. El progreso al estado hipotiroideo han sido descrito en un 5% por año en mujeres con TSH elevada y títulos de anticuerpos antitiroideos circulantes[59]. La asociación de esta enfermedad con otras enfermedades autoalérgicas es frecuente y ha sido descrita con Anemia Perniciosa, enfermedad de Addison, Diabetes Mellitus insulino dependente (DMID) tipo I autoalérgica, Artritis Reumatoide, Púrpura Trombocitopénica Idiopática, y Lupus Eritematoso Sistémico[19,31,44].

La Tiroiditis Linfocítica Crónica se asocia frecuentemente con síntomas músculo-esqueléticos y el síndrome reumatológico más comúnmente encontrado en

estos pacientes, se asemeja a un cuadro de fibrositis, que cursa con rigidez articular y muscular, exacerbada por el frío o la humedad. Este cuadro es similar al que se observa en pacientes hipotiroideos, sin embargo en la Tiroiditis Autoalérgica se presenta independientemente de los niveles de hormona tiroidea. Otros síntomas son dolor torácico no cardíaco y de hombros, de duración variable y que mejora con cambios de posición.

Las manifestaciones clínicas del músculo esquelético como integrante del aparato locomotor han sido bien estudiadas en pacientes con hiper e hipotiroidismo. Hasta el presente, no han sido estudiadas las causas que expliquen, el compromiso del mismo en la Tiroiditis Linfocítica Crónica. Es planteable, que este desorden inmune, hasta ahora limitado a la glándula tiroides, participe de alguna manera en la patogenia de la afección muscular, similar a lo que ocurre con otras enfermedades autoalérgicas.

El propósito del presente trabajo, es dilucidar las bases estructurales y funcionales, que puedan ayudar a explicar el conjunto de signos y síntomas, referidos al sistema muscular, en los pacientes con Tiroiditis Linfocítica Crónica; mediante la interpretación descriptiva de los hallazgos obtenidos por estudios, electromiográficos, histoquímicos, de inmunofluorescencia, de microscopia de luz y electrónica de la biopsia muscular de humanos, en correlación, a las alteraciones endocrinológicas e inmunológicas propias de la glándula tiroides, durante esta enfermedad.

2.— MATERIALES Y METODOS

2.1. Pacientes.

Fueron seleccionados diez pacientes de la Clínica de Tiroides de la Unidad de Endocrinología del Hospital "Dr. Domingo Luciani", I.V.S.S., Caracas. Durante el período Febrero-Octubre 1988. Nueve eran del sexo femenino y solo uno masculino. Las edades estaban comprendidas entre 21 y 58 años, con un promedio de 37,6 años. Todos tenían diagnóstico de Tiroiditis Linfocítica Crónica de acuerdo a los criterios propuestos por Fisher y Beal[15] y confirmación por histopatología de esa enfermedad, realizada previamente a este estudio.

En cada uno de ellos se descartó enfermedad reumática o muscular, aplicando los criterios diagnósticos establecidos por la Asociación Americana de Reumatismo (A.R.A.)[33]. De los diez pacientes solo dos se encontraban recibiendo terapia sustitutiva con hormona tiroidea, en la forma de tiroxina (T_4) Testam(R) o Syntroid(R). Durante el estudio, ninguno de ellos recibió medicación con esteroides, anti-inflamatorios no esteroideos u otras drogas. Fueron descartados para este estudio pacientes con signos y síntomas clínicos de hipo o hipertiroidismo.

Se seleccionaron además cuatro controles, dos del sexo masculino y dos femeninos, con edades comprendidas entre 19 y 58 años, promedio 40.2. Ninguno de ellos cumplió con los criterios de inclusión para este trabajo.

2.2. Historia Clínica.

Le fue elaborada una historia clínica a cada paciente, haciéndose énfasis en la búsqueda de síntomas que incluía investigación de: Disestesias; Calambres musculares; Mialgias; Debilidad Muscular, con la actividad física diaria y Artralgias o Artritis. El examen físico por su parte, incluyó exploración del Tono, Fuerza y Fatiga Muscular, esta última, se exploró indicándole al paciente tres tipos diferentes de ejercicios, durante diez veces cada uno. El ejercicio Nº 1 consistió en subir un escabel de veinticinco centímetros de altura. El ejercicio Nº 2 consistió en elevar y descender ambos miembros superiores en abducción y extensión, por encima de la horizontal. El Nº 3 consistió en agacharse y pararse con los miembros superiores extendidos ventralmente y partiendo de la posición de pie.

Se consideró a) Sin fatiga, la capacidad de realizar; 7-10 movimientos. b) Fatiga fácil: 3-6 movimientos. c) Fatiga evidente: 1 ó 2 movimientos. d) Incapacitado: 0, no fue capaz de realizar al menos un movimiento.

Igualmente se exploró La Marcha; La Sensibilidad superficial y profunda; Reflejos Osteotendinosos y examen articular completo en los cuatro miembros[16].

2.3. Laboratorio.

2.3.1. Enzimas Musculares.

Transaminasa Glutámico Oxaloacética (TSGO), Transaminasa Glutámico Pirúvica (TSGP) y Deshidrogenasa Láctica (LDH), se determinaron usando los reactivos de la casa "Labtest Sistema para Diagnóstico"(R). Creatinin Fosfoquinasa (CPK) total usando reactivos de la casa "Sigma Diagnostic"(R). Se siguió la metodología propuestas por estas casas comerciales.

2.3.2. Hormonas Tiroideas.

Tri-iodotironina (T_3) libre, Tetra-iodotironina (T_4) li-

bre y Hormona Tirotrópica (TSH), todas determinadas por la técnica de Radioinmunoanálisis (R.I.A).

2.3.3. Inmunodiagnóstico.

Anticuerpos Antinucleares (ANA) por el método de Inmunofluorescencia Indirecta. Anticuerpos Antimicrosomales por hemaglutinación pasiva. Complemento Hemolítico (CH_{50}) usando la técnica descrita por Kent-Fite. Fracciones tres y cuatro del complemento (C_3 y C_4) medidos por el método de inmunodifusión radial de Kallestan(R). Factor reumatoide por la técnica de Latex- y crioglobulinas por el método convencional y la lectura se realizó a las 24-72 horas y 7 días. En aquellos pacientes con ANA positivos, se realizó anticuerpos anti-DNA por RIA y anti-antígenos extraíbles nucleares (ENA) por Inmunodifusión de Ouchterlony.

2.4. Estudio Electrofisiológico.

A cada paciente se le realizó un estudio electrofisiológico utilizando un electromiógrafo marca CADWELL, modelo 5200-A de dos canales y agujas monopolares.

2.4.1 Electromiografía.

Explorándose la actividad muscular en reposo, voluntaria al mínimo esfuerzo y al máximo, en los músculos deltoides, biceps y triceps braquial en el miembro superior izquierdo, así como el cuadriceps femoral, gastrocnemio y tibial anterior del miembro inferior izquierdo.

2.4.2. Electroneurografía.

Con estudio de conducción nerviosa motora sobre el nervio ciático poplíteo externo, considerándose como normales los valores propuestos por Harande y Jaloveckas[20].

2.5. Biopsia Muscular.

Todos los pacientes elegidos para este estudio, aceptaron que se les realizara el procedimiento. Se tomó una sola biopsia a cada uno de estos pacientes durante todo el estudio, realizada en el músculo cuadriceps femoral contralateral al explorado por electromiografía. Las siete primeras biopsias se obtuvieron por la técnica de cielo abierto con pinza de Price[18]. Las tres restantes fueron tomadas por la técnica de punción percutánea por aguja[3]. Cada una de las muestras obtenidas fueron analizadas mediante estudios de Microscopia de Luz, Pruebas Histoquímicas, Inmunofluorescencia Directa y Microscopia Electrónica. A cada control le fue practicada una biopsia muscular en el músculo cuadriceps femoral derecho, y las muestras fueron procesadas para estudios de Inmunofluorescencia y Pruebas Histoquímicas.

2.5.1. Análisis Histoquímico.

Cada una de las muestras obtenidas fue inmediatamente colocada en Tissuetek(R) (O.C.T. Compuond), congelada en isopentano enfriado con nitrógeno líquido y almacenada a -70°C. A las muestras congeladas se les practicaron cortes transversales en serie, en un criostato a -20°C, las cuales se sometieron a reacciones histoquímicas para determinar la composición de fibras, tamaño de éstas y capilaridad del músculo. La incidencia de los diferentes tipos de fibra se determinó en base a las diferencias en la sensibilidad de la actividad de la enzima Adenosín Trifosfatasa (ATPasa) miofibrilar[17,43] Los cortes transversales (10um) de una misma biopsia fueron pre-incubados a ph: 9.40 permitiendo así la clasificación de las fibras en los tipos I, (Low Twich), II_A y II_B (Fast twich)[53]. Esta clasificación fue reforzada con tinciones para las reacciones de la enzima Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reductadasa (NADH), y Alfa Glicerol Fosfato Deshidrogenasa[38,63].

Otros cortes transversales de la misma muestra fueron teñidos por el método de Acido periódico Schiff después de la digestión del glucógeno por la enzima Alfa-amilasa[1] para observación de la capilaridad.

2.5.2. Análisis de Inmunofluorescencia Directa.

Cada una de las muestras obtenidas fue inmediatamente colocada en Tissue-tek(R), congelada en isopentano enfriado con Nitrógeno líquido a —70°C. Se practicaron cortes transversales seriados con un criostato a —20°C, con un grosor de (5um) y (10um) y colocadas sobre una lámina portaobjeto y secadas al aire durante una hora. A continuación se procedió a realizar dos lavados de cinco minutos al tejido, cada uno con solución tamponada de fosfato aPh: 7.2. Posteriormente, se colocó en contacto con los reactivos que contenían Anticuerpos Anti-inmunoglobulina polivalente (G,A,D,E, y M) y anti-C_3, ambos fabricados y proporcionados por la casa Atab(R) "Atlantic Antibody" a una dilución de 1: 40 y se dejó en cámara húmeda durante treinta minutos en obscuridad.

Dos nuevos lavados de cinco minutos cada uno con la misma solución tamponada, se llevaron a cabo para luego agregar una gota de glicerina/solución tamponada fosfato ph: 7.2 en dilución 1: 1 vol/vol. Por último, se cubrió con una laminilla y se observó con un microscopio de fuente de luz ultravioleta proporcionada por una lámpara de mercurio[4].

2.5.3. Análisis de Microscopia Electrónica

2.5.3.1. Fijación

Previo estiramiento sobre un corcho, las muestras fueron fijadas con glutaraldehido al 3% (ph: 7.4 y osmolaridad de 320 mOsm), por un tiempo de cuarenta y cinco a sesenta minutos. Seguidamente, se lavaron en fosfato tamponado de Milloning a ph; 7.4 y 4°C por cinco minutos. Por último, se post-fijó en Tetraóxidó de Osmio (OsO_4) al 2% en fosfato tamponado de Milloning por espacio de 1 hora y a 4°C.

2.5.3.2. Coloración en Bloque.

Luego de post-fijado el material, se procedió a lavado en agua destilada a 4°C por quince minutos. A continuación se realizó una coloración en bloque con acetato de uranilo en solución acuosa al 2% por 10 minutos y a 4°C.

2.5.3.3. Deshidratación.

Fue realizado a concentraciones crecientes de etanol, según la siguiente secuencia:

Etanol al 50% en agua, dos cambios de cinco minutos cada uno a 4°C, Etanol al 70% en agua, un cambio de cinco minutos a 4°C. Etanol al 95% en agua, un cambio de quince minutos a temperatura ambiente. Etanol al 100% dos cambios de quince minutos cada uno a temperatura ambiente. El etanol 100% se mantuvo con sílica gel para evitar su hidratación.

2.5.3.4. Infiltración.

Oxido de propileno: dos cambios de quince minutos cada uno.

Oxido de propileno: Epon (1: 1): un cambio de treinta minuto. Epon: cuatro cambios de treinta minutos cada uno.

2.5.3.5. Inclusión.

El material fue incluido en moldes y cápsulas de polietileno con Epon[32] en una estufa a 60°C por 48 horas.

2.5.3.6. Corte y coloración.

Para el estudio de las muestras se obtuvieron cortes finos (500 a 900 A° de espesor) con un ultramicrotomo Porter-blum MT 2-B. Fueron montados en rejillas de cobre cubiertas con colodión y coloreadas con acetato de uranilo al 1% en solución acuosa[62] y citrato de plomo[50] en un 2168 Ultrostainer LKB.

2.5.3.7. Observaciones.

Secciones finas fueron observadas en un microscopio electrónico de transmisión Hitachi(R) H-500 con voltaje de aceleración de 100KV.

2.5.3.8. Registro.

El registro permanente se obtuvo en forma de placas fotográficas que fueron ampliadas y pasadas a papel especial de fotografía.

3.— RESULTADOS:

De los diez pacientes elegidos para el presente estudio nueve eran del sexo femenino y uno del sexo masculino. Las edades estaban comprendidas entre 21 y 58 años, con un promedio de 37.6 años. Hubo un predominio del sexo femenino sobre el masculino, relación 9: 1. La duración de la enfermedad varió entre 4 y 16 años con un promedio de 9.1 años (tabla 1).

TABLA Nº 1

Datos clínicos de pacientes con Tiroiditis Linfocítica Crónica. (Edad, Sexo, Duración aproximada de la enfermedad)

Paciente Nº	Edad/años	Sexo F: M	Duración aproximada de la enfermedad
1	58	F	15 años
2	42	F	14 años
3	21	F	13 años
4	37	F	16 años
5	24	F	4 años
6	38	F	10 años
7	27	F	6 años
8	37	M	4 años
9	53	F	5 años
10	39	F	4 años
Total	Promedio:	Relación:	promedio:
10	37.6	9:1	9:1

Del análisis clínico de los 10 pacientes estudiados, los calambres musculares y la debilidad muscular fueron los síntomas predominantes. Las mialgias, sobre todo las relacionadas con el frío, fueron admitidas por 6 pacientes, en tanto que las artralgias, solo fueron referidas por la mitad de ellos (Tabla 2).

TABLA Nº 2

Datos clínicos de pacientes con Tiroiditis Linfocítica Crónica (Síntomas referidos al interrogatorio dirigido)

Paciente Nº	Disestesias	Calambres	Mialgias	Debilidad muscular	Síntomas articulares
1	Parestesias	+	+/-	+	+/-
2	-	+	+	+	-
3	-	+	+	+	-
4	-	-	+/-	-	-
5	-	-	-	-	-
6	Parestesias	+	-	+	+/-
7	-	+	-	-	-
8	-	+	-	+	+
9	Hiperestesia	-	+	+	+
10	Parestesias	+	+	+	+
total:					
10	(4)	(7)	(6)	(7)	(5)

Presentes: +
Ocasionales: +/-
Niega: -

Al examen físico, ningún paciente mostró alteración del tono muscular, fuerza muscular distal o la marcha. A pesar de que 3 pacientes refirieron parestesias y uno de ellos refirió hiperestesia, no se comprobó alteración de las sensibilidades superficial o profunda. La fuerza muscular proximal, se vio afectada en 6 de ellos levemente (IV/V) y en solo uno moderadamente. Los reflejos osteotendinosos, patelar, aquiliano, bicipital y tricipital explorados en los cuatros miembros, lucían vivos o exaltados en la mitad de los pacientes. Dos de ellos, presentaron reflejos con una respuesta débil y tres fueron normales. No se evidenció, alteración visible en las fases del reflejo, en cuanto a velocidad y duración de las mismas.

La fatiga muscular, inducida mediante la realización de un ejercicio y con el uso de una escala de gradación propuesta por nosotros, fue positiva en 5 pacientes, al menos, en el tercer movimiento. Dos pacientes, presentaron fatiga entre el tercer y el séptimo movimiento. Tres pacientes no presentaron fatiga muscular, la misma fue inducida mas fácilmente al explorar los miembros inferiores.

Exceptuando dos pacientes, que presentaron cambios degenerativos articulares (Nódulos de Heberden), en las manos, y acropaquia en uno de ellos, en el resto no hubo evidencias de daño articular (Tabla 3).

TABLA Nº 3

Datos clínicos en pacientes con Tiroiditis Linfocítica Crónica (Hallazgos del examen físico dirigido)

Paciente Nº	Tono Muscular	Fuerza Muscular		Sensibilidad		Reflejos	Marcha	Fatiga Muscular	Articular
		Prox.	Distal	Superf.	Prof.				
1	N	IV/V	V/V	N	N	+	N	C	N
2	N	III/V	V/V	N	N	+ + +	N	C	N
3	N	IV/V	V/V	N	N	+ +	N	A	N
4	N	V/V	V/V	N	N	+ + +	N	B	N
5	N	V/V	V/V	N	N	+ +	N	A	N
6	N	IV/V	V/V	N	N	+ + +	N	B	N
7	N	V/V	V/V	N	N	+ +	N	A	N
8	N	IV/V	V/V	N	N	+	N	C	N
9	N	IV/V	V/V	N	N	+ + +	N	C	Nódulos de Heberden.
10	N	IV/V	V/V	N	N	+ + +	N	C	Acropaquia

Reflejos Osteotendinosos
Disminuidos: +
Normal: + +
Exaltados: + + +

Fatiga Muscular
Normal: A
Fácil: B
Evidente: C

En ninguno de los pacientes, la Electromiografía mostró alteración alguna, de las actividad insercional durante el reposo, con las actividades voluntarias mínima y máxima, se obtuvieron potenciales de la unidad motora de baja amplitud y de corta duración, así como, potenciales polifásicos de la unidad motora en el 50% de los pacientes explorados. Los músculos más frecuentemente afectados en estos, fueron el músculo deltoides y el cuadriceps femoral.

Los estudios de electroneurografía, resultaron normales en la totalidad de los pacientes (Tabla 4).

Solo un paciente presentó una elevación discreta de los valores de la TGO y la TGP mientras dos pacientes presentaron valores de CPK por encima del normal y la LDH fue normal en todos (Tabla 5):

No se evidenciaron anormalidades, en los valores de T_3 libre circulante. Un solo paciente presentó, un valor de T_4 libre de 0.04 ng/dl. (por debajo del rango normal), en tanto que en los 9 restantes, se encontraron valores normales. La mitad de los pacientes, tenían valores de TSH por encima del rango normal. Coincidencialmente, de los cinco pacientes que tenían TSH por encima del rango normal, cuatro de estos tenían la T_4 libre por debajo de 1 mg/dl. casos 2, 5, 6, y 9. Esta correlación no pudo hacerse con la T_3 libre (Tabla 6).

Las Crioglobulinas y los anticuerpos antinucleares (ANA), resultaron negativas en todos los pacientes. El complemento hemolítico (CH_{50}) y sus fracciones C_3 - C_4 fueron normales en todos los pacientes.

Los anticuerpos anti-tiroideos resultaron positivos en seis pacientes.Uno de ellos mostró, un título de anticuerpos superior a 1:100.000 dilusiones. (Tabla 7)

TABLA Nº 4

Estudio electrofisiológico en pacientes con Tiroiditis Linfocítica Crónica

Paciente Nº	Electromiografía	Electroneurografía
1	Miopatía	N
2	Miopatía	N
3	N	N
4	Miopatía	N
5	N	N
6	N	N
7	N	N
8	Miopatía	N
9	N	N
10	Miopatía	N
Total: 10	(5)	(0)

TABLA Nº 5

Determinación enzimática en pacientes con Tiroiditis Linfocítica Crónica.

Paciente Nº	LDH U/l.	TGO U/l.	TGP U/l.	CPK U/l.
1	90	15	10	57
2	142	12	10	86
3	210	15	12	21
4	150	35	42	49
5	167	16	8	123
6	125	6	7	37
7	100	19	14	33
8	192	27	37	147
9	164	7	9	22
10	140	18	15	30

Valores Normales:

LDH: 80 - 240 U/l.
TGO: 10 - 30 U/l.
TGP: 6 - 37 U/l.
15 - 110 U/l. Masculino
CPK:
15 - 90 U/l. Femenino.

TABLA Nº 6

Indices bioquímicos de función tiroidea en pacientes con Tiroiditis Linfocítica Crónica.

Paciente Nº	T_4l	T_3l	TSH u U/ml.
1	1.32	3.18	1.46
2	0.80	3.47	10.51
3	1.21	3.76	7.74
4	0.89	4.39	16.31
5	0.69	2.83	> 54
6	1.60	3.79	1.20
7	0.83	3.55	22.59
8	1.29	5.19	1.36
9	1.70	5.28	1.04
10	1.28	4.01	1.33

Valores Normales:

T_4l: 0.73 - 1.95 ng/dl.
T_3l: 2.14 - 5.34 pg/ml.
TSH: l. - 5.5. U/ml.

Con respecto, al análisis de microsocpia de luz, la tinción con hematoxilina-eosina (H-E), demostró algunos hallazgos en común, tales como gran variabilidad en el tamaño de las fibras. Las de tamaño pequeño lucían francamente atróficas. Igualmente, se observó un infiltrado interfibrilar con predominio de células mononucleares entre ellas linfocitos y macrófagos. Se observó además degeneraciones con vacuolización de fibras en algunos campos. (Fig. 1, 2, y 3).

Con el uso de tinciones especiales, como la utilizada para la ATPasa, se determinó el porcentaje de fibras de contracción lenta (Tipo I) y de contracción rápida (Tipo II), igualmente se identificaron los sub-tipos "A" y "B", de esta última. La distribución de los porcentajes se muestra en la (tabla 8).

Tres de los controles, mostraron una distribución en porcentaje de fibras Tipo I y Tipo II en una relación aproximada 1:1, considerada como normal. No se apreció anormalidades en las observaciones con H-E, aunque dos pacientes, mostraron una distribución en por-

centaje de fibras tipo I y Tipo II, similar al observado en los controles, sin embargo, las fibras Tipo I en ellos, en su mayoría eran de tamaño reducido, con cambios atróficos. Algunas ilustraciones son mostradas en las figuras: 4, 5, y 6.

TABLA Nº 7

Datos de Inmunodiagnóstico en pacientes con Tiroiditis Linfocítica Crónica

Paciente Nº	A M A	A N A	C_3 mg/dl	C_4 mg/dl	criog/7 días
1	0	-	110	19	-
2	0	-	123	21	-
3	1:100	-	102	16.3	-
4	1:102.400	-	130	14.2	-
5	1:1.600	-	125	18.4	-
6	0	-	107	14.7	-
7	1:1.600	-	88	16.7	-
8	1:1.600	-	107	25.6	-
9	0	-	150	35.8	-
10	1:600	-	123	17.8	-

Valores Normales:

C_3: 70 - 180 gm/dl.
C_4: 14 - 70 mg/dl.

Fig. 1.: Corte transversal de biopsia de músculo de un paciente con tiroiditis linfocítica crónica que ilustra con la tinción de Hematoxilina-Eosina (H-E), un campo con necrosis, y hemorragia. (flecha a._).

Aumento: 200x.

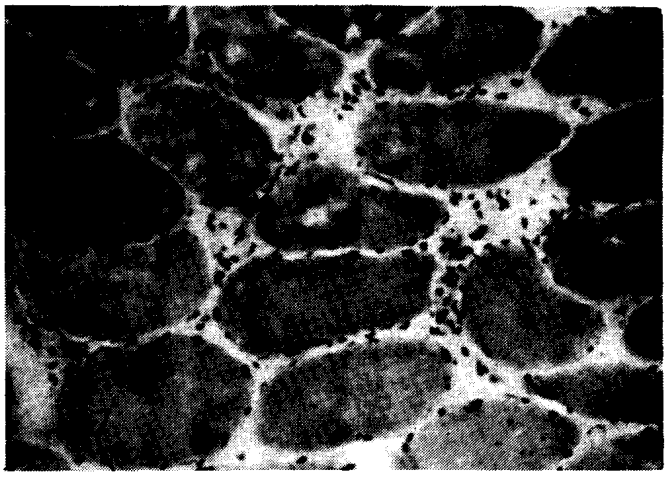


Fig. 2.: Corte transversal de biopsia muscular de un paciente con tiroiditis linfocítica crónica. Coloración de (H-E), señalándose un infiltrado interfibrilar, de aspecto mononuclear. (flecha b.)

Aumento: 200 x.

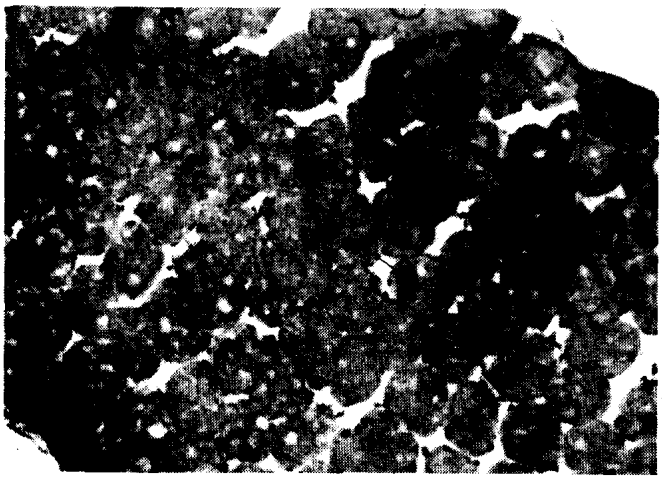


Fig. 3.: Corte transversal de biopsia muscular de un paciente con tiroiditis linfocítica crónica. Coloración (H-E). Se aprecia en la totalidad de las fibras, una pérdida de la forma poligonal clásica y modificada a una forma totalmente redondeada. (flecha c._).

Aumento: 200 x.

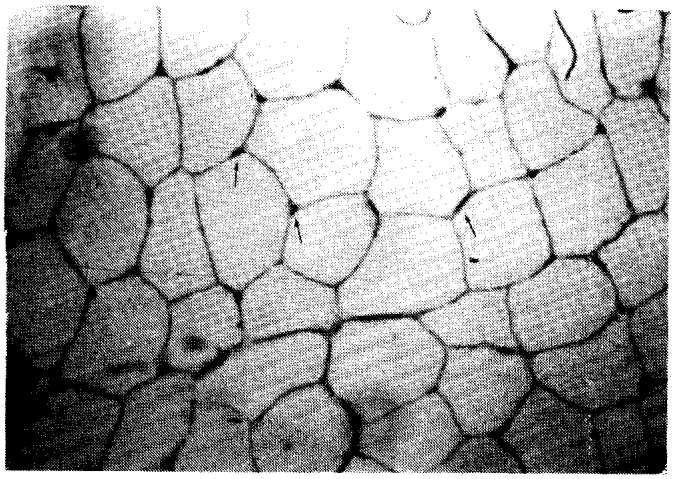


Fig. 4.: corte transversal de biopsia muscular de un paciente con tiroiditis linfocítica crónica, para visualizar capilares mediante tinción con el método amilasa-PAS. (flecha d._).

Aumento: 200 x

TABLA Nº 8

Composición de fibras del músculo esquelético de pacientes con Tiroiditis Linfocítica Crónica.

Paciente	ATPasa			Alfa - GPD		
	Tipo I	Tipo II				
Nº		II-A	II-B	Alta	Media	Baja
3	21%	-	79%	76%	5%	19%
4	33%	37%	30%	-	-	-
5	30%	42%	28%	63%	-	37%
7	24%	-	76%	73%	4%	23%
8	44%	52%	4%	55%	5%	40%
9	27%	-	73%	67%	9%	24%
10	54%	22%	24%	65%	5%	30%
C_1	51%	-	49%	42%	10%	48%
C_2	45%	45%	10%	54%	23%	23%
C_3	30%	-	70%	77%	-	23%
C_4	54%	-	46%	47%	25%	28

Fibras Musculares:

Tipo I: Contracción lenta.

Tipo II: Contracción rápida.

C_1, C_2, C_3, C_4 = pacientes controles

Fig. 5.: corte transversal de biopsia muscular de un control, que ilustra la tinción para ATPasa miofibrilar después de preincubación a pH 10.3. Se muestran las fibras tipo I y tipo II de color obscuro. Nótese que la relación entre estas es aproximadamente 1:1.

Aumento 200 x

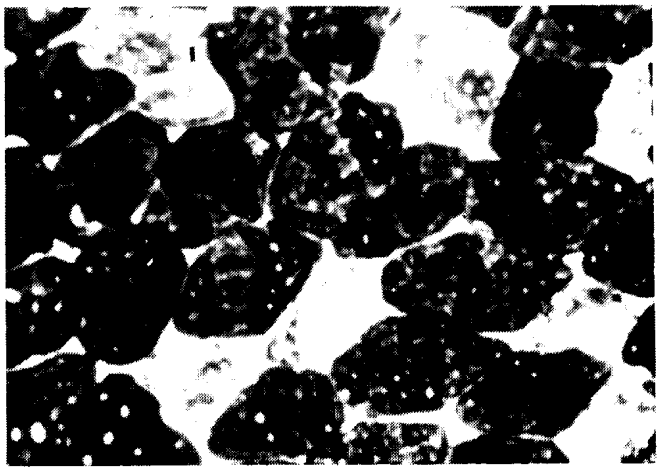


Fig. 6.: Corte transversal de biopsia muscular de un paciente con tiroiditis linfocítica crónica. Tinción para ATPasa miofibrilar después de preincubación a pH 10.3. Se muestra la escasez de fibras tipo I (color claro) con respecto a las fibras tipo II (color obscuro) relación aproximada 1:3 respectivamente.

Aumento: 200 x

Cinco pacientes restantes, mostraron disminución en el porcentaje de fibras Tipo I con respecto a las Tipo II, en una relación aproximada 1:3. Además, se corroboró una atrofia selectiva de las fibras Tipo I en todos ellos, lo que se corresponde con los hallazgos morfopatológicos observados con H-E.

En la inmunofluorescencia directa, se observó una gradación variable en la intensidad de la fluoresceína, (color verde), localizada sobre el sarcolema de las fibras de estos pacientes. Con el uso del reactivo para inmunoglobulinas polivalentes, la intensidad de fluorescencia fue considerada negativa (similar intensidad que los controles), en dos pacientes. El resto, mostró una cantidad escasa o moderada de precipitado fluorescente, de distribución lineal en algunos pacientes y granular en otros, localizado alrededor y entre las fibras. Llamó fuertemente la atención, el hecho de encontrarse inmunofluorescencia en el interior de las fibras de la muestra correspondiente al paciente Nº 10. Una distribución del material fluorescente, similar a éste se observó cuando se usó el reactivo para C_3 en el mismo paciente, aunque la intensidad de la fluoresceína era menor. Figuras 7, 8, 9, y 10.

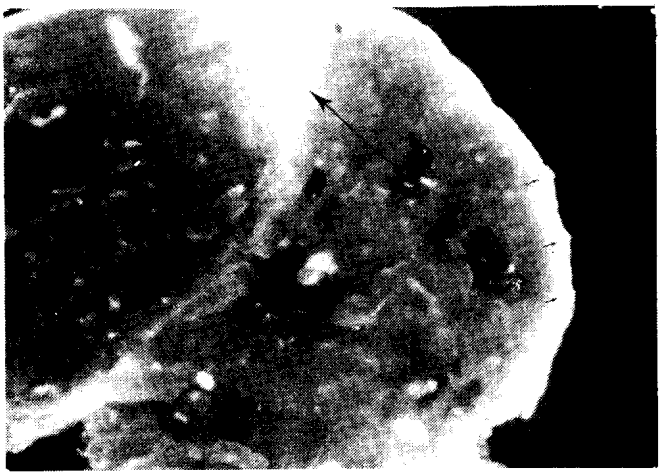


Fig. 7.: Corte transversal de biopsia muscular de un paciente tiroiditis linfocítica crónica, con actividad anti-inmunoglobulinas depositada sobre el sarcolema, en forma de patrón granular, (flechas pequeñas). El mismo depósito se ubicó entre las fibras musculares, (flecha grande).

Aumento: 400 x

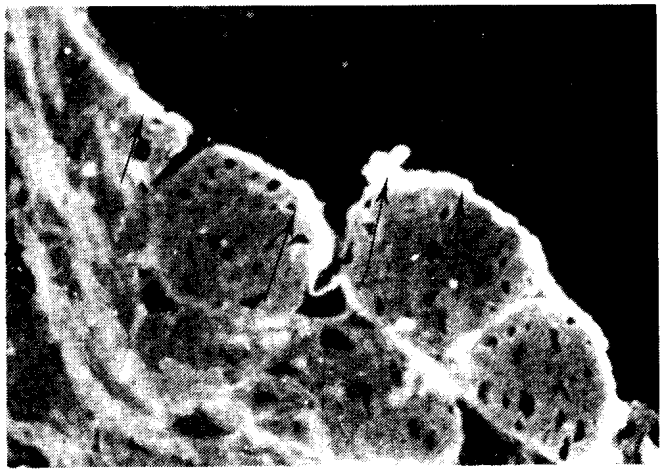


Fig. 8.: Corte transversal de biopsia muscular de un paciente con tiroiditis linfocítica crónica, mostrando actividad anti-inmunoglobulinas depositada sobre el sarcolema, siguiendo un patrón lineal. (flechas).

Aumento: 100 x

Fig. 9.: Corte transversal de biopsia muscular de un paciente con tiroiditis linfocítica crónica, mostrando actividad anti-C_3, en dos células musculares, a lo largo del sarcolema siguiendo un patrón de depósito lineal. Nótese, además depósito dentro de la fibra forma granular. (flechas).
Aumento: 400 x

Fig. 10.: Corte oblicuo de biopsia muscular de un control, mostrando (flecha grande), un artefacto que puede llevar a una interpretación errónea de alguna actividad anti-inmunoglobulina. Compárese con el borde libre de la célula, totalmente carente de actividad, (flechas pequeñas).
Aumento: 400 x

Por último, las observaciones con el uso del microscopio electrónico, mostraron anormalidades en todas las secciones analizadas.

Los cambios se apreciaron en el interior de la fibra, en el sarcolema y en el tejido conectivo. En el interior de la fibra se demostró cambios degenerativos, como desarreglo de las miofibrilla, con aumento de los espacios intermiofibrilar y pérdida de la línea "Z". Estos cambios del aparato contráctil se acompañaron de otras alteraciones, como la presencia de gránulos de lipofucsina, lisosomas electrón densos, agrupados en algunas zonas de franca necrosis, donde fue imposible reconocer otros organelos que no fueran lisosomas o mitocondrias dilatadas.

El sarcolema mostró la presencia de pliegues en muchos de los campos observados.

En el tejido conectivo se observó capilares con un franco engrosamiento de la membrana basal y diversos grados de reducciones de la luz. Los pericitos eran de aspecto normal. Algunos capilares se encontraban rodeados de prolongaciones macrofágicas aunque los macrófagos también fueron identificados en otras áreas.

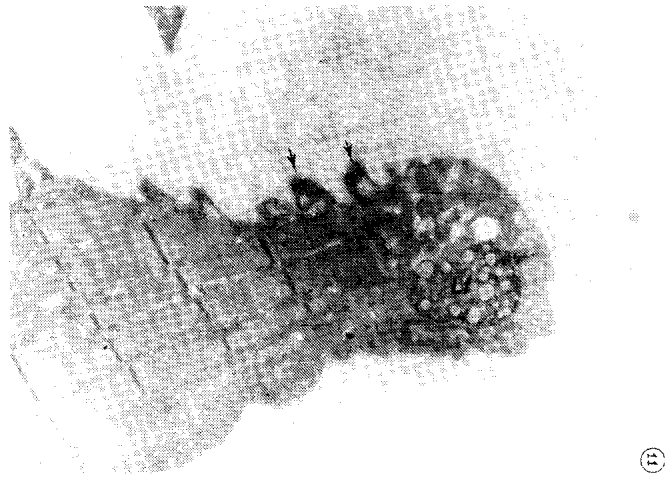


Fig. 11.: Sección longitudinal de una fibra muscular del cuadriceps femoral de pacientes con tiroiditis linfocítica crónica. La membrana celular presenta pliegues gruesos (flechas). Un gránulo de lipofucsina (LF) se aprecia en el extremo de la célula.
Aumento: 4000 x

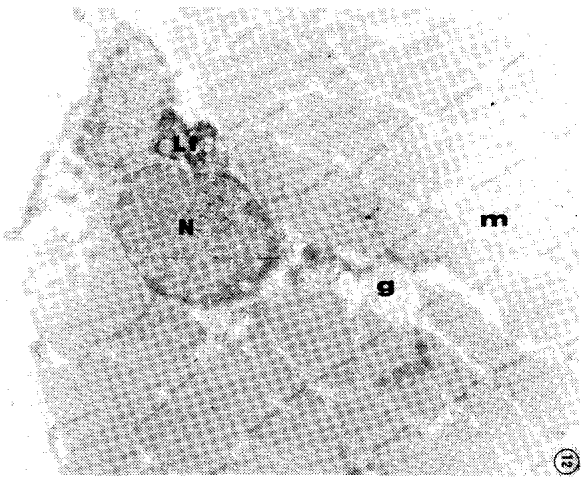


Fig. 12.: Sección longitudinal de una fibra del músculo cuadriceps femoral de pacientes con tiroiditis linfocítica crónica. El núcleo (N) aparece en la periferia de la célula. En su cercanía un gránulo de lipofucsina (LF). Abundancia de gránulos de glucógeno (g) entre las tríadas. Puede apreciarse la línea m (m), de la organización del aparato contráctil.
Aumento: 5.000 x

Igualmente se observaron linfocitos, algunos presentaban aspecto degenerativo con disrupción de la membrana capilar. En varias de las muestras fue posible identificar mastocitos. Figuras: 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20.

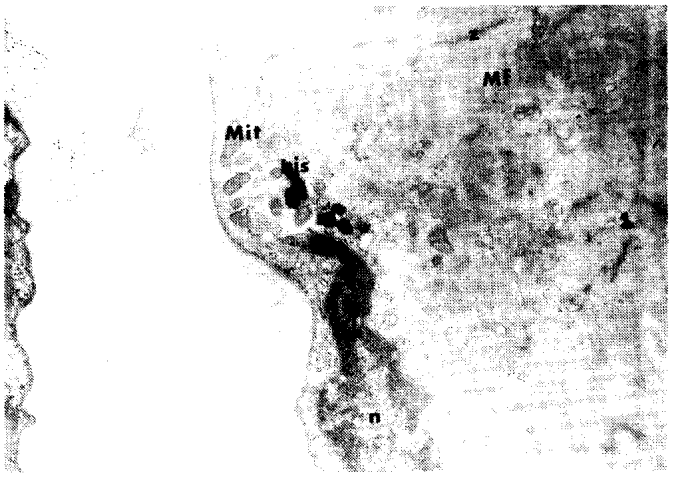


Fig. 13.: Sección longitudinal de una fibra muscular del cuadriceps femoral de pacientes con tiroiditis linfocítica crónica. El núcleo (N) aparece en la periferia de ésta, se aprecian mitocondrias (Mit) algunas edematizadas. Un cierto número de lisosomas (Lis) electrón densos también rodean al núcleo. Se observa una desorganización total del aparato contráctil con miofibrillas (Mf) en todas direcciones y aumento del espacio entre ellas. Todavía se visualizan las líneas Z (Z).

Aumento: 6.000 x

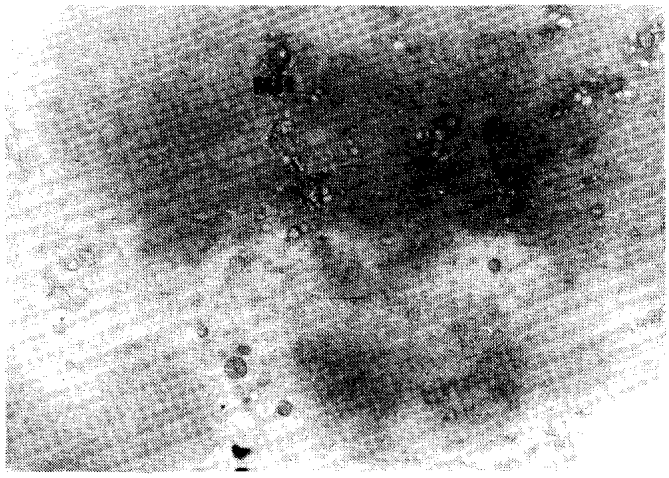


Fig. 14.: Sección de músculo cuadriceps de un paciente con tiroiditis linfocítica crónica. Se aprecia una zona de necrosis total del mismo. Solo son visibles algunas mitocondrias (Mit), edematizadas, vacuoladas, y desarreglo de las crestas mitocondriales.

Aumento: 4.000 x

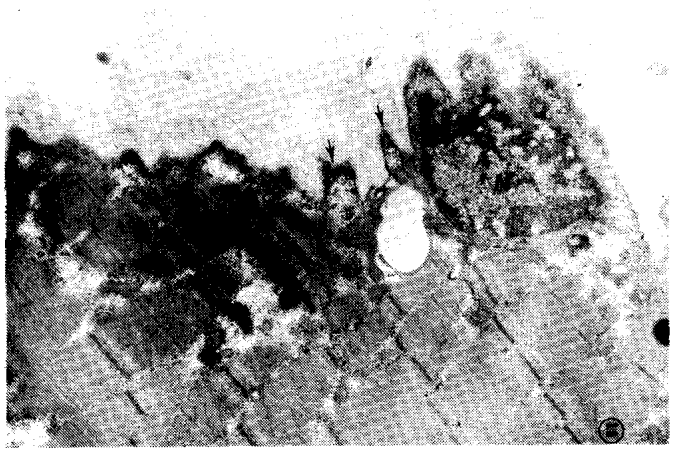


Fig. 15.: Sección longitudinal de una fibra de músculo cuadriceps femoral de pacientes con tiroiditis linfocítica crónica. Se aprecia el núcleo de localización periférica y la membrana (flechas) muestra gran cantidad de pliegues gruesos.

Aumento: 6.000 x

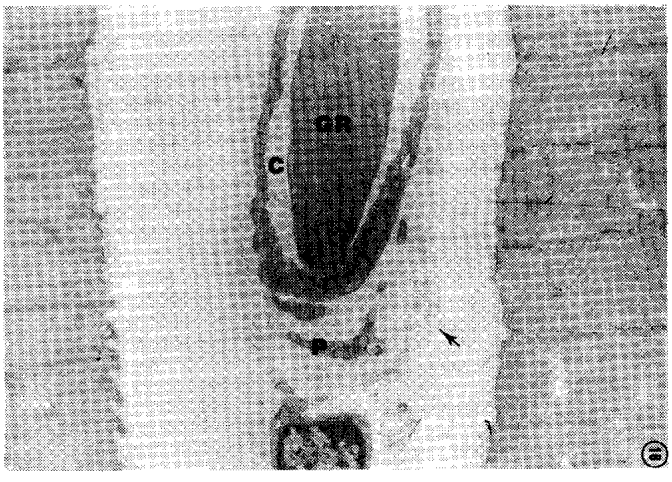


Fig. 16.: Sección longitudinal de fibra muscular del cuadriceps de pacientes con tiroiditis linfocítica crónica, que muestra en el tejido conectivo un capilar (C) con un eritrocito en su luz (GR). La membrana basal (mb flechas) de éste luce sumamente engrosada. El pericito (P) se aprecia de aspecto normal.

Aumento: 5.000 x

Fig. 17.: Sección longitudinal de una fibra muscular de cuadriceps femoral de pacientes con tiroiditis linfocítica crónica. La línea Z (Z) se aprecia de aspecto normal. En el tejido conectivo se observa un capilar (C) rodeado de un pericito (P) de apariencia normal. Un LINFOCITO (L) cercano al músculo, luce en estado de degeneración, nótese la disrrupción brusca de la membrana celular (cabeza de flecha) y la ausencia total de la membrana (flechas pequeñas).

Aumento: 4.000 x

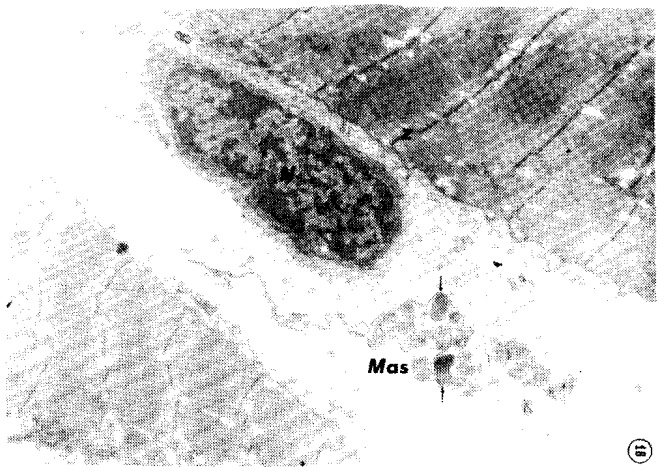


Fig. 18.: Sección longitudinal de una fibra muscular de cuadriceps femoral de pacientes con tiroiditis linfocítica crónica. En el tejido conectivo se aprecia un núcleo (N) de un pericito. En las cercanías a éste se aprecia un MASTOCITO (MAS) con gránulos electrón densos (flechas) en el interior del citoplasma de este.

Aumento: 3.500 x

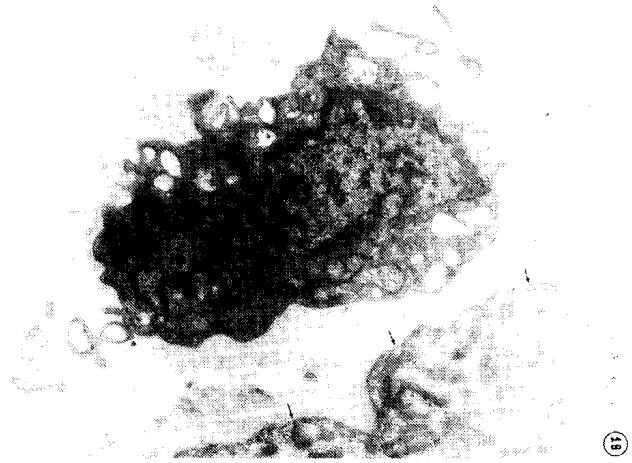


Fig. 19.: Sección de fibra muscular de cuadriceps femoral de paciente con tiroiditis linfocítica crónica. En el tejido conectivo se aprecia un MACROFAGO (Mac) con su núcleo (N) y gran cantidad de prolongaciones citoplasmáticas, localizado muy cerca del borde una célula muscular. (flechas).

Aumento: 6.000 x

Fig. 20.: Sección longitudinal de una fibra muscular de cuadriceps femoral de pacientes con tiroiditis linfocítica crónica. Se evidencia en el tejido conectivo un capilar (C), con el núcleo (N) de una célula endotelial. Un glóbulo rojo (GR) puede identificarse en la luz del mismo. Dos pericitos (P) se aprecian rodeando a la célula endotelial, y en uno de estos es posible identificar figuras mielínicas (Fm). La membrana basal (mb) luce engrosada. Rodeando al capilar se aprecian prolongaciones macrofágicas (MAC).

Aumento: 3.500 x

De las catorce biopsias en total, incluyendo los cuatro controles, siete fueron realizadas por la técnica a cielo abierto, y siete por la técnica de punción por aguja. Cinco de los siete primeros presentaron como complicación hematoma en las zonas circundantes a la herida operatoria, el cual se resolvió aproximadamente en 7 a 10 días. Las 9 biopsias restantes no presentaron esta complicación. El dolor post-operatorio estuvo presente en todos los pacientes y en los controles, el mismo fue más acentuado en aquellos a quienes se les realizó la técnica a cielo abierto, y la duración en el tiempo, fue igualmente mayor, aproximadamente 5 días. Estas dos complicaciones incapacitaron parcialmente a tales pacientes, por un lapso de aproximadamente 8 días, lo que causó ausencia laboral (Tabla 9).

TABLA Nº 9

Complicaciones de las biopsias musculares

Paciente Nº	Técnica	Dolor	Hematoma	Infección	Incapacidad/días
1	cielo abierto	+ + +	+	-	7
2	cielo abierto	+ + +	+	-	8
3	cielo abierto	+ +	-	-	6
4	cielo abiertó	+ +	+	-	10
5	cielo abierto	+ +	+	-	5
6	cielo abierto	+ +	+	-	7
7	cielo abierto	+ +	-	-	9
8	por punción	+	-	-	1
9	por punción	+	-	-	2
10	por punción	+	-	-	1
C_1	por punción	+	-	-	1
C_2	por punción	+	-	-	1
C_3	por punción	+	-	-	1
C_4	por punción	+	-	-	1

4.— DISCUSION:

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad de curso crónico, donde la glándula tiroidea está afectada por un proceso de naturaleza inmunológico, caracterizado por la síntesis de una variedad de anticuerpos dirigidos contra un antígeno propio, localizado en la superficie de la membrana de la célula folicular tiroidea, originándose así un mecanismo de daño tisular, que lleva a este órgano a una auto destrucción, con sustitución del tejido glandular normal por tejido fibroso. Desde los trabajos iniciales de Roitt y cols. en 1956[56] y de Rose y Wittebski[66] las investigaciones en tiroiditis se han avocado en su mayoría al estudio de los aspectos inmunológicos; dejándose a un lado el campo clínico de investigación en esta enfermedad.

La edad promedio de los pacientes que presentan esta enfermedad, se ubica entre los 30 - 50 años. Con predominio del sexo femenino en una relación de 20:1. En este grupo de estudio se obtuvo distribución por edad y sexo semejantes a los descritos por otros autores; así la edad promedio obtenido fue de 37.9 años y el predominio del sexo femenino sobre el masculino fue de 9:1.

Característicamente, la glándula se consigue aumentada de tamaño en el 80 - 90% de los pacientes, que abarcó la totalidad de la glándula[15,31], la superficie es finamente granular, de consistencia dura y no dolorosa. Relacionado con este aumento de la glándula, se puede conseguir molestias en el cuello, como presión y cierta dificultad para tragar. Los estudios gam-

magráficos, confirman la presencia de una glándula de tamaño mayor que el normal, y la distribución del radiotrazador es irregular, recibiendo las denominaciones de imagen en "sal y pimienta" o en "Montaña y Valle". Todos nuestros pacientes mostraron este patrón gammagráfico.-

El estado funcional depende del grado de destrucción de la glándula, así el eutiroidismo, característicamente acompaña al bocio, en la gran mayoría de los pacientes, tal como se encontró en este estudio. Se considera rara la presentación clínica como Hashitoxicosis[44], y el estado hipotiroideo se desarrolla en un tiempo variable, por lo general superior a los 10 años y a una frecuencia aproximada de 2 - 3% por año[31,44] dos de nuestros pacientes requirieron de medicación sustitutiva con hormona tiroidea alfatiroxina, (Testan^R, o syntroid^R).

Los síntomas reumáticos en la enfermedad tiroidea han sido mejor estudiados en hipertiroidismo como miopatía tirotóxica[47] y en hipotiroidismo como miopatía asociada a éste[27]. Llama la atención el hecho de que en todos los estudios descritos, se hace mención al estado funcional del paciente y no se precisa la etiología de tal disfunción desconociéndose la real participación de la tiroiditis como desencadenante de miopatía. Igualmente, se responsabiliza al exceso o defecto de hormona circulante del compromiso muscular, el cual es potencialmente reversible al corregirse el distiroidismo. Es de reconocer, que los síntomas reumáticos en la tiroiditis crónica, no son síntomas predominantes en el contexto general del cuadro clínico, además es frecuente la asociación de esta enfermedad con otras enfermedades autoalérgicas, como Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondilitis, anemia perniciosa, polimiositis, y otras; donde estos síntomas cobran mayor importancia, pero la participación de la tiroiditis, como causa de los mismos en estos casos es difícil de precisar. Por tal motivo, para este estudio fueron excluidos aquellos pacientes con evidencias de una enfermedad de naturaleza reumática, aplicando los criterios establecidos por la Asociación Americana de Reumatismo (ARA), asimismo pacientes que presentaban hiper o hipotiroidismo.

Al realizar un interrogatorio dirigido a buscar síntomas, como cansancio muscular al subir escaleras, caminar en plano; presencia de mialgias, artralgias y calambres y al examinar a los pacientes induciendo un agotamiento físico del músculo, con un ejercicio dado se consiguió que los mismos presentan una fatiga muscular más fácilmente inducible que en personas normales. Otros autores han descrito resultados semejantes[2]. Estos hallazgos clínicos deben inducir al médico internista a que esté alerta en la búsqueda de alteraciones del sistema locomotor y sintomatología relacionada a daño del músculo esquelético; aún cuando la misma sea bastante ubicua. Es por ello que nosotros proponemos futuras investigaciones clínicas con miras de precisar y objetivizar aún más estos síntomas y signos y quizás tratarlos de demostrar en forma cuantitativa y mecanizada, en apoyo a los hallazgos clínicos.

Cinco de los siete pacientes que refirieron debilidad muscular, mostraron patrón típico de miopatía al estudio electrofisiológico; ese patrón consistió en: Potenciales de baja amplitud, corta duración y presencia de potenciales polifásicos. Este estudio constituye un método auxiliar al estudio clínico para el diagnóstico de la miopatía por tiroiditis y otras enfermedades que afectan al músculo. Su interpretación por parte del personal debidamente adiestrado, resulta la utilidad indudable. Tal aseveración, fue hecha por Ramsay en 1965[49]; Puvanendran en 1979 y otros autores[45,22,51], en estudios sobre electromiografía en Miopatía Tirotóxica Crónica.

A diferencia del hipotiroidismo la electroneurografía de estos pacientes reveló en todos una conducción nerviosa normal, siendo la alteración encontrada enteramente miopática[55].

En los estudios de laboratorio los niveles de T_3 y T_4 libre circulantes, medidos por radioinmunoanálisis (RIA), arrojaron valores dentro del rango de la normalidad, lo que confirma el estado eutiroideo de los pacientes de este estudio.

La TSH se encontró elevada en 5 pacientes, cuatro de los cuales tenían valores de T_4 libre, menores de 1 ng/dl resultados semejantes han sido descritos por otros autores[14,61]. El aumento de la TSH puede estar presente aun con valores normales de T_3 y T_4, y más aun puede haber una respuesta exagerada de la TSH a la administración de un bolo intravenoso de TRH, lo que ha sido interpretado como una disfunción tiroidea subclínica que justifica el uso de T_4 libre para evitar un mayor crecimiento de la glándula, en estos pacientes[7,31].

La determinación de las enzimas musculares resultó normal, excepto en dos pacientes que presentaron discreta elevación de la CPK y la TGO. Se describe en hiper e hipotiroidismo elevación de éstas[36,39], y en este estudio se obtuvo evidencias de daño muscular por microscopia de luz y electrónica por ello era de esperarse que obtener valores incrementados de estas enzimas. La explicación a este fenómeno quizás pudiera ser que la destrucción muscular no es total, sino en forma segmentaria y focal; ya que en la literatura consultada no se encontró explicación alguna a este hecho.

Los autoanticuerpos circulantes, se encuentran ele-

vados en el 50 - 60% de estos pacientes. En este trabajo, se midió el nivel circulante de anticuerpos microsomales, por el método de hemaglutinación pasiva, y se encontró el 50% de los pacientes estudiados, presentó títulos de anticuerpos superior a 1:1000 dils.

La microscopia de luz, con coloraciones de hematoxilina-eosina (H-E), reveló cambios sugestivos de daño a la fibra muscular, atrofia, vacuolización, y variabilidad marcada en el tamaño y forma de las fibras. En un paciente se apreció una forma francamente redondeada de la mayoría de sus células musculares. Estos cambios degenerativos, y atróficos sugieren una agresión al músculo, y han sido descritas con anterioridad en paciente con miopatía tirotóxica[30], con la diferencia de que nuestros pacientes se encuentran clínica y bioquímicamente eutiroideos. Igualmente, los estudios histoquímnicos en estos pacientes revelaron cambios similares a los observados en el hipertiroidismo[30,57].

La coloración de la ATPasa, demostró una disminución marcada de las fibras de contracción lenta (tipo I), con respecto al porcentaje de fibras de contracción rápida (tipo II). La relación entre las fibras tipo I: tipo II, fue de 1:3. Pero no solo se observó una distribución desigual del porcentaje de fibras, también se pudo correlacionar con la microscopia de luz que las fibras tipo I se encontraban atróficas y con signos de degeneración. Estos dos hallazgos, sugieren que en la tiroiditis, hay agresión al músculo, y el mismo es selectivo contra las fibras tipo I. Se ha postulado que en el hipertiroidismo ocurren estos cambios debido a que el exceso de hormona tiroidea circulante, actúa sobre el material genético de la célula muscular, modificando de alguna manera, la expresión genética, lo que probablemente produce incremento en la síntesis de la enzima ATPasa miofibrilar, con el consecuente cambio de las fibras tipo I al tipo II, como expresión fenotípica de este hecho. En el presente trabajo, los pacientes mostraron igual tipo de cambios, pero la explicación anterior, no puede ser aplicada a estos; ya que sus niveles de hormona se encontraban dentro de la normalidad. Es necesario entonces, plantearse otra explicación[30,57].

La microscopia de luz reveló, en el espacio intersticial, un infiltrado de células mononucleares, que no ha sido descrito en el hipertiroidismo[30] lo cual implica muy probablemente que este infiltrado está jugando algún papel en la patogenia del daño al músculo, y que ese daño es inflamatorio, y por algún motivo es selectivo a las fibras tipo I, explicándose así, los hallazgos observados en estos pacientes.

No obstante, esta explicación, requiere de otros estudios y en ese sentido se realizó la técnica de inmunofluorescencia directa (IFD) a cortes congelados de tejido muscular de estos pacientes, con la finalidad de evidenciar una posible actividad de anti-inmunoglobulinas sobre la fibra.

Korényi - Both y cols. en el año 1981, en un estudio sobre miopatía tirotóxica, comparativo y simultáneo entre pacientes hipertiroideos y ratas con hipertiroidismo inducido experimentalmente, describen actividad de anti-Ig G localizado en el sarcolema en 3 de 21 muestras de músculo humano analizados; dicha actividad se manifestó como un depósito lineal a lo largo del sarcolema. Uno de estos casos, se confirmó por estudio histopatológico que tenía una tiroiditis de Hashimoto, mientras que en los otros 2 casos no se confirmó la etiología de la Tirotoxicosis.

Las muestras de los pacientes estudiados demostraron, en 8 de ellos, actividad anti-inmunoglobulinas y actividad anti-C_3, como un depósito sobre el sarcolema, lineal en unos casos y granular en otros, similar al descrito por Korényi - Both[30]. Un paciente además presentó un depósito granular dentro de la fibra muscular.

En el músculo esquelético humano, se han descrito cuatro tipos diferentes de depósitos de actividad anti-inmunoglobulina y anti-complemento: 1. En áreas de la membrana basal del sarcolema. 2. dentro de la fibra muscular. 3. Dentro de los vasos sanguíneos. 4. Dentro del tejido conectivo alrededor de la fibra[41]. Dos de estos patrones, fueron observados en las muestras analizadas en este estudio.

La posible participación de un mecanismo inmunológico como causante del daño al músculo, ha sido estudiada con anterioridad. Whitaker y Engel[64] en 1972, estudiaron 39 biopsias de pacientes con miopatía inflamatoria idiopática y encontraron un daño al músculo, secundario a un depósito de inmunoglobulinas y C_3 en la forma de complejos inmunes, en la pared de los vasos sanguíneos. Posteriormente Oxenhandler y cols. en 1977[40] revisaron 80 biopsias de músculo, de pacientes con enfermedad del tejido conectivo, encontrando necrosis focal de fibras frecuentemente sin infiltrados inflamatorios, así como, depósito de inmunoglobulinas en los vasos, o dentro de las fibras musculares individuales sugiriendo un mecanismo inmunológico, como explicación del daño al músculo. El mismo año Engel[41], demostró por estudios de inmunohistoquímica la presencia de IgG y C_3 en la placa motora, en pacientes con miastenia gravis. Finalmente, Oxenhandler y Hart en 1983[42], proponen que el daño al músculo, secundario a un proceso inmunológico, es similar al descrito, para otros órganos y proponen los siguientes mecanismos: 1. Daño miotóxico directo intencional: mecanismo similar al que ocurre en la anemia hemolítica

autoinmune. No se ha descrito alguna enfermedad muscular en el humano donde esté implicado este proceso. 2. Daño miotóxico autoalérgico: propuesto para explicar la oftalmopatía de graves y miastenia gravis. 3. Daño miotóxico indirecto secundario o depósito de complejos inmunes: tal como se observa en los casos de dermatomiositis en niños, miopatía inducida por drogas, y en el músculo cardíaco afectado con enfermedad de Chagas. 4. Daño muscular inmunológico mediado por células: propuesto para explicar la polimiositis idiopática del adulto, afectando la fibra muscular.

Alguno de estos mecanismos puede estar involucrado en la patogénesis del daño a la fibra muscular en pacientes con tiroiditis linfocítica crónica y muy probablemente el mecanismo implicado sea el del daño miotóxico autoalérgico no intencional, por la característica inmunológica de esta enfermedad. Este mecanismo ha sido propuesto para explicar la oftalmopatía de Graves, donde al parecer existe gran cantidad de receptores para tiroglobulina en la musculatura extraocular, y el depósito de complejos tiroglobulina-antitiroglobulina sobre estos receptores parece causar el daño a la fibra muscular[41,29]. Igualmente existen evidencias de que el receptor para la TSH no solo está ubicado en la glándula tiroides. Se ha demostrado su existencia en tejidos como el testículo, el tejido adrenal y células grasas[28,58], la presencia de estos receptores en el músculo estriado, explicaría la afinidad de las inmunoglobulinas circulantes de los pacientes con tiroiditis crónica por la célula muscular, produciéndose así, el depósito observado en inmunofluorescencia, y quizás inducen un ataque por parte del sistema inmunológico causando en definitiva un daño a la fibra muscular.

Todas las muestras de músculo de los pacientes de este trabajo, fueron analizadas detalladamente por microscopia electrónica con la finalidad de corroborar e integrar todos los hallazgos encontrados hasta ahora. Pudo apreciarse, en las diez muestras analizadas, alteraciones en el interior de la fibra muscular, en el sarcolema y en el tejido conectivo perifibrilar.

En la fibra muscular se evidenció, cambios degenerativos y necrosis. Estos variaron desde la presencia de gránulos de lipofucsina, inclusiones lipídicas, como cambios mínimos hasta células mostrando un desarreglo de las líneas "Z", con aumento del espacio entre las miofibrillas. Estas alteraciones en el aparato contráctil, se acompañaron de la presencia de lisosomas electrón densos, dispersos en algunas áreas y mitocondrias edematizadas con desarreglo del paralelismo de las crestas mitocondriales otras áreas mostraron necrosis evidente.

Estas alteraciones han sido descritas con anterioridad en hipertiroidismo[12,13,30] en polimiositis y dermatomiositis[10,35]. Los pliegues de la membrana celular y aumento en el grosor de la membrana basal de los capilares fueron observados al igual, que en el hipertiroidismo por enfermedad de Graves[12,13,30] en la polimiositis.

Se ha planteado, que estos cambios del capilar intramuscular es el resultado de ciclos repetidos de degeneración y regeneración del músculo[13]. No obstante, el haberlos encontrado en pacientes con tiroiditis al igual que en polimiositis, lupus eritematoso sistémico, esclerodremia, hace pensar en una participación activa de los capilares en la patogenia del daño muscular.

Igualmente, se apreció un infiltrado inflamatorio, caracterizado por la presencia de linfocitos y macrófagos, así como mastocitos confirman los hallazgos obtenidos en la microscopia de luz. Si esta evidencia la asociamos a la presencia de actividad anti-inmunoglobulinas, cambios a nivel capilar y necrosis en la fibra, podemos afirmar que en tiroiditis crónica el músculo esquelético se ve afectado por un proceso de miositis, posiblemente desencadenado por un mecanismo de base inmunológico.

Por último, la toma de biopsias por la técnica a cielo abierto produjo mayor número de complicaciones, que consistieron en hematomas, dolor e incapacidad funcional temporal, mientras la técnica por aguja no produjo complicaciones de importancia excepto dolor local pasajero.

5.— CONCLUSIONES:

1.— Los pacientes con Tiroiditis Crónica en estado de eutiroidismo pueden presentar síntomas y signos relacionados con afección del aparato locomotor, que pasan desapercibidos y que pueden demostrarse cuando se exploran en forma clínica adecuada.

2.— La electromiografía es un método paraclínico útil en la demostración de un patrón miopático en pacientes con Tiroiditis Linfocítica Crónica.

3.— Las técnicas de Histoquímica realizadas en las muestras de biopsias musculares de los pacientes que presentan Tiroiditis Linfocítica Crónica revelan atrofia y disminución de las fibras de conducción lenta (tipo I).

4.— La inmunofluorescencia en las fibras musculares muestra actividad anti-inmunoglobulinas polivalentes y anti-C_3 como un patrón lineal o granular distribuido sobre el sarcolema y dentro de las fibras.

5.— La microscopia electrónica demuestra cambios degenerativos, necrosis en la fibra muscular, engro-

samiento de membranas basales de los capilares y presencia de un infiltrado de células mononucleares y mastocitos.

6.— Los cambios histoquímicos, de inmunofluorescencia y microscopia electrónica sugieren que el daño a la fibra del músculo esquelético que se presente asociada a la Tiroiditis Linfocítica Crónica es debido a un proceso de miositis, probablemente mediado por un daño inmunológico, que al menos implica reacción antígeno-anticuerpo sobre la membrana celular del miocito.

7.— La biopsia muscular por aguja de Bergstrom es más inocua en cuanto a complicaciones que la técnica a cielo abierto.

AGRADECIMIENTO:

Dejamos constancia de nuestro inmenso agradecimiento a las siguientes personas e instituciones:

1.— A la Dra. Betty Plata de Páez, integrante de la Clínica de Tiroides y la Unidad de Endocrinología del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani por permitirnos la selección de los pacientes que fueron motivo de estudio en el presente trabajo.

2.— Al Dr. Sarkis Postalian, de la Unidad de Electromigrafía del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Caracas (HUC) y la clínica Luis Razetti; donde realizamos los estudios electromigráficos

3.— A la Dra. Sonia Hecker de Torres de la Sección de Adaptación Muscular, de la Cátedra de Fisiología, del Instituto de Medicina Experimental de la Universidad Central de Venezuela (UCV), donde realizamos los estudios histoquímicos.

4.— A la Dra. Marian Ulrich Investigador de la Sección de Inmunología II del Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas; donde realizamos los estudios de inmunofluorescencia.

5.— Al Dr. Héctor Finol, integrante de la Sección de Microscopia Electrónica de la escuela de Biología, de la Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela (UCV) y a Jackeline Willard tesista de grado de esa sección. En ella realizamos los estudios de microscopia electrónica.

Por último a todas las personas que de alguna u otra manera tuvieron que ver con la realización del presente trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. Andersen, P. (1975). Capillary density in skeletal muscle of man. Acta Physiol Scand 95: 203-205.
2. Becker, K.L., Ferguson, R.H., McConahey, W. M. The connective tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis. (1963). The New England J. Of Medicine. Vol. 6. 268: 277-280.
3. Bergstrom, J. (1962). Muscle electrolytes in man. Scand J. Clin Invest, Suppl. 68.
4. Beutner, E. H., Chorzelski, T. P., Beau S. F., Jordon R. E. Immunopathology of the skin labeled antibody studier. (1973), pp. 197-247.
5. Brown. J. G. and Millward. D. J. The influence of Tryroid Status on Skèletal-Muscle protein metabolism. Biochem Soc. Trans. (1980), Jun. 8(3). 366-7.
6. Brown J. G., Bates P. C., Holliday M. A. and Millword D. J. Trhyroid hormones and muscle protein. Turnover. Biochem J. (1981) 194: 771: 782.
7. Brown, J., Solomon, D. H., Beall, G. N., Terasaki, P. I., Chopra, I. J., Van Herle, A. J., Wu S. Y. Autoinmune thyroid diseases Graves and Hashimotos. Annal of Internal Medicine 88: 379-391, (1978).
8. Carter, J. W., Benjamin W. S. and Faas, F.H. (1982). Effect pf Experimental Hyperthyroidism on protein turnover in skeletal and cardiac muscle as measured by (^{14}C) tyrosine infusion. Biochem. J. (1982) 204, 69-74.
9. Carter, W. J., Benjamin W. S. amd Faas F.H. Effect of experimental hyperthyroidism on skeletal-muscle proteolysis. Biochm. J. (1981) 194, 685-690.
10. Chahade, W. J., Pereiro, J. R., Novaes, G. S. Dermatopolimiosites. Rev. Bras, Med. - Vol. 42 - N° 10 - pág. 337 - Outubro de (1985).
11. Endo, K., Kasagi, K., Konishi, J., Ikekubo, K., Okuno, T., Takeda Y., Mori, T. and Torizuka, K. J. Clin. Endocrinol metab. 46: 734-739.
12. Engel, A. G. Electron microscopic observations in thyrotoxic and corticosteroid-induced myopathies. Mayo Clin. Proc. 41: 785-796.
13. Finol, H. J., Müller, B., Torres, S. H., Dominguez, J. J., Perdomo, P, and Montes de Oca, I. Ultrastructural abnormalities in muscular vessels of hyperthyroid patients. Acta Neuropathol (Berl) (1986) 71: 64-69.
14. Fisher, D. A. The Expanding Spectrum of Autoimmune Thyroid Disease. Congreso Mundial de Endocrinología. Tokio. (1988).
15. Fisher, D.A., Beall, G.N: Hashimoto's thyroiditis. Pharmacol Ther (C) 1: 445-458, 1976. Tomado de: Brown, J. Autoimmune Thyroid Diseases - Grave's and Hashimoto's Annal of Internal Medicine. Vol. 88; 379-391, (1978).

16. Fustinone, O. Semiología del S. N. 10am ed. Buenos Aires. El Ateneo. (1983). XXI. Pag. 538.

17. Gomori, G. (1941). The distribution of phosphatase in normal organs an tissues. J. Cell Comp. PLhysiol 17: 71-83.

18. Gonzalez, J. E. La biopsia muscular en el diagnóstico de las enfermedades neuromusculares. Caracas, Facultad de Medicina. (1979): 1-8. (Trabajo de ascenso - Universidad Central de Venezuela) mecanografiada.

19. Harrison, T. R. (1987). Thyroiditis. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Book Company. N. Y. U.S.A. pp: 1749-1750.

20. Harande, M., Jaloveckas A. "Estudio de la conducción de nervios motores normales y patológicos en el hombre. Acta Científica Venezolana. N° 4-13. (1962): 120-125.

21. Hashimoto, H. (1912). Zue kenntnis der lymphomatosen veranderung der Schilddruse (Struma Lymphomatosa). Acta. Klin. Chir. 97, 219-248. (Tomado de: Volpé, R. Autoimmune Thyroid - A perspective. Mol. Biol. (1986) 3, 25-51.

22. Havard, C.W.H., Campbell, E.D.R., Ross, H.B., and Spence, A. W. Electromyographic and histological findings in the muscle of Patients with Thyrotoxicosis. (1963) Quart. J. Med. 126: 145-163.

23. Hazard, J.B.: (1955). Thyroiditis: A Review American Journal of Clinical Pathology. 25: 399-426.

24. Ho, K.L.: (1987). Crystalloid bodies en skeletal muscle of hypothyroid myopathy. Acta neuropathol (Berl). 74: 22-32.

25. Ho, K.L.: (1984) Basophilic degeneration of skeletal muscle in hypothiroid myopathy. Arch. Pathol. Lab. Med. 108:239-245.

26. Jansson, R. y cols.: (1983). Thyroid-infiltrating T lymphocyte subsets in Hashimotos thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. and metab. 56(6):1.164-1.168.

27. Kendall-Taylor, Turnbull.: (1983). Endocrine myopathies. Medical Journal. Vol. 287: 705-708.

28. Keshihara, M. y cols.: (1979). Interaction betwen thyroid-stimulating immunoglobulins and thyrotropin receptors in fat cell membraner. J. clin. endocrin. and metab. 49(5): 706-711.

29. Kodama y cols.: (1982). Demostration of a circulating autoantibody against a soluble eye-muscle antigen in Graves opthalmopathy. Lancet. 8312: 1353-1356.

30. Korényi-Both., A. y cols.: (1981). Thyrotoxic Myopathy. Acta Neuropathol. (Berl). 53: 237-248.

31. Levine, S.N., (1983). Current concepts of thyroiditis. Arch Intern Med. 143: 1.952-1.956.

32. Luft, J.H. (1961). Improvements in epoxy resin embeddin methods. J. Biophys. Biochem. citol. 9: 409-414.

33. McCarty, D.I.: (1985). Arthritis and alliated conditions en Epidemiology of the rheumatic deiseases. pp. 9-40.

34. McKeran, R.O. y cols.: (1975). Muscle fibre type changer in hypothyroid myopathy. J. clin. Path. 28: 659-663.

35. Matsubara, S. and Mair, W.G.P.: (1979). Ultrastructural changes in polymyositis. Brain. 102: 701-725.

36. Newman, A.J. and Lee, C.: (1980). Hypothyroidism simulating dermatomyositis. The J. of Pediatries. 97: 772-774.

37. Nickel, S.N., Frane, B.: (1961). Nervous and Muscular systems in mixedema, J. Chronic. Dis 14: 570-581. Tomado de: Scarpalezos y cols.: (1973). Neural an muscular manifestations of hypothyroidism. Arch. Neurol. 29: 140-144.

38. NoviKoff, A.B., Shin, W. and Drucker, J. 1961. Mitochondrial localization of oxidation enzymes: Staining results with two tetra solium salt. J. Biophys. Cytol 9; 47-61.

39. Ono, S. y cols.: (1987). Myoopathology of Hypothyroid myopathy. J. Neurol. Sciencies. 77: 237-248.

40. Ord, W.M.: (1878). On Myxoedema. Med. Chir. Trans. 61: 57-58. Tomado de: Scarpalezos y cols.: (1973). Neurol. and muscular manifestations of hypothyroidism. Arch neurol. 29: 140-144.

41. Oxenhandler, R. y cols. (1977). The value of direct immunofluorescence in the diagnosis of conective tissue disease. Human Pathology. 8: (3): 231-328.

42. Oxenhandler, R. and Hart M.N. (1983). Immunopathology. Human Patrhology. 14: 326-337.

43. Padykula, H.A. and Herman, E. (1955). The specificity of the histochemical method for adenosine triphosphatase. J. Histochem Cytochem 3: 170-195.

44. Paul D.W.: (1985) en thyroiditis. The medical clinics of north america. 69: (5): 1035-1048

45. Puvanendran, K. y cols.: (1979). Thyrotoxic Myopathy. J. Neurol. Sci. 42: 441-451.

46. Ramsay, I. Endocrine Myopathies. The Practitioner. June 1982. Vol. 226: 1075-1080.

47. Ramsay, I. Thyrotoxic muscle disease. Postgrad. med. J. (May 1968). 44, 385-397.

48. Ramsay, I. Muscle dysfunction in hyperthyroidism. The lancet. October 29, 1966. 931-934.

49. Ramsay, I. Electromyography in thyrotoxicosis. Quarterly J. of Med., New Series XXXIV, N° 135, July 1965. pp. 255-267.

50. Reinolds, E.S. (1963). The use of lead citrate at high ph as an electron-opaque stain in electron microscopy. J. Cell. Biol. 17: 208-212.

51. Rose, A. L. and Willison, R.G. Quantitative electromyography using automatic analysis: studies in healthy subjects and patients with primary muscle disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1967, 30, 403.

52. Roitt y cols.: (1956) Auto-antibodies in Hashimotos disease. Lancet 2: 820-821.

53. Saltin, B., Henriksson, J., Nygaard, E., Andersen, P. and Jansson, E. 1977. Fiber types and metabolic potentials of skeletal mucles in sedentary man and endurance runners. Ann N y Acad. Sci. 301: 3-29.

54. Satoyoshi, E., Murakami, K. and Torii, J. Thyrotoxic Myopatic. The Lancet, october 19. 1963. pp. 843.

55. Scarpalezos, S., Lygidakis, C., Papageorgiou, C., Maliara, S., Koukoulommati, A.S., Koutras, D.A., and Athens. Neural and muscular Manifestations of hypothyroidism. Arch. Neurol./vol. 29, sept. 1973. pp. 140-144.

56. Strakosch, C.R., Wenzel, B.E., Row, V.V. and Volpé R. Immunology of autoimmune thyroid diseases. The New Engl. J. of Med. vol. 307. N° 24. pp. 1499-1506.

57. Torres, S.H. y cols. (1985). Histochemical and ultrastructural study in skeletal muscle from hiperthyroid patients. Clin. Physiol. 5 (suppl.) 4: 123.

58. Trokoudes, K.M., Sugenoya, A., Hazani, E., Row, V.V. and Vorpé R. Thyroid-stimulating hormones (TSH) binding to extrathyroidal

human tissue: TSLH and Thyroid-Stimulating immunoglobulin effects on adenosin 3, 5'-monophosphate in testicular and adrenal tissues. J. of clin. Endocrinol. and Metabolism. (1979). Vol. 48. Nº 6. pp. 919-923.

59. Tunbridege, W.M.G., Brewis, M., French, J.M., Appleton, D., Bird, T. Clark, F., Evered, D.C., Grimley Evans. J., Hall, R., Smith, P., Stephenson, J. and Young, E. Natural history of autoinmune thyroiditis. British Med. J. Vol. 282. January 1981. pp. 258-262.

60. Volpé R. The role of autoimmunity in hypoendocrine and hyperendocrine function. Annals of Internal Med. 87: 86-99, 1977.

61. Volpé, R. Autoimmune Thyroid Disease - A perspective. Mol. Biol. Med. (1986) 3, 25-51.

62. Watson, M.L. (1958). Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. J. Biophys. Biochem. Cytol. 4: 475-478.

63. Wattenberg, L.W. and Leong, J.L. 1979. Effects of coenzyme Q_{10} nd menadione on succinate dehydrogenase activity as measured by tetrazolium salt reduction. J. Histochem. 8: 296-303.

64. Whitaker, J.N. and Engel W.K. Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatoy Myopathy. The new England J. of Med. Vol. 286. Nº 7. February 1972. pp. 333-338.

65. Wilke, W.S. y cols. (1981). Hipothyroidism with presentinbg symptoms of fibrositis. J. Rheumatol. 8: 626-631.

66. Witebsky E, Rose N.R. (1956). Studies an organ specificity. IV Production of rabbit thyroid antibodies in the rebioit, J. Immunol. 76: 408-416.

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA ALTERACIONES NEUROLOGICAS Y COGNOSCITIVAS PRECOCES*

Dra. Regina López Barbella**
Dr. Ramón Castro Alvarez***

López, R. y Castro R.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Alteraciones neurológicas y cognoscitivas precoces. Med. Intern. 1988, Vol. Nº. Estudiamos 17 pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) aparentemente asintomáticos, con exámenes clínicos sencillos. Analizamos simultáneamente muestras de sangre y LCR por la técnica Westernblot. Realizamos pruebas psicológicas para medir la concentración, la memoria y la capacidad global, comparando los pacientes con individuos sanos de características personales similares. Obvservamos tres patrones serolicuóricos, según la duración de la infección y el comportamiento del sistema inmune. En 5 pacientes encontramos hipergammaglobulinorraquia con perfil electroforético monoclonal. Las pruebas de la concentración y de la memoria tuvieron diferencia significativa ($p \leq 0{,}063$) a favor del grupo de control.

Palabras Claves: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Virus de Inmunodeficiencia Humana.

El 40% de los pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), presentan trastornos neurológicos, causados generalmente por infecciones oportunistas o neoplásicas[1]. Existe un grupo como la Encefalitis Subaguda o Complejo de Demencia asociado al SIDA, la Mieolopatía Vacuolar, la Meningitis Atípica Aséptica y neuropatías periféricas que son producidas por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)[2-4]. Este infecta diferentes células del tejido nervioso y se ha logrado aislar en el LCR de pacientes que presentan algún síntoma neurológico[1,3,5,6,7].

Recientemente, Hollander-Levy[8], así como Resnick y col.[9]; estudiando el LCR de pacientes asintomáticos infectados por el VIH sin antecedentes de trastornos neurológicos, aislaron el virus inclusive en un porcentaje mayor que en pacientes sintomáticos y demostraron en aquellos una producción superior de IgG intratecal.

Estos estudios revelan que el virus infecta precozmente el S.N.C., sin acompañarse de manifestaciones clínicas. Algunos autores señalan que posiblemente a través de estudios electroencefalográficos y/o neuropsiquiátricos se aprecie enfermedad subclínica[10,11].

Mediante exámenes clínicos sencillos y baratos, nos propusimos demostrar si existen alteraciones neurológicas y/o congnoscitivas precoces en pacientes asintomáticos infectados por el VIH.

POBLACION Y METODOS

De los 60 pacientes diagnosticados en el Hospital Central de las FF.AA. entre Enero 1986 - Agosto 1988 con infección por el VIH, solo se incluyeron 17 pacientes que cumplían con los siguientes requisitos:

A) Diagnóstico confirmado por los métodos de ELISA y Westernblot.
B) Totalmente asintomáticos desde su diagnóstico.
C) Controlados Regularmente.

---

* Trabajo especial de investigación del Curso Universitario de Postgrado de Medicina Interna del Hospital Central FF.AA. "Dr. Carlos Arvelo.
Mención Honorífica en las VI Jornadas de Egresandos de Postgrado.

** Médico Residente de Postgrado de Medicina Interna. Hospital Central FF.AA. "Dr. Carlos Arvelo".

*** Adjunto del Serv. de Medicina Interna. Hospital Central FF.AA. "Dr. Carlos Arvelo".

Se evaluaron según el siguiente protocolo:

Parte I

— Historia clínica.
— Estudios paraclínicos generales.
— Estudios paraclínicos especiales: subpoblación linfocitaria, pruebas cutáneas (PPD, toxoide tetánico, candidina) inmunoglobulinas, serología para hongos y virus (CMV, VEB, VHS).
— Toma simultánea de sangre y LCR para prueba de Westernblot (Dupont).
— Análisis de LCR, incluyendo electroforesis de proteínas.
— Electroencefalograma

Parte II

Pruebas Psicológicas:

A. Prueba de retención o de la memoria: mide la capacidad de retener dígitos al derecho y al revés, así como de memorizar una historia sencilla de 8 frases.
B. Prueba del Dominó: consta de 48 estímulos que simulan las piezas del Dominó y donde el individuo con lógica e inteligencia debe resolver el problema impuesto en tiempo determinado.

Se utilizó un grupo control compuesto por individuos sanos sin infección por VIH, con características personales similares.

En el análisis cuantitativo se empleó la prueba T de Student con resultados apareados.

RESULTADOS

De los 17 pacientes, 16 son de sexo masculino, 1 de sexo femenino; con edades comprendidas entre los 20 y los 42 años (X: 30 años). Todos solteros y venezolanos.

Con respecto a los grupos de riesgo: homosexuales masculinos: 7, bisexuales masculinos: 4, heterosexuales promiscuos: 4, drogadictos: 1.

El motivo por el cual se diagnosticaron fue: donantes de sangre: 6, contactos de individuos infectados: 5, iniciativa personal: 5, drogadicción: 1.

El examen físico y los estudios generales fueron normales en todos los pacientes.

En las pruebas cutáneas, 9 presentaron anergia. 10/17 tenían disminución constante del contaje global de linfocitos ayudadores, con inversión del índice CD4/CD8.

El estudio electroencefalográfico se realizó sólo en 6 pacientes con resultados normales.

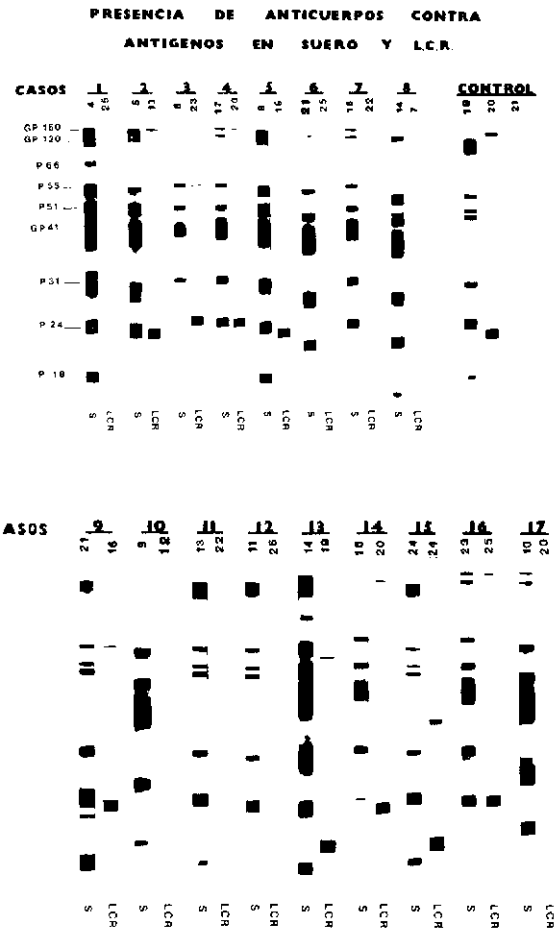
La electroforesis de proteínas en LCR mostró en 6/17 pacientes hipergammaglobulinorraquia X: 18,4 mgs% (V.N. 6,7 - 13,4 mgs%), con el componente M que indica perfil electroforético monoclonal.

Westernblot en el suero: patrón fuerte positivo: 9/17, patrón débil positivo: 6/17, patrón negativo 0/17. En el LCR la intensidad de las bandas fue globalmente menor con respecto a las del suero, mostrando 13 muestras positividas sólo para p24. (Fig. 1).

Prueba de retención o de la memoria: el promedio obtenido por el grupo experimental: $\overline{X}$: 9,94 puntos, $\overline{S}$:

FIGURA Nº 1

WESTERNBLOT EN SANGRE Y LCR DE LOS 17 PACIENTES



2,35. Grupo control: $\overline{X}$: 13,59 puntos; $\overline{S}$: 4,08 $p \leq 0,063$ significativo a un nivel del 0,063.

Prueba del dominó: grupo experimental $\overline{X}$: 24,35 puntos $\overline{S}$: 8,39 puntos; grupo control $\overline{X}$: 24,77 puntos $\overline{S}$: 7,90 $p \leq 0,395$.

DISCUSION

Comparando los resultados del Westernblot en el suero y LCR encontramos lo que denominamos patrones serolicuóricos.

Patrón 1. Bandas en LCR de escasa intensidad o negativas —especialmente p24—; bandas en suero de fuerte intensidad. (Fig.2.).

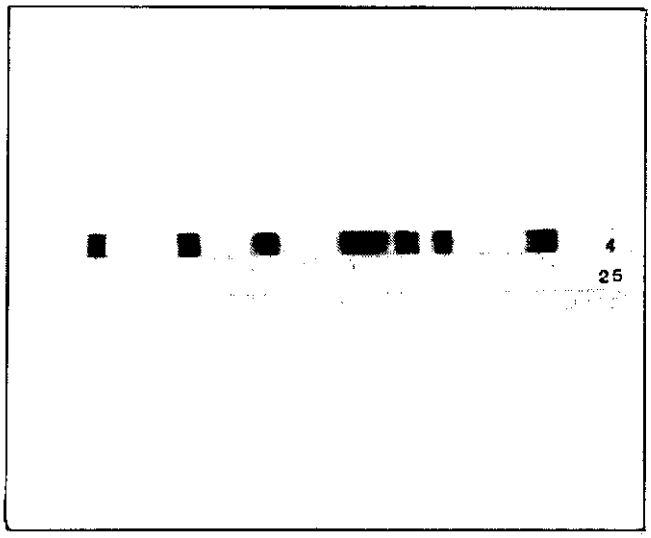


FIGURA Nº 2
PATRON 1 Bandas en LCR de escasa intensidad o negativas; bandas en suero de fuerte intensidad.

Cuando la infección es reciente el aparato inmunológico se activa produciendo anticuerpos contra cada fracción viral, lo cual se refleja con un patrón de fuerte intensidad en el suero.

Pensamos que en el sistema nervioso la infección es reciente por lo que no se han producido aún anticuerpos suficientes que sean medidos por este método.

Patrón 2. bandas intensas para p24 y gp41 en LCR y suero. (Fig. 3).

En ambos medios existe una intensa replicación viral con una fuerte actividad inmune. Esto se enfatiza por el hecho que 5 de los 6 pacientes con hipergammaglobulinorraquia tienen este patrón.

Patrón 3. Banda p24 en LCR de mayor intensidad que en suero. (Fig. 4).

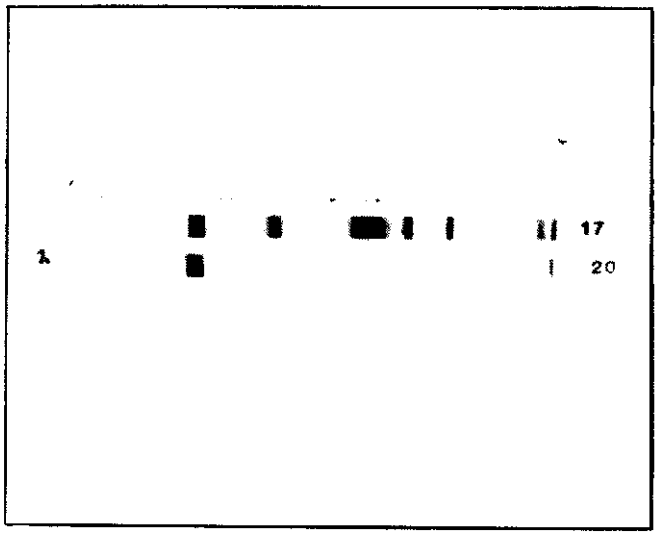


FIGURA Nº 3
PATRON 2. Bandas intensas para p24 y gp 41 en LCR y suero.

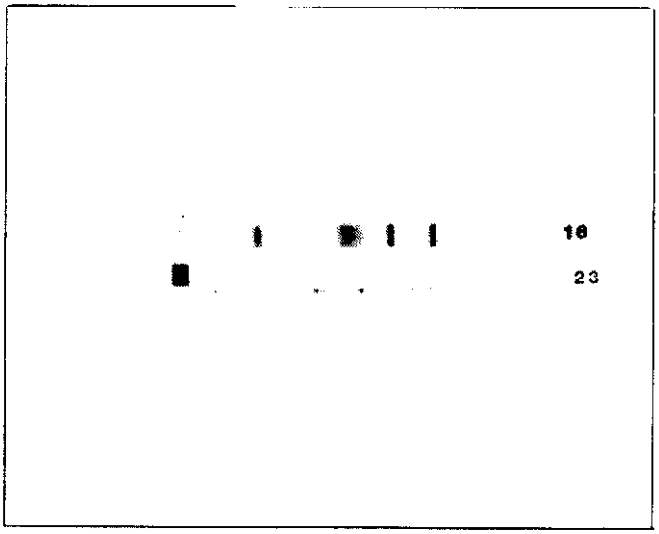


FIGURA Nº 4
PATRON 3. Banda p24 en LCR de mayor intensidad que en suero.

Luego de un tiempo de infección reaparece la antiginemia, disminuyendo los anticuerpos contra el núcleo viral, creemos sea el caso de estos pacientes que posiblemente en poco tiempo dejen de estar asintomáticos. Por otra parte, la viremis en el SNC tiene ya cierto tiempo, por lo que la reacción defensiva se expresa en las tiras de nitrocelulosa del método empleado. El sexto paciente con aumento de las gammaglobulinas en LCR presenta este patrón.

Sólo la prueba de la retención o de la memoria muestra una diferencia significativa. Si bien esto es lo primero que se altera en los cuadros de demencia, también es cierto que estas personas padecen un gran "stess" emocional con reacción depresiva de severidad variable y un gran componente de angustia y ansiedad, difícilmente diferenciable de las lesiones orgánicas en las etapas iniciales, por lo que no descartamos su influencia en nuestros resultados.

CONCLUSIONES:

— Haciendo la salvedad, de la limitación de la pequeña muestra, encontramos manifestaciones precoces en el área neurológica y psicológica.
— Existen tres patrones serolicuórticos determinados por el tiempo de infección y la capacidad de la respuesta inmune.
— Las pruebas de la concentración y de la memoria mostraron diferencia significativa a favor del grupo de control.
— No existe correlación entre los patrones serolicuóricos y las alteraciones psicológicas encontradas individualmente.
— La metodología empleada es clínica, sencilla y de bajo costo.
— La validación y confiabilidad de estos resultados se logrará con el seguimiento a largo plazo de estos pacientes y de otros que posteriormente se incorporen a nuestro protocolo.

AGRADECIMIENTO:

— Al Dr. Alberto Cid y a la Lic. Nancy Pérez del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", por su colaboración en el estudio inmunológico de los pacientes.

— A la Lic. María Isabel Parada por el asesoramiento y diseño de las pruebas psicológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Levy RM, Bredesen DE. Central nervous system dysfunction in acquired immunodefiency syndrome. J. Acquired Immune deficiency Syndromes 1988; 1: 41-64.
2. Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC; Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. N. Engl. J. Med. 1987, 317: 278-85.
3. Ho DD, Rota T, Schooley R, et al; Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 1985; 313: 1493-7.
4. Prince RW, Brew B. Management of the neurologic complications of HIV infection and AIDS. In: Infectious Disease Clinic of North America: Medical Management of AIDS, Philadelphia W B Saunders, 1988, 359-371.
5. De la Monte SM, Ho DD, Schooley RT, et al; Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III infection. Neurology 1987; 37: 562-69.
6. Goudsmith J, De Wolf F, Paul DA, et al; Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-AG) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. Lancet 1986; 2: 177-80.
7. Levy JA, Shimabukuro J. Hollander H, Mills J. Kaminsky L; Isolation of AIDS- associated retrovirus from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. Lancet 1985; 2: 586-8.
8. Hollander H. Levy JA. Neurologic abnormalities and recovery of human immunodeficiency virus from cerebospinal fluid. Ann. Intern. Med. 1985; 103: 760-4.
9. Resnick L, Berger JR, Shapshak P, Toutellote WW; Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. Neurology 1988; 38: 9-14.
10. Holland JC, Toss S. The psychosocial and neuropsychiatric sequelae of the acquired immunodeficiency syndrome and related disoders. Ann. Intern. Med. 1985; 103: 760-64.
11. — Resnick, Di Marzo-Veronese F, Schupbach J, et al; Intra-blood-brain barrier synthesis of HTLV-III specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS related complex. N. Engl. J. Med. 1985; 313: 1498-504.

EFECTO DE LOS ACIDOS GRASOS POLINSATURADOS DE PESCADO SOBRE LA AGREGACION PLAQUETARIA Y LIPIDOS SERICOS EN PACIENTES SOMETIDOS A DIALISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA

María Montes de Oca Alvarez*
María C. Rodríguez Barradas*

RESUMEN

Los pacientes urémicos en tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD) poseen factores de riesgo (hipertrigliceridemia y aumento de la agregación plaquetaria) implicados en la patogénesis del proceso ateroesclerótico.

En este trabajo se evaluó la función plaquetaria y el patrón lipídico de 36 pacientes urémicos, tratados con CAPD y la modificación que produce en estos patrones el suplemento con bajas dosis de ácidos grasos polinsaturados de pescado (< 1,8 gr/día de EPA), administrados por periodos prolongados.

El análisis de la función plaquetaria de estos pacientes confirma la presencia de un estado de hiperactividad plaquetaria. En relación a los lípidos se observó un discreto aumento de los triglicéridos, colesterol total y c-VLDL, y un c-HDL en el límite inferior de la normalidad (Fenotipo IV).

De los 36 pacientes, 23 recibieron tratamiento con ácidos grasos polinsaturados de pescado (MAXEPA), a la dosis de 6-9 gr/d durante elprimer mes y posteriormente 3 gr/d. En este grupo se observó una tendencia en el tiempo a mejorar el etado de hiperactividad plaquetaria evidenciada por una disminución en el índice de MDAb/MDAa y de la agregación inducida con epinefrina. Los triglicéridos, el colesterol total, c-VLDL y c-HDL no sufrieron modificaciones significativas. El C-LDL aumentó significativamente.-

En el grupo de trece pacientes sin tratamiento, no se observaron, en evaluaciones sucesivas, modificaciones de la función plaquetaria ni del patrón lipídico.

En base a nuestros resultados, podemos concluir que el MAXEPA, en la dosis bajas utilizadas, podría ser un agente antiagregante plaquetario efectivo en los pacientes en CAPD, cuando es utilizado por períodos prolongados. Esta acción beneficiosa pudiera verse contrarrestada por su efecto adverso de aumentar el c-LDL, lo que hace necesario evaluar cuidadosamente sus propiedades antiateromatosas a largo plazo.

INTRODUCCION

Está documentado que pacientes urémicos en tratamiento con hemodiálisis (HD) crónica tienen un marcado incremento en la incidencia de enfermedad ateroesclerótica[1]. Aunque todos los grupos etarios están afectados, los pacientes más jóvenes entre los 15 y 34 años están expuestos a mayor riesgo, con una prevalencia 150 veces mayor para infarto al miocardio y 250 veces mayor para accidentes cerebrovasculares que la población general. No existen datos bien documentados en la literatura en cuanto a la incidencia de ateroesclerosis acelerada en pacientes urémicos en tratamiemto con diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD), pero estos pacientes poseen factores de riesgo implicados en la patogénesis del proceso ateroesclerótico como son la hipertrigliceridemia y el aumento de la agregación plaquetaria. En vista de la tendencia a preferir el tratamiento con CAPD en pacientes urémicos,

* Trabajo Especial de Investigación, presentado ante la Comisión de Estudios para Graduados de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, como requisito obligatorio para aptar al Título de Especialista en el Area de Medicina Interna. Hospital General Miguel Pérez Carreño.
Mención Honorífica en las VI Jornadas de Egresandos de Postgrado de Medicina Interna.

en donde se incluyen sobre toda a sujetos jóvenes, es importante estudiar el comportamiento de estos factores de riesgo en los pacientes sometidos a este tratamiento dialítico y, su posible modificación con intervención terapéutica.

AGREGACION PLAQUETARIA EN UREMIA:

El sangramiento observado en sujetos urémicos es un problema de alta frecuencia e importancia clínica. Las anormalidades hemostáticas de estos pacientes han sido atribuidas principalmente a defectos cualitativos del funcionalismo plaquetario, caracterizados por disminución de la adhesividad, de la agregación plaquetaria y de la disponibilidad del factor 3 plaquetario y por prolongación del tiempo de sangría (TS)[2-6].

Una causa humoral ha sido implicada como la determinante de estos defectos y es por esto que muchos estudios se han realizado con el fin de identificar cual de los muchos metabolitos retenidos en la insuficiencia renal, sería el inductor del estado de disfunción plaquetaria. Compuestos como el ácido guanidinosuccínico y el ácido fenólico, en concentraciones similares a las encontradas en el plasma urémico, han demostrado que inhiben la agregación plaquetaria[7].

Sin embargo, estos no son los únicos metabolitos implicados, y a pesar de la disponibilidad de métodos de separación tan precisos como la cromatografía líquida de alta presión, todavía ha sido imposible identificar un compuesto único de retención urémica responsable del efecto antiplaquetario[8].

Algunos investigadores, por otra parte, han querido relacionar a los productos finales del metabolismo del ácido araquidónico con la fisiopatología de la disfunción plaquetaria en urémicos[9-11]. El Tromboxano A2 (TxA2) es un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario sintetizado por las plaquetas, mientras que la Prostaglandina 12 (PG12) es un vasodilatador y antiagregante plaquetario producido, principalmente, en el endotelio vascular.

Con respecto a estas sustancias, Renmuzz[9,10] propuso que una disminución en la relación TxA2/PG12 podría causar el defecto hemostático de los urémicos. Estos autores, usando la determinación de Malondialdehido (MDA), para evaluar en forma indirecta la síntesis plaquetaria de TxA2, encontraron una disminución en la producción de MDA en el plasma rico en plaquetas (PRF) de los pacientes urémicos. smith et al[11], basándose en estos resultados, investigaron la agregación plaquetaria y producción de TxB2 en pacientes urémicos no dializados o mal dializados, y los compararon con la de pacientes adecuadamente dializados, y los compararon con la de de pacientes adecuadamente dializados y voluntarios sanos; encontrando un defecto significativo tanto en la agregación plaquetaria como en la producción de Tx de los primeros, sugiriendo así, que los defectos plaquetarios en urémicos, pueden ser causados en parte, por un factor plasmático que inhibe la síntesis de Tx plaquetario y que un adecuado tratamiento dialítico puee revertir dicho defecto.

El tratamiento con diálisis peritoneal, hemodiálisis y transplante renal, mejora o normaliza la función plaquetaria de pacientes urémicos[3,5,7,12,13], controlando así la diátesis hemorrágica. otros investigadores han reportado no sólo una mejoría o normalización de la función plaquetaria, sino una hiperactividad plaquetaria in vivo en pacientes bajo tratamiento con HD[14,15] y CAPD[16].

Recientemente, Sabo et al[16] estudiaron, en nuestro medio, el funcionalismo plaquetario de pacientes sometidos a CAPD, demostrando que en estos existe un estado de hiperactividad plaquetaria evidenciada por un aumento de la respuesta plaquetaria a la epinefrina y una disminución en el umbral de activación, con el consiguiente aumento en la producción de Tx; constituye esto un importante factor de riesgo trombótico para estos pacientes. Este autor sugiere que la dislipidemia típica de estos pacientes puede ser la responsable de la hiperactividad plaquetaria.

LIPIDOS SERICOS EN UREMIA:

En 1968 se reportó por primera vez la presencia de hipertrigliceridemia en pacientes urémicos[17], un hallazgo que ha sido confirmado en numerosos otros estudios y que ha sido objeto de continua investigación. La dislipoproteinemia urémica consiste en aumento de los niveles de VLDL y clásicamente se le ha descrito como un patrón tipo IV según la clasificación de Fredrickson[18].

Norbeck y Carlson[17], en un estudio basado en 141 pacientes, caracterizaron la dislipoproteinemia urémica por hipertrigliceridemia con aumento de la VLDL, disminución de la HDL y una relación colesterol/triglicéridos (Col/TG) que está aumentada en la VLDL y disminuida en la LDL. Una dislipidemia similar no se ha descrito en los trastornos lipídicos primarios y secundarios conocidos. Difiere del tipo IV, en que en ésta, la relación Col/TG VLDL no está aumentada y el colesterol'HDL (c-HDL) para el mismo nivel de TG es menor. Tiene en común con el fenotipo III el enriquecimiento de colesterol de la VLDL. El que este trastorno en urémicos comparta características de varias dislipoproteinemias, habla en favor de que en éste se encuentran alterados diversos aspectos del metabolismo lipídico.

No sólo se han reportado alteraciones cuantitativas y cualitativas en el fenotipo lipídico, sino que también

han sido reportadas alteraciones estructurales y funcionales en las fracciones lipoproteicas de pacientes urémicos[19,20]. Los cambios descritos en la composición lipídica y carga de superficie de las VLDL podrían modular la interacción de las VLDL y LDL con la pared vascular, y estar relacionados con el daño vascular sostenido que presentan los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC).

Como causa de la dislipidemia urémica se ha implicado un aumento en la producción y una disminución en la remoción periférica de los triglicéridos VLDL. Los mecanismos postulados para ello son:

— Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa[21,22]: debido a la presencia de un inhibidor de esta enzima, el cual es pobremente dializable. Esta alteración está presente independientemente del tipo de diálisis y nivel de lípidos séricos, y tiende a corregirse al mejorar la diálisis[22].

— Disminución de la actividad de la enzima lipolítica hepática,[21].

— Disminución de la síntesis y/o aumento del catabolismo de varias apolipoproteínas[17].

— Alteraciones endocrinas: aumento de los niveles séricos basales de insulina[18,22], disminución de la sensibilidad tisular a la insulina, hiperparatiroidismo secundario, hipogonadismo en varones[23].

En el estudio de los aspectos clínicos relacionados con este trastorno, Norbeck no consiguió correlación entre la dislipidemia y grado de disfunción renal, observando en estadios precoces de la enfermedad alteraciones tan pronunciadas como en los casos más avanzados. Otros autores reportan, sin embargo, aumento gradual de los triglicéridos con el deterioro de la función renal. Tampoco se ha conseguido que la dislipoproteinemia tenga correlación con la etiología de la IRC y el tratamiento (betabloqueantes, diuréticos)[17].

Esta dislipidemia se ha observado que no es corregida con el tratamiento dialítico, por el contrario los estudios han demostrado un empeoramiento de la misma en pacientes en CAPD, habiéndose asociado la absorción aumentada de glucosa del fluído dialítico, con el aumento en la producción de triglicéridos[22].

Nolph et al[24] evaluaron los triglicéridos de pacientes en CAPD consiguiéndolos aumentados en el 75%, (un 15% con valores cinco veces mayor de lo normal) y el c-HDL disminuido en un 37%. Estudios comparativos entre el patrón lipídico de pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal han demostrado que en estos últimos los valores séricos de triglicéridos totales[22,25], colesterol total, y c-LDL[25] están significativamente aumentados. La mayoría de los estudios no han encontrado correlación entre el tiempo en CAPD y valores de TG y HDL[21,24,26].

Estudios prospectivos[24] han demostrado que la mayoría de los pacientes con hipertrigliceridemia marcada ya tenían ésta al iniciar el tratamiento y el efecto agravante de la CAPD es proporcional a los niveles de triglicéridos iniciales. Sin embargo, otros autores no han demostrado este hallazgo[26], observándo gran variabilidad en los valores sucesivos de cada paciente.

LIPIDOS Y PLAQUETAS:

Se ha demostrado que la función plaquetaria está altamente influenciada por los constituyentes plasmáticos, entre los cuales las lipproteínas tienen crucial importancia. Estudios epidemiológicos han demostrado que la VLDL y LDL son lipoproteínas aterogénicas, mientras que la HDL parece tener papel protector. Asimismo, se ha demostrado que en los pacientes con ateroesclerosis establecida, las plaquetas aparecen hiperactivas[27].

Es importante establecer la relación entre lipoproteínas circulantes y función plaquetaria, ya que, este es uno de los mecanismos postulados como causante de la hiperactividad plaquetaria observada en los pacientes urémicos con tratamiento dialítico[16].

Se ha estudiado la activación plaquetaria en pacientes con hiperlipidemias[27-29], encontrándose que los pacientes con los fenotipos IIa (hipercolesterolemia familiar), IIb, III y IV (hiperetrigliceridemia) presentan aumento de la actividad plaquetaria, que se corrige al disminuir los niveles de lípidos séricos con tratamiento a base de dieta y/o medicación. No todos los autores han demostrado modificación de la agregación plaquetaria con la corrección de la hiperlipidemia[30].

In vitro, se ha demostrado que el mecanismo de interacción entre lipoproteínas y plaquetas está mediado por receptores de membrana y que, a concentraciones fisiológicas, las LDL y VLDL aumentan la activación plaquetaria, mientras que las HDL tienen efecto opuesto[27,28].

A pesar de estos hallazgos, existe controversia en cuanto a su significación in vivo. Hay autores que sostienen que las correlaciones observadas entre agregación plaquetaria y lípidos séricos no son suficientes para predecir la posible contribución de las plaquetas, en el desarrollo de lesiones ateroescleróticas, en los estados hiperlipidémicos[30].

ACIDOS GRASOS POLINSATURADOS DE PESCADO:

A partir de los primeros estudios epidemiológicos

retrospectivos realizados por Bang y Dyerber[31] a mediados de 1970, sobre la baja prevalencia de ateroesclerosis y enfermedad arterial coronaria en los esquimales de Groenlandia, comenzó el interés por el estudio de los hábitos dietéticos de estas comunidades, los cuales están centrados en la ingesta de pescado marino, ricos en ácidos grasos polinsaturados omega tres (PUFA-W3): el ácido eicosapentaenoico (C20: 5n-3), y el ácido docosaexaenóico (C-22: GN-3). Los esquimales consumen un promedio de 5-10 Gr/d de estos ácidos[32], los cuales ingresan a la dieta a través de los phytoplanktos marinos ingeridos por los pescados. Los humanos no son capaces de sintetizar ácidos grasos de doble enlace más allá del carbono 9, a partir del carboxilo terminal, por lo tanto los PUFA de cadena larga deben ser ingeridos como parte de la dieta.

Existen dos clases importantes de PUFA en la dieta humana, los derivados del ácido linoleico (C18: 2n-6), ácido graso esencial presente en los aceites vegetales, que tanto en animales como en humanos puede elongarse y desaturarse para dar origen al ácido araquidónico (C20: 4n-6) y los derivados del ácido Alfalinolénico (C18: 3n-3), presente en los cloroplastos, el cual es elongado y desaturado por los animales, y muy lentamente, en humanos para producir el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el docosahekaenoico (DHA)[32].

No solamente la síntesis de PUFA-W3 en humanos es lenta[33], sino que es importante señalar que estos compiten con los PUFA-W6 por las enzimas elongadoras y desaturadoras[34], de tal manera que la gran cantidad de estos últimos, presentes en la dieta occidental, interfieren con la pequeña formación de EPA y DHA a partir del ácido alfa-linolénico[32].

Los PUFA-W3 actúan favorablemente en más de un factor implicado en la patogenia de la ateroesclerosis; es por esto que se espera que los PUFA-W3 constituyan el agente más efectivo en la prevención de la misma. Su efecto antiateromatoso estaría mediado, principalmente, por su acción benéfica sobre el patrón lipídico y la actividad plaquetaria.

En las plaquetas el TxA2 es el principal producto sintetizado a partir del ácido araquidónico (AA). Este, junto con otros metabolitos, la PGG2 y PGH2, tienen un potente efecto vasoconstrictor y agregante plaquetario; mientras que la PG12 (principal producto de la cicloxigenasa endotelial), tiene un efecto contrario, vasodilatador y antiagregante.

En el aceite de pescado existen dos compuestos que tienen la propiedad de inhibir las plaquetas[35], el EPA y DHA. Cuando estos ácidos son incluidos como parte de la dieta diaria en los humanos, compiten con el principal fosfolípido de la membrana celular, el AA, en diferentes formas:

— Inhibiendo la síntesis del AA a partir del ácido linoleico.

— Compitiendo con el AA por la posición 2 de los fosfolípidos de membrana, reduciendo los niveles celulares y plasmáticos del mismo.

— El EPA compite con el AA como sustrato de la cicloxigenasa, en consecuencia, disminuyen los niveles plasmáticos de TxA2 y se produce sólo una pequeña cantidad fisiológicamente inactiva de TxA3; a nivel endotelial la PG12 es menos afectada y la nueva prostaciclina PG13 suma sus efectos a la anterior[32].

Como resultado de todos estos mecanismos se presenta, teóricamente, un cambio en el balance hemostático hacia un estado de mayor vasodilatación y menor agregación plaquetaria.

Son muchos los trabajos clínicos que han utilizado suplementos dietéticos de PUFA-W3, con el fin de evaluar el efecto que ellos tienen sobre los diferentes patrones de la función plaquetaria.

En estudios con voluntarios sanos y pacientes con hipertrigliceridemia, con ingesta promedio de EPA menor de 2 gr/d, no se ha logrado evidenciar cambios significativos en vivo en la agregación plaquetaria inducida con diferentes agentes (ADP, colágeno, epinefrina)[36-41], pero si se han observado modificaciones en vivo al prolongar el tiempo de sangría[36,37,40,41]. Con dosis mayores, algunos autores han demostrado cambios significativos en la agregación plaquetaria utilizando los mismos inductores[42-46].

Son pocos los trabajos que han evaluado el efecto de los PUFA-W3 sobre la agregación plaquetaria y el patrón lipídico de pacientes con IRC, sometidos a tratamiento dialítico. En 1986, Rylance et al.[1], administraron 20 gr/d de MAXEPA (3,6 gr/D de EPA y 2,4 gr/d de DHA) por 8 semanas a 28 pacientes con IRC tratados con HD, y demostraron una reducción significativa en la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno[8]

Recientemente Lempert et al.[47], evaluaron al efecto de 3,98 gr/d de EPA (en forma de MAXEPA), sobre los lípidos y agregación plaquetaria de 11 pacientes en tratamiento con CAPD, sin encontrar cambios significativos en la agregación al utilizar colágeno (0,2 mg/ml), ADP (2,5 y 5 mmol/ml) y epinefrina (2,5 y microgramos/ml).

Es por eso que sigue siendo controversial la efectividad clínica de los PUFA-W3 sobre la agregación plaquetaria. Hasta el presente, el efecto parece ser dosis dependiente[48].

Desde 1957, ya se sabía, que los ácidos grasos de pescado podrían tener un efecto hipocolesterolemiante beneficioso, a pesar de su contenido de colesterol[35]. Los resultados de estudios epidemiológicos hecho en la población esquimal afianzaron la relación entre dieta y lípidos séricos, al demostrar que en esta población el contenido de colesterol total y c-LDL es significativamente menor, y el c-HDL se encuentra aumentado con respecto a la población con dieta occidental[32]. A partir de estos hallazgos, se ha venido estudiando el efecto de los ácidos grasos polinsaturados de pescado sobre los lípidos séricos en sujetos sanos y en pacientes con hiperlipidemias.

En sujetos sanos[32,35,38,40,49], se ha observado en forma consistente disminución de los niveles de TG y del c-VLDL, con un efecto sobre el colesterol total, c-LDL y c-HDL que ha sido variable, pudiéndose observar modificación o no de estas fracciones. Estos efectos se han reportado con dosis de EPA generalmente mayores de I.8 gr/d. En estudios comparativos entre ácidos grasos y polisaturados de pescado y aceites vegetales, se ha demostrado que los primeros tienen una mayor efectividad en disminuir los niveles de TG y colesterol, aunque sobre este último, los efectos han sido menos constantes e impresionantes[32,35,38,40]. En 1983, Fehily et al[50] examinaron el efecto de una dieta con un menor contenido de ácidos grasos polisaturados de pescado (0,3-0,6 gr/día de EPA), y observaron una disminución significativa en la concentración de TG plasmáticos, aunque no detectaron cambios en el colesterol total, HDL o LDL.

En pacientes con hipertrigliceridemias los ácidos grasos polisaturados de pescado tienen un mayor efecto, produciendo disminución marcada de los triglicéridos totales y VLDL, en algunos casos asociados a disminución significativa del colesterol total[39,51,52]. Los cambios en los triglicéridos está relacionado con los niveles de TG basales[32,35,51,52] y con la dosis administrada. El efecto máximo se obtiene en la cuarta semana de tratamiento y se mantiene en el tiempo mientras perdure la ingesta, cesando aproximadamente a las cuatro semanas de suspenderla[51]. En pacientes con hipercolesterolemia y niveles de TG normales los efectos sobre la LDL y HDL son inconsistentes[32].

Son limitados los estudios de los efectos del EPA sobre el patrón lipídico de pacientes urémicos. En 1984, Hamazaki et al.[53] estudiaron 12 pacientes hiperlipidémicos en HD y observaron una disminución significativa de los TG y colesterol total, con un aumento no significativo del c-HDL. En el estudio de Rylance et al.[1] se observó una disminución de los TG y un aumento del c-HDL, ambos significativos, sin cambios en el colesterol total. En 1987, Van Acker. et al.[54] estudiaron el efecto de una dosis diaria de 3 gr de EPA+DHA en pacientes CAPD, obteniendo una disminución en los TG totales y aumento en el c-HDLD+HDL3. Recientemente, Lempert et al.[47], tratando pacientes en CAPD, observaron una disminución significativa en los TG y c-HDL y un aumento significativo en el c-LDL, sin modificaciones en el colesterol total.

Se han postulado varios mecanismos por medio del cual los ácidos grasos polinsaturados de pescado disminuyen los niveles de lípidos séricos, entre ellos tenemos[32,35,51]:

- Supresión de la síntesis hepática de Tg y apolipproteína B.
- Aumento de la remoción periférica de VLDL.
- Aumento de la excreción de estelores y ácidos biliares en las heces.
- Disminución de la síntesis de LDL.

Otros hallazgos importantes en los sujetos que consumen aceites de pescados han sido la detección de partículas de VLDL y LDL más pequeñas, y densas, lo que se ha postulado que contribuye a disminuir la aterogenicidad de éstas; el aumento de los receptores del recambio de la HDL, lo que podría explicar el beneficio de este producto a pesar del efecto adverso de disminuir el c-HDL, reportado por algunos autores[32].

OBJETIVO.

Muchos estudios han demostrado el efecto beneficioso de los ácidos grasos polisaturados de pescado sobre la agregación plaquetaria y dislipidemia, tanto en sujetos sanos como enfermos, sin embargo, la mayoría de estos trabajos han estado limitados a cortos períodos de tiempo y a la ingesta de dosis altas, sin que hasta la fecha se haya demostrado las dosis mínimas efectivas para modificar estos patrones.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de una dosis baja de EPA sobre la función plaquetaria y patrón lipídico de pacientes sometidos a CAPD, y su posible utilidad clínica para disminuir el factor de riesgo trombótico asociado a la hiperactividad plaquetaria y dislipidemia ya escrita.

MATERIALES Y METODOS

PACIENTES

Se estudiaron 36 pacientes con diagnóstico de IRC tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria, quienes recibían cuatro cambios diario como se describe a continuación: tres cambios diurnos con soluciones glucosadas al I,5% (Travenol Laboratories Inc, Deerfield Ilinois, USA) y un cambio noturno con una solu-

ción glucosada al 4,5%, todos ellos bajo el control del programa de diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria del Servicio de Nefrología del Hospital "Miguel Pérez Carreño".

Fueron 20 hombres y 16 mujeres, con edades comprendidas entre 18 y 69 años ($\bar{X}$: 38 años), y un tiempo de diálisis que osciló entre 3 y 86 meses ($\bar{X}$: 23 meses), clínica y metabólicamente estables, con una creatinina promedio de 14,2 mg%. La etiología de la IRC fue; glomerulonefritis crónica[16], hipertensión arterial[6], enfermedad de Alport[4], pielonefritis crónica[3], nefropatia de Reflujo[3], riñones Poliquísticos[4]. Se excluyeron los pacientes con los diagnósticos de diabetes mellitus, vasculitis, lupus eritematoso sistémico; aquellos con enfermedad intercurrente (peritonitis) y los que recibían tratamientos con drogas hipolipemiantes o que afectaran la función plaquetaria. Todos los pacientes recibían tratamientos con antiácidos (hidróxidos de aluminio) y complejos vitamínicos (hierro, ácido fólico, complejo B). Diez pacientes continuaron el tratamiento antihipertensivo que recibían, sólo o en combinación (betabloqueantes 1, clonidina 4, nifedipina 2, prazosim 1, captopril 2, alfametildopa 2) y no modificaron los hábitos dietéticos (dieta libre). Ningún paciente había consumido aspirina, cualquier otra droga antiplaquetaria u alcohol, en los diez días previos a la toma de muestra. En el grupo estudiado sólo dos pacientes presentaron sobrepeso. Una paciente recibía anticonceptivos orales y otra calsitonina.

Los pacientes fueron divididos al azar en dos grupos:

1) Grupo sin tratamiento; formado por 13 pacientes, 8 hombres y 5 mujeres, de 27 a 59 años ($\bar{X}$: 36,7 años), de los cuales 9 tienen dos o más evaluaciones, con un seguimiento de 9 a 22 semanas ($\bar{X}$: 16 semanas).
2) Grupo con tratamiento; formado por 23 pacientes, 12 hombres y 11 mujeres, de 24 a 69 años ($\bar{X}$: 37,9 años), de los cuales 20 tienen dos o más evaluaciones, con un seguimiento de 4 a 28 semanas ($\bar{X}$: 16 semanas). Este grupo recibió MAXEPA (Rp Scherer); cápsulas de 1 gr con un contenido de 180 mg de EPA y 120 mg de DHA. Se les trató inicialmente por un mes con una dosis de carga de 6-9 gr de Maxepa/día y, se les continuó una dosis de 3 gr/día por el resto del tiempo del estudio.

Todos los pacientes fueron informados del estudio y dieron su consentimiento para el mismo.

METODOS:

A todos los pacientes se les tomó muestra de sangre, al entrar al protocolo, al mes de tratamiento y subsecuentemente cada dos meses, para los siguientes estudios:

- Agregación plaquetaria inducida por epinefrina.
- Indice de malondialdehído.
- Triglicéridos y colesterol total (Método fotocolorimétrico - Express Gilford).
- Electroforesis de lipoproteínas.
- Hematología completa, plaquetas, úrea, creatinina, calcio, fosfato.

Las muestras de sangre fueron tomadas por punción de la vena del pliegue antecubital, utilizando un scalp Nº 19 e inyectadora de 20 ml. Para la agregación plaquetaria se utilizó anticoagulante citrato de sodio al 3,2%, con una relación 1:9 (v/v) para un volumen total de 15 ml. La manipulación de la sangre se hizo siempre en material plástico o siliconizado. Para electroforesis de lipoproteínas se obtuvo 5 ml de sangre en 50 microlitros de anticogulante (EDTA 10%, azida de Na 0,1%, HC1-Benzamidina 10mM y ácido E-amino caproico 5 mM). El plasma se separó por centrifugación a 2500 rpm durante 15 minutos.

Agregación Plaquetaria:

El estudio de la agregación plaquetaria fue realizado de acuerdo al método descrito por Born et al.[55], que toma como medida de agregación la disminución de la densidad óptica del PRP, al añadir un inductor de la agregación plaquetaria.

Para preparar el RPR, la sangre citratada fue centrifugada durante 18 min. a 150 g y temperatura ambiente en una centrífuga Dynac (Clay Adams-División of Becton, Dickinson and Company); el plasma homólogo libre de plaquetas (PPP) se obtuvo mediante centrifugación del sedimento a 2.180 g durante 15 min y temperatura ambiente, utilizando la misma centrífuga.

El contaje plaquetario del PRP se determinó por análisis directo de la muestra, en un contador electrónico de partículas (Thrombo-Counter, Coulter Electronics, Inc. Hialeah, Floridad U.S.A.), siguiendo las instrucciones del fabricante.

En los estudios de agregación, el PRP fue diluido con PPP para obtener una concentración final de 270.0000 plaquetas por microlitro. De esta dilución se utilizaron 400 microlitros a 37 grados centigrados (Cº) en cubetas de vidrio siliconizadas. La agregación se realizó en un agregómetro óptico (Whole-Blood-Aggregometer, Chrono-Log 500 Corporatión).

El cambio de la transmisión de la luz se registró en forma continua considerando la transmitancia del PRP como 0% y la del PPP como 100%. Epinefrina

(Sigma, St. Louis, Mo, USA.) fue utilizada como inductor de la agregación plaquetaria. Esta se mantuvo a temperatura de —20°C hasta el momento de su uso, protegida de la luz para evitar descomposición. La epinefrina fue diluída con ácido ascórbio (1 mg/ml), para obtener las siguientes concentraciones finales: 10; 5; 2,5, 1; 0,5; 0,1; 0,05; 0,025 y 0,01 microMolar (uM) respectivamente.

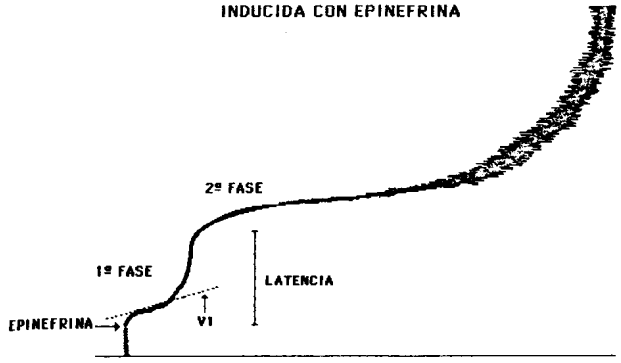
En el análisis de las curvas de agregación plaquetaria (fig. 1) se consideraron los siguientes parámetros:

1.— Velocidad de la primera fase de la agregación expresada en mm/min.

2.— Tiempo muerto o período de latencia (min): tiempo que existe entre el momento de añadir el inductor de la agregación y el inicio de la segunda fase.

3.— Concentración mínima de epinefrina necesaria para producir una segunda fase en curvas mayores del 50% de la agregación máxima.

Fig. 1 CURVA DE AGREGACION PLAQUETARIA INDUCIDA CON EPINEFRINA



Indice de Malodialdehido:

El otro método utilizado para estudiar la activación plaquetaria fue el análisis del indice de MDAb/MDAa[56]. En este método se utilizan estimuladores de la fosfolipasa A2 en el procedimiento de producción de MDA, de manera de obtener la cantidad final (MDAa) que corresponde a la cantidad total de AA presente; sin estimulación la producción de MDA (MDAb) es mínima en plaquetas no activadas. De manera que, mientras la relación MDAa más se acerca a la unidad, más activas se encuentran las plaquetas.

En este estudio se siguió el procedimiento descrito por Makris et al.[56]:

1.— Se centrifuga, por duplicado, 2ml. de PRP a 250 g por 18 min.
2.— Se decanta el sobrenadante con cuidado para no desprender el sedimento plaquetario.
3.— El sedimento se resuspende en:
   a) 2 ml. tampon fosfato salino (PBS), pH 7,4 (MDA no activado).
   b) 2 ml. de N-etilmaleimida (1 mM), en PBS, (MDA activado).
4.— La suspensión se incuba por 1 h. a 37°C.
5.— se detiene la reacción agregando a la suspensión 2 ml de una solución de ácido tiobarbitúrico (0,53% de 2- TBA en 15% de ácido perclórico). Se agita y se deja incubado a 100°C por 15 minutos.
6.— La suspensión final se centrifuga por 5 min. a 330g.
7.— Lectura de la densidad óptica del sobrenadante a 534 nm de longitud de onda (Espectrophotometer Varian Super Scan Ultra Violet Visible).

Para los cálculos absolutos de la concentración de MDA se utilizó el coeficiente de Extinción Molar = 1,4 x 10^5 [57,58].

Preparación de soluciones:

Solución tampón PBS: A 1000 ml de agua destilada se le añaden 6,79 gr de NaCl; 1,47 gr de $Na_2 HPO_4$; 0,43 gr de KH_2PO_4 y el pH de la solución se ajustó a 7,4 (Todas las sales de la E. Merck, Darmstadt).

Solución de 2-TBA al 0,53% preparada en 2,5% de ácido perclórico: 800 mgs de ácido tiubarbitúrico (Sigma Chemical Co.St. Louis, USA) se disuelven el 10 ml de NaOH 1 N (E. Merck, Darmstadt), a esa mezcla se le añaden 50 ml de agua destilada y se ajusta el pH de la solución a 7,4 con ácido perclórico al 7%.

Las soluciones preparadas sólo se usaban durante una semana.

N-etilmaleimida (MEN) (Sigma Chemical Co. St. Louis, USA): Se preparó para cada ensayo a una concentración de 1 mM en PBS.

Electroforesis de Lipoproteínas:

Se siguió el procedimiento modificado de Camejo-López[59] como se describe a continuación:

1.— Separación electroforética: a 100 microlitros (ul) de plasma incubados a 56°C se le añadió 100 ul de agarosa (Tipo I, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) al 0,75% (p/v) disuelta en 0,1 mol/L de Tris-HCl a pH 8,2 y posteriormente 50 ul de solución Sundan Black B (Fisher Sci. Co., Springfield, NJ). al 0,2 % (p/v). La agarosa al 0,5% (p/v) en 0,1 mol/ de Tris-HCL, pH 8,2 fue disuelta 100°C y luego incubada a 56°C, cuando

se le añadió la albúmina bovina (Fraction V, Sigma Chemical Co.) para una concentración final de 0,2% (p/v). para preparar las láminas (de microscopio) se aplicaron 3,5 ml de agarosa/lámina; para hacer los bolsillos de aplicación de la muestra, en cada lámina, se colocaba a 20 mm del extremo unos pequeños cilindros de bronce de 10 mm de longitud por 3 mm de diámetro con una pequeña asa de alambre. Después que el gel se soldificaba, se removían los cilindros y en cada bolsillo se colocaba 50 ul de la mezcla con la muestra que contiene 20 ul de plasma. Las láminas eran colocadas en una cámara electroforética (2117Multiphor, de LKB-Bromma, Suecia), haciéndose el contacto eléctrico a través de papel de filtro humedecido con Buffer. Se utilizó como Buffer del electrodo, solución Barbital/HCl 50mmo1/1, a pH 8,8. La corrida se hizo a emparaje constante (250-300 Voltios) por 1,5 a 2 horas (hasta obtener buena separación). Se corrieron 8 láminas por cámaras.

2.— Cuantificación del colesterol en las bandas de lipoproteínas: Utilizando una hojilla de acero inoxidable se separaron las bandas de lipoproteínas (beta, prebeta y alfa) en segmentos de, aproximadamente de 10 x 15 mm, que se colocaban en tubas Pyrex con tapa de rosca revestida de teflon. A cada tubo se le añadía 2 ml de agua destilada y se colocaban en agua irviendo por 30-45 minutos (hasta derretir la agarosa). Se dejaban enfriar y se les añadía a cada uno 2 ml de n-butanol, e inmediatamente eran agitados por 1,5 minutos (en Vortex) y centrifugados a 2500 rpm por 1,5-2 horas. Del sobrenadante obtenido se retiraba 1 ml que era colocado en un segundo tubo, al que se le añadía 1 ml de reactivo de colesterol (reactivo de Zak-cloruro férrico) y se agitaba por 30 segundos (en Vortex). Después de 30 minutos el color final era leído a 550nm. La curva estandard se preparó con colesterol cristalizado. Este método mide colesterol total y no distingue entre la molécula libre y la esterificada.

Método Estadístico:

El análisis estadístico fue realizado usado el t-test de Student no apareado.

RESULTADOS

Las características clínicas y los valores basales de los 36 sujetos incluídos en el protocolo se encuentran resumidos en la tabla número 1.

Ambos grupos son comparables.

De los 23 pacientes que comenzaron tratamientos con MAXEPA, tres no llegaron a cumplir el primer mes de tratamiento (2 por peritonitis y 1 por intolerancia gastrointestinal), siete abandonaron el protocolo posteriormente (4 por peritonitis, 2 por trasplante renal y 1 por hernioplastia). Trece pacientes completaron 16 semanas de seguimiento.

TABLA 1
PATRONES INICIALES CLINICOS Y DE LABORATORIO DE LA POBLACION EN CAPD ESTUDIADA

VARIABLES	POBLACION TOTAL	GRUPO NO TRATADO	GRUPO TRATADO
Número	36	13	23
Edad	37,3	36,7	37,9
Sexo (m/f)	16/20	5/9	11/12
Tiempo en CAPD (m)	23	19	25
Peso (Kg)	62,1	63,7	61,1
TAS (mmHg)	138	143	134
TAD (mmHg)	92	96	88
CrS (mg/dl)	14,2	14,3	14,0
Hb (gr)	8,8	8,7	8,9
Hcto (%)	28,9	28,9	28,9
Plaqts.	333.	297.	356.
TG (mg/dl)	226	234	222
Colest. (mg/dl)	243	242	243
VLDL (mg/dl)	38	47	33
LDL (mg/dl)	38	47	33
HDL (mg/dl)	45	46	45
Indice de MDAb/MDAa	0,42	0,43	0,41
Doble fase (1 uM)	94%	92%	96%

Durante el primer mes de tratamiento once pacientes (31%) presentaron manifestaciones gastrointestinales (náuseas, dispepsia, vómitos, diarrea), que cedieron al disminuir la dosis de (de 9 a 6 gr), sólo 1 ameritó suspender el tratamiento. Cuatro pacientes (11%) presentaron acné facial y toráxico de grado variable, el cual mejoró al disminuir la dosis. Tres pacientes (8,33%) presentaron manifestaciones hemorrágicas sin complicaciones (hipermenorrea 1, hematuria 1, rectoragia 1).

Del grupo de 13 pacientes sin tratamiento, cuatro no llegaron a cumplir dos evaluaciones (peritonitis 2, inasistencia 2). El tiempo promedio para la segunda evaluación fue de 16 semanas, cuatro pacientes tuvieron una tercera evaluación a las 22 semanas.

No hubo cambios significativos en ninguno de los dos grupos en cuanto a presión arterial (sistólica y dias-

tólica), peso, hemoglobina, hematocrito, plaquetas y perfil bioquímico.

La incidencia de peritonitis en ambos grupos fue similar a la incidencia general observada, en este centro, en los pacientes en CAPD.

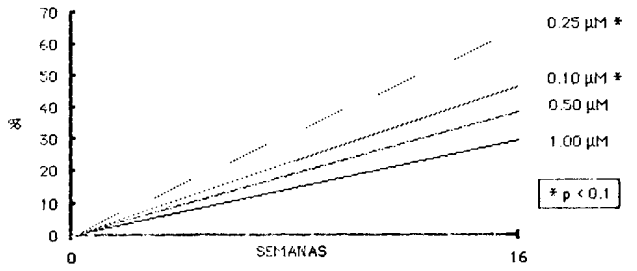
AGREGACION PLAQUETARIA:

Agregación inducida por Epinefrina:

1.— Velocidad de agregación (Primera fase): En el grupo sin tratamiento se observó una tendencia a aumentar la velocidad de la primera fase en el tiempo. Esta tendencia fue más evidente cuando se utilizaron las concentracionas menores de epinefrina (Fig.2). En el grupo bajo tratamiento con MAXEPA se observó que con las concentraciones mayores de epinefrina (1uM, 0,5uM, 0,25uM), la velocidad de la primera fase se mantenía relativamente constante, cercana a los valores iniciales. Con las concentraciones menores de epinefrina (0,1 y 0,05uM) se observó una tendencia progresiva a disminuir, que no adquiere significación estadística ($p < 0,375$) (Fig. 3).

FIGURA Nº 2

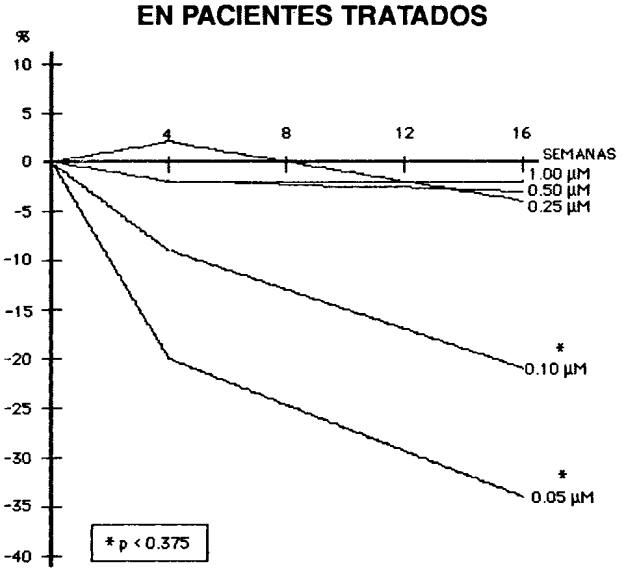
COMPORTAMIENTO DE LA VELOCIDAD DE LA PRIMERA FASE DE AGREGACION PLAQUETARIA INDUCIDA POR EPINEFRINA EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO



2.— Período de Latencia: En los pacientes en tratamiento se observó al utilizar las concentracions altas de epinefrina (1uM y 0,5uM), una tendencia no significativa ($P < 0,375$) a aumentar el período de latencia durante el primer mes de tratamiento, con retorno a los valores iniciales en las siguientes evaluaciones. Con el resto de las concentraciones estudiadas no hubo modificaciones, así como tampoco en el grupo de pacientes sin tratamiento.

FIGURA Nº 3

COMPORTAMIENTO DE LA VELOCIDAD DE LA PRIMERA FASE DE AGREGACION PLAQUETARIA INDUCIDA POR EPINEFRINA EN PACIENTES TRATADOS



3.— Doble Fase Significativa: La evaluación inicial de los 36 pacientes incluídos en el estudio reveló que un 94% respondió con doble fase significativa al inducir la agregación plaquetaria con 1,00 uM de epinefrina. En el grupo de pacientes sin tratamiento, el modo de la concentración mínima necesaria para producir una segunda fase significativa se desplazó hacia la izquierda (valores menores) en las evaluaciones sucesivas, lo cual representaría una tendencia hacia un estado de hiperactividad plaquetaria (Fig 4). En los pacientes tratados, el modo inicialmente se comportó de una manera similar al de los no tratados, sin embargo a las 16 semanas, éste se desplazó hacia la derecha, encontrándose que un 41,7% de los pacientes hicieron doble fase significativa sólo a concentraciones de 1,00 uM de epinefrina; esto representaría una tendencia hacia un estado de menor reactiviadad plaquetaria (Fig 5).

INDICE DE MDABasal/MDAactivado:

El valor inicial promedio del índice MDAb/MDAa de los 36 pacientes estudiados fue $0,42 \pm 0,04$ (Promedio $\pm$ EE), valor que corresponde a lo anteriormente repor-

tado para este tipo de pacientes (0,44)[16]. En el grupo sin tratamiento este parámetro no presentó modificaciones significativas, así como tampoco inicialmente en el grupo de pacientes bajo tratamiento; sin embargo, en estos últimos, a las 16 semanas se obtuvo un valor de 0,26, lo que representa una disminución significativa del índice ($p < 0,5$), acercándose a los valores reportados en la población general (Fig 6).

FIGURA Nº 4

Modo de la Concentración Mínima de Epinefrina que produjo doble fase significativa en pacientes sin tratamiento.

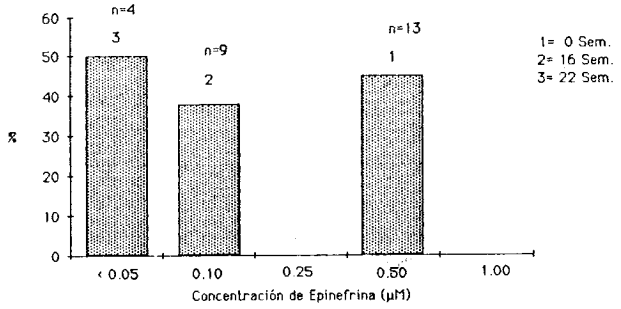


FIGURA Nº 5

Modo de la Concentración Mínima de Epinefrina que produjo doble fase significativa en pacientes con tratamiento.

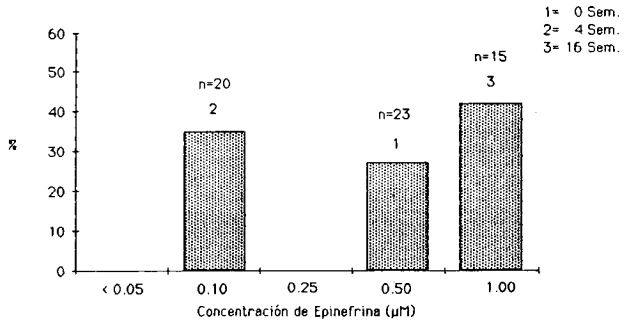
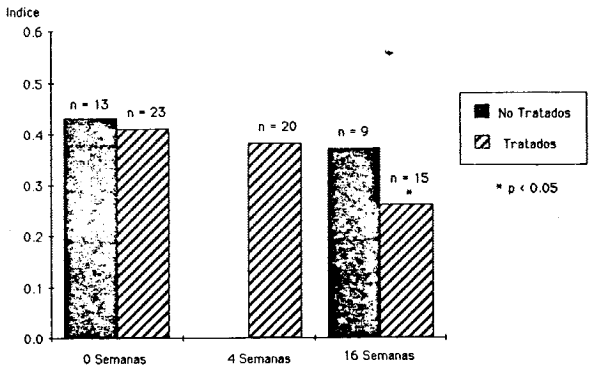


FIGURA Nº 6

Indice de MDAb/MDAa en pacientes tratados y no tratados



LIPIDOS SERICOS.

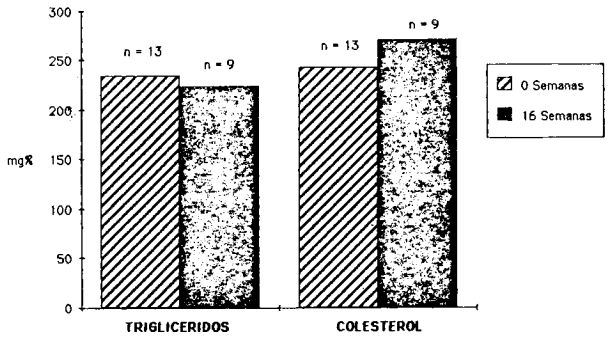
Los valores basales (Promedio ± EE) de los 36 pacientes fueron: Triglicéridos 226 ± 24,5 mg/dl, Colesterol 243 ± 14,3 mg/dl, VLDL 38 ± 4,9 mg/dl, LDL 112 ± 7,3 mg/dl y HDL 45 ± 2,9 mg/dl (Tabla 1).

La prevalencia de hipertrigliceridemia fue 36,2%; 5,4% tuvo valores mayores de 550 mg%. La prevalencia de hipercolesterolemia fue 57,2%.

En el grupo de pacientes sin tratamiento hubo variaciones no significativas en las evaluaciones sucesivas de TG, colesterol total y fracciones lipoproteinas (Fig 7 y 8). En el grupo bajo tratamiento se observó

FIGURA Nº 7

Niveles Séricos de Triglicéridos y Colesterol en pacientes no tratados



una discreta tendencia a disminuir los valores de Tg y colesterol total ($p < 0,375$) (Fig. 9). La VLDL no presentó modificaciones durante todos los períodos de seguimiento. La HDL no se modificó con el primer mes de tratamiento aumentado a las 16 semanas sin alcanzar significancia estadística ($p < 0,375$). La LDL aumentó significativamente al primer mes de tratamiento ($p < 0,025$), al bajar la dosis de MAXEPA se observa una discreta tendencia a disminuir los valores, manteniéndose éstos por encima de los iniciales en forma significativa ($p < 0,05$) (Fig 10).

FIGURA Nº 8

Niveles Séricos de Lipoproteínas en pacientes no tratados

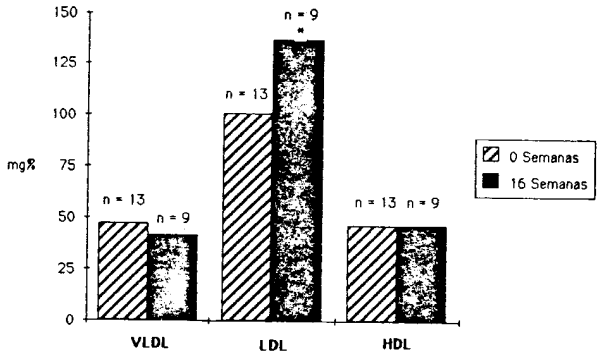


FIGURA Nº 9

Niveles Séricos de Triglicéridos y Colesterol en pacientes tratados.

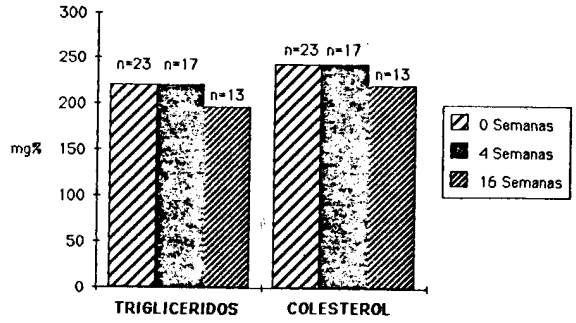
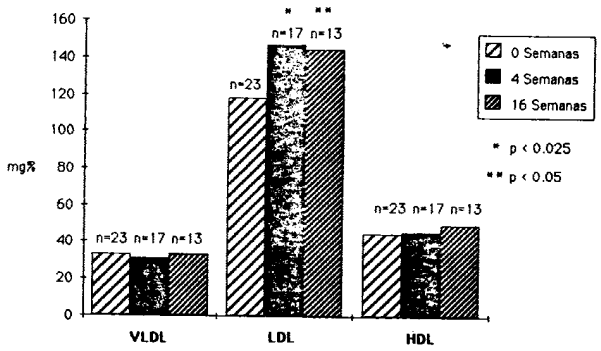


FIGURA Nº 10

Niveles Séricos de Lipoproteínas en pacientes tratados



DISCUSION.

Los resultados obtenidos sobre la función plaquetaria en la evaluación inicial de los 36 pacientes, incluidos en el presente estudio, demuestran que al inducir la agregación plaquetaria con epinefrina, el 94%[33] de los pacientes hizo doble fase significativa con una concentración de 1 uM,53%[19/36] a 0,25 uM y 36%[13/36] con 0,1 uM. La concentración umbral encontrada fue 0,01 uM y la distribución de las concentraciones umbrales de epinefrina se encontró (Modo) en 0,5 uM (33% de los pacientes). En la población sana se ha reportado que el 82% hace doble fase a la concentración de 1 uM[60]. Bennis et al.[14] encontraron que en sujetos en HD el 35% respondió a la concentración de 0,2uM y sólo un 5% a 0,1uM, y el modo se encontró en 0,8 uM (29% de los pacientes). En los urémicos no dializados la concentración umbral de epinefrina fue 0,4 uM y el modo de la concentración umbral fue 3,3 uM (42%).

El otro estudio utilizado para evaluar la función plaquetaria, el índice de MDAb/MDAa, es un análisis sensible para detectar sujetos con plaquetas funcionalmente hiperativas. En la población normal se han reportado valores de 0,20[16,54]. En nuestros pacientes en CAPD conseguimos valores promedio de 0,419.

Todos estos hallazgos demuestran que en sujetos urémicos, el tratamiento dialítico produce un estado de hiperactividad plaquetaria; en este aspecto, la diálisis peritoneal continua ambulatoria parece tener un efecto más pronunciado.

Los valores promedio de TG y colesterol total encontrados en la evaluación inicial de los 36 pacientes,

estuvieron discretamente por encima de los valores normales establecidos por el Proyecto Venezuela para nuestra población (TG: 120-220 mg%., Col: 180-220 mg%)[61]. En cuanto a las fracciones lipoproteícas, conseguimos un moderado aumento del c-VLDL, c-LDL dentro de los límites normales y c-HDL en el límite inferior, este patrón está de acuerdo a los descritos como la dislipedemia características de una uremia (fenotipo IV), que no fue modificada por tratamiento dialítico.

En el grupo de pacientes sin tratamiento se observó una tendencia a mentener el estado de hiperactividad plaquetaria, evidenciado por el aumento de la velocidad en la primera fase, por el aumento del porcentaje de pacientes que hicieron doble fase significativa a menores concentraciones de epinefrina y por los valores elevados del índice de MDAb/MDAa. En cuanto a los lípidos séricos, no hubo modificaciones significativas de los valores de TG, colesterol total y fracciones de lipoproteínas. Sin embargo, llama la atención una discreta tendencia a aumentar los valores de c-LDL. Esto está de acuerdo a lo obtenido por Sinderman et al[25], quienes consiguieron que los pacientes en CAPD tienen aumentada esta fracción.

A pesar de que hemos evidenciado una dislipidemia y un estado de hiperactividad plaquetaria crónica en los pacientes en CAPD, se nos hace difícil poder implicar a la hiperlipidemia como la única causa de la hiperatividad plaquetaria, la cual tiende a aumentar en el tiempo. Esto nos obliga a pensar, en estos pacientes, en otros factores que pudieran ser corresponsables de este estado.

Se ha postulado que el tratamiento dialítico, normaliza la función plaquetaria al eliminar la causa humoral que en pacientes urémicos los mantiene hipoactivos[12,13]. Sin embargo, debe haber otro factor, aún por identificarse, relacionado con la función plaquetaria que explique el incremento de la actividad. Como se ha descrito, existe en los urémicos una disminución de la relación TxA2/PG12 causada por la retención de un inhibidor de la síntesis de Tx. Al eliminar este inhibidor se pudiera producir un aumento desproporcionado en el numerador de este índice, que sería el responsable en parte, de la hiperactividad observada.

No podemos destacar totalmente la influencia de las alteraciones lipídicas en la función plaquetaria. Varios autores han descrito alteraciones funcionales y estructurales en las lipoproteínas de pacientes urémicos que no necesariamente están asociadas a hipirlipidemia[19,20], y este puede ser otro factor pro-agregante que se acentúe en estos pacientes.

En el grupo de pacientes que recibió tratamiento con MAXEPA se observó una tendencia a disminuir la actividad plaquetaria, evidenciada por: una disminución de la velocidad de la primera fase de agregación al utilizar concentraciones bajas de epinefrina; un aumento del porcentaje de pacientes que necesitó una mayor concentración de epidefrina para hacer uana doble fase significativa, y por la disminución del índice de MDAb/MDAa, el cual se acercó a los valores reportados en sujetos normales. Este último resultado sugiere, que aún a las dosis bajas de EPA utilizadas en nuestro protocolo, se afecta la producción de los endoperóxidos derivados del ácido araquidónico. Nosotros pudimos observar un descenso progresivo tanto de la producción de MDA basal como activado, lo que sugiere, una disminución de la actividad plaquetaria en condiciones de no estimulación, además de una menor reactividad de las plaquetas al ser estimuladas[32].

La mayoría de los trabajos han reportado efectos antiagregantes solamente con dosis altas de PUFA-W3. En contraste con nuestros resultados, los que han utilizado dosis bajas (0,8-1,8gr de EPA/día) no han podido reportar efectos significativos sobre la función plaquetaria. En estos trabajos, generalmente, utilizaron como método la agregación inducida con colágeno y ADP[36-41], a diferencia nuestra, que trabajamos con epinefrina como inductor y con el índice de MDAb/MDAa. Pudiera ser que estos son métodos de mayor sensibilidad para detectar los cambios en la función plaquetaria.

En cuanto a los lípidos, en el grupo con tratamiento no se observó modificación significativa en los valores de TG y colesterol total. Está descrito que el efecto del MAXEPA sobre los TG está relacionado con los valores basales, mayor en el efecto hipolipemiante mientras mayores son los niveles iniciales[32,35,51,52]. Nuestros valores basales de Tg no fueron muy elevados, ésta pudiera ser la razón, junto a la baja dosis, del poco efecto obtenido sobre esta fracción. No observamos el aumento en el c-HDL descrito por otros autores[1,54]. El poco efecto sobre el c-VLDL fue paralelo al poco efecto obtenido sobre los TG. Sobre el c-LDL se observó un aumento significativo al mes de tratamiento ($p < 0,025$) que se mantuvo a las 16 semanas ($p < 0,05$); este efecto sobre el c-LDL está de acuerdo a lo obtenido por Lempert et al.[47], a pesar de la diferencia de dosis, y ha sido reportado también por otros autores[39,62].

Finalmente, vale la pena comentar los efectos segundarios que presentaron los pacientes del grupo en tratamiento. En primer lugar, las manifestaciones gastrointestinales observadas con alta frecuencia a pesar de la baja dosis, lo que hace que este sea un factor limitante para su utilización crónica. En segundo lugar, las manifestaciones hemorrágicas observadas en tres pacientes, las cuales no podemos asociar directamente

al tratamiento, ya que éstos eran portadores de patologías orgánicas que con frecuencia producen este tipo de complicación.

CONCLUSIONES

1.— Se comprueba la hiperreactividad plaquetaria en pacientes en DAPD, que ya había sido reportada.

2.— El índice de MDAb/MDAa y la agregación epinefrina constituyen métodos muy sensibles para detectar cambios en la función plaquetaria.

3.— La dislipidemia de los pacientes en CAPD corresponde con la descrita para la población urémica (Fenotipo IV).

4.— Nuestros resultados demuestran que el MAXEPA a las dosis bajas empleadas podría ser un agente antiagregante plaquetario útil en pacientes en CAPD, cuando es utilizada por períodos prolongados.

5.— A esta dosis, y en este grupo de pacientes, el MAXEPA no parece ser un efectivo agente hipolipemiante.

6.— El efecto adverso efectuado de aumentar el c-LDL hace necesario evaluar cuidadosamente las posibles contraindicaciones para el uso crónico de estos compuestos.

BIBLIOGRAFIA

1.— Rylance P, Saynor M, Parsons V, Weston M: Fish oil modifies and reduces platelet aggregability in haemodialysis patients. Nephron 1986; 43:196-202.

2.— Horowitz HF, Stein IM, Cohen BD, White. Further studies on the platelet inhibitory effect of guanidinosuccinic acid and its role in uremic bleeding. Am J Med 1970; 49:336.

3.— Custaldi PA, Rosenberg MC, Stewart JH. The bleending disorder of uremia. Lancet 1966; 2:66.

4.— Horowitz HF, Cohen BD, Martinez P, Papayoanou MF. Defective ADP induced platelet factor 3 activation in uremia. Blood 1967; 30:331.

5.— Eknoyan G, Wacksman S, Glueck HI, Will, JJ. Platelet function in renal failure. N Engl J Med 1969; 280: 677-81.

6.— Horowitz HF. Uremic toxins and platelet function. Arch Intern Med 1970; 126:827-6.

7.— Nenci GG Berrettini M, Agnelli G, Parise P, Buoncristiani V, Ballatori E. Effect of peritoneal dialysis, haemodialysis and kidney transplantation on blood platelet function. Nephron 1979; 23:287-92.

8.— Buzilinski N, Shaykh M, Dunea G et al. Inhibition of platelet function by uremic middle molecules. Nephron 1985: 40:423-8.

9.— Remuzzi G, Mecca G. Cavenaghi DE, Donati MB, Gaetano G. Prostacyclin-like activity and bleeding in renal failure. Lancet 1977; 157:1195-7.

10.— Remuzzi G, Livio M, Cavenaghi DE, et al. Unbalanced prostaglandin synthesis and plasma factors in uremic bleeding. A hypothesis. Thoromb Res 1978; 13:531-6.

11.— Smith M, Dunn M. Impaired platelet thromboxane production in renal failure. Nephron 1981; 29:133-7

12.— Lindsay RM, Moorthy AV, Koensa F, Linton DL. Platelet function in dialyzed and no-dialyzed patients with chronic renal failure. Clin Nephrol 1975; 4:52-7.

13.— Lindsay RM, Friesen M, Koens F, Linton DL, Oreopoulos D, DeVeber G. Platelet function in patients on long-term peritoneal dialysis. Clin Nephrol 1976: 6:335.

14.— Bemis J, Rigney J, Sosin D, Deane N. Enhanced platelet aggregation in chronic renal failure patients receiving hemodialysis treatment. Trans Am Soc Artif Internal Organs 1977 23:48-52.

15.— Vierner A, Aviram H, Better OS, Brook JG. Enhanced in vitro platelet aggregation in hemodialysis patients. Nephron 1986; 43:139-43.

16.— Sabo R, Bartoli F, Apitz-Castro R. In vivo platelet hyperreactivity, another risk factor for patients under continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 1988; 49:228-30.

17.— Norbeck H, Carlson L. The uremic dyslipo-proteinemia: its characteristics and relation to clinical factors. Acta Med Scand 1981; 209;489-503.

18.— Kudzma DJ. Blood lipid disorders. En: Mazzaferri EI. ed: Textbook of Endocrinology. 3a edicion; Nueva York: Medical Examination Publishing Company, Inc; 1986: 713-63.

19.— Hsia S, Perez G Mendez A, Schiffman J, Fletcher S Stoudemire J Defect in choresterol transport in patients receiving maintenace hemodialysis. J Lab Clin Med 1985; 105;53-61.

20.— Camèjo G, Riera G, Lee, M, Lopez F. Lipropotein structural abnormalties in chronic renal failure with and without hemodialysis. Biomed Biochim Acta 1988; 47:237-47.

21.— Chan M., Yeung Ch. lipid metabolism in 31 chinese patients on three 21 exchange of CAPD. Peritoneal Dialysis Bulletin 1986; 6:12-16.

22.— Cattran D, Fenton S, Wilson D, Steiner G. Defective triglyceride removal in lipemia associated with peritoneal dialysis and haemodialysis. Ann Intern Med 1976; 85:29-33.

23.— Ciardella F, Morelli E, Niosi F, Caprioli R, Baldi R, Cupisti A. Effects of low phosphorus, low nitrogen diet supplemented with essential aminoacids and ketoanalogues on serum triglicerides of chronic uremic patients. Nephron 1986; 42;196-9.

24.— Nolph K, Ryan L, Prowant B, Twardowski Z. A cross sectional assessment of serum vitamin D and trigliceride concentrations in a CAPD population. Peritoneal Dialysis Bulletin 1984; Oct-Dec:232-6.

25.— Sniderman A, Cianflora K, Hutchinson T, Barre P, Kwiterovich P, Prichard S. Increased prevalence of hyperbetalipoproteinemia in patients treated with continous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Bull Suppl 1986; 6:S-20.

26.— Ramos J, Heaton A, McGurk J, Ward M, Kerr D, Sequential changes in serum lipids and their subfractions in patients receiving continous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 1983; 35:20-3.

27.— Aviram M, Brook J. Platelet activation by plasma lipoproteins.

Progress in Cardiovasc Disease 1987; 30:61-72.

28.— Aviram M, Brook J. Characterization of the effect of plasma lipoproteins on plasma lipoproteins on platelet function in vitro. Hemostasis 1983; 13:344-50.

29.— Carvalho A, Colman R, Lees R. Platelet function in hyperlipoproteinemia. N engl J Med 1974; 290:434-8.

30.— Nimpf J, Malle E, Wurm H, Kostner GM. Is there any correlation betwen platelet activation and plasma lipoproteins? Agents and actions 1987; 22:366-68.

31.— Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by greenland eskimos. Acta Med Scand 1976; 200:69-73.

32.— Leaf A, Weber PC. cardiovascular effects of n-3 fatty acids. N Engl J Med 1988: 318:549-57.

33.— Tinoco J. Dietary requirements and functions of alpha-linolenic acid in animals. Prog Lipid Res 1982; 21:1-45.

34.— Holman RT. Nutritional and metabolic interrela-tionships between fatty acids. Fed Proc 1964; 23:1062-7.

35.— Von Schachy C Prophylaxis of atherosclerosis with marine omega-3 fatty acids. Ann Intern Med 1987; 107:890-9.

36.— Sanders TA, Vickers M. Haines AP. Effect on blood lipids and haemostasis of a supplement of cod-liver oil, rich in eicosapentanoic and docosahexaenoic acid, in healthy young men. Clin Sciene 1981; 61:317-24.

37.— Sanders TA, Roshanai F. The influence of different types of w-3 polyunsaturated fatty acids on blood lipid and platelet function in healthy volunteers. Clin Science 1983; 64:91-9.

38.— Sanders TA, Hochland M. A comparison of the influence on plasma lipids and platelet function of supplements of w-3 and w-6 polyunsaturated fatty acids. British J of Nutrition 1983; 50:521-9.

39.— Boberg M, Vessby B, Selinus I. Effect of dietary supplementation with n-6 and n-3 long chain polyunsaturated fatty acids on serum lipoproteins and platelet function in hypertriglyceridaemic patients. Acta Med Scand 1986; 220:153-60.

40.— Mortensen J, Schmidt EB, Nielsen AH, Dyerberg J. The effect of n-6 and n-3 PUFA on Hemostasis, blood lipid and blood pressure. Thromb. Haemostas 1983; 50:543-6.

41.— Atkinson PM, Wheeler MC, Mendelsohn D, Pienaar N, Chetty N. Effect of 4-week freshwater fish (trout) diet on platelet aggregation, fatty acids, serunm lipids, and coagulation factors. Am J of Hematology. 1987 24:143-9.

42.— Thorngren N, Gustafson A. Effet of 11-weeks increase in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipid, and platelet aggregation. Lancet 1981; 28:1190-1.

43.— Terano T, Hirai A, Hamazaki T. Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function, blood viscosity, and red cell deformability in healthy human subjects. Atherosclerosis 1983; 46:321-31.

44.— Siess W, Roth P, Scherer B, Kurzmann I, Bohlig B, Weber PC. Platelet membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. Lancet 1980; 1:441-4.

45.— Bradlow BA, Chetty N, van Der Westhuyzen J, Mendelson HM, Gibson Je. The effects of a mixed fish diet on platelet function, fatty acids and serum lipids. Thromb Res 1983; 29:561-8.

46.— Lorenz R, Spergler V, Fischer S, Dullm J, Weber DC. Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during suplementation of the western diet with cod liver oil. Circulation 1983; 67:504-11.

47.— Lempert K, Rogers J, Albrink M. Effects of dietary fish oil on serum lipids and blood coagulation in peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 1988; 11:17-5.

48.— Von Schancky C, Fischer S, Weber PC. Long-term effets of dietary omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function and eicosanoid formation in man. J Clin Invest 1985; 76:1626-31.

49.— Von Lossonczy TO, Ruiter A, Bronsgeest-Schoute HC, Van Gent CM, Hermus RJ. The effect of a Fish diet on serum lipids in healthy human subjects. Am J Clin Nutr 1978; 31:1340-6.

50.— Fehily A, Burr M, Phillips K, Deadman N. The effect of fatty fish on plasma lipid and lipoprotein concentrations. Am J Clin Nutr 1983; 38: 349-51.

51.— Simons L, Hichie J, Balasubramaniam S. On the effects of dietary n-3 fatty acids (Maxepa) on plasma lipids and lipoproteins in patients with hyperlipidaemia. Atheroesclerosis 1985; 54:75-88.

52.— Phillipson B, Rothrock D, Connor W, Harris W, Illingworth R. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. N Engl J Med 1985; 312:1210-16.

53.— Hamazaki T Nakazawa R, Tateno S, Shishido H, Isoda K, Hattori Y. Effects of fish oil rich in eicosapentaenoic acid on serum lipid in hyperlipidemic hemodialysis patients. Kidney International 1984; 26:81-4.

54.— Van Acker B, Bilo H, Rustemeyer C at al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve lipid profile and lower blood viscosity in CAPD patients. Kidney International 1987: 31:1050.

55.— Born GV. The aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962; 194:927.

56.— Makris P, Tsakiris D, Papadopoulos A, Ballas A. The radio MDA/MDAa as a new index of platelet hyperactivity. Haemostasis 1985; 15:331-6.

57.— Stuart MJ, Murphy S, Oski FA. A simple non-radioisotope technique for the determination of platelet lifespan. N Eng J Med 1975; 294:1310-13.

58.— Smith JB, Ingerman CM, Silver MJ. Malondialdehyde formation as an indicator of plotaglandin production by human platelets. J Lab Clin Med 1976; 88;167-72.

59.— Camejo G, Cortez M, Lopez C, Mosquera B. Photometric measurement of lipoprotein-cholesterol after agarose electrophoresis: comparison with single-spin ultracentrifugal analysis. Clin Chimica Acta 1981; 111:239-45.

60.— Bartoli, Fulvia. Estudio de la respuesta plaquetaria de humanos sanos a la combinación de dos agonistas fisiológicos: colágeno y epinefrina. Tesis para optar a la Maestría mención Bioquímica, presentada en Marzo 1987, en el Departamento de Bioquímica, IVIC.

61.— Camejo G. Valores de lípidos y lipoproteínas usados para discriminar individuos con riesgo bajo, intermedio y alto en el Laboratorio de Lipoproteínas, IVIC. Proyecto Venezuela. En Prensa.

62.— Harris WS, Dujovne CA, Zucker M, Johnson B. Effects of a low saturated fat, low cholesterol fish oil supplement in hypertriglyceridemic patients. Ann Int Med 1988; 109:465-470.

PRESENTACION ATIPICA DEL SINDROME DE GUILLAIN BARRE

Dr. Mario Ogni*
Dr. José L. Botana L.**
Dr. Tulio Baralt**

Se presenta el caso de un paciente, con una variante clínica del Síndrome de Guillain-Barré (SGB), caracterizado por afección primordial de pares craneales y cuadro motor en miembros superiores, de predominio proximal. Evolucionó hacia el compromiso de las cuatro extremidades y de función ventilatoria.

El SGB ha sido definido como "Parálisis simétrica, ascedente y rápidamente progresiva que lleva al deterioro respiratorio y la muerte"[1]. Los primeros casos reportados datan de 1859 y corresponden a LANDRY[1]. Posteriormente, en 1916, Guillain-Barré y Ströhl describieron un cuadro similar, pero sin el desenlace fatal señalado por Landry. En 1927, Draganescu y Claudian[2], ultilizaron por primera vez el término de SGB para designar esta entidad clínica. En 1937, Guillain-Barré propuso en Bruselas criterios basados en cuatro consideraciones topográficas[3]: la forma inferior, donde solo se involucran las extremidades; la mixta, cuando hay además, afectación de pares craneales; la mesencefálica pura, con exclusivo déficit de pares craneales y la asociada a cambios en la esfera mental. Ademas, de los criterios clínicos, se requieren alteraciones Electromiográficas, y de Líquido cefaloraquídeo (LCR).

El curso de la enfermedad es variable, y la debilidad llega a ser máxima entre 1 semana y un mes. La mortalidad alcanza el 5%, y el 50% manifiestan daño del sistema nervioso periférico; siendo las causas de muerte inherentes a su complicaciones, tales como insuficiencia ventilatoria y procesos infecciosos[1,4,5]. El 65.4% experimenta recuperación completa.

La etiología del SGB continúa siendo discutida; considerado por algunos como un desorden de hipersensibilidad tardía; sin embargo, el antígeno es desconocido. Como factores de desencadenantes se han invocado: Infecciones, vacunas, neoplasias, embarazo, entre otros. Se ha sugerido la presencia de anticuerpos antimielina, pero su importancia en la patogénesis continúa en debate[1,5,6].

En cuanto a la terapéutica, además de las medidas de soporte ventilatorio y el control de las infecciones, la misma sigue en discusión. Sin embargo el mecanismo de producción de algunas manifestaciones, tales como la hipertensión arterial y las alteraciones del ritmo cardíaco han sido explicadas por hiperreactividad simpática[8,9], con evidencia de elevación de la resistencia periférica asociada con aumento de los niveles de norepinefrina, lo cual justifica en algunos pacientes el uso de bloqueantes beta. El uso de glucocorticoides es cuestionado[2,4,5,6,11], y la mayoría opina que no altera la historia natural del proceso, e incluso puede producir efectos adversos en la fase aguda. Estudios recientes basados en factores pronósticos tales como, la edad, alteraciones electrodiagnósticas, período de instalación y necesidad de soporte ventilatorio, han dado un futuro promisorio a la plasmaféresis[7].

CASO CLINICO:

Masculino de 39 años de edad, ortodoncista, sin patología previa, con historia familiar no contributoria, asintomático hasta el 24 de Febrero de 1988, cuando consultó por incapacidad para deglutir, disartria, y disminución de la fuerza muscular proximal progresiva en miembros superiores, Ingresó al Servicio de Emergencia del Hospital Universitario de Caracas, con los si-

* Profesor Asistente Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "A". Escuela Luis Razetti - Facultad de Medicina U.C.V.
** Residentes del Tercer Año de Postgrado de Medicina Interna - Hospital Universitario. - Caracas - Facultad de Medicina U.C.V.

guientes hallazgos: regurgitación nasal, sialorrea, disartria; incapacidad para mantener erguida la cabeza, y paresia de orbiculares de los párpados; disminución de la fuerza muscular proximal en cintura escapular. Posteriormente, deterioro, rápido con extensión de la debilidad muscular a miembros inferiores, hiporreflexia universal y sensibilidad conservada. En vista de la aparición de compromisos ventilatorios ingresa en la UTI, donde permaneció por 63 días. En dicha Unidad se evidenció mayor afección motora, con compromisos de pares craneales: Diplejía facial, ausencia de reflejos nauseosos y trastornos deglutorios, incapacidad para erguir la cabeza y disartria con disminución de la fuerza lingual. Ademas, presentó signos de hiperactividad adrenérgica con taquicardia e hipertensión arterial. la evolución posterior fue satisfatoria, egresando del servicio de Medicina I con diplejía facial y disatria, ambas leves.

Los diversos estudios de LCR reportaron hiperproteinorraquia mayor de 50 mg% con celularidad normal y glucorraquia normal. Cultivos para bacterias, hongos y micobacterias negativos CPK, LDH, transaminasas normales. Potasio 4,5 mq/l. T4: 2.4 ng/dl. VDRL: NR. Serologías para HB, HIV y EB: negativos. Niveles de colinesterasa: 2 U colinesterásicas. Porfirinas en orina: 0,12 ng/lt de orina. ANA, ANTIDNA: neg.. Estudios radiológicos de columna cervical y tórax, normales. El EMG demostró potenciales espontáneos de denervación con retardo de la velocidad de conducción compatibles con polineuropatía de predominio proximal de miembros superiores y craneal. TAC de craneo: normal.

DISCUSION:

El caso anterior representa una variante poco usual del SGB. En nuestro paciente, no hubo evidencia de proceso previo desencadenante. En una serie de 100 casos, en el HUC, en el lapso comprendido entre 1959 y 1969, en el 44% no hubo antecedentes de importancia[2]. En la casuística de la UTI de nuestro hospital, entre 1969 y 1985[11], de 2971 pacientes, el 56% tenía antecedentes de proceso infeccioso, 105 de alguna patología autoinmune y 32% no tenían factores desencadenante, lo cual no difiere de la casuística de otros países[1,3]. Entre las variantes descritas del SGB, además de la presentadas en la introducción, existe una publicada en 1956[10] que cursa con ataxia, oftalmoplejía y arreflexia, denominado como S. de Miller Fisher.

En la literatura han sido descritas variantes clínicas, entre las cuales cabe destacar el estudio de Ropper[12] en el cual el 7% de sus casos se manifestó remedando otras patologías, tales como: botulismo, difteria, etc., llegando a confirmarse el diagnóstico por métodos paraclínicos tales como: La electromiografía y el estudio de LCR, y por descarte de otros procesos. En el estudio de Ropper[2] se presentó un caso similar llamado variante cérvico-braquio-faríngea, que corresponde al grupo de la forma mixta de la clasificación topográfica de Guillain. Un estudio similar fue publicado en 1980[3] en el hospiatal de la Universidad de Nigeria.

Estas variantes clínicas constituyen un reto diagnóstico; siendo, en estos casos, de gran ayuda los métodos paraclínicos, pero siempre recordando la sensibilidad y especificidad de cada método. El patrón electromiográfico más importante lo constituye el enlentecimiento de la velocidad de conducción y hallazgos compatibles con denervación[13]. Sin embargo, se ha descrito hasta un 19% de EMG normales en el transcurso de la enfermedad. El estudio del LCR, descrito clásicamente por la disociación albúmino citológica, en la serie de 100 casos de HUC[2] EL 14% tenían LCR Normal; de ahí que la ausencia de este patrón no descarta el diagnóstico, sobre todo por el momento en que se realiza la función lumbar, en la historia natural del SGB.[1,2,11]. En conclusión, no existe un patrón oro en el diagnóstico de esta entidad, lo cual lo obliga al clínico al conocimiento de estas variantes, para hacer un diagnóstico acertado y una terapéutica oportuna y precoz, ya que su evolución es habitualmente benigna.

BIBLIOGRAFIA

1. Kennedy R:H., Danielson M.A., Mulder D.W., Kurland L.T. Guillain-Barré syndrome. A 42 year epidemiologic and clinical study. Mayo Clinic Proceedings 53: 93-99, 1978.
2. Faoro, Angelina. Estudio anatomoclínico del síndrome polirradiculoneurítico (Síndrome de Guillain-Barré) en el Hospital Universitario de Caracas. Tesis doctoral. Caracas, 1972.
3. Obiako M.N. The Landry-Guillain-Berré Syndrome. The problem of establishing the right diagnosis. The practitioner 224: 1293-1296, 1980.
4. Löffel N.B., Rossi L.N., Mumenthaler M., Lütschg J., Ludin H.P. The Landry-Guillain-Barré syndrome. Complications, prognosis and natural history in 123 cases. Joural of the neurological sciences, 33: 71-79, 1977.
5. Schaumburg H.H., Spencer P.S., Thomas P.K. Disorder of peripheral nerve. Philadelphia. F.A Davis company, 1983.
6. Schott G.D Peripheral Neuropathies. The practitioner, 227: 401-410, 1983.
7. Mckahnn G.M., Griffin J.W., Cornblath D.R., Mellits E.D., Fisher R.S., Quaskey S.A. And the Guillain-Barré syndrome group. Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analisis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. Annals of neurology; 23: 347-353, 1988.
8. Ventura H.U., Mosserli F.H., Barron R.E. Norepinephrine induced hypertension in Guillain-Barré syndrome. Journal of Hypertension 4: 265-267, 1986.
9. Mitchell P.L., Meilman E. The mechanism os hypertension in the Guillain-Barré syndrome. American journal of medicine 42: 986-995. 1967.
10. Miller Fisher. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (Syndrome of ophtalmoplegia, ataxia and arreflexia). New england journal of medicine; 225(2): 57-65, 1956.
11. España, J.V. Sindrome de Guillain-Barré in medicina crítica y terapia intensiva actual: 1987, disinlimed, Caracas, pp 251-261, tomo I.
12. Ropper A.H. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. Archives of neurology 43: 1150-1152, 1986.
13. Eisen A., Humphreys P.The Guillain-Barré syndrome, a clinical and electrodiagnostic. Study of 25 cases. Archives of neurology 30: 438-443, 1974.

SINDROMES PARANEOPLASICOS
Presentación de dos casos

Cabrera M., José A.
Hoffmann M., Federico J.
Figueroa, Rhadamés

El término "síndrome paraneoplásico" es usado para describir los efectos indirectos del cáncer que son secundarios a la Producción de hormonas biológicamente activas, factores de crecimiento, "humores" aún no identificados, o en algunos casos, a interacciones antígeno-anticuerpo inducidos por el tumor.

En pacientes con tumores, la incidencia de síndromes paraneoplásicos varía según los diferentes autores, reportándose entre 7 y 75%[1,2]. Estos trastornos aparecen en distintos momentos de la evolución del tumor, pudiendo precederlo en semanas, meses o años, por lo que el reconocimiento precoz del síndrome paraneoplásico es de suma importancia ya que debe hacer sospechar la existencia de neoplasia aun siendo asintomática[3]. En base de lo anterior expuesto, las consideraciones terapéuticas implicadas, tienen un matiz especial, ya que el diagnóstico temprano redundará en beneficio del paciente.

Caso Nº 1

D.H.B. N.H: 232656

Una mujer de 36 años, fue hospitalizada por presentar semiología compatible con trobosis venosa profunda (TVP) del miembro inferior derecho. Presentaba como antecedentes de importancia hábitos tabáquicos e ingesta de anticonceptivos orales. El resto del examen físico era normal al igual que laboratorio, excepto por la presencia de leucocitosis con neutrofilia. El diagnóstico clínico fue corroborado por flebogramas de impedancia, que reportó TVP reciente. Al 6to día de hospitalización presentó clínica compatible con embolismo pulmonar, corroborado por gammagrama ventiloperfusional. Se mantuvo anticoagulación con heparina y el día 34 presenta semiología de TVP pero esta vez de miembro inferior izquierdo también demostrado por flebograma. Se sospecha síndrome paraneoplásico iniciándose estudios en búsqueda de tumor. Seis diás después repite nuevamente, clínica de embolismo pulmonar, también confirmado por gammagrama decidiéndose aumentar dosis de heparina con evolución favorable. Se realiza ecosonogramas abdominal el día 43 que reportó patrón hepático, vias biliares intra y extra hepáticas, configuración renal, páncreas, bazo y retiperitoneo de aspectos normal. Nueve días después se cambia terapéuticas a warfarina iniciando con 10 mgs en una dosis. Catorce horas después de ésta única dosis se desarrollan grandes áreas equimóticas en zonas de declive que evolucionaron en horas a grandes bulas hemorrágicas, de las cuales ningún microorganismo fue demostrado por cultivo. Se suspende warfarina y se reinstaura heparina, a las 48 horas desarrolla trombocitopenia y su estado comienza a deteriorarse con rapidez, falleciendo al tercer día de la administración de warfarina.

la autopsia demostró carcinoma de cabeza de páncreas infiltrantes de primera porción del duodeno, Mts hepáticas y glanglionares regionales, infactor pulmonares míltiples y trombosis en venas ilíacas primitivas.

Caso Nº 2

W.R. N: 186008

Un hombre de 29 años, ingresó en 1984 con cuadro clínico y de laboratorio compatible con síndrome nefrótico primario. Se le practicó biopsia renal, la cual reveló nefropatía a cambios mínimos recibiendo prednisona y ciclofosfamida con evolución favorable.

Tres años después consulta por plastrón adenomegálico localizado en región supracavicular izquierda y dos adenomegalias en región latero-cervical derecha. El resto del examen físico fue normal y al laboratorio

Hospital General del Oeste. Dpto. de Medicina
Los Magallanes, Caracas.

se encontró leucocitosis con neutrofilia, aumento de la VSG en inversión del índice albúmino/globulina. La Rx de tórax reveló imagen nodular para-hiliar derecha. Siete días después de su ingreso se realiza TAC de tórax, que revela tumoración preaórtica que parece corresponder a adenomegalia, y TAC de abdomen sin evidencia de otras lesiones. Se realizó biopsia ganglionar que reportó linfoma de Hodgkin, tipo esclerosis nodular. Se practicó laparotomía exploradora con explenectomía y biosia de médula ósea, reportándose el estudio anatomopatológico sin evidencia de linfoma. El paciente egresa en buenas condiciones.

Discusión.

la asociación entre trombosis venosas y malignidad fue sospechada por primera vez en l865 por Trousseau[4,5], quien observó una incidencia aumentada de trombosis venosa en pacientes con cáncer avanzado. Desde entonces un estado hipercoagulable pobremente defenido ha demostrado estar asociado a neoplasias malignas.

La descripción inicial de necrosis de piel asociada a warfarina se atribuye a Flood y cols. en l943[6], reportándose hasta el momento ± 150 casos en la literatura de habla inglesa. Las mujeres están más comúnmente afectadas en proporción 3:1. Histológicamente los hallazgos incluyen oclusión de venas dérmicas y subcutáneas por trombos de fibrina, necrosis de piel y celular subcutáneo y reacción de células gigantes a cuerpo extraño[7].

La patogénesis de la negrosis de piel inducida por cumarínicos no está clara pero recientemente se ha considerado que existe una relación con déficit de proteína C[6], que es una proteína vitamina K dependiente la cual controla la trombosis por inactivación de factores de coagulación y por neutralización de inhibidores de la activación del plasminógeno tisular[8]. La deficiencia de proteína C adquirida se ha descrito en enfermedades hepáticas, CID y neoplasias[9].

Queremos llamar la atención en base a este caso, ya que debe sospecharse neoplasia oculta cuando se presenta necrosis de piel inducida por warfarina, considerándolo como una expresión externa de una malignidad interna.

En relación a síndrome nefrótico y a su asociación con malignidad, desde hace muchos años existen descripciones y diversas hipótesis para explicar (depósito de amiloide en glomérulos, trombosis de la vena renal e infiltración directa por el tumor), pero el primer estudio definitivo de neoplasias y síndrome nefrótico fue hecho por Lee y Cols. en 1966[10], quien en una revisión de 101 pacientes con síndrome nefrótico encontró un 11% de enfermedades malignas con una relación muy cercana (0-14 meses) al desarrollo de síndrome nefrótico.

La evidencia actual ha conducido a la conjetura de que tanto en la enfermedad a cambios mínimos como en el Hodgkin asociado a cambios mínimos, el denominador común puede ser un defecto en los linfocitos T, causando la secreción de una linfokina o citoquina que es tóxica a la membrana basal del glomérulo, y así se incrementa su permeabilidad a las proteínas[11,12].

BIBLIOGRAFIA.

1. Abeloff M. Paraneplastic Syndromes: A Window on Biology of Cancer. N Engl J Med.: 1598-1600, 1987.
2. Sekler E. Síndromes Paraneoplásicos. Congreso de medicina Interna. Valencia, Edo Carabobo. 1986.
3. Caretta E: Obserazioni su tre casi di sindromi paraneoplastiche de limfomi del tenue. Min Med 72: 2905-29132, 1981.
4. Goldberg R: Venous Thromboembolism and Malignancy. Arch Intern med. 147: 1893-1894. 1987.
5. Gore J, Appelbaum J, Greene H, Dexter L, Dalen J: Ocult cancer in Patients with Acute Pulmonary Embolism. Ann Intern Med. 96: 556-560, 1982.
6. Everrett R, Jones F: Warfarin-Induced Skin Necrosis. An Cutaneous Sign of Malignancy. Post Grad Med. 79: 97-103, 1986.
7. Faraci PA: Warfarin-Induceds Skin necrosis: An Obscure Complication of Anticoagulant Therapy. Int J Dermatol. 21: 329-330, 1983.
8. Scott BD: Unexplained Thromboembolism. Post Grad Med. 83: 67-79, 1988.
9. Broekmans A, Veltkamp J, Bertina R: Congenital Protein C Deficiency and Venosus Thromboembolism. N Engl J Med. 309: 340-344, 1983.
10. Lee JC, Yamauchi H, Hopper J: The Association of Cancer end the Nephrotic Syndrome. Ann Inter Med. 64: 41-51, 1966.
11. Shalhoub RJ: Pathogenesis of Lipoid Nephrosis: A Disorder of T-Cell Function. Lancet. 2(7880): 556-560, 1974.
12. Papper S: Nephrotic Syndrome and Neoplasm. Post Grad Med. 76: 147-158, 1984.

NOTICIAS DE LA SOCIEDAD

1.— La sociedad Venezolana de Medicina Interna, continuó sus actividades científicas regulares en el primer semestre de 1989:

— Se realizó un curso de Educación Médica Continua sobre Neumonías, coordinado por el Dr. Mario Ogni C.

— En el Hospital Militar de Caracas "Dr. Carlos Arvelo", se efectuó una reunión anatomoclínica, coordinada por el Dr. Ramón Castro. Las discusiones clínicas de los casos fueron realizadas brillantemente por los Dres: Angel Bajares y Efraín Sukerman. La discusión anatomopatológica estuvo a cargo de los Dres: José Sulbarán M. y Abelardo Cruz, a quien agradecemos su valiosa colaboración.

2.— Como es costumbre la Sociedad Venezolana de Medicina Interna estuvo presente en el encuentro anual de ASEREME (Asociación de Editores de Revistas Biomédicas), se discutieron interesantes aspectos históricos de las Publicaciones médicas venezolanas en el siglo pasado y comienzos del presente. El Dr. Luis Martínez Iturriza Presidente de ASEREME presentó el resultado de una encuesta sobre las revistas más consultadas en las bibliotecas del país. Se revisó el estado actual de las revistas biomédicas venezolanas que aparecen en el Index Médico latinoamericano (IMLA), el cual llega a más de 30 países. Entre ellas se encuentra nuestra Revista Medicina Interna.

3.— Se recuerda a todos los miembros de la Sociedad que el VI Congreso Venezolano de Medicina Interna se realizará en Caracas (Hotel Caracas Hilton), entre el 17 al 21 de Abril de 1990. Para mayor información dirigirse a la sede de la Sociedad. Teléfonos (02) 979.63.97.

4.— Se recuerda a todos los miembros de la Sociedad, que pueden enviarnos sus trabajos científicos de Investigación o de Revisión para ser publicados en la revista Medicina Interna.

5.— Se notifica a los miembros asociados (y anteriormente agregados) que reúnan los requisitos estatutarios para pasar a la categoría de Miembros Titulares, enviarnos sus recaudos a la sede de la Sociedad: 2º Piso, Torre del Colegio de Médicos del Dtto. Federal, Avenida José María Vargas. Santa Fe. Caracas. Tef (02) 979.63.97.