

VI CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA

Desde el 17 al 21 de Abril de 1990 tendrá lugar en Caracas el VI Congreso Venezolano de Medicina Interna, evento máximo de nuestra Sociedad que tiene lugar cada dos años.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna celebró su Primer Congreso en Caracas, teniendo como sede el Círculo Militar, bajo la Presidencia del Maestro Dr. Henrique Benaim Pinto en mayo de 1974. En aquella oportunidad se sentó un precedente, entre otros, como lo fue la impresión de todo el material científico del Congreso con antelación a la realización del mismo, y estas publicaciones continúan siendo material de consulta y referencia para muchos de nuestros asociados.

Desde entonces, los Congresos de Medicina Interna se realizaron en Maracaibo, Cumaná, Valencia y Barquisimeto sucesivamente y han sido fuente de información científica, tecnológica y doctrinaria de nuestra especialidad. En todos estos eventos se ha continuado publicando el material del Congreso, lo cual constituye un esfuerzo que se ve recompensado por el interés con el que es solicitado por los asistentes.

Este VI Congreso Venezolano de Medicina Interna tiene algunas características especiales porque, además de realizarse en Caracas después de 16 años, ha requerido de su Comité Organizador un esfuerzo importante dada la crítica situación del país, desde el punto de vista económico, sobre todo tomando en cuenta que la SVMI realiza una serie de actividades como son los cuatro eventos de Educación Médica Continua, las Reuniones Anatomoclínicas bimensuales, las Jomadas de Egresandos de los Cursos de Postgrado Universitarios y la publicación de su Órgano Oficial, Revista Medicina Interna.

El Comité Organizador está constituido así: Presidente: Dra. Eva Esfeld de Sekler; Secretario: Dr. Luis E. López Gómez; Tesorero: Dr. Rafael E. Vargas Arenas y Coordinador del Comité Científico: Dr. Carlos A. Moros Ghersi. El Comité de Damas será coordinado por la Sra. Pilar G. de Moros.

La Ponencia Central en esta oportunidad se titula la Eficiencia y la Eficacia del Internista en los niveles

de Atención, Investigación y Docencia, y será coordinada por el Dr. Luis Martínez Iturza. Estos niveles serán analizados en el Ambulatorio, la Emergencia, la Hospitalización y la Docencia. Sin duda que sus conclusiones y recomendaciones serán de enorme interés para nuestros asociados y esperamos que así lo sea para los organismos dispensadores de salud del país.

Se han seleccionado los siguientes **Temas Centrales**: HIV e Infecciones, Hiperlipoproteinemias y Patología del Adolescente.

El extenso programa incluye cinco **Cursos de Actualización** cuyo contenido forman parte de la práctica diaria del Internista: Enfermedades Respiratorias, Inmunología Clínica, Patología Renal, Antimicrobianos y Procedimientos Diagnósticos. Asimismo, por primera vez se introduce la modalidad de la **Controversia en Medicina Interna**, en la que se discutirá el tratamiento de la Cardiopatía isquémica aguda y crónica.

Las exitosas **Reuniones Anatomoclínicas** serán realizadas de nuevo y discutidas por los Dres. José Enrique López, de Valencia, y Florencio Jiménez, de Maracaibo.

Una vez más, la SVMI cuenta con el coauspicio del American College of Physicians, y asistirán como conferencistas enviados por ese organismo los Dres. H. Verdain Barnes y Alan L. Bisno, cuyas intervenciones serán en el campo de la patología del Adolescente y en enfermedades infecciosas respectivamente.

Contaremos también, en esta oportunidad, con la prestigiosa intervención de los Dres. Harold Neu (USA), David Graham (USA), J.A. García Rodríguez (España), Kim Fox (Inglaterra), Michael Weber (USA), Gervasio Lamas (USA) y Robert Di Bianco (USA).

Las **Reuniones con Expertos** en su acostumbrada sesión nocturna serán numerosas e interesantes: Miopatías (Israel Montes de Oca), Lupus Eritematoso Sistémico (Pedro Armas), Diabetes del Adolescente (H. Verdain Barnes), Nuevos Antimicrobianos (Harold Neu), Paludismo (Alejandro Mondolfi), Fiebre de Origen Desconocido (José Félix Oletta) y Neurooftalmología en

Medicina Interna (Rafael Muci Mendoza).

Los Cursos Precongreso tendrán lugar el día Martes 17 de Abril en dos bloques de sesiones matutinas (Avances en el Tratamiento con inhibidores de la ECA y ¿Qué hay de nuevo en Enfermedad Ulcero-Péptica?), las vespertinas serán: Ciprofloxacina y Cardiopatía Isquémica Silente).

Sin duda, contaremos nuevamente con la presentación de los **Trabajos Libres** como primera actividad de las mañanas de los días 19, 20 y 21 de Abril, y en estas sesiones podremos apreciar objetivamente la investigación clínica y básica que realizan nuestros Internistas. Asimismo se dictarán cinco **Conferencias Magistrales** sobre diversos tópicos de gran interés para el Internista.

El Comité de Damas está organizando un hermoso programa para los acompañantes, con el objeto de que conozcan parte de nuestro bello paisaje.

Los eventos sociales están en fase de organización, pero tenemos la confirmación de la intervención del Orfeón Universitario para nuestra noche inaugural, así como del Coro de Conciertos de la UCV para la sesión de la clausura.

La SVMi y el Comité Organizador del VI Congreso Venezolano de Medicina Interna invita a todos los Internistas Venezolanos, médicos de otras especialidades y estudiantes de medicina a concurrir a este magno evento que tendrá lugar en el Hotel Caracas Hilton, del 17 al 21 de Abril de 1990.

AUTOINMUNIDAD Y MEDICINA INTERNA ASPECTOS CONCEPTUALES*

Dr. Carlos a. Moros Gherzi**

En el grupo de las enfermedades autoinmunitarias, la característica principal "es la lesión tisular causada por una aparente reacción inmunológica del huésped contra sus propios tejidos", señalan Bellanti y col¹

Con la finalidad de analizar los aspectos conceptuales sobre autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias dividiré la presente exposición en tres partes:

- 1) La autoinmunidad en el contexto de la evolución histórica de la inmunología. El "Horror Autotoxicus" de Erlich. La "inmunidad autodestructiva".
- 2) Los recientes avances de la Medicina y su incidencia en los cambios sobre el concepto de autoinmunidad.
- 3) Criterios fundamentales en la concepción actual de las Enfermedades Autoinmunitarias.

1) La autoinmunidad en el contexto de la evolución histórica de la Inmunología. El "Horror Autotoxicus" de Erlich. La "Inmunidad autodestructiva".

De acuerdo a Golub², el estudio de la inmunología tiene sus raíces históricas en la medicina clínica. La palabra misma —añade el autor— procede del vocablo latino *immunitas*, que significó originariamente "libre de un servicio público" y que después se utilizó para indicar "libre de enfermedad".

Bach y Lesavre³ consideran cuatro etapas en las grandes fechas de la inmunología: la inmunidad antiinfecciosa, la serología, la inmunoquímica y la inmunología celular e inmunogenética.

En realidad, la resistencia a segundos ataques de ciertas enfermedades había sido observada en la antigüedad. Los intentos para proteger a la gente contra la viruela fueron hechos en China antes de nuestra era

y también en Asia Occidental, lo cual se hacía mediante la inoculación, empleando líquido vesicular de personas que habían padecido de formas leves de viruela o buscando a propósito, el contacto con los individuos enfermos. Lady Montagu (1721), introdujo en Inglaterra, procedente de Turquía el proceso de variolización o de la inoculación con virus no modificado de la viruela, lo cual resultaba muy peligroso.

Edward Jenner (1749-1823), realizó el primer intento de "inmunizar" deliberadamente contra una enfermedad infecciosa. En efecto, observó que las personas que curaban después de alguna infección con la viruela de la vaca, quedaban protegidas contra la viruela del hombre. Jenner inoculó a James Phipps con costras infecciosas de viruela bovina y más tarde le practicó la variolización con pequeñas cantidades de material infeccioso de viruela, y no aparecieron las lesiones. En consecuencia, sus intentos tuvieron éxito y llegó a la conclusión, de que la infección leve con viruela bovina, protegía contra la infección severa de viruela. Publicó sus clásicas memorias "Investigación de las causas y los efectos de las vacunas contra la viruela" en 1798. Así, el término vacunación (latín *vacca*, vaca), fue introducido para reemplazar el término variolización.

Un siglo después, Luis Pasteur (1822-1895), cuyos excepcionales trabajos sobre el origen microbiano de las enfermedades contagiosas introdujeron nuevos horizontes en la medicina, fue quien, en conjunto con sus colaboradores, le dio un enfoque científico al estudio de los fenómenos inmunológicos.

En efecto, Pasteur con sus experiencias sobre la *pasteurella* aviséptica (productora del cólera de los pollos) y sus trabajos en lo tocante al antrax, demostró la posibilidad de conferir inmunidad mediante la inyección de cepas atenuadas de microorganismos, procedimiento al cual denominó vacunación para honrar la labor de Jenner, llevada a cabo un siglo antes. Posteriores trabajos de Richet, Hericourt y Pfeifer dieron nuevas contribuciones al conocimiento de este proceso^{4,5,7}.

* Trabajo presentado en el V Congreso Venezolano de Medicina Interna. Barquisimeto, abril 1988.

** Miembro de la Junta Directiva Nacional de la S.V.M.I. Ex-Presidente de la S.V.M.I. Ex-decano de la Facultad de Medicina y Ex-rector de la U.C.V.

La inmunología se fue enriqueciendo luego —como anota Atlas⁸— con los trabajos de hombres como Koch, Roux, Von Berhing, Erlich y Metchnikoff. Metchnikoff (1845-1916), descubrió la fagocitosis, lo cual dio origen a la teoría de la inmunidad celular y los estudios de Jules Bordet (1870-1961), a la de los factores humorales. Bordet, describió el sistema del complemento en 1898. El descubrimiento de los anticuerpos fue uno de los mayores logros de esa época. Roux y Yersin en 1888 en el Instituto Pasteur, aislaron la toxina bacteriana del bacilo de la Difteria, en filtrados de cultivos. Más tarde, se atribuyó a la inmunidad contra la toxina, el desarrollo de sustancias neutralizantes específicas o antitoxinas en la sangre del animal inmune.

Este resultado fue observado por primera vez, a raíz de las experiencias con la antitoxina del tétanos (Von Berhing y Kitasato) en 1890 en el Instituto Koch de Berlín. Así, las sustancias específicas halladas en el suero de animales inmunes, capaces de conferir inmunidad pasiva, se denominaron anticuerpos. Se establecieron así los nombres de: antígeno, para designar cualquier sustancia (entonces principalmente microbios o células), capaz de inducir alguna reacción contra sí misma y el término de anticuerpo, para denominar el factor existente en el suero que poseía esa actividad. La reacción de las precipitinas fue descrita por Krauss en 1897 y en 1901, Karl Landsteiner demostró la existencia de los grupos sanguíneos A, B, O en los seres humanos^{9,10}.

Paul Erlich (1854-1915), realiza una serie de investigaciones que lo colocaron como una figura clave de la inmunología. Con sus trabajos sobre la acción de suero antidiftérico y en relación a la composición de la toxina, elaboró la primera doctrina inmunológica propiamente dicha: la famosa teoría de las cadenas laterales que, como puntualiza Lain Entralgo¹¹, “discutida unas veces y otras, ha servido de base a toda la inmunología ulterior”. Fue por otra parte, como anota Rose¹², el primer investigador que valoró la importancia de la discriminación entre lo propio y lo extraño. En 1900 interesándose por el destino de la sangre vertida en una hemorragia interna, inició una serie de experimentos en los que inyectaba sangre en la cavidad abdominal de las cabras. Si les inyectaba sangre de otras especies aparecía la lisis por anticuerpos. Igual ocurría si inyectaba sangre de cabra en animales de la misma especie. Sin embargo, anota Rose, “un hecho fascinó a Erlich: que una cabra nunca produjera anticuerpos frente a sus propios glóbulos rojos, ni siquiera cuando estas células se extraían y se reinyectaban en ella. Bautizó este fenómeno como horror autotoxicus”. Pretendía expresar así, concluye Rose, el principio biológico de que un animal no reacciona frente

a grupos químicos de su propio organismo, es decir no produce anticuerpos frente a antígenos propios.

Erlich para explicar el horror autotoxicus elaboró una hipótesis en la cual sostuvo que “el organismo tiene mecanismos para evitar que la respuesta inmunitaria actúe sobre sus propios tejidos”^{13,14}.

Como lo hace notar Grollman¹⁵, este principio, implicaba la incapacidad del organismo “para destruir sus propios tejidos”.

Rose y Taylor¹⁶ señalan que no obstante, ese mismo año de 1900, se comienzan a describir excepciones a esa regla, cuando Metalnikoff trabajando en el Instituto Pasteur, observa por primera vez un hecho importante y raro al comprobar, que la inyección de espermatozoides en el cobayo, utilizando incluso los del propio animal, originaba anticuerpos que inmovilizaban dichas células, anticuerpos que por su origen, fueron denominados autoanticuerpos.

Posteriormente se evidenciaron una serie de hechos similares en trabajos experimentales, en los cuales se comprobó la existencia de estos tipos de anticuerpos en diversas enfermedades animales, entre ellas: la encefalomiелitis alérgica experimental, orquitis experimental, lesiones del cristalino y tiroiditis experimental^{17,18}.

Karl Landsteiner, en 1904 describió el primer caso conocido de enfermedad humana en la cual se incriminó a la existencia de autoanticuerpos el desencadenamiento de la enfermedad: la hemoglobinuria paroxística nocturna producida por el frío¹⁹. La existencia de autoanticuerpos también fue sospechada en la patogenia de las anemias hemolíticas²⁰, pero no fue en realidad sino hasta 1956, cuando aparecieron los trabajos que confirmaron la existencia, la presencia de autoanticuerpos en afecciones del hombre, los cuales fueron realizados por Doniach en Inglaterra²¹ y por Rose y Witebsky en los Estados Unidos²². Estos investigadores describieron en enfermos con Tiroiditis crónica (Enfermedad de Hashimoto), precipitinas contenidas en el suero contra tiroglobulinas humanas.

A partir de esa fecha, con el mejoramiento de las técnicas y la aplicación de otras, de nueva adquisición, se encontraron hallazgos semejantes en otras afecciones, en las cuales se demostró la presencia de fenómenos autoinmunitarios²³.

Entre esas diversas entidades clínicas estaban: la Miastenia Gravis, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Dermatomiositis, Esclerodermia, Poliarteritis nodosa, Macroglobulinemias, Anemia Perniciosa, Síndrome de Sjögren^{24,25,26,27,28,29,30,31}, a las cuales se agregaron otras en etapa ulterior conformando

hoy un espectro muy amplio que incluyen una gran diversidad de enfermedades^{32,33}. De allí que Roit y Do-niach³⁴ las clasificaran en dos grupos de acuerdo a la lesión: el primero formado por aquellas afecciones en las cuales los autoanticuerpos estaban dirigidos contra un órgano determinado, tal como ocurría en la Tiroiditis de Hashimoto, Miastenia Gravis, Anemia Perniciosa, Orquitis Granulomatosa y el segundo integrado por afecciones en donde los autoanticuerpos no eran específicos contra determinadas estructuras y por ende las lesiones eran evidentemente más difusas, en este grupo se incluyó a las Enfermedades del Colágeno.

No obstante y en una nueva dimensión del problema, se comenzaron a describir interrelaciones importantes entre las diferentes enfermedades autoinmunitarias. En 1954, Harvey y colaboradores³⁵, describen el primer caso de asociación en un mismo paciente de Miastenia Gravis y Lupus Eritematoso Sistémico y ulteriormente se publican numerosos casos demostrativos de similares interrelaciones en el resto de las afecciones^{36,37,38}.

Esto llevó a Roit³⁹, a expresar, que estas enfermedades debían ser analizadas como "formando un espectro", en el cual colocaba las diferentes afecciones y sus relaciones.

Una sólida contribución al conocimiento de las enfermedades autoinmunitarias porque les dio un soporte experimental lo constituyó el reporte inicial de Bieslschosky Holyer y Holmes en 1950, citado por Holmes y Burnet en artículo ulterior⁴⁰, sobre la aparición en los ratones de la raza NZB de una enfermedad autoinmune denominada "síndrome tipo Lupus", de aparición espontánea y caracterizada por fenómenos autoinmunitarios.

Proveniente de todos estos estudios, Thompson en 1965⁴¹, calificó a la autoinmunidad como "Inmunidad autodestructiva" y expuso en su comentado artículo, las teorías que se daban para explicar ese proceso patológico: las de las células orientadas (Clonos prohibidos) y la de los antígenos orientados (como consecuencia de efectos producidos por complejos antígenos-anticuerpos).

2) Los recientes avances en Medicina y su incidencia en los cambios sobre el concepto de autoinmunidad.

No hay duda, que las importantes investigaciones que se han hecho en los últimos años en el campo de la inmunología, han introducido cambios fundamentales en la comprensión de los fenómenos de esta relevante área de la Medicina. La etapa de la inmunoquímica y de la inmunología celular han hecho cambiar criterios

al revelarnos en una gran profundidad los mecanismos íntimos de esos fenómenos.

Entre esas investigaciones se deben acotar las siguientes: en primer término, el esclarecimiento de la estructura química de los anticuerpos. Después de los trabajos de Felton, de Heidelberg Kendal, de Heidelberg y Pederson, de Grabar y Williams y los de Tiseluis y Kabat²⁴ entre otros, que adelantaron extraordinariamente sobre la relación entre anticuerpos e inmunoglobulinas, se dieron las bases que permitieron así, que posteriormente Rodney R. Porter y Gerald M. Edelman llevarán a cabo un excepcional descubrimiento que ha tenido una muy elevada significación en Inmunología y en Medicina, ya que lograron demostrar la estructura de la inmunoglobulina^{43,44,45}. En 1972, ambos recibieron el Premio Nóbel de Medicina y en término de tres años de estos descubrimientos fue posible sintetizar la información en una sola estructura para la IgG. Esta es la estructura de cuatro péptidos, semejantes para las cinco inmunoglobulinas conocidas⁴⁶.

Se sabe hoy así, como anota Goodman⁴⁷, que las inmunoglobulinas son glicoproteínas compuestas de 82-96% de polipéptidos y de 4 a 18% de Carbohidratos. Son moléculas bifuncionales y se ligan de manera específica con el antígeno e inician también toda una gama de fenómenos secundarios como la fijación del complemento y la liberación de histamina por las células cebadas, que son independientes de su especificidad por el antígeno. Cada inmunoglobulina, contiene una unidad básica o monómero, que comprende las cuatro cadenas polipeptídicas descritas: pesadas y ligeras.

Desde el punto de vista estructural y teniendo en cuenta la diversidad de especificidades para el antígeno, se distinguieron 3 niveles de heterogeneidad definidos por determinantes antígenicos: los isotipos, los alotipos y los diotipos⁴⁸.

Otros hallazgos fundamentales como productos del avance de la inmunología, lo constituyó lo relacionado con el papel de los linfocitos. Los linfocitos fueron descritos por primera vez por William Hewson a finales del siglo XVIII, quien los había observado en la linfa de diferentes especies. Aproximadamente un siglo después Erlich mediante el uso de coloraciones especiales logra caracterizarlos mejor y distinguirlos así del resto de los leucocitos circulantes⁴⁹. No obstante, el papel desempeñado por estas células en los procesos de inmunidad permaneció indescifrado hasta 1960 cuando James Gowans y Douglas McGregor de la Universidad de Oxford esclarecieron su determinante rol en el sistema inmunitario⁵⁰. Tal como señalara Jerne⁵¹ en 1973: "Hasta hace 20 años, nunca se había pensado que los linfocitos tuvieran algo que ver con el sistema inmu-

nitario, algo que nos parece raro ahora que se sabe que los linfocitos constituyen el sistema inmunitario”.

Igualmente importante fueron los trabajos de F.A.B Miller en el Chester Beatty Research Institute de Londres en 1961⁵² y de Robert A. Good en la Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota⁵², quienes descubrieron simultáneamente que la resección del Timo en ratones y conejos recién nacidos, impedía el desarrollo normal del sistema inmunitario. También los aportes de Peter Medawar y Sir Macfarlane Burnet (recibieron el premio Nobel en 1960), sobre la tolerancia inmunológica^{54,55,56}.

Derivados de numerosas investigaciones recientes, se tiene hoy una información sustancial sobre las funciones de los linfocitos, que son ampliamente conocidas y de sus implicaciones en los diferentes tipos de inmunidad^{57,58,60}.

Un punto clave en la comprensión del sistema inmunológico lo constituyeron los trabajos pioneros de Gobar y luego de Snell del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HCM) en los ratones, así como los trabajos de Dausset a mediados del decenio del 50 con el descubrimiento del complejo de Histocompatibilidad humano (HLA). Ambos investigadores en conjunto con Baruj Benacerraf de relevante trabajo sobre el tema, recibieron el premio Nobel en 1980^{61,62,63,64}.

Como consecuencia de todos estos descubrimientos, hoy se han determinado una serie de reacciones autoinmunitarias que lejos de ser perjudiciales para el organismo, constituyen mecanismos reguladores de alta significación. Theofilopoulos⁶⁵ las denomina: “Formas de autorreconocimiento normal y de Autoinmunidad positiva”. El hallazgo inicial dice “para la mayor parte de los antígenos, fue que se requieren la colaboración entre las células T cooperadoras y los precursores de las células efectoras (Células B, Células T citotóxicas, Células T supresoras) para la diferenciación de la célula inducida por el antígeno y su transformación en célula efectora madura”.

Es así un ejemplo importante de la autoinmunidad positiva lo que se ha llamado el fenómeno de la restricción MHC. En efecto, tal como señalan Benacerraf y Unanue⁶⁶, las moléculas de Clase I del Complejo Mayor de Histocompatibilidad regulan la interacción entre los linfocitos T citotóxicos y las células blancas que suelen tener un virus o un antígeno tumoral, en cambio las moléculas de clase II regulan las interacciones entre los linfocitos T colaboradores (Helpers) y las células de presentación del antígeno, que contienen la proteína extraña.

Ahora bien, es diferente el comportamiento entre el rechazo de un injerto y el mecanismo de vigilancia

inmunológica. En el rechazo del injerto las dianas de las células T como anota Cunnigham⁶⁷ son claramente los antígenos H-2 del donante que le son extrañas, mientras que en el caso de las propias células anormales, los antígenos H-2 de las células T y las células diana son idénticos. No obstante, como lo demostraron Zinkernagel y Dougherty de Australia, los linfocitos T no destruyen las células anormales (infectadas por virus) a no ser que reconozcan en dichas células un antígeno H-2, es decir que tengan al menos un antígeno H-2 en común. Este fenómeno fue designado como fenómeno de la restricción del MHC. Las células T necesitan reconocer lo propio para participar en la respuesta. Una hipótesis que se ha expresado, es que si los receptores antigénicos se unieran ávidamente a las moléculas libres de antígeno, se inhibiría la capacidad de éstos receptores para unirse al antígeno en la superficie de la célula anormal, anulando así la función antiviral (en el caso expuesto) de las células T. Al reconocer y lisar a las células infectadas por el virus, que expresan los antígenos virales mas los antígenos MHC, las células T limitan la multiplicación del parásito⁶⁸.

Cualquiera que sea la explicación, no hay duda que en el caso descrito, el reconocimiento de lo propio implica un fenómeno de autoinmunidad pero que es beneficioso al huésped, una autoinmunidad positiva.

Otra manifestación de ese mismo tipo de autoinmunidad, lo constituye el reconocimiento de los determinantes de la región V de las inmunoglobulinas propias y de la red de idiotipos antiidiotipos.

Los idiotipos son como ya expresamos, los determinantes antigénicos que distinguen a un dominio V (Variable) de los demás dominios V. Se expresan a nivel del sitio de combinación con el antígeno y son característicos de dicho sitio (a cada sitio le corresponde un idiotipo)⁶⁹. De acuerdo a estudios, se ha demostrado que una molécula de anticuerpo tiene un carácter doble, actúa para reconocer a un antígeno dado y a su vez se vuelve ella misma inmunogénica aun para el animal que produce este anticuerpo. Las regiones hipervariables de una inmunoglobulina dada, pueden actuar solas como determinantes antigénicos para generar otro conjunto de anticuerpos, que reconocen la individualidad de esa inmunoglobulina, como distinta de anticuerpo con diferentes especificidades. Dado que los conjuntos de determinantes antigénicos se denominaron idiotipos a los anticuerpos inducidos contra ellos se les llamó antiidiotipos. Las características duales de las moléculas de anticuerpo y la aparente presencia en el repertorio de un individuo de genes V con especificidades para otros productos de la región V, motivó a Jerne para proponer en 1974, que las respuestas autoinmunitarias a los idiotipos propios podrán constituir

la base de los sistemas inmunoreguladores de la red inmunológica en los cuales la homeostasis se preserva por una coparticipación funcional de interacciones idi tipo-anti-idiotipo. De acuerdo a este modelo, un antígeno induce la producción de un anticuerpo (Ac1), caracterizado por su idiotipo (Id1). A su vez este último estimula la síntesis de un anticuerpo antiidiotípico (anti Id1 o Ac2), portador del idiotipo I2 que puede desencadenar la producción de anticuerpo antiidiotípico (anti Id1 o Ac2), portador del idiotipo I2 que puede desencadenar la producción de anticuerpo antiidiotípico (Anti I2 o Ac3) y así sucesivamente. Jerne propone que tal red es funcional, lo cual debe explicar las diversas formas de la respuesta inmunitaria (equilibrio, amplificación, supresión). Varios modelos experimentales indican que las interacciones idiotípicas de naturaleza esencialmente autoinmunitaria, pueden intervenir de manera importante en los circuitos regulatorios funcionales del sistema inmunitario y favorecer las comunicaciones entre las células T y B.^{70,71}

Como puede observarse, las reacciones autoinmunitarias constituyen otra vez fenómenos beneficiosos para el organismo, lo que ha hecho variar el concepto de Thompson de Autoinmunidad destructiva a la idea de que hay un tipo de Autoinmunidad positiva.

3) Criterios fundamentales en la concepción actual de las Enfermedades Auto-Inmunitarias.

Bellanti⁷² considera, que el término de Enfermedad Autoinmunitaria es desafortunado al implicar un ataque primario del huésped contra sí mismo, ya que surgió en etapa anterior a los conocimientos actuales sobre los mecanismos inmunológicos de la injuria tisular.

Se puede también agregar que al catalogarlas así se puede inferir que toda reacción autoinmunitaria es dañina, lo cual contradice lo expuesto anteriormente. No obstante, a pesar de la presencia de las formas normales de autorreconocimientos, funcionalmente importantes, se conserva el hecho de que un individuo por lo general no responde en un grado apreciable contra la mayoría de sus propios constituyentes. Han habido numerosas hipótesis para tratar de explicar que es lo que produce la falla del mecanismo de autotolerancia fenotípicamente claro. Las enfermedades autoinmunitarias se presentan así, como un conjunto de afecciones en la cual se han tratado de evaluar los factores genéticos, combinados con una diversidad de anomalías inmunológicas primarias o secundarias así como anomalías hormonales, agentes infecciosos como los virus que pueden promover su desarrollo⁷³.

No obstante, es importante aclarar, que la presencia de un fenómeno autoinmunitario (respuesta autoinmu-

nitaria), no implica necesariamente la existencia de una enfermedad autoinmunitaria, ya que se han descrito aislados, en asociación con enfermedades infecciosas. Por ejemplo, las hemaglutininas al frío son comúnmente vistas después de la infección con *Mycoplasma pneumoniae* y están asociadas algunas veces con hemólisis. No existe evidencia sin embargo "que esta respuesta autoinmune concluya en la aparición y perpetuación de una enfermedad autoinmune".

Ballanti al analizar las afecciones autoinmunitarias afirma que en ellas, la expresión de manifestaciones patológicas indican que el proceso de autoinmunidad que ocurre, parece ser una manifestación terciaria de la respuesta inmune dirigida al antígeno, la cual en un proceso inapropiado lleva a la destrucción de los tejidos del huésped.

El espectro de enfermedades autoinmunitarias comprende dos grupos de acuerdo al autor: 1) Organo-específicas y 2) Sistémicas. En las primeras, el ataque inmunológico está dirigido contra un órgano particular por virtud de una respuesta inmune dirigida y restringida a ese órgano en particular. Allí incluye: la Tiroiditis, Enfermedad de Addison, Hipoparatiroidismo, encefalitis alérgica, enfermedades desmielinizantes, la anemia perniciosa, la Colitis Ulcerativa, ileitis regional, enteropatía por sensibilidad al gluten, enfermedades hepáticas crónicas, Síndrome de Goodpasture, Nefritis postestreptocócica aguda, Miastenia Gravis, Fiebre Reumática, Uveítis, Oftalmia simpática, dermatitis herpetiforme, Penfigo buloso, Penfigo vulgar, algunas formas de Anemia, leucopenia y trombocitopenia debidamente catalogadas.

Entre las Sistémicas: "Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren, Poliarteritis nodosa, Polimiositis y Dermatomiositis, Esclerosis Sistémica Progresiva, Enfermedades Mixtas del Tejido conectivo⁷⁴.

En cuanto a la etiología y patogenia, se han expuestos numerosas teorías y mecanismos que podrían explicar la generación de las respuestas autoinmunitarias. Theofilopoulos⁷⁵ señala las siguientes:

- Liberación de antígenos secuestrados.
- Disminución de la actividad de la célula T supresora.
- Aumento de la actividad de la célula T cooperadora por derivación de la célula T.
- Defectos del Timo.
- Presencia de clones anormales, defectos en la inducción de la tolerancia.
- Activación policlonal de la célula B.
- Actitud refractaria de la Célula B a los mensajes supresores.

- Defectos en los macrófagos.
- Defectos de las células primitivas.
- Defectos en la red idiotipo-antiidiotipo.
- Genes anormales: Genes de la respuesta inmunitaria, genes de las inmunoglobulinas.
- Factores virales.
- Factores hormonales.

La predisposición genética en más de 40 enfermedades se ha mostrado, estar asociada, con genotipos particulares del sistema de Histocompatibilidad humano (HLA), especialmente con los de clase II, de la región HLR-DR o HLA-D7⁶.

Esto ha llevado a estudios que tratan de precisar las bases moleculares de los genes (Clase II-HCM) y sus productos, la naturaleza del polimorfismo alélico en el sistema genético, la manera en que el polimorfismo estructural regula el proceso inmune y por analogía el proceso de autoinmunidad, la perspectiva de caracterizar el DNA y las secuencias de aminoácidos que predisponen a los procesos específicos de autoinmunidad y a la posibilidad de desarrollar tecnologías para bloquear el proceso autoinmune^{77,78,79}.

Se espera que estudios adicionales proporcionan conocimientos cada vez más profundos sobre estas enfermedades.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bellanti, J.A. et al.: C. Immunologically mediated disease involving autologous antigens.
En: Bellanti JA. Immunology III.
Primera edición W.B. Saunders Company Philadelphia 1985. pp: 409-446.
- 2) Golub, E.S.: Base celular de la respuesta inmunológica. Primera edición en español - Editorial reverté - Barcelona 1987. pp: 1.
- 3) Bach, J.F.: Lesavre. P.: Inmunología. Primera edición en español. Editorial Masson, S.A.. Barcelona. 1983. pp: 4.
- 4) Grabar, P.: Antecedentes históricos de la inmunología
En: Stites, D et al.: Inmunología Básica y Clínica.
Primera edición en español - Editorial El Manual Moderno S.A. de C.v. México, D.F. 1983, pp: 1.
- 5) Benacerraf, B.: Unanue, E.R.: Inmunología. Primera edición en español. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1986 pp: 11.
- 6) Barret, J.T.: Inmunología. Inmunológica e Inmunobiología. Cuarta Edición. Nueva Editorial InterAmericana. México. 1985. pp: 3-21.
- 7) Bellanti, J.A.: Immunology III. Op. cit. pp: 1-7.
- 8) Attias, M.: Evolución de conceptos en Inmunología. Med. Intern. (Caracas) (1985) 1: 65-75.
- 9) Grabar, P.: Antecedentes históricos de la inmunología. Ibidem. pp: 2-3.
- 10) Roitt, I.: Essential Immunology. 5ª edición. Blachwel Scientific Publications. London 1971. pp: 3 y 4.
- 11) Lain Entralgo, P: Historia de la Medicina. Primera edición. Salvat Editores. 1978. pp: 489.
- 12) Rose, N.R.: Enfermedades por autoinmidad
En: Inmunología. Primera edición. Editorial Labor. S.A. Barcelona. 1983. pp: 326-338.
- 13) Koffer, d.: Lupus Eritematoso Sistémico.
En: Inmunología. Primera edición. Editorial labor S.A. Barcelona. 1983. pp: 314-325.
- 14) Theofilopoulos, A.N.: Autoinmunidad.
En: Stites D.P. et al.: Inmunología básica y clínica. Primera edición en español. Editorial El Manual Moderno S.A. 1983. pp: 161-195.
- 15) Grollman, A.: The functional pathology of disease. Edición 1963. MacGrow-Hill Book Company. New York.
- 16) Rose, N.E.; Taylor, K.B.: Enfermedades por autoinmunidad. Clin Med N. Amer (1965) Noviembre. pp: 1675.
- 17) Ibidem.
- 18) Batacheqor, J.R.: Lessof M.H.: las funciones inmunológicas y las enfermedades por autoinmunidad. Recientes avances en Medicina. 1966. Ediciones Toray. Barcelona. pp: 27.
- 19) Rose, N.E.: Enfermedades por autoinmunidad.
En: Inmunología. 1983. Op. cit.
- 20) Autoimmunity and disease. Lancet (1961) 2: 245
- 21) Roit, I.M.: Doniach, D.: Autoimmunity and disease. The Scientific Bases of Medicine. Annual Review. 1965. The Athlone Press. London.
- 22) Rose, N.E.: Taylor K.B.: Enfermedades por autoinmunidad. Op. cit.
- 23) Moros Ghersi, C.a.: Contribución al estudio de las Colagenosis. tesis de Ascenso. UCV. 1986.
- 24) Beatner, E.H. et al: Studies on auto antibodies in Myasthenia Gravis. J.A.M.A. (1962) 182: 46.
- 25) Adner M. et al.: An immunological survey of forty-eight patients with Myasthenia Gravis. New Eng J Med (1964) 271: 1327.
- 26) Osseman, K et al.: Studies in Myasthenia Gravis. Correlations of antibody immunofluorescence With clinical course. New Eng J Med (1965) 273: 615.
- 27) Roit, I.M.: Autoimmunity and disease. Op. cit.
- 28) Doniach, D et al: Autoimmune phenomena in Pernicious anemia. Brit Med J (1963) 1: 1374.
- 29) Rosemberg D.F.: Autoinmunidad, herencia y hormonas en la Artritis Reumatoide. Clin Med N amer (1965) Enero. pp: 3.
- 30) Burham T.K. et al.: The immunofluorescent Tumor technique II. The frequency of antinuclear factors in Connective diseases and Dermatoses. Ann Inter Med (1966) 65: 9
- 31) Rose N.E.: Taylor K.B. "Enfermedades por Autoinmunidad. Op. cit.
- 32) Bach, J.F.: Morel, e.: La extensión del concepto de enfermedad

- por auto-anticuerpos antirreceptores. *La Nouvelle Press Med* (1982) 4: 537-539.
- 33) Eissenbarth, G.s.: Type I Diabetes Mellitus: A Chronic Autoimmune Disease. *New Eng J Med* (1986) 314: 1360-1368.
 - 34) Harvey, A.M. et al.: Systemic Lupus Erythematosus. Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* (1954) 33: 291.
 - 35) Pienne, t.E.: Myasthenia Gravis and auto-immune disease: Review of the literature including a case report of the coexistence of Myasthenia Gravis and Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Int Med* (1964) 60: 130.
 - 36) Galbraith, R.F. et al.: Systemic Lupus Erythematosus, Cirrhosis and ulcerative colitis after tymectomy for Myasthenia Gravis. *New Eng J Med* (1964) 270: 229.
 - 37) Becker, K.L. et al.: The connective tissue disease and symptoms associated with Hashimoto Thyroiditis. *New Eng J Med* (1963) 268: 277.
 - 38) Roitt, I.: *Essential Immunology*. Op. cit. Pág. 179.
 - 39) Holmes, M.C.: Burnet, F.M.: The natural history of auto-immune disease in NZB mice. *Ann. Inter Med* (1965) 59: 265.
 - 40) Thompson, J.S.: Immunity and Systemic Lupus Erythematosus. *Post-Grad. med.* (1965) 59: 619.
 - 41) Grabar, P.: *Historia de la Inmunología*. Op., cit.
 - 42) Edelman, G.: *Estructura y función de los anticuerpos*. En: *Inmunología*. Primera edición. Editorial Labor. Barcelona. 1983. pp: 42-51.
 - 43) Porter, R.r.: *La estructura de los anticuerpos*. En: *Inmunología*. Primera edición. Editorial Labor. Barcelona. 1983. pp: 33-41.
 - 44) Nossal, G.J.V.: *Síntesis celular de anticuerpos*. En: *Inmunología*. Primera edición. Editorial Labor. Barcelona. 1983. pp: 24-41.
 - 45) Barrett, J. T. *Inmunología, Inmunoquímica e Inmunobiología*. 1985. Op. cit. Págs. 15-16.
 - 46) Goodman, J. W.: *Inmunoglobulinas I: Estructura y Función*. En: Stites, D.P. et al.: *Inmunología Básica y clínica*. Primera edición en español. Editorial El Manual Moderno s.a. de CV. México, D.F. 1983. pp: 32-45.
 - 47) Bach, J.F.: *Lesavre, P.: Inmunología*. Op. cit. pp: 46.
 - 48) Soyano, A.: *Subpoblaciones linfocitarias humanas y su relación con la respuesta inmune*. En: Bianco, N.; Torrigiani, G.: *Inmunología 83*. Ediciones de la Biblioteca. UCV 1983. pp: 57-69.
 - 49) Gowans, J.L.; McGregor, d.D.: *Prog. Allergy* 9: 1, 1965. Citado por Soyano, a.: *Subpoblaciones linfocitarias humanas y su relación con la respuesta inmune*. Op. cit.
 - 50) Jeme, N.K.: *El sistema inmunitario*. En: *Inmunología*. Editorial Labor. Barcelona. 1983. pp: 75-84.
 - 51) Good, R.A. et al.: *The Thymus-Curren Concepts Post-Grad. Med.* (1984) 36: 505.
 - 52) Miller, J F.A. P: *Role of the Thymus in Immunity Brit. Med J.* (1963) 36: 505.
 - 53) Burnet, f.M.: *The new approach to immunology*. *New Eng J Med* (1961) 264: 24.
 - 54) Gross, J: *Bases Fundamentales de la Inmunología*. Ediciones Toray S.A. Barcelona. 1965. pp: 99.
 - 55) Barret, J.T.: *Inmunología*. Op. cit. pp: 20.
 - 56) Attias, M.: *Evolución de conceptos en Inmunología*. Op. cit.
 - 57) Douglas, S.D.: *Desarrollo y estructura de las células del sistema inmunológico*. En: Stites, D.P et al.: *Inmunología Básica y Clínica*. Editorial El Manual Moderno SA de C.V. México D.F. 1983, pp: 67-90.
 - 58) Golub, E.S.: *Base celular de la respuesta Inmunológica*. Op. cit.
 - 59) Heberman, R.B.: *NK Cells and natural defenses againts cancer and microbial disease*. En: Bianco, N.; Torrigiani, G: *Inmunología 83*. Op cit. pp: 83-107.
 - 60) Michan D., A.L.: *El Sistema HLA: Una revisión para clínicos*. *An Med Inter (Madrid)* (1987) 4: 249-258.
 - 61) Benacerraf, B.: *Unanue, E.R.: Inmunología*. Op. cit.
 - 62) Barret. J. t.: *Inmunología*. Op. cit. pp: 20-22.
 - 63) Schwartz, b.D.: *Complejo principal de Histocompatibilidad HLA humano*. En: Stites, d.P. et al: *Inmunología Básica y Clínica*. Editorial El Manual Moderno Sa de CV. México, D.F. 1983. pp: 55-66.
 - 64) Theofilopoulos, A.N.: *Autoinmunidad*. En: Stites, D.P et al.: *Inmunología Básica y Clínica*. Op. cit. pp: 161-195.
 - 65) Benacerraf, b.: *Unanue, E.R. Inmunología*. Op. cit.
 - 66) Cunningham, B.A.: *Estructura y funcionamiento de los antígenos histocompatibles*. En: *Inmunología*. Editorial Labor SA. Barcelona. 1983. pp: 201-211.
 - 67) Theofilopoulos. A.N.: *Autoinmunidad*. Op. cit.
 - 68) Goodman, J. W.: *Inmunoglobulinas I: Estructura y función*. En: Stites D.P. et al.: *Inmunologia Básica y Clínica*. Op. cit. pp: 32-44.
 - 69) Jeme, N.K.: *El sistema inmunitario*. Op. cit.
 - 70) Golub, E.S.: *Base Celular de la respuesta inmunológica*. Op. cit. pp: 271.
 - 71) Bellanti, J.A.: *Immunology III*. Op. cit. pp: 413.
 - 72) Theofilopoulos, A.N.: *Autoinmunidad*. Op. cit.
 - 73) Bellanti, J.A.: *Immunology III*. Op. cit. pp: 409.
 - 74) Theofilopoulos, A.N. *Autoinmunidad*. Op. cit.
 - 75) Moller G: *HLA and disease susceptibility*. *Immunol. Rev* (1983) 70: 1-287.
 - 76) Hanafusa, T. et al.: *Aberrant expresions of HLA-DR antigen on Thyrocytes in Graves disease: Relevance for autoimmunity*. *Lancet* (1983) 2: 1111-1115.
 - 77) Bottazzo, G.P. et al.: *In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulitis*. *New Eng. J Med* (1985) 313: 353-360.
 - 78) Waldor, M et al.: *In vivo effects of antibodies to immune response gene products. I. Haplotype specific supression of humoral immune responses with monoclonal anti -I-A*. *J. Ex Med.* (1981) 154: 1694.
 - 55) Gross, J: *Bases Fundamentales de la Inmunología*. Ediciones

SOPLOS CAROTIDEOS

Dr. Tullo Baralt*
Dr. Marlo Ognl**

La posición anatómica de las arterias carótidas permiten su evaluación directa con el estetoscopio. Chambers¹ señala que la auscultación del cuello es un procedimiento clínico de utilidad para detectar la presencia y localización del soplo (índice de Kappa 0,7) pero es de limitado valor para señalar la intensidad, tono y duración del mismo (índice de Kappa 0,5) y en consecuencia el grado de estenosis carotídea.

Los soplos del cuello se pueden clasificar en: 1.— Venosos, los cuales son comunes en niños, usualmente oídos en la base del cuello que desaparecen con la digitopresión yugular. 2.— Arteriales, los cuales se subdividen en: a) supraclaviculares, usualmente transmitidos desde el corazón, siendo la estenosis aórtica la causa más común, también en la base del cuello se pueden detectar soplos por estenosis de la arteria subclavia como en el síndrome de salida torácica y estados hiperdinámicos tales como fiebre, hipertiroidismo, anemia y hemodiálisis; b) vertebrales (posterior al esternocleidomastoideo) sugieren irradiación de soplos supraclaviculares cuando son difusos. Al contrario si son localizados indican alteración estructural del vaso o arterioesclerosis; c) carótidos (anterior al esternocleidomastoideo). Específicamente en la mitad superior del cuello o en el ángulo inferior de la mandíbula, fuertemente sugieren estenosis carotídea por placa arteriosclerótica en la bifurcación de la carótida común². Las placas arterioscleróticas en este sitio han sido relacionados con la producción de eventos isquémicos cerebrales^{3,4}. Hemorragias, dentro de estas pueden causar un incremento súbito de la estenosis y en consecuencia disminución del flujo arterial por debajo de 15 mil por 100 gramos de tejido cerebral en un minuto, lo cual produce muerte celular⁵. Puede ocurrir también ruptura de la placa y producción de material embólico

que se manifiestan clínicamente como ataques isquémicos transitorios o inclusive infartos cerebrales³ sin embargo el mecanismo exacto es desconocido⁵. Esta incertidumbre ha llevado a la realización de trabajos epidemiológicos para detectar personas con soplos carotídeos asintomáticos.

Los estudios de Framingham⁶ y Evans County⁷ coinciden en señalar que la prevalencia de esta entidad aumenta con la edad, siendo el 3,5% entre los 44 y 55 años y 7% en mayores de 65 años. Además la prevalencia aumenta cuando hay condiciones asociadas tales como Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial. Estos estudios también demostraron que en pacientes asintomáticos no hay una correlación clínica significativa entre eventos cerebrovasculares isquémicos ipsilaterales al lado de la estenosis carotídea. La evaluación clínica en pacientes sintomáticos es diferente presentando estos una mayor incidencia de infartos cerebrales⁸, el grado de estenosis carotídea parece relacionarse con el pronóstico del paciente, diferentes estudios^{9,10,11} observan una relación entre estenosis correspondiente, en contraste los infartos frecuentemente no se desarrollaron en el territorio distal de la estenosis carotídea¹⁰ y hay sobre agregado un mayor riesgo de enfermedad coronaria asociada¹¹.

Basados en estos hallazgos vemos que la evaluación diagnóstica con métodos no invasivos o invasivos en pacientes asintomáticos es controversial. La conducta por diferentes clínicos varía desde un cuidadoso seguimiento meramente clínico hasta una evaluación diagnóstica agresiva con método invasivos¹².

Kuller¹³ por ejemplo señala que la auscultación de un soplo carotídeo en un paciente asintomático puede ponerlo en un riesgo inusual en relación a su salud y quizás el paciente debe firmar su consentimiento y acuerdo antes de serle auscultado el cuello. Otros autores¹⁴ piensan que los métodos diagnósticos no invasivos están siendo utilizados en exceso y que un paciente con síntomas debe ir a una arteriografía en primera instancia. De cualquier manera existen diversos métodos para la evaluación de los vasos extracraneales.

* Residente del Tercer Año del Post-grado de Medicina Interna. Escuela Luis Razzeti. U.C.V. - H.U.C.

** Profesor Asistente Cátedra de medicina y Terapéutica "A". Escuela de Medicina Luis Razzeti. U.C.V. - H.U.C.

Los test no invasivos pueden ser de dos tipos: directos como el Doppler de las carótidas y el ultrasonido Duplex, e indirectos como la oculoplestimografía y el Doppler periorbital, los métodos invasivos son la angiografía y la angiografía digital por sustracción^{15,16}.

El Doppler carotídeo tiene una sensibilidad del 70% y su especificidad es del 95%^{16,17}. El ultrasonido Duplex aumenta la sensibilidad al 85% y además puede detectar placas o ulceraciones. La especificidad está cercana al 100%¹⁸. El Doppler periorbitario que evalúa el flujo a través de las ramas distales de la carótida interna, su sensibilidad es baja aprox. 50- 60% y su especificidad es del 90%. La ventaja de este método es simplicidad y bajo costo^{16,18,19}. La oculoplestimografía evalúa la circulación ocular y por lo tanto indirectamente el flujo carotídeo. Está contraindicada en pacientes con glaucoma o infecciones oculares, tiene una sensibilidad entre el 50 y 80% y una especificidad mayor del 70%¹⁶ entre los métodos diagnósticos invasivos, la angiografía digital por sustracción ha caído en desuso, no ofrece mayor sensibilidad o especificidad que los métodos no invasivos. Requiere el doble de material de contraste que la angiografía, es el método diagnóstico de referencia, presenta complicaciones en el 1-2% de los casos, distingue oclusión de estenosis severas aunque en ocasiones placas o ulceraciones no son detectadas¹⁶, es mandatoria en todo paciente que va a ser tratado quirúrgicamente.

El tratamiento de los pacientes con estenosis carotídea es aun más controversial. Se utiliza la antiagregación plaquetaria, la anticoagulación y la endarterectomía carotídea, pero muchas clínicas están descontentas con los resultados, especialmente con los dos últimos debido al riesgo de infarto cerebral y muerte asociado con ambos²⁰.

La anticoagulación usualmente no es recomendada porque el riesgo de complicaciones hemorrágicas en períodos prolongados de tiempo es alta (10-20%) especialmente en pacientes con hipertensión asociada. La relación riesgo-beneficio es inaceptablemente elevada sin embargo en algunos pacientes no hipertensos que no responden a medicamentos antiagregan-

tes y que no son candidatos a cirugía, la anticoagulación oral puede ser beneficiosa²¹.

La endarterectomía carotídea se ha venido realizando en forma incrementada desde inicio de los años 70. Para 1971 se practicaron 15.000 procedimientos en los Estados Unidos, y 15 años después este número aumentó a más de 100.000, sin embargo no se ha realizado ningún estudio prospectivo controlado que demuestre que la endarterectomía aventaja a la terapéutica médica. Al contrario Dyken y Pokras señalan en un análisis estadístico de endarterectomías realizadas durante este período que la tasa de mortalidad fue del 2,8% y morbilidad superó el 10%²² en otro estudio realizado recientemente²³ se evaluó las indicaciones de endarterectomía carotídea, en 3 áreas geográficas diferentes de los Estados Unidos y se encontró que solo un tercio de 1.300 procedimientos tenían una indicación apropiada, en otro tercio la indicación era inapropiada y el tercio restante la indicación era errónea, los autores concluyeron que este procedimiento está siendo "sobreadministrado" y más aún que los riesgos sobrepasan los beneficios inclusive en los casos con indicación apropiada. Esto había sido notado hace 5 años por Warlow²⁴ quien señala que los procedimientos quirúrgicos en contraste con las drogas están exentos de demostrar, que los riesgos son inequívocamente menores a los riesgos de no tratamiento y que es necesario un estudio prospectivo controlado. El número de muestras a incluir en este estudio debe ser superior a 2.000 para que este estudio sea significativo estadísticamente²⁵. En conclusión el tratamiento quirúrgico de la estenosis carotídea tiene indicaciones muy precisas²⁶ aquellos pacientes con ataques isquémicos transitorios en el hemisferio cerebral ipsilateral al lado de la estenosis tienen un riesgo de infarto cerebral de 5-10% por año, estos podrían beneficiarse de la cirugía cuando el servicio quirúrgico a realizar el procedimiento tenga una tasa de complicación menor del 3%.

En aquellos pacientes donde la estenosis es menor del 75% libre de síntomas la cirugía no está indicada, los pacientes con la arteria carótida ocluida el tratamiento es médico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Cambers B. Norris J. Clinical significance of Asymptomatic Neck Bruits *Neurology* 1985; 35: 742-45.
- 2.— Sandok Burton, Whisnant Jack, et al Carotid artery Bruits prevalence survey and differential diagnoses. *Mayo clinic proc.* 1982; 57: 227-230.

- 3.— Persson A. Robichaux W. The Natural history of carotid plaque development *Arch. Surg.* 1983; 118: 1048-52.
- 4.— Busuttill r. Baker d. et al. Carotid Artery Stenosis - Hemodynamic significance and Clinical course. *JAMA* 1981; 245: 1438-41.
- 5.— Persson A. Jewell E. Clinically Active Carotid Artery Disease,

- Role of intra plaque Hemorrhage. *Post Grad. Med.* 1984; 75: 291-94.
- 6.— Wolf P., Kannel W B. et al: Asymptomatic Carotid Bruit and risk of stroke: The Framingham study. *JAMA* 1981; 245: 1442-45.
 - 7.— Heyman A., Wilkinson W.E., Heydens, et al. Risk of stroke in asymptomatic person with a Cervical Arterial Bruits: a population study in Evans County, Georgia *New Eng J. Med.* 1980; 302: 838-41.
 - 8.— Yatsu Frank, Hart Robert. Asymptomatic Carotid Bruit and stenosis: A reappraisal *Stroke* 1983; 14: 301-304.
 - 9.— Autret D., Pourcelot et al stroke in patient with Carotid Estenosis *The Lancet* 1987; April 18: 888-890.
 - 10.— Ford S. Frye J. Toole J. Asymtomatic Carotid Bruit and Stenosis a prospective Follow-up Study. *Arch Neurol.* 1986; 43: 219-222.
 - 11.— Chambers B. Norris J. Outcome in patientwith Asymptomatic Neck Bruits. *New. Eng. Jour. Med.* 1986; 315: 860-65.
 - 12.— Quinones Baldrich W. Moore W. Asymtomatic Carotid Stenosis Rational for Managemet. *Arch Neurol.* 1985; 42: 378-82.
 - 13.— Kuller L. Sutton Kin Carotid Artery Bruit. Is it save and effective to auscultate the neck. *Stroke* 1984; 15: 944-47.
 - 14.— Berguer R. Carotid Artery Noninvasive testing is being overused *Stroke.* 1983; 14: 819-21.
 - 15.— Ackerman R. Noninvasive Carotid evaluation *Stroke* 1980; 15: 7-10.
 - 16.— Feussner J. Matchar D. When and how to study the Carotid Arteries *Ann of Int. Med.* 1988; Nov. 805-18.
 - 17.— Jones AM. Biller J. et al Extracranial Carotid artery Arteriosclerosis: diagnosis with continuous-wave Doppler and real time Ultrasound Studies. *Arch Neurol* 1982; 39: 393-94.
 - 18.— Perler B. Carr. J. Williams M. Oculoplethysmography and supraorbital Doppler Evaluation of Carotid Disease. *The American Surg.* 1985; 51: 107-10.
 - 19.— Leonar Lo, Ford S. et al Asymptomatic Bruit, Carotid and Vertebrobasilar transient ischemic Attacks- A Clinical Ultrasonic correlation *Stroke* 1986; 17: 65-68.
 - 20.— Barnett H. Plum F. Walton J. Carotid Endarterectomy- An Expression of concer *Stroke* 1984; 15: 941-43.
 - 21.— Grotta James. *Current Medical and Surgical Therapy for Cerebrovascular Disease.* *New Eng. Jour. Med.* 1987: 1505-15.
 - 22.— Dyken M. Pokras R. The Performance of Endarterectomy for Disease of the Extracranial Arteries of the Head *Stroke* 1984; 15: 948-50.
 - 23.— Winslow C. Solomon D. et al. The Appropriateness of Carotid Endarterectomy *New. Eng. Jour. Med.* 1988; 318: 721-28.
 - 24.— Warlow Charles. Carotid Endarterectomy: Does it Work? *Stroke* 1984; 15: 1068-75.
 - 25.— Taylor D. Sackett D. Haynes R. Sample size for Randomized Trials in Stroke Prevention. How Many patient do we Need? *Stroke* 1984; 15: 968-71.
 - 26.— Matchard D. Pauker S. Endarterectomy in Carotid Artery Disease. A decision Analysis *JAMA* 1987; 258: 793-98.

SINDROME PREMENSTRUAL: REVISION

Dr. Guillermo Garrido*
Dr. John Otazua A.**

RESUMEN

El SPM ha sido desde su primera descripción un término confuso englobando gran variedad de signos y síntomas. Tal vez sea un diagnóstico del que se ha abusado en el pasado por ausencia de criterios diagnósticos definidos.

Siendo descrito por primera vez en una revista especializada de Neurología y Psiquiatría, ha vuelto en forma definitiva (aparentemente) al campo de estudio de esta última, no sin antes transitar por múltiples especialidades.

El perfil nosográfico de la entidad, a pesar de haberse focalizado, es aún motivo de discusión, tal como se observa, al comparar los criterios diagnósticos actualmente esbozados. El criterio O.M.S. enfatiza los cambios fisiológicos y/o físico y, aunque no establece una etiología definitiva da importancia al trastorno endocrino (cualquiera que fuera) como agente causal. Este criterio se aproxima más al señalado inicialmente por Frank.

La A.P.A. por su lado subraya los cambios en la esfera mental o conductual.

En la experiencia clínica de los autores destacan como rasgos psicológicos más frecuentes de las pacientes vistas y afectadas por el Síndrome una relación materno-filial no resuelta y consecuentemente una gran dificultad para asumir el rol femenino e incluso su propia función materna.

HISTORIA

La evolución histórica del Síndrome de Tensión Premenstrual o Síndrome Pre-menstrual (S.P.M.) resulta bastante particular. Desde su primera descripción, rea-

lizada por Frank¹ se prestó atención predominante a los síntomas y signos "orgánicos"; así, este autor tras estudiar 15 casos señala como relevantes: asma bronquial, convulsiones, edema (denominado "edema cíclico") y hemorragias sub-cutáneas; todo ello ocurriendo de 7 a 10 días antes de la menstruación. Frank apuntaba también una sensación de tensión "difícil de describir". Resalta el hecho que desde su primera descripción se atribuye el fenómeno a "un exceso de hormona femenina circulante"; tal como proclaman numerosos autores modernos^{2,3,4,5} sin demostración absoluta hasta el momento.

Para 1968 la lista de síntomas atribuidos a esta entidad se elevaba a 150, abarcando prácticamente todas las especialidades médicas^{6,7,8,9}, los más citados aparecen resumidos en el apéndice I. Por ello no es de extrañar que la Novena Revisión de la Clasificación Internacional de enfermedades¹⁰ incluya la entidad en el capítulo dedicado a Enfermedades del Aparato Genitourinario bajo el rubro "Dolor y otros síntomas asociados con el aparato genital femenino", bajo el código 625.4, teniendo como sinonimia el término "jaqueca menstrual"; acompaña en esta serie a: 1º.— Dispaurenia (excluyendo la asociada con frigidez), 2º) vaginismo (excluyendo el psicógeno), 3º) dolor intermenstrual, 4º) dismenorrea (excluyendo la psicógena), 5º) Síndrome de congestión pelviana, 6º) incontinencia asociada con el esfuerzo en la mujer y los códigos supletorios: otros y sin especificación.

Recientemente el interés por el estudio de esta entidad ha pasado del análisis de casos, de los experimentales y de los factores etiológicos involucrados a el campo psiquiátrico. De hecho, se le ha incluido dentro de los desórdenes o trastornos específicos del área en las clasificaciones nosográficas más recientes en desarrollo: D.S.M. III-R¹¹, Draft ICD 10¹² (Apéndices II y III) y en los libros de texto^{13,14}. Por otra parte es una entidad reconocida por el INDEX MEDICUS.

* Médico Internista. Médico Psiquiatra.

** Médico Psiquiatra.

Aspectos psicodinámicos por el Dr. Fernando Rísquez. Jefe de la Cátedra de Psiquiatría del Hospital Universitario de Caracas. Escuela Luis Razetti. U.C.V.

DEFINICION

Ninguna clasificación, excepto las 2 recientemente citadas aportan criterios específicos del Síndrome. Se evidencian, sin embargo, al compararlas, claras diferencias en cuanto a posible etiología, sintomatología y diagnósticos diferenciales (Apéndices II y III).

DIAGNOSTICO

En 1968 Moos¹⁵ creó una escala retrospectiva que permitía medir la sintomatología; fue la única usada por más de 10 años. Sin embargo, se comprobó posteriormente¹⁶ que de la muestra original, la mitad tomaba pastillas anticonceptivas y 10% estaban embarazadas. Las mayores críticas a dicho estudio fueron: lo heterogéneo de los síntomas evaluados, lo heterogéneo de la población estudiada y, lo más importante de todo: que era retrospectiva. Hoy en día se realizan estudios de auto-evaluación prospectivos para disminuir la subjetividad de la paciente así como el posible efecto "normalizador" social o creencia popular de lo "normal" de dichos síntomas¹⁷.

Utilizando dichas escalas se han llegado a determinar¹⁸ 4 subgrupos: 1º) Los caracterizados por ansiedad e irritabilidad. 2º) Los caracterizados por retención hídrica. 3º) Pacientes con aumento predominante del apetito y deseo de comidas específicas, y 4º) Caracterizadas por depresión y trastornos cognitivos. Otras subdivisiones del síndrome han sido postuladas^{19,20}.

Por otro lado, se ha encontrado²¹ que las mujeres que consultaron por sintomatología atribuible al síndrome en una clínica creada para tal fin cumplieron los criterios diagnósticos del DSM III para los diagnósticos psiquiátricos de distimia, fobia, desorden obsesivo-compulsivo, desorden por somatización y abuso/dependencia alcohólica y/o drogas. Todo ello hace pensar que los síntomas en cuestión podrían derivarse de otras patologías.

Se ha reportado que el 62% de los pacientes con depresión mayor encajan en los criterios del síndrome²²; se ha indicado también una relación entre la depresión post-parto y el S.P.M.²³. Son frecuentes los estudios que señalan la sintomatología como pertenecientes a cuadros más amplios^{24,25} sobre todo en aquellos casos severos²⁶.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Timonen y Procopé²⁷ utilizando una muestra de 136 estudiantes universitarias y empleando un cuestionario menstrual retrospectivo encuentran que los síntomas más frecuentes son: 1º) Irritabilidad (70% de la muestra). 2º) Dolor en el bajo vientre. 3º) Nerviosismo (61%).

4º) Hinchazón en alguna parte del cuerpo (50%). 5º) Dolor de espalda (45%). 6º) Depresión (43%) y cefalea (20%). Moos⁷ en una muestra de 298 mujeres casadas y a través de un cuestionario retrospectivo describe la frecuencia sintomatológica de la siguiente forma: 1º) Irritabilidad (37%). 2º) Cambios en el humor (30%). 3º) "Tensión nerviosa". 4º) Depresión (25%). 5º) Aumento de peso (21%). 6º) Alteraciones en la piel (20% de la muestra).

Sutherland y Steward²⁸ en 150 mujeres, a través de cuestionarios retrospectivos indican: 1º) Irritabilidad o agresividad (89%). 2º) Depresión (63%). 3º) "Hinchazón" (63%). 4º) Alteraciones en la piel (35%). 5º) Dolor en el bajo vientre (47%). 6º) Cefalea (33%).

Kessel y Coppen²⁹ estudiando 500 mujeres entre 18 y 45 años por un cuestionario retrospectivo establecen: 1º) "Hinchazón" de alguna parte (80%). 2º) Cefalea (12%). 3º) Dolor en bajo vientre (11%). 4º) Irritabilidad (11%). 5º) Depresión. 6º) Tensión nerviosa (7%).

Como se ve, la mayoría de los estudios han tomado como muestras a jóvenes universitarias arrojando datos sumamente variables si bien siempre elevados. El DSM III R¹¹ no se pronuncia en cuanto a la frecuencia del síndrome, señalando que están llevando a cabo estudios prospectivos (como vimos, más válidos); aún faltan por realizar sondeos prospectivos concluyentes sobre la población general³⁰. Usando una escala prospectiva, la población inicialmente diagnosticada en un trabajo³¹ cayó de 50 a 12; en dicha investigación la probabilidad de padecer la enfermedad se relacionó positivamente con el trabajo fuera del hogar y negativamente con la edad.

S.P.M. y la LEY

Se han aducido casos de "responsabilidad limitada" por SPM^{13,31}. Tal es el caso en dos de los asesinatos más divulgados en Inglaterra (años 1980 y 82). Ambas indicadas tenían antecedentes psiquiátricos previos a la realización del crimen (asesinato). En el primero se aprobó incapacidad temporal por hipoglicemia consecuente a SPM; los peritos opinaron que dichos pacientes tienen una tolerancia glucosada elevada y que no pueden tolerar largos periodos sin alimentos. Al disminuir la glucosa en dichas condiciones, aumentaría la adrenalina circulante lo cual daría lugar a irritabilidad, violencia y conducta impulsiva. En este caso la defensa se basó en SPM en largo período comprobado de ayuno.

En el 2º caso la acusada sufría, en apariencia, un desorden intratable de la personalidad; aún así, los peritos mantuvieron la opinión de mantener tratamiento prolongado con progesterona. La paciente no mostró conducta violenta hasta que, posterior a disminución

abrupta de dosis, trató de suicidarse y agredió a un policia.

Aunque no se ha visto un gran aumento del recurso legal, muchos concedores se preguntan si estos casos no podrían ser un preámbulo a otorgar "escapatorias" a delinquentes por sufrir ciertos padecimientos como cefaleas o "dolor de muelas". En muchos Estados americanos se ha pasado de una línea liberal que permitía mayor participación de los peritos psiquiatras a otra más dura donde es frecuente el veredicto: "enfermo pero culpable".

ETIOLOGIA

En algunas ocasiones la formulación etiológica ha sido una consecuencia derivada de un tratamiento con éxito; siendo en este caso muchos los tratamientos intentados conviene realizar una división básica acerca de los principales aspectos que cubren las teorías propuestas las cuales se pueden clasificar en: 1º) Teorías basadas en factores psicológicos. 2º) Teorías basadas en factores fisiológicos y 3º) Teorías basadas en factores socio-biológicos.

1º) TEORIAS PSICOLOGICAS

A pesar de los numerosos estudios que han intentado correlacionar ciertos aspectos psicológicos con la etiología del síndrome, estos no han aportado datos fehacientemente concluyentes, ello no implica que dicha relación no permanezca en discusión^{8,16,33,34,35,36}.

En los últimos años se ha acentuado el probable rol etiológico de un desequilibrio endocrino no definido; pero incluso, según Rose y Abplanalp si pudiera identificarse dicho déficit endocrino simple, su papel para producir SPM no podría aislarse fácilmente de los demás factores involucrados: Psicológicos, sociales y culturales³⁷.

Discutiremos algo más sobre el tema en el aparato de "Teoría psicodinámica".

2º) TEORIAS FISIOLÓGICAS

Existen múltiples teorías, ninguna de ellas totalmente demostrada. En el presente trabajo solo pretendemos listar las líneas de investigación que podrían aclarar el oscuro panorama.

El modelo de cambio hormonal más consistente como causa de los síntomas premenstruales es aquel que postula un elevado o relativamente elevado nivel de estrógeno comparado con los niveles de progesterona³⁸; no se puede establecer, al momento, dicha hipótesis en forma absoluta³⁸⁻⁴⁶.

Recientemente⁴⁷ se ha sugerido un factor sistémico como agente causal; el mismo sería una consecuencia del cambio de la viscosidad en la sangre que ocurriría a la tercera semana de cualquier ciclo. Este cambio vendría dado, a su vez, por una reducción en la flexibilidad de los glóbulos rojos a consecuencia de un metabolismo alterado del ácido linoleico, por altos niveles de norenalina o por estados de hipotiroidismo o una combinación de estos factores.

Una caída de las endorfinas del plasma durante los días previos a la menstruación ha sido implicada^{48,49}. Es hipotético el rol de la prolactina ya que diversos estudios comparando bromocriptina con placebo han sido dudosos; tal vez la prolactina actúe sinérgicamente con la hormona antidiurética sobre el nefrón^{50,51,52}.

Debido a la fuerte conexión con depresión se ha postulado un déficit en la síntesis de serotonina; por ello la piridoxina, siendo una coenzima de dicha síntesis, podría ser beneficiosa^{53,54,55,56}.

Munday y col⁴ ponen énfasis sobre la acumulación de aldosterona durante la fase luteínica. No existiendo aún una demostración de "causa única" no nos debe sorprender una gran variedad de otras hipótesis que van desde toxinas del endometrio⁵⁷, deficiencias nutricionales⁵⁸, anormalidades en el metabolismo de la glucosa⁵⁹, a alteraciones en las prostaglandinas⁶⁰ y de la hormona estimulante de los melanocitos⁶¹.

3º) TEORIAS SOCIOBIOLÓGICAS

Se ha aducido que el SPM tendría su base en la selección natural y por ello en la sobrevivencia de la especie⁶²⁻⁶⁵. De esta forma se argumenta que el rechazo de los intentos sexuales del macho sobre las hembras de la colonia de primates, durante el período no fértil de éstas, podría incrementar el ardor sexual de los machos durante el siguiente período de fertilidad, incrementando así la posibilidad de fecundación^{64,65}. También podría enmarcarse la sintomatología en un encuadre reforzador social que permitiría una identidad grupal⁶⁶; o relacionarse con factores puramente biológicos como la hipoglicemia frecuente en ciertas culturas como los Qolla del Perú, caracterizados además por su agresividad^{67,68}.

4º) TEORIA PSICODINAMICA

Por último, hemos querido separar la Teoría Psicodinámica del resto de las teorías psicológicas puesto que pensamos amerita una atención especial.

Otto Fenichel, citando los trabajos publicados por Wulff en 1619, señala que en los trastornos menstruales y premenstruales de la mujer, siempre entra en juego

un factor somático: las alteraciones físicas en la fuente de las pulsaciones instintivas; por otro lado, el significado inconsciente de la idea de menstruación y la reacción psíquica a este significado podrían alterar también, el mecanismo hormonal. La sensación corporal premensual representaría tensión, retención (a veces embarazo), suciedad, pregenitalidad, odio; el flujo menstrual acarrearía relajamiento y sería sentido como evacuación (o nacimiento), limpieza, genitalidad, amor.

Para este autor el Síndrome representaría una verdadera psiconeurosis emparentada con la histeria, la ciclotomía y la adicción, en general, y a la de los alimentos en particular. Su fuente sería una lucha contra la propia sexualidad, la cual se ha convertido, por efecto de una represión previa, en ávida e insaciable. Esta sexualidad es de orientación pregenital y la satisfacción sexual es percibida como una "comida sucia". Así alterarían los períodos depresivos en los cuales los pacientes ingieren más comida sintiéndose "gordas", "hinchadas", "sucias", "desaliñadas" o "embarazadas", con los períodos de aparente normalidad. El flujo menstrual sería percibido como **gordura expulsada**. El contenido inconsciente del síndrome sería un conflicto preedípico con la madre. Las pacientes tendrían un intenso odio inconsciente contra la madre y la femineidad. El alimento representaría aportes o suministros narcisísticos de los que —o se sintió— privada la paciente en su primera relación significativa (con la madre), indicando la bulimia un carácter regresivo.

La necesidad o déficit narcisista tiene por su magnitud, un carácter tiránico; por aparecer tempranamente en la vida del niño es además, persistente. No sólo se trata que cualquier malestar físico viola la integridad de nuestra imagen corporal, sino que la integridad de contextura y funciones corporales constituye la fuente primaria de nuestra propia autoestima. Es de entenderse así que el niño se preocupa primero de su propio cuerpo y de sus operaciones antes que en los otros. Cuando este cuerpo es vulnerable (real o en forma fantaseada) en la adultez, el interés por los otros tiende a suspenderse, dando lugar a la hipocondría⁷⁰. El déficit narcisista previo (inseguridad) impone los síntomas hipocondríacos y el interés por otros, tiende a suspenderse.

Esta secuencia de eventos: Déficit narcisista, conflicto inconsciente materno-femenino, defensa a través del alimento y la hipocondría, relajación o "expulsión" temporaria de los objetivos ambivalentes (madre necesitada-odiada, alimento-suciedad) fuentes de conflictos, explicarían psicodinámicamente la etiología y evolución del síndrome.

COMENTARIOS SOBRE ASPECTOS PSICODINÁMICOS POR EL Dr. FERNANDO RISQUEZ

Yo me voy a referir precisamente a la tensión premenstrual y voy a reflexionar sobre lo que ha significado y lo que significa desde el punto de vista psicológico. A partir de 1865 como todos Uds. bien saben, un cartesiano, es decir un racionalista y un experimentalista llamado Claude Bernard, puso en función una nueva medicina que pretendía erradicar todas las especulaciones y dijo que la medicina debía ser experimental. El resultado de esto es un lenguaje, pero un lenguaje estadístico y de interpolación. Los resultados al interporarlos al hombre se encuentra con una abstracción que es la definición de enfermedad.

La palabra displasia, que una vez fue rectora, hoy en día hunde en la confusión al que la usa. Tenemos entonces dos lenguajes de una sola vez, el lenguaje esencialmente experimental en los hombres, pero como está prohibido hacer esto a los seres humanos, entonces los clínicos van sumando sus observaciones ex-postfacto en animales y van haciendo con eso estadísticas aplicadas al hombre.

Segundo, el lenguaje humano, o sea el lenguaje verbal, es éste que estoy usando más o menos bien en este momento en el cual pretendo a través de mis palabras difundir ciertas ideas. Pero resulta que existe otro lenguaje al cual alguno de nosotros, psicoanalistas y psicoterapeutas, nos hemos dedicado por muchos años y es el lenguaje del cuerpo. Para ser cartesiano, para seguir a Descartes que dividió al mundo en res cogitans (aquello que piensa) y res extensa (aquello que ocupa espacio). Y todos hablamos convencidos de "mi mente" y de "mi cuerpo" como si fuésemos dos cosas en una, cuando en realidad forman un todo conjugado, que la OMS llama pomposamente la unidad Biopsicosocial. El lenguaje del cuerpo existe. El cuerpo habla; habla con síntomas y signos y habla con símbolos. El lenguaje gestural ha sido estudiado desde 1943 en adelante, pero lo que yo llamo el lenguaje del cuerpo, que indica toda una apreciación de la simbología corporal, está todavía en pañales. Me refiero a la historia natural de la enfermedad. Voy a poner un ejemplo: Cuando tenemos catarro, se observa clínicamente que el paciente tiene los ojos aguados, la nariz roja, la nariz le gotea, tiene la boca seca y sobre todo, esa persona no está alegre. Si Ud. compara en los videos, no podrá diferenciar un catarro y un llanto. Por tanto si Ud. tiene catarro, Ud. está castigado o llorando por algo. Los aristotélicos sabemos que el catarro viene por un virus o por una infección, es decir, siempre de afuera pero nunca de adentro. Para los platónicos más de la mitad viene de adentro. De tal manera que catarro le da a las mujeres después que se divorcian. Y

¿de qué estoy hablando?. Estoy hablando de simbolismo del cuerpo. Ese simbolismo está metido en los primeros periodos de la medicina psicosomática; por ejemplo el Ulcus Gástrico, el Infarto del Miocardio, etc. Pero si uno analiza lo que está diciendo un infartado vemos que ha estado sufriendo primero una larga depresión desde el punto de vista mental y luego recibe el impacto de una corta pero tremenda ira. Por supuesto que también habrá obesidad, triglicéridos aumentados, luz arterial disminuida, etc; pero es imposible que a nadie le dé un infarto si no ha ocurrido lo otro porque simbólicamente es eso lo que significa.

Generalmente esa ira es un problema de dinero porque el oro se carga encima de las coronarias, pero las deudas también. Pero si hablamos con los ginecólogos y obstetras tenemos que decir que son los individuos más calmos, sensatos y objetivos de toda la medicina, hablemos del símbolo de la tensión premenstrual y de la simbología del cuerpo de la mujer en ese momento. Hay dos cosas clarísimas: Un aumento de la función estrogénica y una disminución de la progesterona.

La mujer con tensión premenstrual está sometida a tener cada ciclo lunar una ovulación. Si esa ovulación llega a su historia natural se suspenden los ciclos lunares por nueve meses. Si esa ovulación no llega a concluir su historia natural existe una menstruación, es decir, un flujo sanguinolento de lo que fue la ilusión de ese cuerpo.

En segundo lugar estoy hablando de una mujer y al decir eso, estoy hablando del ser más poderoso y del ser más complicado de la especie humana.

La especie humana se divide como Uds. saben en una entidad que se llama mujeres y una entidad que se llama hombres. Sin embargo hay mucha gente enferma que perteneciendo a un bando juegan al otro, pero de esto no se trata.

Los hombres somos unos animales torpes porque funcionamos con una hormona que cuando hay mucha, simboliza virilidad y cuando hay poca, significa cansancio. Ahora las mujeres son seres profundamente complicados, tanto que tienen una colección de hormonas que de un lado se llama estrogénico y del otro lado lo progesterónico. Lo cual significa que una mujer que tiene el contenido estrogénico alto es una mujer atlética, bien formada, dura en sus carnes y es deseable. El estrógeno en la mujer significa la búsqueda de la pareja.

Una mujer progesterónica es una mujer de grandes curvas o de pequeñas curvas pero siempre de curvas, es redonda, es flácida, inmóvil y segura como el óvulo. Además tenemos que las mujeres, en las cuatro fases de la luna, cambian tranquilamente de una incli-

nación estrogénica en la cual el cuerpo pide pareja (y una pareja única para ella y una vez en posesión de ella no la aflojan y eso se llama matrimonio), y luego viene su segundo ciclo progesterónico en el cual el cuerpo de la mujer habla siempre de maternidad.

Ser mujer es llegar a constituir un todo, un aparato formado y arreglado para la continuación de la especie. Pero ser mujer no es solamente ser especie, sino además la mujer tiene la virtud de querer ser individuo también, es decir, ser estrogénica. La atleta es puro estrógeno. La mamá italiana que da de comer a todos y disfruta con eso, es pura progesterona. Todas las mujeres se radican en uno de los extremos, pero lo que más le gusta a las mujeres es el bamboleo natural de que, algunas veces te tengo a ti para mí, y otras veces tengo a mis hijos para mí y eso se llama felicidad conyugal.

Esta complicada mujer al llegar a su menarquia, todas sus fantasías desde que nació hasta los 12 años, van a estar listas para su culminación.

Hay dos maneras de cazar en la naturaleza. Se caza como los varones, es decir, lanzándose sobre la presa o se caza como las mujeres, que es como cazan las arañas, la Diosa Aracnes, que lo que hace es poner una red elegantísima y espera quieta en el centro hasta que venga alguien y caiga. Simbólicamente el cuerpo de las mujeres está hecho para cazar como las arañas.

¿Cuál es el problema de la tensión premenstrual y qué es lo que hace que ocurra?. ¡Irritabilidad!. Se me está acabando el estrógeno y no tengo a ninguno que haya caído en la tela y eso lo significa cada vuelta de luna y dolor hipogástrico, significa que mi cuerpo es mi barriga y mi barriga es estómago y si no como, duele. Las mujeres tienen, cuerpo arriba, corazón, pulmones y estómago pero, cuerpo abajo, útero; y en el hipogastrio lo que duele es el útero que dice: "no me tocó esta vez, otra vez será". Nerviosismo del cazador a la espera.

El dolor en la espalda es también del útero porque está apoyado allí y manda aviso con ese dolor, que indica la misma frustración uterina. La frustración no es más que falta de presión.

Cefalea significa nudo de amor no resuelto porque cuando una mujer quiere disponer de un novio que no le gusta le da dolor de cabeza, y cuando a un hombre le dicen tres veces que tiene dolor de cabeza ya debe saber que tiene otro novio o que él no sirve.

El padre es el primer hombre que las mujeres cazan y por eso las mujeres se van a dividir en aquellas que cazarían al padre y en vista que no lo pueden tener porque la araña mayor se los prohíbe. ¡Con tu pa-

dre no!, ¡Tú padre tiene dueña!. Entonces salen por ahí a poner más telas para agarrar a alguien que se parezca a mi padre y esas mujeres se casan bien y con un individuo parecido al padre. Las mujeres que no han podido cazar al padre porque la madre se los ha impedido de mala manera o porque su padre no vale la pena, consiguen hombres distintos al padre y a algunas le va bien pero a otras les va mal.

La madre es seguridad, así como el óvulo es seguridad, conservación, vida, continuidad y especie. Primero es mamá y después todas las instituciones y todos los grupos. Todo lo que le da seguridad se llama mater, se llama mamá y la seguridad está conectada con la progesterona.

¿Qué es lo que se llama libertad?. La libertad es el padre.

¿Para qué sirve el padre? El padre sirve para seruchar el cordón umbilical y después separar al hijo de la madre, para formar individuos. El padre es la libertad, el movimiento, el riesgo, y todo lo que significa atrevimiento y desmesura. Eso es paternidad y pertenece al arquetipo pater que es estrogénico, la deportista, la cazadora, la secretaria y todas las mujeres que no tienen por qué tener hombres en sus actividades son estrogénicas. La matrona, la mujer casada, la madre, la directora del instituto, la cocinera, etc. son progesterónicas, porque producen seguridad.

Entonces el juego de la tensión premenstrual es un juego entre un riesgo calculado, que sigue la simbolización de Pater y que va a producir individualidad en la mujer y una seguridad también perdida para la especie en la progesteronización. En ese juego complicadísimo la mujer habita; es un juego lunar y la luna es Hécate y Hécate es la misma diosa que refleja la luz pero que domina sobre las sombras y es la misma diosa que arde por la maternidad y hacía que pensáramos en la Sayona. Esa es Hécate, la que roba los niños a las mujeres parturientas, pero también acompaña a la maternidad y se burla de la paternidad. En cada momento de cada menstruación las mujeres van a tener una tensión que las conduce a las puertas de su realización. ¿Qué es la realización para una mujer?. Es haber disfrutado de la caza en el estrógeno, haber disfrutado de la sexualidad en el estrógeno y disfrutar luego de su maternidad en la progesterona. El golpe, el cambio menstrual es ambivalente, le recuerda a la mujer inconscientemente que no tuvo éxito estrogénico, porque el éxito estrogénico es apropiación; una vez que la araña coje al abejorro se lo come. Por tanto, una mujer que encuentre un hombre y no se lo coma no es digna de ser mujer y a los hombres les encanta que las mujeres se los coman. Por eso va a existir siempre

la posibilidad de pareja. Pero para comerse a un hombre se necesita que el hombre esté apetitoso y para que el hombre esté apetitoso, el hombre tiene que tener tanta testosterona como la mujer estrógenos y eso es lo que conduce al orgasmo, es decir, al momento en que la mujer y el hombre se olvidan en el máximo de su individualidad, de sí mismo, y entran en un largo pertinente de sabiduría y dicen: "Yo no soy en este momento, pero que sabroso es no ser". La segunda etapa ocurre cuando la progesterona no encuentra su misión y su meta simbólica de verterse sobre el óvulo después de invitar a millones y millones de conquistas para recibir solo una, por una puertita y una vez que mete la cabeza se cierra otra vez. Eso es feminidad. Eso es poder. Por tanto, la tensión premenstrual no tiene nada que ver con la menarquia y el colmo de la matriarcalidad es el hombre pequeño y la mujer grande.

Ejemplo: "Este es mi marido, ven para que te conozcan. Lo pone donde ella quiere y cuando ella quiere. Eso se llama matrimonio perfecto. Por matriarcal".

El resto de los seres humanos tenemos que combatir entre tensiones premenstruales y éxitos gonadales. Tenemos que compartir entre fracasos progesterónicos y éxitos progesterónicos. Pero es que el éxito progesterónico representa para el hombre responsabilidad. Porque la maternidad en la mujer está puesta hormonalmente pero en el hombre no, y por eso ser madre es una gracia pero ser padre es un aprendizaje, como producto de sus actos. ¿Qué hay que hacer ante esto?.

Quererlo mucho. Y quien dice: Sí, yo no soy responsable, le ponen un anillo y eso se llama esposo. Es un éxito de la especie.

La tensión premenstrual tiene ver con el lenguaje de la mujer en el momento en que le ocurre. En una mujer joven tiene que haber más irritabilidad, menos depresión y más dolor de cabeza. Es una mujer que está despidiendo sus ciclos lunares y por eso hay más depresión.

La medicina por especialidades está agonizando, por lo tanto tenemos que hacer equipos médicos donde alguien hable el lenguaje de la tecnología y alguien hable el lenguaje de la farmacología y alguien hable el lenguaje de la sintomatología y alguien hable el lenguaje del cuerpo. Y solamente así podremos nosotros ayudar a las mujeres para que, cuando alguna vez el Dios del Universo les pregunte acerca de los Denarios de buen valor de la luna. ¿Dime hija, y que hiciste con los Denarios que te regalé?. Pueda contestar con alegría: "Los disfrute personalmente y los multipliqué en mi especie".

TRATAMIENTO

Es este el aspecto que más atención ha recibido por la gran cantidad de mujeres que sufren el STPM y necesitan aliviar sus síntomas.

En la actualidad no existe ningún tratamiento específico que alivie la sintomatología asociada al Síndrome; sin embargo existe una diversidad de medidas que han probado ser útiles en algunos casos; así, la patología asociada a retención hídrica puede ser tratada con diuréticos⁷¹; la mastodinia se alivia con el uso de bromocriptina⁷², por citar solo dos de estos casos.

Lo más importante es considerar los síntomas particulares del paciente para hacer una mejor selección del fármaco apropiado para un tratamiento sintomático. A continuación se enumeran los tratamientos vigentes actualmente y que deberán ser seleccionados de acuerdo a características particulares y personales del ciclo menstrual de cada una de las pacientes examinadas.

A) TRATAMIENTO CON PROGESTERONA

A pesar de los estudios de Dalton en 1984⁷³ y los previos de Rees en 1953⁷⁴, muchos autores discuten la indicación de Progesterona aduciendo que la misma no es superior al placebo⁷⁵⁻⁷⁷.

Las vías utilizadas son múltiples: IM, supositorios rectales, implantes subcutáneos, tabletas orales y óvulos vaginales. La elección solo depende de la familiarización del médico con el método.

B) TRATAMIENTO CON ANTICONCEPTIVOS

Se basan en mantener niveles de estrógenos continuamente elevados para que no se produzca la elevación de dicha hormona en forma de pico, impidiendo así el estímulo desencadenante para la liberación del factor estimulante gonadal interrumpiéndose el proceso de ovulación y de elevación súbita de niveles de estrógenos. Sin embargo, el uso de anticonceptivos puede no producir efectos sostenidos durante la fase premensual y acarrear frecuentemente efectos secundarios adversos⁷⁸⁻⁸⁰.

C) TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA

Este medicamento actúa como agonista de los receptores de dopamina que ejerce un papel inhibitorio de la síntesis de Prolactina; los resultados con esta sustancia han resultado muy dispares^{46,81,82}

D) TRATAMIENTO CON PIRIDOXINA

Ha resultado ser efectivo, en algunos reportes, hasta en el 50% de los casos y es particularmente eficaz contra la cefalea, depresión, edema, irritabilidad y agresividad^{83,84}.

E) TRATAMIENTO CON LITIO Y DIURETICOS

Varios estudios controlados de Singer y colaboradores⁸⁵ en 1974 y de Fries⁸⁶ ponen de relieve que el Litio no es superior al Placebo. Schoultz y Col⁸⁷ compararon Litio, diuréticos y placebo; resultando más efectivo el placebo seguido del diurético y en último término el Litio.

F) CLONIDINA

En 1988 Giannini y Sullivan⁸⁸ con una muestra de 24 mujeres entre 19 y 41 años con moderada a severa elevación de los niveles de Beta-endorfina, demostraron que la Clonidina fue significativamente más efectiva que el placebo en la reducción de la sintomatología asociada al STPM.

G) DANAZOL

Sarno, Miller y Col⁸⁹ propugnan desde 1987 que el Danazol dado periódicamente en una dosis de 200 mgrs. al día es beneficioso en el tratamiento del STPM; ello fue demostrado en estudio doble ciego cruzado por los autores, usando la droga al inicio de los síntomas y hasta el inicio del flujo menstrual; al menos 11 de 14 pacientes se beneficiaron del tratamiento.

H) OTROS TRATAMIENTOS

Se han usado con cierto beneficio, según los autores: antidepresivos¹³ y el Alprazolam⁹⁰, así como terapias de privación de sueño⁹¹ y combinadas⁹².

APENDICE I

SINTOMAS COMUNES DEL SINDROME PRE-MENSTRUAL

AFECTIVOS:

Tristeza, ansiedad, rabia, irritabilidad, labilidad afectiva.

COGNITIVOS:

Concentración disminuida, indecisión, paranoia, sensación de ser rechazado, ideación suicida.

DOLOR

Cefalea, tensión en los senos, dolor muscular y articular (mialgias y artralgias).

MICROVEGETATIVOS:

Insomnio, hipersomnio, anorexia, apetito hacia ciertos alimentos (azúcares), fatiga, letargo, agitación, cambios en la libido.

AUTONOMICOS:

Náusea, diarrea, palpitación, sudor.

S.R.C.

Convulsiones, torpeza, obnubilación, vértigo, parestesias, temblores.

LIQUIDOS-ELECTROLITOS:

Edema, oliguria, aumento de peso.

DERMATOLOGICOS:

Acné, cabello seco o grasiento.

CONDUCTUALES:

Disminución de la motivación, pobre control de impulsos, eficiencia disminuida, aislamiento social.

(FUENTE 9)

APENDICE II

625.40: DESORDEN DISFORICO PREMENSTRUAL. (BAJO CONSIDERACION).

NOTA: Esta categoría se propone para su inclusión en D.S.M.-III-R porque 1º) los síntomas principales del desorden son psicológicos y conductuales más que físicos y 2º) el diagnóstico diferencial se hace solamente con otros desórdenes mentales y no con otros desórdenes físicos. La etiología es desconocida.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS:

A: Para la mayoría de los ciclos menstruales durante el pasado año, los síntomas enumerados en "B" ocurrieron durante la semana previa de menstruación y desaparecieron pocos días después de ésta.

B: Al menos cuatro de los síntomas siguientes estuvieron presentes durante la mayor parte de cada fase premenstrual sintomática. Al menos 1 de ellos era: 1, 2, 3, ó 4.

- 1) Marcada labilidad afectiva como tristeza súbita, llanto, irritabilidad o rabia.
- 2) Rabia o irritabilidad persistente.
- 3) Sensación de tensión extrema, sentimiento de "estar al borde, al límite".
- 4) Afecto depresivo, pesimismo marcado o pensamientos de auto-desprecio.
- 5) Cansancio fácil o falta de energía.
- 6) Marcados cambios de apetito, glotonería o deseo por alimentos específicos.
- 7) Sensación subjetiva de dificultad en la concentración.
- 8) Pérdida de interés en actividades usuales como trabajo, amistades o pasatiempos.
- 9) Insomnio o hipersomnio.

C: Los síntomas causan importantes molestias o incapacidad en el funcionamiento social y ocupacional.

D: Los síntomas no son producto de una mera exacerbación de otras entidades nosográficas como depresión mayor, desorden de pánico, distimia o trastorno de personalidad (aunque cualquiera de ellos podría estar combinado al síndrome).

E: Los criterios A, B, C y D deben ser confirmados por auto-evaluaciones prospectivas diarias por, al menos, dos ciclos sintomáticos. (El diagnóstico debe hacerse solo provisionalmente antes de ello).

SINTOMATOLOGIA ASOCIADA:

Se ha sugerido una mayor prevalencia de desórdenes depresivos. Síntomas psicóticos con ocurrencia exclusiva durante el período premenstrual han sido descritos en casos infrecuentes.

EDAD DE INICIO:

Puede ser en cualquier momento después de la menarquia. La población que busca ayuda generalmente está sobre los 30 años.

EVOLUCION NATURAL:

Desconocida. Las mujeres que han buscado tratamiento generalmente reportan que los síntomas empeoran con la edad.

INCAPACIDAD:

Generalmente no hay incapacidad social u ocupacional. En caso de que ocurra no es severa.

COMPLICACIONES:

La conducta suicida podría ser una complicación del desorden.

FACTORES PREDISPONENTES:

Se carece de información.

PREVALENCIA:

Aparentemente frecuente en forma moderada.

PATRON FAMILIAR:

Se carece de información.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Desorden depresivo, desorden por pánico (no se alivian con la aparición de la regla).

El síndrome debe distinguirse de dismenorrea y otras condiciones meramente físicas como tensión en los senos, edema, sensación de hinchazón abdominal, cefaleas o mialgias durante el paramenstruo.

(FUENTE 11).

APENDICE III

F. 53 ANSIEDAD RELACIONADA CON EL CICLO MENSTRUAL (INCLUYENDO EL SINDROME DE TEN-

SION PREMENSTRUAL):

Desorden cíclico con síntomas de suficiente intensidad como para interferir con la vida habitual del paciente y que ocurre con una relación resistente y predecible cercano a las menstruaciones. La condición puede iniciarse en la pubertad o en el inicio de la adultez pero comienza, con más frecuencia, después de los 30 ó 40 años, posterior a un parto u otro cambio endocrino.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS: uno o más de los siguientes:

1º) Irritabilidad, no usualmente acompañada de conducta agresiva o violenta. 2º) afecto deprimido comúnmente alternando con eutimia o períodos de euforia moderada. 3º) Sensación subjetiva de hinchazón o aumento de peso, ocasionalmente acompañados por síntomas físicos como sudor de manos y/o pies, distensión abdominal y/o aumento de peso. 4º) Aumento y/o dolor de senos. 5º) Marcada tensión y/o ansiedad, 6º) Cefaleas, dolores de espalda y/o múltiples quejas somáticas. 7º) Dificultad para la concentración. 8º) Cambios fisiológicos incluyendo trastornos del sueño, pérdida o aumento de apetito y deseo por comidas específicas.

Una gran variedad de síntomas y conductas ocurren o se exacerban durante la fase premenstrual, incluyendo asma, acné, epilepsia y abuso de alcohol, pero su estatus preciso en cuanto a la definición del Síndrome es discutido.

El síntoma o los síntomas aparecen durante la fase luteal, aumentan su severidad hasta 2-3 días antes de la menstruación y mejoran al llegar el período o poco tiempo después.

Diagnóstico diferencial: depresión del desorden bipolar, desorden depresivo; reacción antes stress, particularmente de carácter conyugal, reacción de ajuste y otros desórdenes ginecológicos incluyendo endometriosis y dismenorrea.

(FUENTE: 12)

INCIDENCIAS DE LOS SINTOMAS (TIMONON Y PROCUPE (1971) 136 ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

| | |
|-------------------|-----|
| IRRITABILIDAD | 70% |
| DOLOR HIPOGASTRIO | 66% |
| NERVIOSISMO | 61% |
| EDEMA | 50% |
| DOLOR DE ESPALDA | 45% |
| DEPRESION | 43% |
| CEFALEA | 30 |

SINTOMAS DEFINITORIOS

(DALTON 1984) (REID 1981) (AUBUCHON 1985)

FISIOLOGICOS

INFLAMACION Y DOLOR DE PECHO
EDEMA EN LAS EXTREMIDADES
DOLOR DE CABEZA
ESTREÑIMIENTO
HINCHAZON DEL ABDOMEN
ERUPCIONES DE PIEL

SINTOMAS DEFINITORIOS

(DALTON 1984) (REID 1981) (AUBUCHON 1985)

FISIOLOGICOS

TENSION
DEPRESION
IRRITABILIDAD
LETARGIA
FATIGA
ANSIEDAD
APREHENSION

SINTOMAS DEFINITORIOS

(REID 1981) (DALTON 1984) (AUBUCHON 1985)

CONDUCTUALES

- INCREMENTO DE DISCUSIONES CON OTROS.
- MAYOR PROPENSION A ACCIDENTES
- DISMINUCION EN EL RENDIMIENTO LABORAL
- INCAPACIDAD PARA REALIZAR TAREAS DIARIAS

DIAGNOSTICO CLINICO

(HALBREICH 1976, DALTON 1984)

- RECURRENCIA CLINICA DE SINTOMAS SOLAMENTE DURANTE EL PERIODO MENSTRUAL (7-10 DIAS ANTES) (4-14 DIAS ANTES).
- ELIMINACION COMPLETA DE SINTOMAS EN EL MOMENTO EN QUE SE INICIA FLUJO MENSTRUAL.
- AUSENCIA DE SINTOMAS SIMILARES O DIFERENTES A LOS DEL SINDROME DURANTE OTROS PERIODOS DEL CICLO MENSTRUAL.
- LOS SINTOMAS DEBEN ESTAR PRESENTES DURANTE LAS FASES PREMENSTRUALES DE AL MENOS TRES O CUATRO CICLOS MENSTRUALES CONSECUTIVOS.

ETIOLOGIA

- TEORIAS BASADAS EN FACTORES PSICOLOGICOS
- TEORIAS BASADAS EN FACTORES FISIOLOGICOS
- TEORIAS BASADAS EN FACTORES SOCIO BIOLÓGICOS

"EL MODELO DE CAMBIO HORMONAL MAS CONSISTENTE COMO CAUSAS DE SINTOMAS PREMENSTRUALES ES AQUEL EN EL CUAL LOS NIVELES DE ESTROGENOS SON ALTOS O RELATIVAMENTE ALTOS, LOS NIVELES DE PROGESTERONA SON BAJOS O RELATIVAMENTE BAJOS Y EN CONSECUENCIA EXISTE UNA INCREMENTADA RAZON DE LOS ESTROGENOS CON LA PROGESTERONA EN LAS MUJERES AFECTADAS".

(TAYLOR 1979)

TRATAMIENTO

CONCLUSION

"NO EXISTE NINGUN FARMACO ESPECIFICO Y CONCRETO QUE ALIVIE EL SINDROME".

"LOS PROCEDIMIENTOS SINTOMATICOS SON LOS QUE ACTUALMENTE OFRECEN UNA GARANTIA RELATIVAMENTE BUENA PARA ELIMINAR LOS TRASTORNOS QUE RODEAN EL SINDROME PREMENSTRUAL".

ETIOLOGIA PROPUESTA

NEUROTRANSMISORES

5 HT, NE, DOPAMINA

ACETILCOLINA

OTROS

VITAMINA B6 Y MAGNESIO

PROSTAGLANDINAS

BASES PSICOLOGICAS

ETIOLOGIA PROPUESTA

HORMONAS OVARICAS

ESTROGENOS

PROGESTERONA

HORMONAS DE LIQUIDOS Y ELECTROLITOS

PROLACTINA

ALDOSTERONA

RENINA ANGIOTENSIVA

VASOPRESINA

OTRAS HORMONAS

ENDORFINAS Y ENCEFALINAS

HORMONAS ESTIMULANTES DE LOS MELANOCITOS

GLUCOCORTICOIDES

ANDROGENOS

INSULINA

MSH

BIBLIOGRAFIA CITADA

1. Frank: "The hormonal causes of premenstrual tension". Arch. Neurol Psychiatry 26: 1053-1057, 1931.
2. Robinson, K., Huntington K.; Wallace, M: Treatment of the premenstrual syndrome. Br. J. Obstet. Gynaecol. 84: 784-788, 1977.
3. Bakstrom, T.; Wide, I.; Sodergera, R.; et al: FSH.LH. TeBg- capacity estrogen and progesterone in woman with premenstrual tension during the luteal phase. J. Steroid Biochem. 7: 473-476, 1976.
4. Munday, M.; Brush, M.; Taylor, R.: Correlations between progesterone, estradiol and aldosterone levels in the premenstrual syndrome. Clin. Endocrinol. 14: 1-9. 1981.
5. Greenbal, R.; Teran, A.; Barfield, W.: Premenstrual syndrome: What is an What is not. Stress Med. 3: 193-198, 1987.
6. Green, R.; Dalton, K: The premenstrual syndrome. Br. Med. J. 1: 1007-1014, 1953.
7. Moos, R.; Typology of premenstrual cycle symptoms. Gynecology. 103: 390-402, 1968.
8. Dalton, K.: The premenstrual syndrome. Charles C. Thomas ed. 1964.
9. Rubinow, D.; RoyByrne, P.: Premenstrual syndromes: Overview from a methodologic perspective. Am J. Psychiatry 141: 2, 163-172. 1984.
10. O.M.S.: Clasificación Internacional de Enfermedades. Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismo y causas de defunción. Novena Revisión. 1975.
11. American Psychiatric Association (APA): Draft DSM-II-R in development, 1985.
12. O.M.S.: Tenth Revisor of the International Classification of Disease. Chapter V (F): Mental, Behavioural and Developmental Diseases. Draft for field trials, 1986.
13. Kaplan, H.; Sadock, B.: Comprehensive Textbook of Psychiatry. Williams and Wilkins, 1983.
14. Kolb, L.: Psiquiatría Clínica Moderna. La Prensa Médica Mexicana, 1977.
15. Moos, R.: The development of a menstrual distress questionnaire. Psychosom. Med. 30: 853-867, 1968.
16. Parlee, B.: Stereotypic beliefs about menstruation: a methodological note on the Moos menstrual distress questionnaire. Psychosom. Med. 36: 229-240, 1974.
17. Steiner, M.; Haskett, R.; Carroll, B.; Premenstrual tension syndrome: development of research diagnostic criteria and new rating scale. Acta Psychiatr. Scand. 62: 229-240, 1980.
18. Abraham, G.: The premenstrual tension syndromes in contemporary Obstetric and Gynecologic nursing. Vol 3. Mosby Co. 1980.
19. Keye, W.: General evaluation of premenstrual symptoms. Clin obstet. Gynecol. 30: 396-405, 1987.
20. Halbreich, V.; Endicott, J.; Nee, J.: Premenstrual depressive changes. Arch. Gen. Psychiatry, 40: 535-542, 1983.
21. Stout, A.; Steele, J.; Blazer, D.: Comparison of lifetime psychia-

- tric diagnosis in premenstrual syndrome clinic and community samples. *J. of Nerv. and Mental Dis.* 174, 9: 517-521, 1983.
22. Endicott, J.; Halbreich, V.; Schachts, S.; et al: Premenstrual Changes and affective disorders. *Psychosom. Med.* 43: 519-529, 1981.
 23. Dennerstein, L.; Morse, C.; Varnavides, K.: Premenstrual tension and depression- is there a relationship? *J. Psych. Obst. Gynecol.* 8/1: 45-52, 1988.
 24. Hart, W.; Coleman, G.; Russel, J.: Psychiatric screening in the premenstrual syndrome. *Med.J. Aust.* 10: 518-522, 1987.
 25. Kathol, R.; Evaluation of psychiatric symptoms in patients presenting with premenstrual tension syndrome. *clin. Obstet. Gynecol.* 2: 408-416, 1987.
 26. Hallman, J.; Georgiev, N.: The premenstrual syndrome and absence from work due to illness. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 2: 111-119, 1987.
 27. Timonen, S.; Procope, B.: Premenstrual syndrome and physical exercise. *Acta Obstet. Gynecol. Scandinava.* 50: 331-337, 1971.
 28. Sutherland, H.; Steward, I.: A critical analysis of the premenstrual syndrome. *Lancet*, 5: 1180-1183, 1965.
 29. Kessel, N.; Coppen, A.: The prevalence of common menstrual symptoms. *Lancet*, 13: 61-64, 1983.
 30. Shnurr, P.: Some correlates of prospectively defined premenstrual syndrome. *Am. J. Psychiatry.* 145/4: 491-494, 1988.
 31. Palmero, F: El Síndrome Premenstrual: Enfoque psicofisiológico. Promolibro, 1987.
 32. Braham, D.: Premenstrual tension and criminal responsibility. *Practitioner.* 227: 807-813, 1983.
 33. Benedek, T: Studies in Psychosomatic medicine: Psychosexual functions in women. Rolan Press. New York, 1953.
 34. Ruble, D.: Premenstrual symptoms: A reinterpretation. *Science.* 197: 291-292, 1977.
 35. Sommer, B.: Stress and mental distress. *J. of Human Stress.* 5/46. 1978.
 36. Aubuchon, P.; Calhoun, K.: Menstrual cycle symptomatology: The role of Social expectancy and experimental demand characteristics. *Psychosomatic Medicine* 47: 35-45, 1985.
 37. Rose, R.; Abplanalp, J.: The premenstrual syndrome. *Hospital Practice*, June 129-141, 1983.
 38. Taylor, J.: Plasma progesterone, oestradiol 17B and premenstrual symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinava.* 60: 76-86, 1979.
 39. Backstrom, T.; Canstensen, H.: Estrogen and progesterone in plasma in relation to premenstrual tension. *J. Of Steroid Biochemistry.* 5: 257-260, 1974.
 40. Backstrom, T.; Baird, D.; Bancroft, J.; et al: Endocrinological aspects of cyclical mood changes during the menstrual cycle of the premenstrual syndrome. *J. of Psych. Obstet. and Gynecol.* 1: 8-20, 1983.
 41. O'Brien, P.; Selby, L.; Simmonds, E.: Progesterone, fluid and electrolytes in premenstrual syndrome. *Brit. Med. J.* 1: 1161. 1980.
 42. Gilman, J.: The nature of subjective reactions evoked in women by progesterone with special reference to the problem of premenstrual tension. *J. Clin. Endocrin.* 2: 157, 1942.
 43. Dalton, K.: The premenstrual tension syndrome. Heineman. London, 1964.
 44. Sampson, G.: Premenstrual syndrome: A double-blind controlled trial of progesterone and placebo. *Brit. J. Psychiatry*, 135: 209-215. 1979.
 45. Stricker, R.: Endocrine hypothesis for the etiology of premenstrual syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2: 377-385, 1987.
 46. Buvat, J.: Le syndrome premenstrual est-il du a une anomalie des hormones gonadiques? *Contracept. Fertil. Sex.* 12: 1123-1131. 1986.
 47. Impson, L.: The etiopathogenesis of premenstrual syndrome as a consequence of altered blood rheology: A new hypothesis. *Med. Hypoteses*, 4: 189-195, 1988.
 48. Fachinetti, F.; Martignoni, E.; Petraglia, F.; et al: Premenstrual fall of plasma beta-endorphin in patients with premenstrual syndrome. *Fertil. Steril.* 4: 570-573, 1987.
 49. Fachinetti, F.; Martignoni, E.; Monaco, M.; et al: Cyclic reduction of plasma B-endorphin in premenstrual syndrome: *Ann. Rev. Chronopharmacology*, 3: 453-454, 1986.
 50. Roy-Byrne, P.; Rubinow, D.; Hoban, M.; et al: TSH and prolactin response to TRH in patients with premenstrual syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 4: 480-484, 1987.
 51. Paquay, R.; L'Hermitte, M.: Prolactine et syndrome premenstrual. *Contracept. Fertil. Sex.* 12: 1119-1121, 1986.
 52. Legros, J.: Les hormones du metabolisme hydro-ionique dans le Syndrome de tension premenstruelle. *Contracept. Fertil. Sex.* 12: 1113-1117, 1986.
 53. Siegel, J.; Meyers, B.; Dineen, M.: Comparison of depressed and non depressed women with severe premenstrual tension syndrome. *Psychoter. Psychosom.* 3: 113-117, 1986.
 54. Malmgren, R.; Collins, A.; Nilsson, L.: Platelet serotonin up-take and effects of vitamin B-6 Treatment in premenstrual syndrome. *Neuropsychobiology*, 2: 83-88, 1987.
 55. Rapkin, A.; Edelmuth, E.; Chang, L.; et al: Whole blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 4: 533-537, 1987.
 56. Gallant, M.; Bowering, J.; Short, S.; et al: Pyridoxine and magnesium status of women with premenstrual tension syndrome. *Nut. Res.* 3: 243-252, 1987.
 57. Stieglitz, E.; Kimble, S.: Premenstrual intoxication. *Am. J. Med.* 218: 616-623, 1949.
 58. Abraham, G.: Premenstrual tension. *Current Problems. Obstetrics and Gynecology.* 3: 1-39, 1981.
 59. Morton, J.: Premenstrual Tension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 60: 343-352, 1950.
 60. Wood, C.; Jakubowicz, D.: The treatment of premenstrual syndrome with mefenamic acid. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 87: 627-630, 1980.
 61. Reid, R.; Yen, S.: Premenstrual Syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 139: 85-104, 1981.
 62. Wilson, E.: *Sociobiology: The new synthesis.* Belknap Press, Harvard University, Cambridge, 1975.
 63. Rosseinsky, d.; Hall, P.: An evolutionary theory of premenstrual tension. *Lancet*, 2: 1024, 1974.
 64. Rausch, J.; Janowsky, D.: Premenstrual tension: etiology. En *Behavior and the premenstrual cycle.* Marcel Dekker Inc. New York and Basel. 397-427, 1982.
 65. Morris, G.; Keverne, E.: Premenstrual tension. *Lancet*, 2: 1317-1318, 1974.
 66. Deveroux, G: *Ensayos de Etnopsiquiatria General.* Barral Edito-

- res. Barcelona, 1971.
67. Pelto, P.: Psychological Anthropology, en: Biennial Review of Anthropology. Edt. Beals and Siegel. Stanford, 1967.
 68. Bolton, R.: Agresion and hipoglycemia among the Qolla: a study in Psychobiological Anthropology. *Etnology*, 12: 227-257, 1973.
 69. Fenichel, O: Teoría Psicoanalítica de las Neurosis. Paidós. Buenos Aires. p. 277 y sig. 1966.
 70. Rochlin, G.: Man's Aggression. Constable and Company. LTD., Londres, 1973.
 71. Werch, A.; Kane, R.: Treatment of Premenstrual tension with metolazone. A doubleblind evaluation of a new diuretic. *Current Therapeutic Research*, 6: 565-572, 1976.
 72. Benedek-Jaszmann, L.; Heam-Sturtevant, M.: Premenstrual tension and functional infertility. *Lancet*, 22: 1095-1098, 1976.
 73. Dalton, K.: The Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy. William Heineman Medical Book LTD., London, 1984.
 74. Rees, L.: The premenstrual tension syndrome and its treatment. *Brit. Med. J.* 1: 1014-1016, 1953.
 75. Smith, S.: Mood and the menstrual cycle. *Topics in Psychoendocrinology*. Grune and Tratten, 1976.
 76. Dennerstein, L.; Morse, C.; Gotts, G.; et al.: Treatment of Premenstrual Syndrome. A double-blind trial of progesterone. *J. Affect. Disord.* 3: 196-205, 1986.
 77. Rapkin, A.; Chang, I.; Reading, A.: Premenstrual Syndrome: A doubleblind placebo controlled study of treatment with progesterone vaginal suppositories. *J. Obstet. Gynecol.*, 3: 217-220, 1987.
 78. Paige, K.: Effects of oral contraceptives on affective fluctuations associated with the menstrual cycle. *Psychosomatic Medicine*, 6: 513-536, 1971.
 79. Felthous, A.; Robinson, D.; Conroy, R.: Prevention of Recurrent Menstrual Psychosis by an oral contraceptive. *Am. J. Psychiat.* 137: 245-246, 1980.
 80. Simpson, G.; Radinger, N.; Rochlin, D.: Enovid in the treatment of Psychic disturbances associated with menstruation. *Dis. Nerv. Syst.*, 23: 589-590, 1962.
 81. Benedek-Jaszmann, L.; Lequin, R.; Sternthal, v.: Treatment of the premenstrual syndrome with bromocriptine. *Acta Endocrin. (Suppl. 193)*, 29, 1975.
 82. Steiner, M.; Haskett, R.; Osmuns, J.; et al.: The treatment of Severe premenstrual dysphoria with bromocriptine. *Jour. of Psychosomatics Obstetrics and Gynaecology*. 4: 223-227, 1983.
 83. Kerr, G.: The management of the premenstrual syndrome. *Current Medical Research and Opinion*, 4 (Suppl.): 29-34, 1977.
 84. Abraham, G.; Hargrove, J.: Effect of Vitamin B-6 on premenstrual symptomatology in women with premenstrual tension syndrome: a doubleblind crossover study. *Infertility*, 3: 155-165, 1980.
 85. Singer, K.; Cheng, R.; Shou, M.: A controlled evaluation of Lithium in the premenstrual tension syndrome. *Brit. J. Psychiatry*, 124: 50-51, 1974.
 86. Fries, H.: Experience with lithium carbonate treatment at a Psychiatric department in the period of 1964-1967. *Acta Psychiatr. Scand. (Suppl.)* 207: 41-43, 1969.
 87. Mattson, B.; Shultz, B.: A comparison between lithium, placebo and a diuretic in premenstrual tension. *Acta Psychiatr. Scand. (Suppl.)* 255: 75-84, 1984.
 88. Giannini, A.; Sullivan, B.; Sarachene, J.: Clonidine in the treatment of premenstrual syndrome. *J. Clin. Psychiatry*, 2: 62-63, 1988.
 89. Sarno, A.; Miller, E.; Lundbland, E.: Premenstrual syndrome: beneficial effects of periodic, low-dose danazol. *Ostetec. Gynecol.*, 1: 33-36, 1987.
 90. Smith, S.; Rinehart, J.; Rudock, V.; et al.: Treatment of premenstrual syndrome with alprazolam: results of a doubleblind, placebo controlled, randomized crossover clinical trial. *Obstet. Gynecol.*, 1: 37-43, 1987.
 91. Parry, B.; Whert, T.: Therapeutic effect of sleep deprivation in patients with premenstrual syndrome. *Am. J. Psychiat.*, 6: 808-810, 1987.
 92. Parry, B.; Rosenthal, N.; Tamarkin, L.: Treatment of a patient with seasonal premenstrual syndrome. *Am. J. Psychiat.*, 6: 762-766, 1987.

**LA MEDICINA INTERNA.
UNA ESPECIALIDAD IMPRESCINDIBLE EN LOS DIFERENTES
CUIDADOS MEDICOS EN SALUD PUBLICA**

Dr. Israel Montes de Oca

INTRODUCCION

La Medicina Interna es una especialidad de servicio, quiere decir ello, que aporta inmensos beneficios cuando es incorporada a cualquier sistema de atención médica. Las diversas características de la especialidad, hacen de ella un recurso académico e institucional insustituible para lograr metas en la asistencia médica de la comunidad. La Medicina Interna a través de su ejecutor, el médico internista, cumple con los preceptos que ya han sido establecidos por distintas opiniones y que constituyen su esencia.

La Medicina Interna tiene como objetivo el mantenimiento y promoción de la salud, mejorándola; previniendo, curando o aliviándole de las enfermedades que la interfieren y rehabilitándola de las secuelas de estas y constituye junto con el resto de las especialidades, el espectro de lucha para lograr restituirla en forma integral; por dicha razón se constituye en un núcleo de acción importante en proyección y función de los cuidados médicos de la comunidad.

Diversos factores hacen que la atención médica en Venezuela, se encuentre en crisis en el momento actual, uno de los más importantes, es que los objetivos de la salud pública nacional, estuvo orientada fundamentalmente al desarrollo de la Medicina hospitalaria, con carácter intra mural, descuidándose el aspecto de la medicina ambulatoria, hecho éste que desvirtuaba una de las metas principales de la Medicina, como es, que ella debe ofrecer beneficio al mayor número de personas de la población general y los esfuerzos tanto administrativos como de infraestructura y de recursos humanos han sido dirigidos al desarrollo de los hospitales, así como de las superespecialidades con su tecnología; lo que ha representado como consecuencia un incremento en el costo de la atención médica, para una menor población, aunque sea ella de una más alta calidad pero en deterioro de la cobertura total, como debe ser otra de las metas de la medicina actual.

Consciente de este hecho, ha sido necesaria una

revisión del esquema tradicional y se ha traducido en el hecho de orientar en forma distinta la atención médica en el futuro inmediato, tanto en su carácter académico como en el Institucional, teniendo ambas una meta común como es el incremento de la atención en cuidados primarios, concebida hacia la solución de los problemas de salud más comunes de la comunidad, que por lo demás son los más frecuentes; en otras palabras se hace urgente cambiar la excepción por lo común y no a la inversa como se venía actuando hasta el momento.

Otro de los factores de crisis es que las Instituciones prestadoras de servicios médicos, al darse cuenta, de la situación anterior, no están preparadas desde el punto de vista de recursos humanos, para asumir tal objetivo y se ha recurrido casi en forma de emergencia a la preparación del personal médico, capaz de asumir la nueva responsabilidad recomendada. Universidad y las Instituciones prestadoras de servicio en salud, tienen en su orientación actual, que cambiar los esquemas de formación y de actuación de los médicos. Por una parte la Universidad debe formar el médico que el país requiere como cumplimiento del objetivo de prestaciones de servicio establecido por las otras instituciones.

En relación a la Medicina Interna, esta puede contribuir en forma amplia al desarrollo de los diferentes programas y ayudar a la solución de la crisis y con los mecanismos organizativos puestos en marcha, poner a disposición de la población el mayor número posible de internistas, que en conjunto con los otros integrantes del equipo de salud puedan responder a su nueva función¹.

Al hablar de nueva función debemos reconocer que por razones diversas la Medicina Interna en el país a pesar de haber cumplido con una fase muy importante, como es la de hacerse conocer en el país como especialidad beneficiosa a un porcentaje de la población, no trascendió más allá de los servicios hospitalarios, quedando enclaustrada dentro de los muros de los hos-

pitales. Las modificaciones y cambios se hacen hoy indispensables y por eso la Medicina Interna y el médico internista debe precisar y revisar sus objetivos, pero también lograr apoyo para sus propósitos, que no son otros que incorporarse a la cooperación en todo lo referente al interés en salud de la comunidad sin perder su doctrina, y llegar a la conclusión que se hace necesario un replanteamiento y revisión de los programas de formación del internista y prepararlos para esta tarea, función esencial también de las Universidades, que tienen en su seno los post-grados de Medicina Interna.

La declaración de Alma-Ata (1978)² establece como principio el mejoramiento progresivo de la atención sanitaria y donde todos los miembros profesionales deben trabajar como un equipo de salud. Por otra parte deben existir planes nacionales de salud con uso racional de todos los recursos para lograr salud para todos en el año 2.000, objetivos esenciales y casi único en todo el quehacer de los planificadores de salud; para ello se recomienda el desarrollo en forma óptima de la atención primaria en todos los países. Venezuela ha entendido a este reto y por lo tanto deben aligerarse los planes específicos. Es responsabilidad de las Universidades, de las Instituciones de salud, todas en conjunto cumplir con tal precepto.

La Medicina Interna, al tomar conciencia de esta realidad, debe revisar también sus objetivos y programas en función de integrarse a dichos programas.

En la misma oportunidad de la Declaración de la Conferencia Alma-Ata, Moros Ghersi³ llama la atención y realiza un exhaustivo análisis de la situación de salud en Latino-América, revisando todos los factores que condicionan una salud defectuosa en el área y menciona que solo el 5 al 8% de la población venezolana está en condiciones de adquirir los servicios privados y transcribe sobre las nuevas alternativas de la enseñanza de la Medicina orientadas a desarrollar la Medicina General como práctica fundamental de la salud.

Debemos agregar en forma similar que otro prototipo de Medicina Interna se hace imprescindible, sin que ellas sean idéntica como especialidades. La Medicina Interna es otra alternativa complementaria a los objetivos de la declaración.

Se hace preciso originar y formar un sistema de salud y luego formar los médicos para ese sistema y aquí es donde la Universidad puede proyectarse y ayudar a la solución de las necesidades de la comunidad.

“La práctica profesional y la estructura de la atención médica debe ser considerada como objetos de transformación por parte de las Instituciones formadoras de médicos dentro de cualquiera estrategia integral de cambios de condiciones en los cuales se dispensa salud”³.

Todas estas consideraciones deben adaptarse a las condiciones de cada país⁴ pero en forma general deben estudiarse elementos comunes para el desarrollo de la salud como son: Formulación de políticas, programación general, plan general de acción, especificación de objetivos, preparación del personal. Reformulación de las funciones de los distintos profesionales que forman una unidad de atención médica. La Medicina Interna es posiblemente portadora del núcleo de algunas de las soluciones y del cual pueden derivarse planteamientos concretos en la organización de la nueva Medicina Nacional, proposiciones específicas serán dadas en el curso de esta exposición.

Los nuevos lineamientos en política de salud están basados en las cifras de mortalidad y morbilidad publicados por el M.S.A.S.⁵. Las diferentes formas de atención médica y esencialmente la dirigida a la atención primaria debe informar sobre los detalles de esos registros, tan importante tanto en la formación de los médicos de pre como de postgrado.

La Medicina Interna, debe estar alerta a esta dinámica, para hacer sus propias reformulaciones y creemos que la Sociedad Venezolana de Medicina Interna tiene una porción de responsabilidad en este sentido.

Las causas de no llevarse a cabo una transformación en salud pública, que por otra parte creemos sea de carácter urgente, son de variadas categorías; pero podemos enumerar como las más importantes las siguientes:

- 1) Ausencia en la modificación de los esquemas convencionales de atención médica.
- 2) Imprecisa definición de una política nacional de salud, por la existencia de innumerables instituciones de salud en el sector público.
- 3) Falta de utilización de recursos humanos, específicamente de profesionales médicos ya formados.
- 4). Falta de implementación y utilización de la infraestructura, receptora básica a la acción de los equipos de salud.

El presente sub-tema de esta ponencia, tiene como objetivo demostrar que una especialidad como la Medicina Interna, es un recurso de acción a los intereses de la salud de los venezolanos y que por sus condiciones y características puede ser un complemento más a la solución de la crisis que sufre actualmente la Medicina Nacional.

CONCEPTO Y DEFINICION DE SALUD PUBLICA

Cada país debe ofrecer a su población la seguridad en muchas áreas, entre ellas como base de su

desarrollo esta el de salud. En Venezuela está consignado en la Constitución el derecho que posee todo ciudadano de tener una completa salud, capaz de mantenerlo con bienestar tanto desde el punto de vista individual, familiar y social. Se desprende de esta premisa una definición y concepto de Salud Pública, que puede enunciarse de la forma siguiente:

Salud Pública es la Integración de programas de servicios, conjugados a proporcionar a la comunidad todas las posibilidades de recursos, con el objeto único de fomentar, promover y conservar la salud.

La Medicina Interna puede incluirse como un programa de servicio, capaz de cooperar al desarrollo del anterior concepto. No es una especialidad que debe formarse para colaborar, sino que sus representantes están en base doctrinaria, para la acción médica, organizativa y administrativa de llevar a cabo muchas metas que le puedan ser asignadas en los diferentes esquemas de prestación de salud.

DEFINICION DE ATENCION O CUIDADO MEDICO

La Organización Mundial de la Salud define la atención médica en la siguiente forma:

“Es el conjunto de medidas de protección y restitución de la salud puestas a disposición del individuo y la colectividad dentro de un programa de servicio en el cual se da la debida participación a los factores ambientales, sociales y familiares”.

Convencionalmente se ha dicho que la Medicina Interna, es una especialidad que tiene que ver con las enfermedades que van desde la adolescencia hasta la senectud y con una acción orientada básicamente al individuo enfermo y que es capaz de diagnosticar y tratar solo enfermedades raras o excepcionales. La práctica tanto en la parte institucional pública como privada ha demostrado el inverso de esa aseveración. La especialidad en la Medicina Interna de hoy, ha tomado funciones de más amplitud, puede constituirse en un factor de la mayor importancia en la solución de problemas más colectivos, lo demuestra su función ductora en la organización de los Departamentos y con sus entrenamiento el Internista, es capaz de solucionar, como lo mencionaremos posteriormente la mayoría de los problemas de salud, que va de lo más sencillo a lo más complejo empleando o no los recursos tecnológicos de la Medicina actual y comprende con sensibilidad la importancia de los factores ambientales, de la parte humanística e integral del adulto y lo hace en profundidad. En este sentido nunca se escapa de cumplir con el precepto de atención médica.

CLASIFICACION Y FUNCIONES DE LOS DIFERENTES TIPOS DE ATENCION MEDICA

La importancia de cada uno de los servicios de salud, facilitados por las Instituciones que se ocupan de ella, hacen necesario con el tiempo y con los factores que la condicionan a que existan constante cambio en la reorganización y utilización de recursos, por tal motivo una clasificación de los diversos tipos de atención médica pueden estar sometidos a los cambios que se suceden constantemente. Por ejemplo anteriormente se le proporcionaba más importancia al Hospital, como prototipo de mejor atención, hoy se orienta más hacia una acción directa hacia la comunidad a través de los servicios ambulatorios.

Algunos clasifican a la atención médica de acuerdo al grado de cuidado en:

- 1) **Cuidados Primarios:** todo cuidado o atención médica que tiene por característica las siguientes:
 - a) Primer contacto con el Servicio de Prestación
 - b) Fácil acceso
 - c) Continuidad en la atención
 - d) Integración en la atención

La atención primaria de salud representa el primer nivel de contacto de los individuos, la familia y la comunidad con el Sistema Nacional de Salud, llevando lo más cerca posible la atención de la salud al lugar donde residen y trabajan las personas y constituye el primer elemento de un proceso permanente y continuo de asistencia sanitaria.

- 2) **Cuidados Secundarios:** toda atención que se realiza a nivel de instituciones donde se requiere de mayores recursos de diagnóstico y tratamiento, prevención, rehabilitación, etc.
- 3) **Cuidados Terciarios:** eminentemente institucional con empleo de altas tecnologías empleadas a nivel de especialidades, emergencia y cuidados intensivos.

Los servicios institucionales pueden así clasificarse también de acuerdo a la jerarquía de atención en:

- Cuidados Intensivos
- Cuidados Intermedios
- Cuidados mínimos para pacientes agudos
- Cuidados mínimos para pacientes en convalecencia prolongada
- Emergencia
- Ambulatorio

No es el momento de definir y caracterizar a cada una de estas categorías. Las cuales tienen que estar integrados en forma de una estructura de organización dinámica, que se comunica una con otra en función

de aspectos esenciales que son:

- 1) Establecer una cobertura de atención integral a una área o comunidad determinada.
- 2) Desarrollar y proporcionar calidad y cantidad de recursos a un menor costo.
- 3) Salud para todos y ejercido por todos, con participación de la comunidad.
- 4) Lograr mayor eficiencia a través del uso integral de los recursos.
- 5) Aplicación a cualquier nivel.

La definición y características y clasificación de los diferentes establecimientos asistenciales ya fueron muy bien analizados por el II Congreso Venezolano de Medicina Interna, en la ponencia presentada en esa oportunidad (1978) por Gabaldón⁶.

LA MEDICINA INTERNA Y SU PROYECCION EN LA SALUD PUBLICA

Constantemente la Medicina Interna, es receptiva a los cambios que requieren los nuevos rumbos acometidos para obtener los mejores beneficios en la salud de la colectividad. Con una permanente autocrítica la especialidad se ventila y se muestra como una especialidad cada vez más imprescindible en el marco de la atención médica; pero posiblemente su proyección es poco aceptada, debido a la complejidad de su esencia y acción, que no es otra que la integralidad y la de enlace en casi todos los sistemas de servicio y por lo tanto es muy difícil que por esa misma característica sea rezagada como una especialidad obsoleta. Una especialidad que es capaz de cubrir en cooperación con las otras especialidades el amplio espectro de los servicios, se sale de las características de ellas, porque como hemos mencionado ese amplio campo de proyección en los niveles de atención, no puede ser cubierto por el médico general o de familia ni por ninguna de las especialidades médicas derivadas de la Medicina Interna⁷⁻⁸.

Para cualquier sistema de salud se hace indispensable la utilización de variados tipos de médicos: médicos generales, médicos internistas, otros especialistas; insistiendo en que la función del internista es complementaria y no excluyente^{9,10}, por eso somos partidarios hoy en día de que la definición de la Medicina Interna debe ser una definición en relación no a la terminología, sino más bien a la función que llena como especialidad. La Medicina Interna es una especialidad compleja, comprende el estudio del hombre adulto desde diversos puntos de vista, que va más allá del simple análisis biológico de una enfermedad, sino que sedimenta y descarta la calidad de sus servicios, en la medida que lo exige la organización del sistema de salud.

Es partidaria, la Medicina Interna, de ser una medicina integral, ejercida por médicos integrales, para un sistema integral. Al interpretar este precepto los internistas nos sentimos más como un complemento que como una excepción.

Al realizar una autocrítica en este momento de crisis de la Medicina Nacional, la S.V.M.I. cree indispensable sincerar nuestra cooperación con otros médicos, donde nadie se sienta discriminado y donde el aspecto operacional identifique la responsabilidad, capacidad y voluntad de servir de cada uno y donde debe existir un solo objetivo: Proporcionar salud a todos para el año 2.000. Son responsabilidades de la Medicina Interna y de los Internistas:

- 1.— Tener y desarrollar una sensibilidad social suficiente como para ser un integrante más del equipo de salud.
- 2.— Tener un alto sentido universitario y profesional en todas sus acciones¹¹.
- 3.— Motivarse para una educación continuada y mejorar su propia tecnología.
- 4.— Solucionar problemas y lograr opiniones.
- 5.— Habilidad en reconocer los problemas de salud.
- 6.— Saber escuchar a los pacientes y profundizar en la "clencla-clínica".
- 7.— Profundizar en el conocimiento de las otras especialidades médicas o no y que tienen que ver con la salud.
- 8.— Conocer la existencia de la tecnología y adiestrarse en el juicio clínico para su adecuada indicación.
- 9.— Ser receptivo a los cambios en forma dinámica, sin perder su autenticidad.
- 10.— Lograr que su actuación se guíe por la adecuada relación costo/beneficio de los servicios de salud¹².

FUNCION DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA EN LOS DIFERENTES TIPOS DE CUIDADOS MEDICOS (AREAS DE ATENCION)

Las funciones de la Medicina Interna, estuvo en el pasado orientado al "cuidado personal" a través de una inter-relación personal, originada por la relación Médico-Paciente, siempre realizada en forma de excelencia por la profundidad aplicada en dicho diálogo.

Creemos que la Medicina Interna debe continuar formando a sus médicos en esta vía, pero analizando, corrigiendo y mejorando su técnica. Esa herramienta básica puede ser utilizada más ampliamente al ser aplicada a las necesidades de otros servicios de un equipo de salud haciendo énfasis en los factores científicos, sociales, económicos, etc. sustentados en el sistema

de salud en el cual puede ser utilizada la especialidad y conjuntamente al poseer las responsabilidades mencionadas en el anterior aparte, puede ampliar su utilidad en los distintos centros de atención médica.

Así podrá coordinar, organizar y dar soluciones en la consulta general de adultos, en los ambulatorios, a través de los cuidados primarios.

Trabajando y respaldando la acción de la Medicina general, quien le referirá un volumen de pacientes, constituyéndose así no en el competidor del mismo, sino en el complemento esencial en la solución del 95% de los problemas; es fundamental la presencia de la Medicina Interna en el nivel de ambulatoria primario, lo que contribuye a reforzar el conocimiento de la especialidad y a que los institutos empleadores de salud tomen en cuenta su función. Esto constituye un ejemplo de lo que la Medicina Interna puede desarrollar en el sistema. Se debe no obstante mantener la identidad de los Internistas y de la Medicina Interna, por eso la S.V.M.I. y las Universidades deben hacer revisión constante de los programas de formación de los especialistas en esta rama y ante este nuevo reto y del conocimiento de la realidad de la Medicina Nacional, debe probablemente aumentarse el período de entrenamiento a como se hace actualmente.

A.— Factores de promoción en sus nuevas funciones

De acuerdo a la anterior premisa se hace necesario tomar en cuenta los factores que permiten esa función.

Se enumeran algunos:

1. Revisión de los objetivos de la Medicina Interna como especialidad.
2. Revisión de los programas del postgrado en su contenido.
3. Extensión de los períodos de formación.
4. Acercamiento inter-universitario
5. Hacer conocer al público, empleadores de salud, del papel de la Medicina Interna, en los sistemas de atención médica.
6. Mantener que la Medicina Interna, no es competitiva con otra especialidad, ni con la Medicina General; sino que siendo diferente, tiene sus propios principios, doctrina, acción y como hecho tiene más vigencia en el momento actual, en la medida en que podamos ser beneficioso y objetivos en el trabajo propio de la especialidad.

B.— Factores Limitantes

Al utilizar medios y procedimientos un tanto dife-

rentes, la Medicina Interna puede estar influenciado por hechos que limitan su acción, entre los cuales podemos mencionar:

1. Los métodos de trabajo del internista, son poco tangibles a la vista y juicio de los empleadores de salud, porque esos métodos, tienen que ver más con un acercamiento distinto tanto al paciente como a la colectividad.
2. El método científico (Historia Médica) aplicado al desarrollo de su trabajo directo tiene que ver más con la parte no tecnológica pura de la medicina¹³.
3. El desarrollo de las ciencias del hombre, recurso básico en el análisis y síntesis del internista, ha quedado rezagado comparado a la avasallante avance de la tecnología.
4. La distribución y utilización desde el punto geográfico del internista ha sido subestimado y ha sido poco tomado en cuenta en la asignación de responsabilidades¹⁴.
5. Se ha dado más apoyo institucional y académico a otros medios de trabajo, donde el internista debería ser incorporado¹⁵.
6. La ausencia de autocrítica de los líderes de la Medicina Interna, ha hecho que sus funciones se hayan debilitado¹⁶.
7. Falta de estudio detenido y profundo de las causas de las diserciones de los Médicos Internistas Generalistas hacia otras especialidades. La mayor fuerza doctrinaria de Medicina Interna es su inter-relación con otras especialidades y se ve debilitada por ellas mismas.
8. Falta de reconocimiento por parte de los que ejercen la Medicina Interna, del descontento existente en la población por la forma en que se hace la atención médica en el país.
9. Desconocimiento por parte de los internistas de las nuevas responsabilidades¹⁷.

C.— Funciones específicas de la especialidad en el área asistencial.

El futuro de la Medicina Interna es crítica, porque mucho de su política de acción en salud pública va a depender de las instituciones públicas. Se hace urgente establecer una relación entre la parte que representa científicamente a la Medicina Interna, como es la S.V.M.I. y esas instituciones.

Debemos reconocer que todos los esfuerzos deben ser dirigidos al beneficio de una mayor suma de servicio por parte de la especialidad hacia la colectividad, realizada en una forma clara, racional y articulada¹⁹.

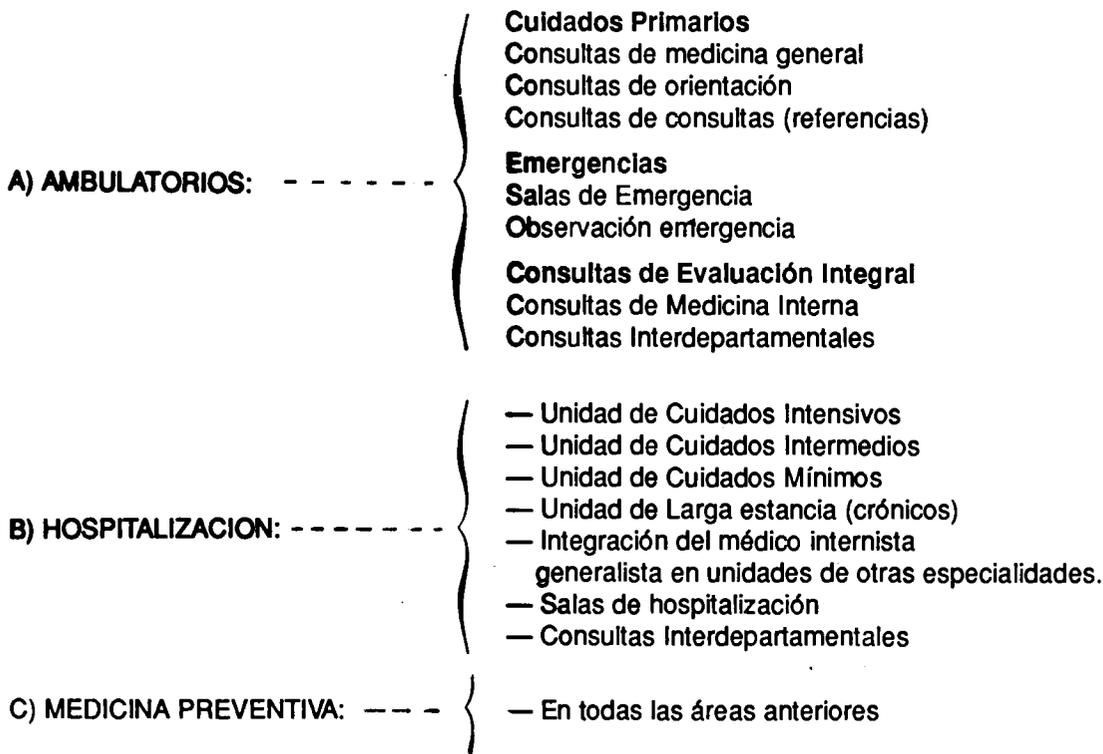
La S.V.M.I. es un documento elaborado hace 3 años (1981) y conocido públicamente, revisa y expone los puntos de vista que valoran todos los aspectos de interrelación y en una forma explícita establece los criterios que forman el contexto de la posición de la Medicina Interna, así dice:

“Consideramos al Internista como líder de salud del adulto, por su condición de especialista no comprometido, que puede trabajar tanto en el ambulatorio junto al médico general o de familia, como en el Hospital, con los otros especialistas en el Departamento de Medicina, pudiéndose obtener de ese liderazgo bien entendido y ejercido y de su función de enlace natural

entre la comunidad y el Hospital a través de la consulta externa, un uso más racional de las camas hospitalarias y de los recursos diagnósticos y terapéuticos que allí se dispensan.

Conducta que sin detrimento de la calidad de los servicios prestados, disminuiría los costos, aumentaría la eficiencia y humanizaría la atención que prestan estas instituciones públicas o privadas, para mayor bienestar de la ciudadanía”²⁰. Como puede analizarse, definida es la decisión del aporte asistencial de la Medicina Interna y que podemos resumir en el siguiente cuadro:

ACTIVIDADES ASISTENCIALES DE LA MEDICINA INTERNA



La Medicina Interna, como especialidad de acción vibrante y de interrelación, reconoce que los pacientes necesitan de un acceso fácil al sistema de salud y lo puede lograr a través, en una forma general, de los médicos que lo faciliten. La Medicina Interna debe llenar ese cometido en conjunto con las demás especialidades y en forma institucional con el Médico General; por eso el conjunto de actividades que pueden cumplir los internistas tienen su punto de unión en los llamados Cuidados Primarios, incluida esa atención a nivel de los ambulatorios, de la medicina comunitaria, lográndose con seguridad que un 95% de los problemas de

salud de una comunidad bien estructurada en salud pueden ser solucionados. La atención hospitalaria representaría apenas el 5% de esa responsabilidad. Si pensamos solo en función de esto último, se pondría en duda nuestra utilidad como médico que ofrecemos soluciones; debemos exigirnos nosotros mismos, mantener la identidad del Internista en el amplio campo de actividades, y nos corresponde mantenernos como especialista de la integralidad médica y donde se tome en cuenta la ubicación y organización coherente del sitio de trabajo, así como incluyendo una determinación geográfica adecuada a la densidad de población

a ser atendida para que las características de eficiencia, integración de acción, cuidados óptimos, soporte humano, posibilidades de hacer las justas referencias y la relación costo-beneficio, sean cumplidas en forma de evitar que se disvirtue el auténtico papel del Médico Internista como especialista.

Es necesario aclarar, en crédito de una medicina de mínima calidad, que los cuidados primarios y el cuidado de pacientes en ambulatorio, no son simples transiciones del trajinar médico, sino que requieren y es producto de aplicar una experiencia clínica y un preciso juicio clínico, realizado con menos tecnología y recursos, a como se observa en los pacientes hospitalizados.

La población atendida, tiene que ser superior, con enfermedades crónicas, con crisis agudas, con problemas simples y complejos y entre cuidados primarios y los demás tipos de atenciones médicas, pueden existir problemas difíciles que el médico internista generalista calificado y con óptimo entrenamiento puede solucionar evitando así innecesarias hospitalizaciones. Es bueno recordar, cuando los pacientes ocurren a servicios de cuidados primarios que los problemas de salud pueden ser muy indiferenciados y por lo tanto se requiere en ese acto médico, al ser realizado por un médico, sea capaz de hacer rápidas y eficientes decisiones,

posiblemente efectuada por el médico general o de familia; pero en caso contrario por el internista generalista, quien coordinaría y supervisaría las decisiones para realizar los diagnósticos y demostrar a veces que los síntomas menores pueden ser la presentación de otros mayores y posiblemente muy profesionalmente identificados por él.

Si quisiéramos traducir esta forma de actuar por parte del internista, en una concepción científica ligado a lo holístico, podemos afirmar que el internista generalista debe recurrir y presentar sus conocimientos, juicio clínico y habilidades, como una verdadera tecnología, suficientemente importante para determinar la naturaleza de las enfermedades.

La Medicina Interna, debe conocer las necesidades de los pacientes, reconocer la existencia de la tecnología y sus indicaciones como forma del avance científico de la medicina, conoce las características relevantes del sistema de salud y puede rechazar lo obsoleto por dichas razones, entonces puede seleccionar lo más conveniente a los problemas a veces múltiples de la población enferma.

Cuando trasladamos esto en relación a los costos de servicio, el esquema siguiente demuestra las razones básicas por la que la Medicina Interna los ofrece a menos costo.

UNIDAD BIOLÓGICA
ENFERMEDAD - PACIENTE

Medicina Interna
(conocimientos más amplios - menos costo)

Otras Especialidades
(conocimientos de órganos - mayor costo)

Hay que ofrecerle a la población la oportunidad del beneficio de esa calidad (conocimientos médicos).

Si entrenamos sólo más médicos de familia habrá mayor número de referencias, así lo ponemos a trabajar con uno u varios internistas, las referencias serán menores en número.

Por eso alguien ha dicho²¹ que la Medicina Interna es una especialidad, en la cual la población piensa cuando la complejidad y el conjunto de los problemas así lo ameritan. Es lamentable que esa forma de actuación de los médicos de cualquier especialidad, no haya sido evaluada y valorada en su exacta dimensión y por tal necesita ser documentada²².

El desplazamiento de la Medicina Interna en sus funciones a nivel de ambulatorios, ha sido una reali-

dad, probablemente por haber perdido parte de su vanguardismo; se hace necesario tomar nueva conciencia de nuestra responsabilidad como núcleo de trabajo fundamental aparejada en su intento y organización al de otras especialidades²³.

Todas las corrientes médicas y de los grandes centros²⁴ de salud, así como de la Organización Mundial de la Salud, han presionado a las Universidades a que exista una mayor formación de los internistas en el campo de los cuidados primarios. Cabe aquí repetir la necesidad de la reformulación en los entrenamientos **In extenso** de los cursos de Postgrado y preparar al nuevo internista para el reto que se le presentará en un futuro inmediato²⁵ y por ello algunos proponen la prolongación de la duración del entrenamiento²⁶ específico, con un plan educacional para diferenciarlo del

médico general o de familia²⁷.

Ese plan de nueva formación debe adaptarse y formularse de acuerdo a las condiciones de cada país²⁸, pero debe contener como hechos comunes:

- 1) Proporcionar atención de fácil acceso, continuo, integral y facilitado al área y grupo de comunidad específica, tanto en forma independiente (Familia-Médico general) como en forma interdisciplinaria (Función del Médico Internista como coordinador).
- 2) Realizar la atención alrededor de unidades y núcleos de trabajo con promoción de salud, prevención, curación y rehabilitación. El médico en atención primaria debe preocuparse del desarrollo armónico de la comunidad o población atendida.
El médico internista, tiene que actuar como clínico, organizador, educador, supervisor, orientador, coordinador en el equipo de salud.
- 3) El cuidado primario realizado por super-especialistas es costoso por la tecnología empleada y por lo tanto desvirtúa el objetivo del sistema. El médico internista al ofrecer accesibilidad, continuidad y integralidad asegura la atención del adulto en el sistema^{29,30}.
- 4) El entrenamiento del internista generalista en cuidados primarios debe hacerse a nivel de residencias programadas, capacitándolos en técnicas, manobras y conocimientos para ser aplicados en el sub-sistema.

Los informes de otros países han demostrado que el médico internista, como era de suponerse, es capaz de dar excelentes cuidados primarios, pero debe hacerse a través de los Departamentos, creando estos, modelos de excelencia con modernas facilidades de consulta externa y ambiente³¹.

Existen ciertas áreas en las cuales el Internista Generalista debe ser entrenado, que van a variar con la morbi-mortalidad de cada país, pero algunas son indispensables en el área de: Dermatología, Ginecología Médica, Medicina músculo-esquelético, Otorrinolaringología, Oftalmología, Psiquiatría, por eso debe ser el Internista Generalista el que preferiblemente proporcione esos servicios más que el internista generalista sub-especializado. El internista por compromisos a su misma condición no puede perder, por el hecho de realizar cuidados primarios, el carácter de profundidad en otras áreas de asistencia, porque eso es precisamente lo que lo diferencia del Médico General, y le da por otra parte el calificativo único de especialista integral. Al actuar en forma de práctica de grupos, representados por variedad de disciplina, tiende a cumplir su cometido, incluyendo allí hasta el mismo Pediatra³², en

razón de que el Internista es el receptor natural de la atención médica del adolescente. Otra característica para mantener como generalista³³.

Entrenamiento y Asistencia Médica

Al concluir una formación académica, la Medicina Interna ha promocionado profesionales que ejercen la Medicina Interna General y no Médicos generales; capaces, como una parte de su acción, de ofrecer cuidados principales como es la Medicina ambulatoria, por lo tanto ese mismo entrenamiento no permite una separación de sus objetivos, ventaja que debería ser más aprovechada por la salud pública, al poder contar con un médico de dichas características, con versatilidad adquirida por una formación longitudinal.

Esa formación debe influir sobre la presencia del Médico general³⁴, cuyo entrenamiento a nivel de pregrado, como es nuestro criterio, debe estar personalmente en manos del Departamento de Medicina Interna coordinado por internistas generalistas, así la Medicina Interna, realiza una modesta contribución en cualquier sistema de salud en su interés de la educación continuada del Médico General.

La Salud Pública urge por una atención médica donde predomine los cuidados primarios, las experiencias interdisciplinarias, la Medicina psico-social³⁵ y la conducta con enfermedades crónicas.

La formación del Internista Generalista debe recibir dicho entrenamiento, incluidas las áreas que enseñen el comportamiento humanístico, ético y patrones de conducta profesional e integridad y tener^{36,37} la realidad de un trabajo con metas comunes³⁸ con otras especialidades. El Internista debe incorporarse a procesos de investigación de acuerdo al área donde trabaja y realizar una amplia formación humanística⁴⁰.

PERFIL DEL MEDICO INTERNISTA Y SALUD PUBLICA³⁹

El médico INTERNISTA, es el Especialista dedicado al cuidado integral de la salud de adolescente y adultos, con amplia formación científica y tecnológica y acrecentada actitud HUMANITARIA. Requiere para su formación entrenamiento de Postgrado de un mínimo de tres años. Su herramienta de trabajo es la HISTORIA CLINICA, la cual desarrolla en todos sus detalles y a través del diálogo establece una excelente relación Médico-Paciente, llegando así a conocer a la PERSONA.

El INTERNISTA realiza su actividad en el Departamento de Medicina: 1) En el área de Hospitalización, donde tiene pacientes a su cargo, cuyos problemas dis-

cute con los otros internistas y Sub-Especialistas que integran el mencionado Departamento. Por tener formación clínica posee alta precisión diagnóstica y terapéutica en las diferentes áreas médicas, pudiendo manejar tanto enfermedades frecuentes, como de excepción y detectar y controlar más de una afección en una misma persona, aún cuando éstas correspondan a distintos órganos o sistemas. 2) En la **Consulta Externa** del Hospital o del Ambulatorio, trabajando en éste último con los otros integrantes del Equipo de Salud. 3) en los **Servicios de Emergencia y Medicina Crítica** a donde asiste para prestar su colaboración para la orientación de los pacientes. Al desempeñarse en los **TRES NIVELES** de la Asistencia Médica, es el **INTERNISTA** el médico líder para la atención de los adultos.

EL INTERNISTA, al tener conocimientos de: **Radlogía, Ecografía, Medicina Nuclear**, evalúa con los médicos de estos Servicios los resultados de las exploraciones y medios terapéuticos con ellas relacionados. Conoce los recursos de **Laboratorio Clínico** por ser estos procedimientos a veces necesarios para el diagnóstico o control del tratamiento. En el **Departamento de Psiquiatría** busca orientación para dar apoyo al caso no orgánico que no conviene al Psiquiatra. En el **Departamento de Patología** analiza los resultados junto con el patólogo para establecer una adecuada correlación Anatómico-Clínica. Promueve el **INTERNISTA** con esta conducta, la interrelación de todos estos Departamentos con el de Medicina, para lograr una mejor atención del paciente.

Por su entrenamiento el **INTERNISTA** tiene tanta profundidad en su juicio clínico, como cada uno de los diferentes Sub-Especialistas del Departamento de Medicina, sin substituirlos en el manejo de los instrumentos de diagnóstico o tratamiento. Agudiza su criterio médico para dar un enfoque global al paciente, pues está convencido de que **LA SUMA DE LAS PARTES NUNCA ES IGUAL A LA TOTALIDAD Y LA PERSONA COMO EL ENFERMO SON INDIVISIBLES**. Es el **INTERNISTA EL CULTIVADOR DE LA INTEGRALIDAD**, que no es el médico que pretende saber y hacer de todo, sino que es el que se capacita **PARA ACERCARSE A LA PERSONA COMO UN TODO**.

EL INTERNISTA, al seguir adquiriendo conocimientos médicos a través de sus lecturas, discusiones multidisciplinarias y asistencia a Cursos y Congresos está permanentemente actualizado, sobre los más recientes avances en Medicina y conoce los nuevos métodos y técnicas, que sabe utilizar y practicar o no. Es el **INTERNISTA**, el Especialista que más esfuerzos tiene que hacer para formarse y mantenerse al día, pero es el menos costoso en sus servicios, tanto en lo social como en lo humano y material; porque al ser cono-

edor de las limitaciones de la Tecnología y Exploraciones Complementarias, evita su mal uso y al aceptar que hoy sabemos más de como se producen y diagnostican las enfermedades y menos de la forma de padecerlas evita hospitalizaciones innecesarias y resuelve confiablemente el mayor número de casos, por la vía más sencilla y eficaz.

EL INTERNISTA es el médico **ESENCIAL** del Departamento de Medicina, es el **DOCENTE IDEAL** del pre y postgrado, pues sabe funcionar lo Académico con lo Asistencial, y aunque se dedique o no a una Sub-Especialidad, es el indicado para dar el adiestramiento básico al Sub-Especialista. Debe ser un **INTERNISTA** el Director del Departamento de Medicina y del Curso de Postgrado de la Especialidad, cuyas plantas deben estar constituidas mayoritariamente por **INTERNISTAS GENERALISTAS**.

EL INTERNISTA en el Ambulatorio es el coordinador de las labores del Equipo de Salud, donde contribuye a la formación del Médico General, para que este sea cada vez más capaz de identificar adecuadamente a los pacientes que debe atender, referir o volver a recibir y seleccionar los casos que necesitan ser enviados al Hospital y recibirlos cuando regresen de él.

EL INTERNISTA es el enlace ideal entre los Servicios Médicos Comunitarios y el Hospital, al ofrecer una Atención Médica de óptima calidad en lo **CIENTIFICO, TECNOLOGICO** y **HUMANITARIO**.

PAPEL DE LA MEDICINA INTERNA EN UN SERVICIO NACIONAL DE SALUD.

La Medicina Interna puede proporcionar en este momento su contribución en los aspectos organizativos, directrices y de coordinación de las nuevas metas que se proponen en el país como es la aparición del Servicio Nacional de Salud. Es bueno realizar entonces una breve cronología de la Medicina Interna como especialidad en la Asistencia Médica Nacional.

Desde 1964, después del 1^{er} Curso de Postgrado de Medicina Interna, esta especialidad tuvo un desarrollo ascendente en todo el país, esencialmente porque la mayoría de los Internistas se desplazaron por acuerdo con el **M.S.A.S.** a llenar una función muy importante, como era la organización de los Departamentos de Medicina en las diferentes Instituciones Hospitalarias y además para llenar una función coordinadora, asistencial en conexión con las demás especialidades; que hasta ese momento se encontraban disgregadas en sus objetivos.

Estas acciones fueron cumplidas en base a un gran apoyo prestado por las diferentes autoridades superio-

res del M.S.A.S., llegando a establecerse una íntima interrelación con otra especialidad, que en ese momento también se desarrollaba como era la Anatomía Patológica.

Durante 8 años, se establecieron varios Postgrados de Medicina Interna en muchas Instituciones Hospitalarias y Universidades; esto permitió que el número de Internistas aumentara y como consecuencia se hacía indispensable establecer una centralización de la coordinación orientada a extraer el máximo de beneficio tanto desde el punto de vista asistencial como institucional en lo referente a los Servicios de Medicina. El M.S.A.S. como los distintos Postgrados, se dieron cuenta de la necesidad de crear dentro del Ministerio, una Sección Administrativa y Normativa de todas las actividades de los Internistas y que tuviera que ver con la supervisión, orientación, coordinación de programas, ubicación, necesidades y formación del personal en cuanto a Medicina Interna se refería.

Esta nueva fase se completó desde el año de 1967, cuando se fundó la Sección de Medicina Interna, tomando un carácter verdaderamente institucional. El desarrollo de esta Sección permitió el comienzo y por algunos años, cumplir con los objetivos para lo cual había sido incluida en la programación ministerial; pero posteriormente por razones de diferentes categorías entre las cuales podemos mencionar: falta de apoyo de las universidades, dispersión de esfuerzos, ausencia de reorientación en las funciones en relación al desarrollo de la especialidad y del país y el factor que consideramos más importante, como es la desviación que permitieron que los objetivos de la Sección de Medicina Interna se desvirtuaran, por cuanto se tomó a ésta como tránsito hacia otros intereses de otras especialidades, tanto en lo administrativo, en lo presupuestario y en lo normativo que tenía dicha Sección, provocando en forma paulatina su desaparición.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, tomó gran preocupación por esta irregularidad y en tal sentido ha establecido contacto en los últimos 6 años con los diferentes Ministros y directores, tratando de esclarecer la posición actual de la Medicina Interna desde un punto de vista **Institucional**. Los cambios ocurridos en el desarrollo de las especialidades fuera y dentro del país ha hecho que el costo de asistencia médica se incremente en forma exorbitante y la atención hacia la gran masa de población no es capaz de recibir las ventajas de la tecnología.

Considera la S.V.M.I. que se requiere de un cambio en la organización de la prestación de servicios y la Medicina Interna como especialidad, facilitada con la práctica y la revisión de su papel, esta posibilidad

es fundamentada en 4 consideraciones:

- 1) Es la especialidad que proporciona prestaciones de servicios con una mejor relación costo-beneficio.
- 2) Su papel en la reorganización de los Departamentos de Medicina, con los fines de lograr una acción más extra-hospitalaria, que incluya asistencia en los ambulatorios, en los programas de cuidados primarios y para que la función del Internista se cumpla en los diferentes tipos de niveles de atención médica.
- 3) Función de coordinación, organización y supervisión en las diferentes áreas médicas incluyendo los concernientes a sus ramas en un Servicio Nacional de Salud.
- 4) Las diferentes acciones tienen mayores posibilidades de ser llevadas a cabo si ellas son integradas, a través de una sección o departamento de Medicina Interna, dependientes del M.S.A.S.

Nuestra intención es la de colaboración en todos los aspectos que sean requeridos, tanto en el organizativo y ejecución de acciones, definidas en nuestras premisas como especialidad.

Papel y funciones de la Medicina Interna y del Médico Internista en la Asistencia Médica del País.

- 1) La Medicina Interna se encarga de la (prevención) y del cuidado médico de las enfermedades del adulto.
- 2) La Medicina Interna diagnostica y trata enfermedades agudas y crónicas en pacientes que incluyen la adolescencia hasta la vejez.
- 3) La Medicina Interna coordina, supervisa y orienta en su función a las sub-especialidades que dependen directamente de ella.
- 4) La Medicina Interna puede actuar a nivel de comunidades de diferente densidad poblacional en el amplio espectro de su actividad.
- 5) La Medicina Interna es una especialidad para consulta por excelencia de otras especialidades.
- 6) La Medicina Interna aborda en profundidad los problemas sociales, físicos, emocionales en el contexto de la atención médica integral del adulto.
- 7) La Medicina Interna utiliza los recursos técnicos como una dependencia de ella y no a la inversa y por lo tanto, estableciendo una mejor relación, costo y beneficio.
- 8) La Medicina Interna debe tener un papel orientador con las diferentes residencias de postgrado, al supervisarlos hace que estos últimos se desa-

rollen en función de las necesidades de atención médica del país y al mismo tiempo adaptar los nuevos conocimientos médicos en una forma dinámica a la formación de nuevos médicos internistas.

- 9) La Medicina Interna proporciona y facilita instrumentos de trabajo y recursos efectivos para el desarrollo y mantenimiento de la salud en cualquier nivel de atención médica.
- 10) La Medicina Interna en cualquier nivel de atención de salud, debe funcionar como especialidad para orientar, coordinar, atender, complementar la acción de otras especialidades en relación a un flujo de organización de Departamento Médico y asegurar así el funcionamiento de un sistema coherente, capaz de proporcionar mejor calidad de atención a un menor costo.
- 11) La Medicina Interna puede proporcionar, a través de sus ejecutores, el mejor recurso con que puede contar un sistema de atención médica, y es el recurso humano. El médico internista con su formación en las residencias de postgrado del país, está en condiciones de proporcionar óptima y excelente cooperación a cualquier sistema de salud.
- 12) La Medicina Interna es una especialidad que tiene la propiedad de interrelacionar esfuerzos y aportes

a otras especialidades.

- 13) La Medicina Interna es la especialidad con mejor enlace entre la comunidad y el Hospital, porque al requerir menos recursos técnicos, puede solucionar el 80 ó 90% de los problemas a nivel de su propia consulta ambulatoria institucional y a la vez es orientadora y coordinadora de otras especialidades en el mismo sistema.

Por todos los aspectos anteriores expuestos, la creación del Departamento de Medicina Interna, facilitaría realizar los cambios de organización indispensables en una acción institucional.

Es bueno recordar que el Médico Internista de acuerdo a los intereses de un Sistema Nacional de Salud, comenzaría su acción en los cuidados y continuaría para cubrir todo el espectro de atención más complejo como lo es el de Cuidados Intensivos.

El médico que más necesita la Sociedad es aquel que a través de su formación y actuación pueda aportar la mayor suma de servicios, respaldados por una Medicina Científica y con elevada condición humana. El INTERNISTA es un especialista, que por dichas razones, se constituye en uno de los tipos de Médicos deseables.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Proceedings of a Conference on the role and Training of the General Internist. Edit. Arch. Int. Med. 137, 1272-73, Sept. 1977.
2. Declaración Alma-ATA. Conf. OMD/UNI CEF. Sept. 1978.
3. Moros Ghersi, C.A. La situación de salud y la enseñanza de la Medicina en América Latina: A) La Medicina General como práctica fundamental en la atención de la salud. B) La formación de técnicos para la salud, C) Alternativas en la enseñanza de la Medicina. Folleto XI Conferencia de Facultades y Escuelas de Medicina de América Latina, 1978.
4. Proceso de gestión para el desarrollo nacional de la salud. Normas fundamentales. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1981.
5. M.A.S.A. Lineamientos de la Política Venezolana de Investigación en Salud. Marzo, 1982.
6. Gabaldón, F. Atención Médica Progresiva. Un nuevo concepto en Organización Asistencial y funciones generales. Folleto Publicado, 1978.
7. Pellegrino. E.D. The Identity Crisis of an Ideal.
8. Griner, P.F. Research in general Internal Medicine Ann. Int. Med. 96 (4) 518-519, April 1982.
9. Gabaldón, F. El médico Internista y el sistema de atención médica progresiva. Unidad de Medicina Interna. Hosp. Univ. de Mérida, 1978.
10. Medicina Interna y Medicina General. Ponencia I Congreso Venezolano de Medicina Interna, 1974.
11. Gellhorn, A. Predictor Factors and Policy Planning for Physicians Ann. Int. Med. 94 (5) 706-707, May 1981.
12. Mc Cue J.D. Training Internists: Insights from. Private Practice Am. J. Med. 71 (475-479), Sept. 1981.
13. Kassier, J.P. Gorry, A. Clinical Problem Solving: A Behavioral Analysis Ann. Int. Med. 89: 245-255, August 1978.
14. Fordham, C.C. Medical Manpower Issues Health Policy in Action? Ann. Int. Med. 99 (2) 400-401, Feb 1983.
15. Schleiter M.K., Tarlov, A.R. National Study of Internal Medicine Manpower VIII Internal Medicine Residency and Fellowship TRAINING: 1983. Update Ann. Int. Med. 99 (3) 380-387, Sept 1983.
16. Tarlov, A.R. Academic general Internal Medicine. ann. Int. Med. 96 (2) 239-240, Feb. 1982.
17. Hurst, J.W. Ann. J. Med. 60 (5) 603-613, Mayo 1976.
18. Schleiter, M.K. Tarlov, A.R., Weil, P. National Study of Internal Medicine Manpower VII Residency and Fellowship Training 1976-1977 through 1980-1981. Ann. Int. Med. 95 (762-768) 1981.
19. Barondess, J. Public Policy and Patient Care: Implications for Internal Medicine. Am. J. of Medicine. 70; 223-226, Feb, 1981.
20. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Documento Público, 1981.

21. García Arenas, O. Conferencia: Futuro de la Medicina Interna en Venezuela 29-4-82.
22. Burmck, J.F. The "Scientific" value of Personal care. *Ann. Int. Med.* 91 (4) 643-644, Oct. 1979
23. Friedman, R.H. et al. General Internal Medicine Units in Academic Medical Centers Their Emergence and Functions. *Ann. Int. Med.* 96 (2) 233-238, Feb. 1984.
24. Weil, P.A., Kay Schleiter M. National Study of Internal Medicine Manpower VI factors predicting Preferences of Residentes for Careers in Primary care or SubSpeciality care and Clinical Practice on Academic Medicine. *Ann. Int. Med.* 94: 691-703, May 1981.
25. Butler, R.N. Geriatrics and Internal Medicine *Ann. Int. Med.* 91. 903-908, Dic. 1979.
26. Dale, D.C. et al. Restructuring an Internal Medicine Residency Program to meet Regional and National Needs for general Internists. *Ann. J. Medicine* 70, 1085-1090, May, 1981.
27. The Federal Council for Internal Medicine Residences. *Ann. Int. Med.* 196 (4) 526 April, 1982.
28. Garorett, E.J. Funciones del médico en la Atención primaria de salud. *Edic. Med. Salud* 15 (3) 249, 1981.
29. Blumenthal D, Hamburg, D.A. Changing Trends, in the Supply of Primary Care. *Ann. Int. Med.* 95 (772-773) Dec, 1981.
30. Peterson, M.L. The Institute of Medicine Report. A Manpower. Policy for Primary Health care: A comentary from the American College of Physicians Introduction and Discussion. *Ann. Inst. Med.* 92, 843-851, June, 1980.
31. Reitemeir R.J. Education of the Internist Primary care: *Bull N.Y. Acad. Med.* 52 (9) Nov. 1976.
32. Barbero G.L. Leaving the pediatrician for the Internist. *Ann. Int. Med.* 96 (5) 673-674, May 1982.
33. Weil, P., Kay Schleiter M, Tarlov, A.R. National Study of Internal Medicine Manpower V. Comparis on of Residents in Internal Medicine Future Generalist and Subspecialists. *Ann. Int. Med.* 94, 678-690, May 1981.
34. Griner, P.F. Training of the General Internist. Different Approaches *Arch. Int. Med.* 137, 1291-1298, Sep, 1977.
35. Napodano R., Young, L. The University of Rochester Associated Hospital Programs in Internal Medicine. *Amm. J. Med.* 72, 945-950, June 1982.
36. Subcomittre on Evaluation of Humanistic Qualities in the Internist American Board of Internal Medicine Evaluation of Humanistic Qualities in the Internist *Amm. Int. Med.* 99 (5) 720-724.
37. Council of the association of program. Directors in Internal Medicine. Programs Directors in Internal: A Survey of Residency Program. *Ann. Int. Med.* 99 (6) 840-843, Dic 1983.
38. Mc. Dermott W. Education and General Medical Care. *Ann. Int. Med.* 96 (4), 512-517, April 1982.
39. Atributes of the General Internist and recommedation for training. Council of General Internal Medicine Asociacion Board. *Internal Medicine.* *Ann. Int. Med.* 86: 472-473, 1977.
41. Montes de Oca I. Revisión del papel de la Medicina Interna como Especialidad. *Revista José María Vargas V.* (20) 15-31, dic. 1981.
42. Lipkin, M., Quill, T.E. and Napodano, r.J. The Medical Inteviw. A core curriculum for residencies in Internal Medicine. *ann. Int. Med.* 100: 277-284, Feb. 1984.

PALUDISMO TRATAMIENTO PROFILACTICO CON PIRIMETAMINA, SULFADOXINA y MEFLOQUINA

Dra. Lourdes Morales de Nalme*
Dra. Sonia Kosidub Hernann**
Cnel. (EJ) Dr. Luis Martínez Iturriza***

Ochenta personas recibieron tres combinaciones diferentes de pirimetamina, sulfadoxina y mefloquina, en un ensayo doble ciego durante diecisiete semanas en la población de Platanal del Territorio Federal Amazonas. No registramos ningún caso de infección malárica. En dos pacientes suspendimos la medicación por urticaria (2,5% $p=0,38$). La tolerancia a los medicamentos fue muy buena, siendo el efecto secundario más frecuente las náuseas (7,5% $p=0,24$). No hubo modificaciones significativas de los valores hematimétricos.

Palabras claves: Paludismo. Malaria. Pirimetamina. Sulfadoxina. Mefloquina.

INTRODUCCION:

La Malaria sigue siendo un problema de gran magnitud en todo el mundo; durante el año 1981 la Organización Mundial de la Salud reportó 90 millones de casos¹.

En Venezuela, antes del comienzo de la campaña de erradicación de la Malaria con el uso del DDT. en 1945, el paludismo constituía la primera enfermedad problema del país, comprendiendo el área endémica una superficie de 600.000 Km² del Territorio Nacional (mapa 1). El número de casos en la República era de 1.000.000 para los tres millones de habitantes que tenía Venezuela, siendo los estados principalmente afectados

los de la región de los llanos: Apure, Barinas, Portuguesa, Cojedes, Guárico, Anzoátegui y Monagas. Con el desarrollo de la campaña anti-malárica se produjo, según palabras del Dr. Félix Pifano: "... el derrumbe del paludismo en Venezuela"², quedando limitadas las zonas endémicas en 1984 a unos pocos focos (cuadro 1 - mapas 2 y 3).

La Organización Panamericana de Salud en 1986 afirma que aunque el objetivo final de cualquier programa de control de la Malaria es la erradicación de la enfermedad, el objetivo en las zonas en donde la erradicación no parece factible en la actualidad, sería reducir la endemicidad, morbilidad y mortalidad de la enfermedad⁵.

Como parte de la problemática de la erradicación de la Malaria consiste en tener un tratamiento seguro, efectivo y barato, como lo fue desde principios de los cincuenta la cloroquina, es un problema muy importante la aparición de cepas de Plasmodium falciparum resistentes a la cloroquina, hecho confirmado en Colombia en 1958, siendo reportada posteriormente en el resto de América Latina, incluyendo a Venezuela, en donde solo en nuestro hospital, de los 140 pacientes con paludismo tratados entre 1960 y 1988, ocho casos fueron de Plasmodium falciparum resistentes a la cloroquina^{6,7}; ésta también ha sido reportada en Tailandia en 1962, este de África en 1978⁸, y luego en el sudeste de Asia y áreas de Oceanía¹ (cuadro 2 - mapa 3); sobre todo porque los parásitos resistentes tienen tendencia a sustituir a los sensibles y a diseminarse en cualquier área geográfica en donde se haya establecido un foco¹.

En estas áreas se ha usado exitosamente la combinación de pirimetamina-sulfadoxina como informa el estudio realizado en 1984 por el centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos y la Oficina Federal de Salud Pública de Suiza con 130.000 viajeros

Servicio de Medicina Interna. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. "Dr. Carlos Arvelo". Caracas.

* Médico Residente Post-grado Universitario de Medicina Interna.

** Médico del Internado Rotatorio.

*** Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital central de las FF.AA.

a Kenya, en el que encontraron que la tasa de ataque por 100.000 viajeros fue de 280 en aquellos que no usaron quimioprofilaxia, de 162 en los que no usaron 4-aminoquinolonas ($p > 0,05$) y de 27 en aquellos que usaron pirimetamina-sulfadoxina (R) Fansidar ($p < 0,001$)⁹. Pero en estas áreas han aparecido focos de resistencia múltiple, como en Brasil en 1981 cuando se reportó resistencia al (R) Fansidar⁵; por lo que puede ser necesario el uso de drogas de tercera línea como la mefloquina. Ya en 1977 en Tailandia se realizó un estudio comparativo con la mefloquina y la combinación de pirimetamina-sulfadoxina como tratamiento supresivo, encontrándose que la primera es más efectiva contra el *P. falciparum* y *P. vivax* ($p < 0,001$ y $p < 0,001$

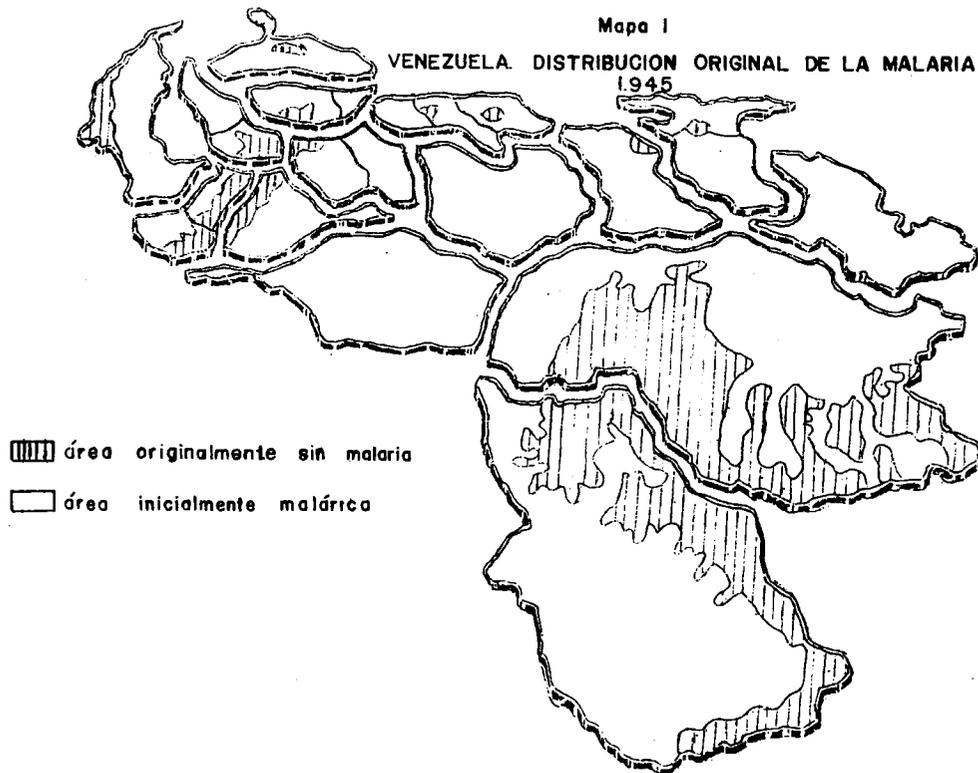
respectivamente)¹⁰; luego se combinaron las tres drogas pues se encontró que esto, no solo retarda la aparición de resistencia a la mefloquina, sino que también disminuye la intensidad y diseminación de la resistencia a la pirimetamina-sulfadoxina¹¹. Esto se comprobó en Brasil en 1981 y en China en 1984¹²; pero hasta el momento los trabajos publicados con el uso de la combinación de las tres drogas han sido con fines terapéuticos y no profilácticos¹¹. Por esta razón decidimos hacer un ensayo doble ciego en la población de Platanal del Territorio Federal Amazonas, con diferentes combinaciones de pirimetamina, sulfadoxina y mefloquina (proporcionadas por los Laboratorios Roche de Venezuela).

CUADRO 1
VENEZUELA AREAS EPIDEMIOLOGICAS 1984**

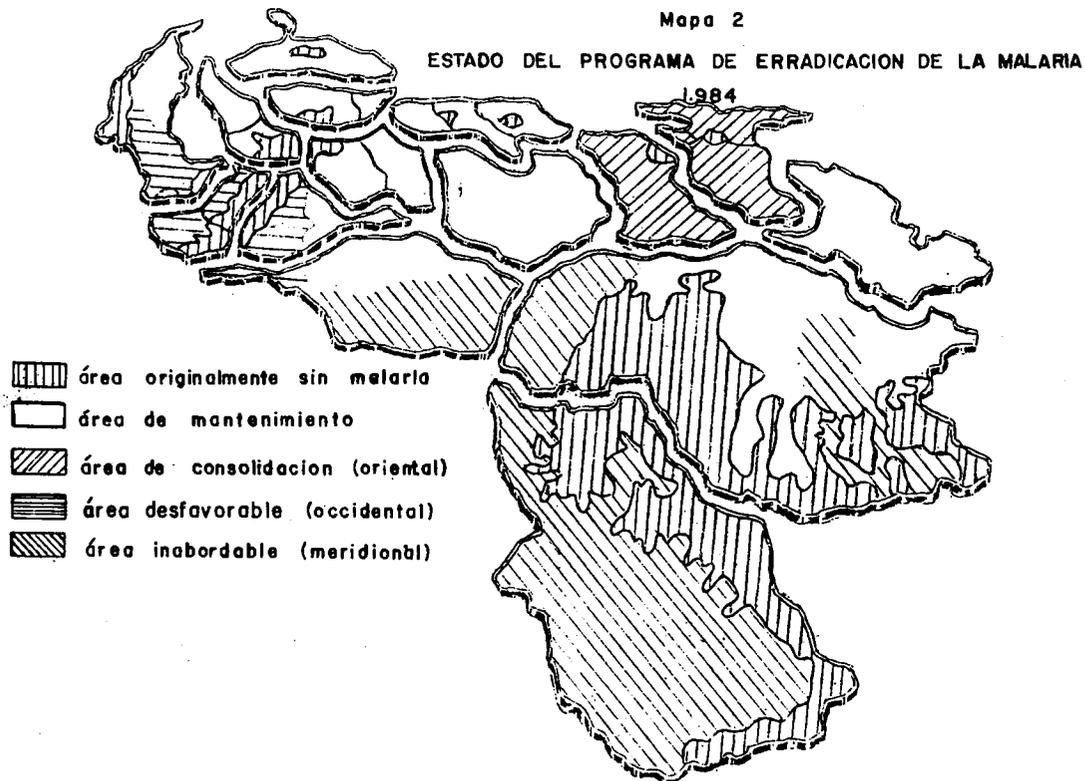
| AREAS | SUPERFICIE Km ² | POBLACION | | VECTORES | |
|--------------------------------|-------------------------------|-----------|------------|----------|--|
| | | % | n° | | |
| VENEZUELA | 915.741 | 100 | 16.851.198 | 100 | |
| 1) ORIGINALMENTE SIN MALARIA | 315.741 | 34,5 | 3.605.558 | 21,9 | |
| 2) ORIGINALMENTE MALARICA | 600.000 | 65,5 | 13.155.540 | 78,1 | |
| a) ERRADICADA | 460.054 | 76,7* | 12.406.513 | 94,3 | A. DARLINGI A. ALBIMANUS |
| a-1) F. MANTENIMIENTO | | | | | |
| b) PERSISTENTE | | | | | |
| b-1) F. CONSOLIDACION ORIENTAL | | | | | |
| SUCRE-MONAGAS | 343 | 0,1* | 29.039 | 0,2* | A. EMILIANUS |
| ANZOATEGUI | | | | | |
| b-2) F. ATAQUE | | | | | |
| a) DESFAVORABLE OCCIDENTAL | | | | | |
| APURE-MERIDA | 19.395 | 3,1* | 565.736 | 4,3* | A. NUÑEZTOVARIS |
| BARINAS, ZULIA | | | | | |
| TACHIRA | | | | | |
| b) INABORDABLE MERIDIONAL | | | | | |
| APURE-BOLIVAR | 120.200 | 20 | 6.154.254 | 1,2* | A. DARLINGI |
| AMAZONAS | | | | | A. OSWALDOR A. ALBIMANUS A. MEDIOPUNCTATUS |

* Porcentaje calculado sobre el total de área originalmente malarica.

** MSAS - DIRECCION GENERAL SECTORIAL DE MALARIOLOGIA Y SANEAMIENTO AMBIENTAL DIRECCION DE EPIDEMIAS RURALES.



MSAS. Dirección General de Malariología y Saneamiento Ambiental. 1.986



MSAS. Dirección General de Malariología y Saneamiento Ambiental. 1.986

CUADRO 2

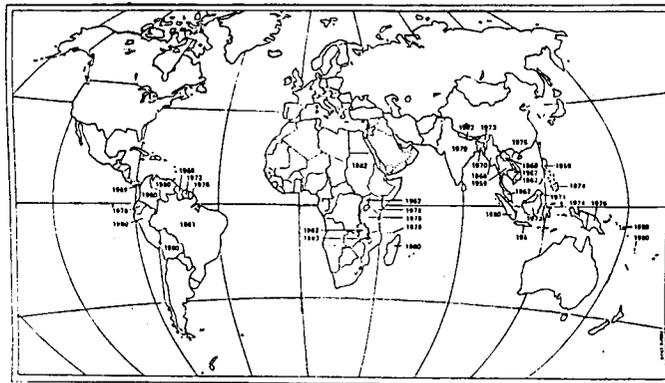
PAISES CON PLASMODIUM FALCIPARUM RESISTENTES A LA CLOROQUINA OMS - 1983

| AMERICA LATINA | ASIA | AFRICA** | OCEANIA |
|----------------|------------|------------|--------------|
| BOLIVIA | BANGLADESH | CAMORO | IRAN=JAYA* |
| BRASIL* | BURMA | GABON | PAPUA- |
| COLOMBIA | CHINA | KENYA | NUEVA GUINEA |
| ECUADOR | INDIA | MADAGASCAR | I. SALOMON |
| GUAYANA* | INDONESIA | MALAWI | |
| PANAMA | LAOS | SUDAN | |
| SURINAM | MALASIA | UGANDA | |
| VENEZUELA | FILIPINAS | TANZANIA | |
| | TAILANDIA | ZAMBIA | |
| | VIET-NAM | | |

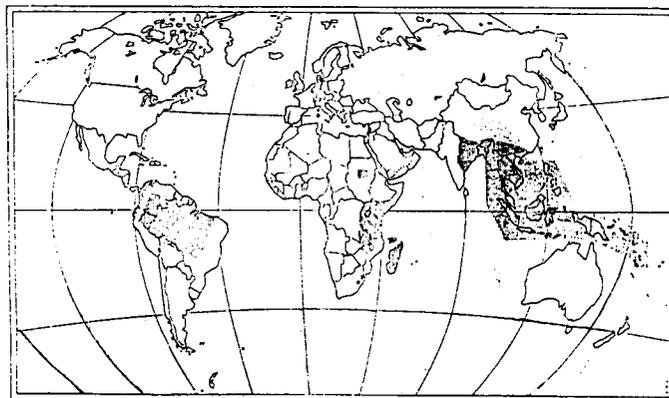
* En algunas regiones también hay resistencia a (R) Fansidar

** Casos muy esporádicos.

Mapa 3



Secuencia Cronológica de la aparición de Plasmodium falciparum resistente a la cloroquina en el mundo. (*)



Distribución de Plasmodium falciparum resistente a la cloroquina en el mundo. 1983 (*)

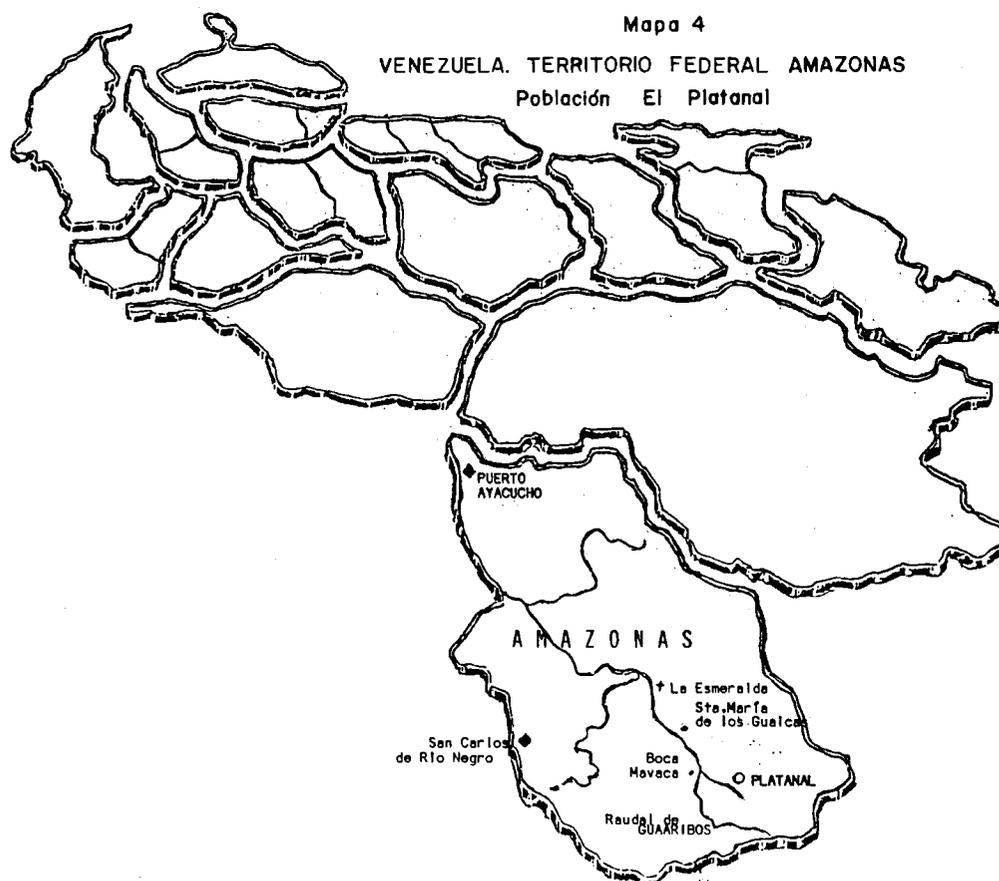
(*) Organización Mundial de la Salud. Gineva 1984

Los estudios de monitoreo de las respuestas a las drogas anti-maláricas in vitro e in vivo, permiten hacer una medición sistemática y estandarizada de la respuesta de los parásitos maláricos a ellas, así como su variación geográfica y su evolución en el tiempo, con vistas a mejorar el control de la Malaria, delineando la aparición y diseminación de la resistencia a las drogas, de modo de adoptar políticas a corto plazo y hacer las recomendaciones terapéuticas y profilácticas de acuerdo con las necesidades existentes. El área a ser estudiada generalmente se selecciona cuando hay alguna evidencia de resistencia incipiente, como lo indican los reportes de fallas de tratamiento usando las drogas usuales en cantidad adecuada; en estos casos se trata de establecer la sensibilidad basal a las drogas, para compararla con la de otras zonas o para seguirla longitudinalmente y detectar los cambios que puedan ocurrir en el tiempo¹, ejemplo de ello es el estudio comparativo realizado en Tailandia en los años 1981 y 1984, respecto a la concentración inhibitoria mínima (MIC) de diversas drogas anti-maláricas, en el cual se encontró que los valores para la cloroquina (resistencia), amodiaquina (resistencia moderada), pirimetamina (baja susceptibilidad) y mefloquina (susceptibilidad) habían permanecido sin cambio, mientras que se encontró un au-

mento notable (resistencia) para la quinina¹³. Se prefiere un estudio supresivo porque se ha encontrado que las fallas en este aparecen antes que las fallas terapéuticas cuando se está desarrollando resistencia a un anti-malárico. Las pruebas de campo también son necesarias porque en las pruebas de sensibilidad del *P. falciparum* existe correlación entre los hallazgos in vitro e in vivo en los individuos sin inmunidad o con inmunidad moderada, pero no en los casos de personas semi-inmunes de las áreas holoendémicas, en los que la concentración de droga necesaria para obtener una respuesta es más baja in vivo que in vitro¹

POBLACION Y METODOS

Con motivo del Plan Nacional de Apoyo Asistencial a las áreas fronterizas, coordinamos con las comisiones médico-odontológicas que trabajaron en la población de Platanal del Territorio Federal Amazonas, un ensayo doble ciego para efectuar un tratamiento profiláctico del paludismo, porque se trataba de la zona con mayor índice de morbilidad entre las asistidas; ya que para 1985 en Amazonas se presentaban 61 nuevos casos de paludismo al mes y de estos un 5 a 10% se debían a *Plasmodium falciparum*.



El núcleo poblacional es de aproximadamente 1.000 a 2.000 habitantes, semi-nómadas, de la tribu Yanomami. Tardamos 16 meses en conseguir 80 personas, contando con los miembros de las comisiones, por las dificultades de seguimiento de los casos. La edad de los pacientes varió entre 18 y 54 años con una media de 25,8 años. En cuanto a sus características físicas, el peso varió entre 40 y 86 Kg. con una media de 62,8 Kg., y la estatura entre 146 y 184 cm. con una media de 165 cm., siendo la proporción de hombres a mujeres de 2.5 a 1.

Descartamos las personas con historia de hipersensibilidad a las sulfas, alergias, enfermedades crónicas y tratamientos que pudieran condicionar interacción medicamentosa. Controlamos todos los pacientes con exámenes hematológicos provenientes de las venas del antebrazo (por las dificultades en el transporte) en tres oportunidades: antes de iniciar el tratamiento, al mes y al finalizar el tratamiento. La hematimetría midió: hematocrito, hemoglobina (por el reporte de anemia megaloblástica con el uso de pirimetamina por períodos mayores a 6 meses), recuento y fórmula leucocitaria (por el reporte de leucopenia transitoria con el uso de (R) Fansidar), gota gruesa y extendidos con las coloraciones habituales para investigar plasmodios. La historia clínica no tiene elementos diferenciales específicos a las que utilizamos en nuestro medio.

Medicamentos utilizados: tabletas de color blanco, alargadas, inodoras, de 1 gr., en tres combinaciones diferentes, pero con propiedades organolépticas idénticas, desconocidas por el grupo de la comisión mé-

dica y por los pacientes: 1) sulfadoxina 500 mg., pirimetamina 25 mg. 2) sulfadoxina 500 mg., pirimetamina 25 mg. y mefloquina 250 mg. 3) Sulfadoxina 250 mg., pirimetamina 12,5 mg. y mefloquina 125 mg.; las diferentes dosis de mefloquina se basan en estudios realizados en Tailandia en los que se estableció que para un peso corporal entre 50 y 70 Kg. la dosis semanal supresiva es de 180 a 250 mg.¹⁴.

Los pacientes que iban por primera vez a la zona endémica recibieron la medicación tres semanas antes con el fin de descartar hipersensibilidad a los componentes, el resto de la población residente recibió una tableta semanal durante las diecisiete semanas que duró el período de observación.

RESULTADOS

La tolerancia a los medicamentos fue muy buena ya que solo once (11) pacientes (13,7%) presentaron trastornos dispépticos: pesadez epigástrica, acidez y náuseas; uno (1) presentó vómitos (1,25%), y en dos (2) pacientes se discontinuó el tratamiento por urticaria después de la primera dosis y de la tercera (2,5%), no siendo este porcentaje de significación estadística ($p=0,38$). Respecto a los valores hematimétricos tampoco hubo alteraciones significativas imputables al tratamiento: en el caso de la hemoglobina la media pretratamiento fue de 13,39 gr.%, mientras que la media post-tratamiento fue de 13,25 gr.% ($p=0,3$) y en cuanto al número de glóbulos blancos, los valores medios antes y después del tratamiento fueron 6.984,5 por mm^3 y 6.890,3 por mm^3 respectivamente ($p=0,5$) (cuadro 3).

CUADRO 3
EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON Sulfadoxina, Pirimetamina y Mefloquina

| | URTICARIA | VOMITOS | PESADEZ | ACIDEZ | NAUSEAS |
|---------------------|-----------|---------|---------|--------|---------|
| Número de pacientes | 2 | 1 | 2 | 3 | 6 |
| Porcentajes | 2,5 | 1.25 | 2.5 | 3.75 | 7.5 |
| p* | 0,38 | 0.64 | 0,38 | 0,26 | 0,14 |

* Significancia estadística $p < 0.05$

Ningún paciente contrajo la infección malarica en el período de diecisiete semanas de observación, corroborado por el examen clínico y por la investigación de plasmodios en los extendidos y gotas gruesas (cuadro 4).

DISCUSION

Drogas anti-maláricas: pueden dividirse de acuerdo a su mecanismo de acción en esquizonticidas sanguíneos que actúan sobre las formas asexuales exoeritrocíticas (cuadro 5), y en esquizonticidas tisulares que

actúan sobre los esquizontes pre-eritrocíticos y sobre los hipnozoítos o formas latentes (cuadro 6). Pero la aparición de cepas de plasmodios resistentes a las di-

ferentes drogas anti-maláricas ha incentivado el estudio de su mecanismo de producción; hasta el momento se conocen solo algunos hechos:

CUADRO 4
TRATAMIENTO PROFILACTICO COMPARATIVO ENTRE
SULFADOXINA = PIRIMETAMINA = MEFLOQUINA

| MEDICAMENTOS (semanal) | Nº de casos | Paludismo P. Falciparum | Paludismo P. Vivax | Reacciones Colaterales |
|--|----------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Sulfadoxina-Pirimetamina | 27 | 0 | 0 | Urticaria: 1 |
| Sulfadoxina-Pirimetamina Mefloquina | 27 | 0 | 0 | 0 |
| Sulfadoxina-Pirimetamina Mefloquina | 26 | 0 | 0 | Urticaria: 2 |

CUADRO 5
CLASIFICACION DE LOS ESQUIZONTICIDAS SANGUINEOS
OMS - 1984

| PRINCIPAL SITIO DE ACCION: | COMPUESTO | CLASE QUIMICA |
|--|--|--|
| 1) INCORPORACION DE ACIDOS p-AMINOBENZOICO (a) (BLOQUEADORES DE PABA) | Dapsona Sulfadoxina Sulfalene | Sulfona Sulfonamida sulfonamida |
| 2) METABOLISMO DE FOLATOS (INHIBIDORES DE LA REDUCTASA DE HIDROFOLATO) | Proguanil (b) Pirimetamina | Biguanida Pirimidina |
| 3) PRODUCTOS DE DIGESTION DE LA HEMOGLOBINA | Cloroquina Amodiaquina Quinina Mefloquina Halofrontine | 4-aminoquinolona 4-amonoquinolona aminoalcohol aminoalcohol aminoalcohol |
| 4) METABOLISMO PROTEICO | Artemisina (Qinghaosu) Artesunato | Ester Sesquiterpeno |
| 5 SINTESIS PROTEICA | Tetraciclina | Derivado naftaceno |

(a) Poca acción en P. Vivax

(b) A través de su metabolito activo el cicloguanil.

CUADRO 6
CLASIFICACION DE LOS ESQUIZONTICIDAS TISULARES
OMS - 1984

| ESTADIO AFECTADO | SITIO DE ACCION | COMPUESTO | CLASE QUIMICA |
|-------------------------------|---|--|--|
| 1) Esquizonte pre-eritocítico | Mitocondria | Primaquina(a) | 8-aminoquinolona |
| 2) Esquizonte pre-eritocítico | Metabolismo de Folato Incorporación de PABA(b) | Proguanil pirimetamina Sulfadoxina | Biguanida pirimidina Sulfonamida |
| 3) HIPNOZOITO | Desconocido | Primaquina (a) | 8-aminoquinolona |

a) Posiblemente a través de un metabolito activo.

b) Sin confirmar en plasmodios humanos.

— La resistencia a la cloroquina, pirimetamina y sulfadoxina sigue las leyes mendelianas de la herencia durante el ciclo de reproducción sexual, expresándose los genes mutantes bajo la presión selectiva de las drogas.

— Pueden estar involucrados uno o más locus genéticos, y los mecanismos afectados parecen ser la producción de mayor cantidad de enzimas, o de enzimas mutantes con menos afinidad por las drogas, o el uso de vías metabólicas alternas como el cambio del patrón respiratorio de aerobio a anaerobio.

— La aparición de resistencia favorece la supervivencia de las cepas de plasmodios, lo que explicaría su rápida diseminación.

— Los parásitos pueden compensar las deficiencias producidas por las drogas, estimulando la maquinaria metabólica del huésped, lo que a su vez facilitaría la aparición de resistencia a otros compuestos.

— En el caso de la cloroquina se puede demostrar resistencia cruzada cuando el parásito es expuesto a otras 4-aminoquinolonas o a la mepacrina, pero no cuando es expuesto a la quinina, mefloquina, antifolatos o bloqueadores de PABA¹.

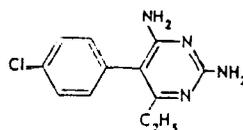
Drogas utilizadas en el estudio; la sulfadoxina (cuadro 7) es una sulfamida de vida media muy larga (113-126 horas) que se absorbe bien por vía oral, siendo acetilada en un pequeño porcentaje en el hígado y que se excreta lentamente por el riñón, actúa como antagonista por competencia del ácido para-aminobenzoico por su estructura química similar, impidiendo de esa manera la síntesis del ácido dihidropteroico. La pirimetamina es una diaminopirimidina de vida media larga (50-150 horas) que actúa sinérgicamente con la ante-

rior inhibiendo la reductasa del dihidrofolato e impide el paso a tetrahidrofolato; al asociarlas se logra un bloqueo secuencial que no permite la síntesis de pirimidina y algunos aminoácidos¹⁴. Sin embargo, a pesar de su indiscutible acción terapéutica, en 1985 se relacionaron con 25 casos de dermatitis vésiculo-ampollosas graves del tipo Eritema Multiforme y del Síndrome de Stevens-Johnson que produjeron siete defunciones en viajeros americanos que las tomaban como profilaxia anti-malárica, con el atenuante de haber recibido cloroquina en 23 de ellos, de lo que resulta un riesgo de dermatitis fatal cada 11.000 a 25.000 pacientes. En ese año también se reportaron cuatro casos de Síndrome de Stevens-Johnson en pacientes con SIDA que las recibían con tratamiento profiláctico para la infección por *Pneumocystis carinii*, pero tres de ellos tenían historia previa de reacciones cutáneas a las sulfas¹⁹. En contraste, entre 1974 y 1985 en un millón de viajeros suizos que usaron la combinación pirimetamina-sulfadoxina, la frecuencia de reacciones cutáneas graves del tipo mencionado fue de 1 en 150.000 sin que se produjera ninguna muerte⁹. Para finales de 1985 los fabricantes habían reportado 81 casos de pacientes con reacciones cutáneas adversas severas, de ellos 28 habían recibido tratamiento combinado con cloroquina (8 muertes), 34 habían recibido monoprofilaxia con (R) Fansidar (3 muertes) y en 19 casos (4 muertes) no había información suficiente, pero algunos de ellos parecen haber tomado co-trimazol, doxiciclina o subsalicilato de bismuto¹⁵. Por último podemos agregar que de los 140 pacientes con paludismo atendidos en nuestro hospital hasta agosto de este año, 16 recibieron tratamiento con (R) Fansidar sin que se haya presentado ningún caso de reacción cutánea severa.

FORMULAS QUIMICAS

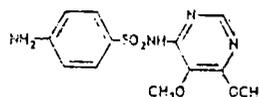
PIRIMETAMINA

2,4 - diamina - sp - clorofenil - 6 - etilpirimidina

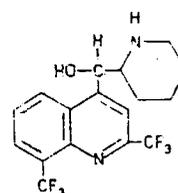


SULFADOXINA

N - (5 - 6 - dimetoxi - 4 - pirimidinil) sulfanilamida



MEFLOQUINA

 α - (2 - piperidil) - 2,8 - bis (trifluorometil) - 4 - quinolinometanol

La mefloquina es un derivado 4-minoquinolínico que actúa impidiendo la replicación del ácido desoxirribonucleico, con una vida media extremadamente larga (17-35 días), con efectos colaterales escasos (náuseas, mareos, vómitos, diarrea y erupción). Broadby realizó un estudio en 1985 donde encontró que los efectos secundarios cutáneos son mucho menores cuando se combina mefloquina con pirimetamina-sulfadoxina, que cuando se combina con cloroquina¹⁶. La mefloquina es efectiva contra todas las especies de plasmodios, incluyendo las resistentes a cloroquina, pirimetamina y sulfas¹, como fue probado en Tailandia en los setenta y en Brasil en 1981. Además, ha probado ser efectiva como supresora a dosis de 250 mg. semanal y después de dos meses a dosis de 125 mg. semanal, y aunque se han reportado unos pocos casos de resistencia (Tailandia 1982), se cree que se hayan debido a niveles subterapéuticos de la droga en sangre por vómito precoz de los pacientes, o por resistencia cruzada con la quinina¹¹. Aunque en Tanzania se han descrito casos de sensibilidad disminuida en cepas altamente resistentes a la cloroquina¹; y como en vista de que experimentalmente es fácil inducir la resistencia a la amefloquina, los malariólogos creen que no es conveniente el uso masivo de la mefloquina como monoterapia, sino que debe usarse en una combinación racional que retarde la aparición de resistencia. En el caso de usarse como tratamiento supresivo, los varios componentes deben permanecer el tiempo suficiente en contacto con el eritrocito parasitado para ejer-

cer su acción entre las dosis. Estos requisitos se llenan combinando la mefloquina con pirimetamina-sulfadoxina¹. El uso de combinaciones de varios antimaláricos que actúan en diferentes estadios del desarrollo del parásito tiene la ventaja de que potencia la acción de cada uno, permitiendo disminuir las dosis individuales con menos efectos adversos y menor posibilidad de aparición de resistencia¹, ya que la posibilidad de mutaciones múltiples en locus independientes es baja¹²⁷, y en caso de existir resistencia moderada a uno de los componentes, la potenciación de acción permite obtener de todos modos el efecto deseado.

Todo esto ha llevado a realizar estudios comparativos en Tailandia, Zambia y Brasil utilizando mefloquina, pirimetamina-sulfadoxina y la combinación de las tres en pacientes infectados con *Plasmodium falciparum*, obteniéndose mejores resultados con la última en cuanto a respuesta clínica, desaparición de los parásitos en sangre y frecuencia de recrudencia¹

Por último cabe señalar que en la actualidad no dispnemos de alternativas totalmente seguras y efectivas para el tratamiento de la Malaria, sobre todo con miras a un efecto supresor, pues la quinina a las dosis habituales de 300 mg. diarios no elimina totalmente los parásitos, permitiendo las infecciones crónicas latentes. Usada a dosis mayores produce cinchonismo⁸. La amodiaquina (Camoquin) o la combinación de dapsona-pirimetamina (Maloprim) se han asociado con hepatitis severa y agranulocitosis con una frecuencia de 1 en

1.000. En cuanto a las tetraciclinas se han estudiado poco, aparte de que están contraindicadas en el embarazo y en los niños menores de ocho años porque pueden causar además, dermatitis por fotosensibilidad. El proguanil (Paludrine) carece de estudios adecuadamente controlados¹⁴ aparte de que se han reportado casos de resistencia a *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a la cloroquina, y cuando se asocia a la amodiaquina puede producir agranulocitosis con una frecuencia de 1 cada 1.000 a 2.000 casos⁸. El halofrontine todavía presenta problemas de formulación que limitan su biodisponibilidad. Además, se han presentado casos de resistencia cruzada con la mefloquina. Por último, una de las drogas más prometedoras es el qinghaosu (artemisine) del cual todavía se conoce poco por haber sido estudiado en China, pero se ha informado de embriotoxicidad en los roedores, aparte de que tiene una vida media muy corta y solo se ha desarrollado bien para uso parenteral⁸.

CONCLUSIONES

En América, la morbilidad por Malaria ha aumentado de 55,7 casos por 100.000 habitantes en 1960, a 352,1 en 1984, cuando se reportaron 914.171 casos. En Venezuela el paludismo sigue siendo un problema de salud pública y ello se demuestra con el aumento del número de casos en los últimos años (cuadro 8), así tenemos que mientras en 1981 se reportaron solo 3.363 casos, para 1984 la cifra había ascendido a 12.133 y en 1987 a 17.783 casos, y según el Boletín Semanal de la División de Epidemiología del MSAS para la última semana del mes de agosto del presente año se habían reportado 25.884 casos (cuadro 9) y debemos recordar que según estudios realizados en la Segunda Guerra Mundial el porcentaje de muertes en personas sin inmunidad infectadas y que no reciben tratamiento es del 20%⁸. Esto nos motivó a realizar con 80 personas un ensayo doble ciego de tratamiento profiláctico para el paludismo con tres combinaciones diferentes de sulfadoxina, pirimetamina y mefloquina en la población de Platanal del Territorio Federal Amazonas; en dos pacientes se suspendió el tratamiento por urticaria (2,5% $p=0,38$), once presentaron trastornos digestivos (6 náuseas, 3 acidez y 2 pesadez epigástrica) lo que representó un 13,7% y un paciente presentó vómitos (1,25% $p=0,64$); la pequeña disminución en los valores medios de hemoglobina y glóbulos blancos no fue significativa ($p=0,3$ y $p=0,15$ respectivamente). No se presentó ningún caso de infección malarica corroborado por exámenes parasitológicos.

El descuido de la campaña antimalárica de mantenimiento de las áreas erradicadas, como lo revelan las cifras de la Organización Panamericana de Salud

en 1986, que informan para Venezuela un descenso del IAES (Índice Anual de Exámenes de Sangre) de 7,8% en 1961 a 1,38% en 1983 y de la tasa de rociamiento domiciliario de insecticidas de 68% en 1962 a 11% en 1983, con un aumento del IPA (Índice Parasitario Anual) de 0,29% en 1982 a 0,74% en 1984⁵, constituiría la causa fundamental del resurgimiento de esta enfermedad, sin despreciar el papel que juegan la falta de control de los inmigrantes de los países vecinos, el cambio de los hábitos de los mosquitos (exofílicos), la resistencia de los vectores al DDT (siendo las alternativas disponibles como el malation, fenitotrión y propoxur demasiado costosos - 17-); así como la aparición de plasmodios resistentes a la cloroquina, que en un principio fue de tipo RI (recrudencia de síntomas y parasitemia después de unos días sin tratamiento), luego de tipo RII (reducción sin eliminación de la parasitemia) y finalmente de tipo RIII (sin respuesta al tratamiento)⁸, como también de resistencia a la pirimetamina y a las sulfas como ha sido reportado en Brasil, Tailandia y Nueva Guinea¹⁸, en donde la distribución comercial no controlada y el uso indiscriminado de estas drogas para la profilaxia de la Malaria, así como su uso para el tratamiento de otras enfermedades ha contribuido a la aparición de resistencia.

CUADRO 8
VENEZUELA
CASOS DE MALARIA DESDE 1978 A 1988* MSAS**

| AÑO | Nº de casos |
|------|-------------|
| 1978 | 5.100 |
| 1979 | 5.725 |
| 1980 | 3.893 |
| 1981 | 3.363 |
| 1982 | 3.365 |
| 1983 | 8.170 |
| 1984 | 12.133 |
| 1985 | 13.650 |
| 1986 | 14.533 |
| 1987 | 17.783 |
| 1988 | 25.884 |

* Hasta el mes de agosto

** Dirección General Sectorial de Salud Pública. Dirección de Epidemiología y Programas de Salud. Dirección de Enfermedades Transmisibles.

CUADRO 9
VENEZUELA
CASOS DE MALARIA SEGUN AREAS EPIDEMIOLOGICAS HASTA AGOSTO DE 1988 - MSAS*

| ENTIDADES | Nº de casos | Porcentaje |
|--------------------------|-------------|------------|
| Venezuela | 25.884 | 100 |
| 1) Area de mantenimiento | 1.738 | 6.71 |
| 2) Area de consolidación | | 12.75 |
| Sucre | 2.343 | |
| Monagas | 581 | |
| Anzoátegui | 375 | |
| 3) Area de ataque | | 4.74 |
| a) Desfavorable: | | |
| Barinas | 324 | |
| Táchira | 673 | |
| Mérida | 69 | |
| Zulia | 162 | |
| b) Inabordable | | 75.8 |
| Apure | 1.086 | |
| Amazonas | 766 | |
| Bolívar | 17.619 | |

* Dirección General Sectorial de Salud - Dirección de Epidemiología y Programas de Salud - División de enfermedades transmisibles.

De allí la importancia de un programa de profilaxia que se ajuste a todos esos cambios y que siga las pautas dictadas por la Organización Mundial de la Salud cuando el riesgo de infección sea mayor que el de reacciones colaterales severas¹¹; según esto los tres grupos que necesitan tratamiento profiláctico son:

1. Viajeros sin inmunidad hacia áreas maláricas (por períodos menores a un año)
2. Los residentes sin inmunidad de áreas maláricas (por períodos menores a 6 años).
3. Embarazadas semi-inmunes residentes en áreas maláricas¹ (Cuadro 10).

CUADRO 10
RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIA DE LA MALARIA
OMS - 1983

- A. *Plasmodium falciparum* sensible a la cloroquina. (América al norte del canal de Panamá, Argentina, Paraguay, norte, sur y este de África, este de la India.
Cloroquina o amodiaquina
300 mgs. de base semanal.
Desde una semana antes hasta seis semanas después de dejar el área endémica.
- B. *P. falciparum* con resistencia a la cloroquina incipiente o de bajo grado. (Burundi, Camero, Kenya, Madagascar, Somalia, Sudan, Uganda, Zambia, Tanzania).
igual al anterior más 3 tabletas de pirimetamina-sulfadoxina en caso de ataque febril o al dejar el área endémica.
- C. *P. falciparum* con alta resistencia a la cloroquina. (este de Asia, centro de la India, Australia, Oceanía, América al sur del Canal de Panamá excepto Argentina y Paraguay).
sulfadoxina: 500 mgs. pirimetamina: 25 mgs. semanal, mas cloroquina o amodiaquina: 300 mgs. de base semanal
mefloquina: 250 mgs. de base semanal.

También se deben tomar en cuenta las actividades y nivel socio económico de la población, época del año, densidad de mosquitos y la prevalencia de las diferentes especies de plasmodios¹⁴, pues la elección de las drogas para el control de la Malaria está influenciada por la epidemiología del paludismo en el área, la efectividad de las drogas antimaláricas en el área en cuestión, la disponibilidad de facilidades diagnósticas, el costo y nivel del sistema de atención de salud primaria en el cual será utilizada la droga¹

A todo lo anterior hay que agregar que no deben olvidarse las medidas preventivas complementarias para disminuir el riesgo de infección como son: el uso de mosquiteros y repelentes, insecticidas de contacto y depósito, así como ropas que limiten el acceso de los mosquitos, además de permanecer en el interior de las viviendas en horas de la tarde y noche, pues como ya lo demostró Manson en 1900 las estrictas medidas antimosquitos pueden reducir hasta 10 veces la transmisión de la enfermedad⁸.

Todo esto implica la necesidad de ampliar y fortalecer a nivel nacional la educación y capacidad de adiestramiento de todo el personal involucrado en la planificación y ejecución de los programas de capacitación, investigación y control, incluyendo el personal empleado en la atención primaria⁵, pues este debe estar prevenido de la presencia y riesgo de resistencia a las drogas antimaláricas, de la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoz, de la importancia del seguimiento de los casos, así como de la necesidad de enviar prontamente a las autoridades la información relevante¹, para

obtener las decisiones políticas y la cooperación técnica y financiera de modo de aplicar las mejores medidas antimaláricas disponibles y a un costo que los países puedan afrontar⁵.

Debemos recordar la necesidad de limitar el desarrollo y extensión de la resistencia a las drogas antimaláricas con un uso racional y controlado de las mismas, no utilizándolas inadecuadamente en forma masiva y como tratamiento solo con bases presuntivas, pues esto no reduce la prevalencia de enfermedad si no hay un plan bien conducido de control de vectores¹. Por esto la Organización Mundial de la Salud en 1985 sugiere que la mefloquina, especialmente, combinada con pirimetamina-sulfadoxina debe ser usada en vez de la cloroquina en los siguientes casos:

1. Para prevenir o reducir la morbilidad y mortalidad por paludismo en grupos de alto riesgo, como son: contingentes de trabajo, personal militar destacado, refugiados o inmigrantes y visitantes sin inmunidad.
2. Para reducir el impacto de la Malaria en las comunidades, usándola para controlar epidemias o focos de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina o pirimetamina-sulfadoxina.
3. En programas de erradicación, para eliminar focos residuales y para evitar el establecimiento de nuevos focos maláricos autóctonos o importados¹

Por último, debemos enfatizar la necesidad del desarrollo de nuevas drogas, así como de métodos alternativos para el control de la Malaria como son: la vacuna antimalárica y el control biológico de vectores.

BIBLIOGRAFIA

1. Advances in Malaria Chemotherapy. World Health Organization. Geneva. 1984.
2. Pifano, F. diagnóstico del Paludismo. pp: 158-169. Aspectos de Medicina Tropical en Venezuela. Imp. Universitaria. Caracas. 1964.
3. Evolución y Perspectiva de la Malaria en Venezuela. MSAS. Dirección General de Malariología y Saneamiento Ambiental. Maracay. 1986.
4. Yurzabal, D; Botto, C y col. Introducción a la Inmunología Parasitaria. PROICET. Amazonas. Serie Enfermedades Parasitarias. Nº 1 UCV/MSAS. Caracas 1982.
5. Reseñas Control de la Malaria en las Américas; Análisis Crítico. Bol. Sanit. Panam. 1986; 10(5): 522-539.
6. Martínez, L; Bravo, R. Paludismo. Salus Militiae. 1970; 2(2): 75-78.
7. Aguirre, J. Paludismo. Trabajo de Grado. Curso Universitario de Post-grado de Medicina Interna. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Caracas. 1985.
8. Peto, t. E; Gilks, Ch. F. Strategies for the prevention of Malaria in travellers: Comparison of drug regimens by means of risk-benefit analysis. Lancet. 1986; 8492: 1256-1265.
9. Label, H.O; Roberts, J.M; Somaini, E. et al. Efficacy of malaria Prophylaxi in American and Swis Travelers to Kenya. J. Infect. Dis. 1987; 155(6): 1205-1209.
10. Pearlman, E. J; Doberstyn, E.B; Sudok, S. et al. Chemosuppressive field trials in Thailand. IV. The suppression of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasitemia by mefloquine. Am. J. trop. Med. and Hyg. 1980; 29(6): 1131-1137.
11. Harinostu, t; Laserr, R; Bunnog, D. et al. Trials of Mefloquine in vivax and of Mefloquine plus "Fransidar" in Falciparum Malaria. Lancet. 1085; 8434: 885-889.
12. Li, G; Guo, X; Arnold, K. et al. Randomised comparative study of mefloquine, ginghamosu and pyrimethamine-sulfadoxine in pa-

-
- tients whit falciparum malaria. 1984; (1): 1360-1361.
13. Childs, G. E; Wimonwathawatei, T. Pooyindee, N. Evaluation of an in vitro assay system for drug suceptibility to field isolates of *Plasmodium falciparum* from southern Thailand. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1988; 38: 19-23.
 14. Pearson, R; Hawlett, E. Use of Pyrimethamine-Sulfadoxine (Fansidar). Prophylaxis against chloroquine resistan *Plasmodium falciparum* and *Pneumocystis carinii*. *Ann. Intern. Med.* 1978; 106: 714-718.
 15. Steffen, R; Somaini, B. Severe cutaneous adverse reactions to sulfadoxine-pyrimethamine in Switzerland. *Lancet.* 1986; 8481: 610.
 16. Rombo, J; Stenbeck, J; Lobel, H. et al. Does Chloroquine contribute to the risk of serious adverse reactions to "Fansidar"? *Lancet.* 1985; 8487: 1298-1299.
 17. Peto, T. E; Newbold, C. I; Persvol, C Qinghaosu, mefloquine an pyrimethamine-sulfadoxine in falciparum malaria. *Lancet.* 1985; 8422: 216.
 18. Wyler, D. Malaria. Resurgence, resistance and research. *N.E.J.M.* 1983; 308: 815-818; 934-938.
 19. Navim, t. R; Muller, K. D; Satriale, r. P. et al. Adverse reacctions associated with pytimethamine-sulfadoxine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infection in AIDS. *Lancet.* 1985; 8466: 1332.

ESTUDIO DE HEMOFILICOS VENEZOLANOS COMO GRUPO DE RIESGO PARA LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Dr. José Luis López D.
Dr. Manuel Guzmán Blanco

RESUMEN

Objetivo: Evaluación clínica, serológica e inmunohematológica del hemofílico venezolano como grupo de riesgo para la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y definir su situación actual.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo de 52 pacientes hemofílicos de la consulta de Hematología en el banco Municipal de Sangre del D.F. Se realizó historia clínica a todos los pacientes, excluyéndose 2 para las pruebas especiales y de laboratorio. Se determinó antígeno y anticuerpo para el HIV, parámetros hematológicos y subpoblaciones linfocitarias. La determinación de inmunoglobulinas se realizó en 28 pacientes. Las pruebas especiales aplicadas fueron 4 antígenos biológicos y la sustancia dinitroclorobenceno para medir inmunidad celular.

Resultados: De 50 pacientes con evaluación completa, 24 presentaron anticuerpo anti-HIV. La antigenemia estuvo presente en el 33%. El 61% de los seropositivos son asintomáticos. De los pacientes sexualmente activos, 61% no utiliza preservativo. Las manifestaciones clínicas fueron más frecuentes en los seropositivos. No se encontró evidencia de enfermedad neurológica. Los hallazgos en retina no se relacionaron con oportunistas. Los seropositivos tuvieron valores de CD4 menores que los negativos, ambos presentaron valores de CD8 elevados. La relación CD4/Cd8 se encontró disminuida en hemofílicos, con valores más bajos en los positivos. Se encontró aumento de IgG e IgM en ambos grupos. Al medir inmunidad celular con las pruebas de piel, los seropositivos presentaron anergia parcial. El DNCB resultó ser más específico que los antígenos biológicos para determinar los pacientes en

estadios clínicos avanzados.

Conclusiones: La presencia de antigenemia y el uso del DNCB como prueba para medir inmunidad celular se correlacionó con los pacientes en grupos clínicos de enfermedad avanzada. Encontramos de menor utilidad el uso de subpoblaciones linfocitarias y antígenos biológicos para evaluar el estado inmune en hemofílicos infectados por el HIV.

Palabras claves: Hemofilia, Antígeno HIV, SIDA, Subpoblaciones linfocitarias, Inmunidad celular, DNCB.

INTRODUCCION

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue descrito y caracterizado como cuadro clínico por primera vez en 1981⁶⁴. Desde esa fecha la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) ha alcanzado proporciones epidémicas alarmantes, con más de 54.233 casos reportados para mayo de 1988 en los Estados Unidos (EEUU) solamente, y con una mortalidad en 3 años de más del 90%. Se estima que 1 a 2 millones de norteamericanos están infectados por el virus^{20,40}.

El Servicio de Salud Norteamericano recientemente estimó que 270.000 casos de SIDA, la expresión clínica más avanzada de la infección por el HIV, se desarrollarían para 1991¹⁹.

En EEUU más del 70% de los casos ha ocurrido en homosexuales masculinos promiscuos de los cuales, 20% eran adictos a drogas intravenosas^{22,83}; menos del 5% han ocurrido en otros grupos de pacientes, entre los cuales se encuentran personas que reciben o han recibido derivados sanguíneos, donde el grueso de la población lo ocupan pacientes hemofílicos. Aproximadamente 5 a 6% de todos los individuos con SIDA no están incluidos en ninguna categoría considerada de riesgo¹⁴.

Trabajo especial de Investigación para optar al Título de Especialista en Medicina Interna. Hospital Vargas de Caracas. U.C.V.

El primer caso de SIDA transfusional en EEUU fue descrito en un paciente hemofílico que murió en 1982 por neumonía a *Pneumocystis carinii*. Estudios de seguimiento de la enfermedad en pacientes con hemofilia demuestran que la infección es alta en pacientes con hemofilia severa, pues reciben transfusiones frecuentes; la prevalencia de anticuerpos en estos pacientes varía del 75 al 90% en los centros norteamericanos, reportándose una baja incidencia de transmisión al compañero sexual (15 a 18%)^{1,50}.

El síndrome de infección primaria descrito en varones homosexuales es también visto en hemofílicos, la mayoría de estos pacientes permanecen asintomáticos o con manifestaciones relacionadas por un período de dos o tres años como fue reportado inicialmente; sin embargo, el desarrollo de SIDA en hemofílicos permanece muy bajo en comparación con otros grupos de riesgo²¹.

Grandes centros de Hemofilia europeos han seguido pacientes hasta por 6 años mediante el procesamiento de sueros congelados y se ha demostrado que el desarrollo de síntomas ocurre más tardíamente, en comparación con otros grupos^{27,67}.

Un reporte reciente del Centro de Control de Enfermedades (CDC) ha mostrado la baja progresión a SIDA en pacientes hemofílicos desde mediados de 1985. El pronóstico a largo plazo de los hemofílicos infectados por el HIV no es conocido todavía; el pico de seroconversión en hemofílicos ocurrió en 1982, y el intervalo desde la infección hasta el desarrollo de los síntomas asociados a la enfermedad puede ser hasta ahora de 5 años o más⁴⁵.

Múltiples alteraciones inmunológicas han sido descritas en pacientes con hemofilia, por estudios que se han hecho en los centros hematológicos mundiales; desde función alterada de linfocitos, y sus poblaciones, alteraciones en el crecimiento de linfocitos T in vitro y su respuesta a diferentes antígenos. Los parámetros que predicen el desarrollo de SIDA en hemofílicos infectados son desconocidos.

En mayo de 1983 se reporta el primer paciente con SIDA en nuestro país, siendo este un varón homosexual³⁶.

Con respecto al grupo de hemofílicos según reportes (datos no publicados) del Banco Municipal de Sangre (BMS), Instituto donde funciona el Centro Nacional de Hemofilia, la seropositividad del anticuerpo al HIV (ELISA) es del 25% entre los sangradores graves, que son alrededor de 200 pacientes de los 800 que constituyen la población aproximada de hemofílicos.

El paciente hemofílico es tratado ya sea con deri-

vados plasmáticos (crioprecipitado, plasma fresco congelado), o con productos comerciales (FVIII, FIX) manufacturados por compañías Norteamericanas estos productos se preparan del plasma de cientos de donantes, que antes de disponer de una prueba para identificar los donantes infectados, fue la vía de transmisión de los hemofílicos y otros pacientes infectados por la administración de sangre y derivados^{4,7,9,19,25}.

En Venezuela, para Octubre de 1988 se habían reportado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 266 casos, en donde los grupos de riesgo no diferían en nuestro país de forma importante a lo reportado internacionalmente^{30,63}.

Todo estudio de inmunidad conocido hasta ahora ha sido aplicado a pacientes con SIDA para caracterizar el patrón de la enfermedad, sin embargo estos parámetros que han coincidido en drogadictos y homosexuales, no son comparables a los resultados obtenidos en pacientes hemofílicos, este grupo de pacientes parece comportarse en forma muy particular ante la infección, motivo por el cual se inició el estudio de hemofílicos venezolanos como grupo de riesgo para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tomando como objetivo principal del trabajo definir la situación actual de la infección por el virus en los hemofílicos del país; caracterizar el cuadro clínico que presenten estos pacientes, estudiar las alteraciones inmunológicas y relacionarlas con la presencia de algunos parámetros que han sido planteados como de valor pronóstico, entre los que se encuentra la antigemia persistente del HIV en pacientes seropositivos, parte fundamental de esta investigación por ser la primera vez que se realiza en nuestro país; igualmente la respuesta al dinitroclorobenceno como prueba cutánea para medir hipersensibilidad retardada y compararla con otras alteraciones inmunológicas relacionadas como marcadores de una mala evolución^{3,6,11,13,42,60,62,75,80,81,82,84,86,87}.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 52 pacientes politransfundidos por enfermedad hemorrágica (Hemofilia A, B y Enfermedad de Von Willebrand) controlados en el Banco Municipal de Sangre del Distrito Federal; Caracas, Venezuela. Estos pacientes fueron incluidos en un protocolo de trabajo en dos partes.

La primera parte es una historia clínica que está dividida en tres grupos de datos; el primer grupo contiene los datos de filiación del paciente, edad, tipo de enfermedad hemorrágica y severidad, grado de instrucción, estado civil, ocupación, descendencia, conducta sexual, uso de drogas, antecedentes de enfermeda-

des venéreas y uso del preservativo.

El segundo grupo de datos de la historia fue la presencia de manifestaciones clínicas relacionadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, siguiendo los criterios dados por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, EEUU^{15,16}.

El tercer grupo de datos clínicos son los relacionados con el examen físico, realizado con especial atención sobre los sistemas y tejidos atacados por el virus. A nivel dérmico se buscó la presencia de: Dermatitis seborreica, foliculitis, Herpes simplex, Herpes zoster, Candida, Dermatofitos, molusco, lesiones por virus papiloma humano y sarcoma de Kaposi. Para el diagnóstico de dermatofitos y candida se utilizó examen directo con clorazol Black E.; y las otras alteraciones por sus características clínicas. En orofaringe se buscó la presencia de leucoplaquia pilosa y candidiasis oral.

En el sistema linfático y reticulomononuclear se buscó la presencia de adenomegalias, hepatomegalia y esplenomegalia. La linfadenopatía fue definida como la presencia de 1 ganglio de al menos 1 cm en dos o más sitios ganglionares extrainguinales; hepatomegalia como hepatometría de más de 12 cm en línea media clavicular; esplenomegalia como la presencia de bazo palpable al examen físico, se excluyeron los pacientes con esplenomegalia por percusión.

El examen neurológico se realizó en dos partes: primero la presencia de neuropatía por el hallazgo de cambios tróficos, debilidad, pérdida de reflejos, discriminación de dos puntos y la referencia de parestias; el examen de la retina se realizó por oftalmoscopia directa. La segunda parte del examen neurológico la constituyó una prueba para evaluar el estado mental en busca de daño orgánico cerebral; la prueba evalúa: orientación, fijación, atención y cálculo, memoria reciente, lenguaje, escritura y capacidad de abstracción⁵, el rango de normalidad está comprendido entre 25 y 30 puntos.

La segunda parte del protocolo de trabajo es la determinación de antígeno HIV y anticuerpo ANTI-HIV por método inmunoenzimático y prueba confirmatoria. Determinación de valores hematológicos como: Hemoglobina, hematocrito, leucocitos, reticulocitos y plaquetas. Determinación de linfocitos t y b, determinación de subpoblaciones linfocitarias T, y la determinación de inmunoglobulinas séricas a, G y M.

Se realizaron pruebas cutáneas para medir hipersensibilidad retardada con 4 antígenos biológicos y dinitroclorobenceno (DNCB).

Después de haber realizado estas pruebas especiales los pacientes fueron clasificados en seroposi-

tivos y seronegativos por la presencia del anti-HIV; los seropositivos a su vez fueron clasificados según el grupo clínico para la infección del HIV dada por el CDC de Atlanta¹⁵.

Las muestras de suero necesarias para las determinaciones precedentes fueron repartidas en tres alícuotas y congeladas a -20°C , siendo descongeladas al momento de procesarlas y desechadas.

Como control de población no hemofílica se utilizaron donantes sanos del Banco Municipal de Sangre sin evidencia serológica de infección por HIV.

Para la realización de las pruebas especiales se utilizaron las siguientes técnicas:

Determinación de anticuerpos anti-HIV por una técnica inmunoenzimática comercial, cuyo principio es un sandwich ELISA. Como prueba confirmatoria de la presencia de anticuerpos contra el HIV se utilizó el CHIRON RIBA HIV-126 (Ortho Diagnostic Systems; Raritan, New Jersey) una prueba inmunoenzimática cuya fase sólida está constituida por una tira de nitrocelulosa recubierta de 4 antígenos recombinantes derivados del HIV: glucoproteínas gp120 y gp41 de la cápsula, proteína p24 perteneciente al core y el polipéptido p31 perteneciente a una endonucleasa de plimera viral; por medio de la cual se detectan en forma específica sus respectivos anticuerpos, anti-gp120, anti-gp41, anti-p31 y anti-p24.

Para la determinación del antígeno se utilizó una prueba inmunoenzimática comercial VIRONOSTIKA HIV ANTIGEN (Organon teknika; Veedijk, Belgium). Su principio es un sandwich directo ELISA, y detecta principalmente la p24 así como también p18, gp41, p53, p65 y gp120. Para descartar una reacción inespecífica por componentes del suero que daría lugar a un falso positivo en la prueba se utilizó un método inmunoenzimático VIRONOSTIKA HIV SPECIFICITY TEST (Organon teknika; Veedijk, Belgium). Las lecturas se realizaron en un lector Organon 510 a 450 nm con referencia de 690 nm.

La determinación de los parámetros hematológicos: hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas se realizó por métodos convencionales.

La determinación de poblaciones linfocitarias se realizó mediante la extracción de 12 ml de sangre venosa heparinizada que se centrifugó con ficoll-Hypaque D1076, para obtener la capa mononuclear. La identificación de linfocitos B se hizo por inmunofluorescencia directa incubando con anti-inmunoglobulina de ratón marcada con fluoresceína (Atlantic Antibodies). Las células formadoras de rosetas se identificaron incubando con glóbulos rojos de carnero a 37°C por 15 min y cen-

trifugando a 900 rpm por 5 min, realizando el conteo en microscopio de luz en laminas con tinción supravital (cresil) se contaron en láminas con tinción supravital (cresil) se contaron 100 elementos y se expresaron en valores absolutos.

El recuento de subpoblaciones de células T fue realizado mediante inmunofluorescencia indirecta, utilizando anticuerpos monoclonales comerciales (Ortho Diagnostic System; Raritan, New Jersey) para la identificación de población T total (CD3), población cooperadora (CD4) y población supresora-citotóxica (CD8). Las mononucleares se incubaron durante 30 min a 4°C con los diferentes monoclonales, 2 lavados y nueva incubación con anti-inmunoglobulina de ratón marcada con fluoresceína, 2 lavados más con PBS y las células se resuspendieron en glicerol. Todos los métodos de inmunofluorescencia fueron leídos en microscopio de epifluorescencia contando 200 elementos y los resultados se expresaron en valores absolutos.

La determinación de inmunoglobulinas séricas A, g y M se realizó por inmunodifusión radial mediante el uso de placas comerciales (Kallestad Laboratories; Austin, Texas).

Para la determinación de la hipersensibilidad retardada se utilizaron pruebas cutáneas mediante el estímulo con 4 antígenos biológicos: Candidina 300 mgs/ml y tricofitina 1:100 suministrados por la sección de Micología del Instituto de Biomedicina; Caracas, toxoide tetánico fluido 10 fl/cc Instituto Nacional de Higiene, derivado proteico purificado (PPD) 2 Uds/0,1cc MSAS.

Se utilizó la sustancia dinitroclorobenceno como 5ª prueba para medir hipersensibilidad retardada.

Los 4 antígenos fueron inyectados por vía intradérmica en la cara ventral del brazo no dominante y piel sin lesiones, con progresión distal y a intervalos de 2 cms en el orden señalado arriba.

Se aplicó una dosis de sensibilización de DNCB 30% en la misma región hacia su parte distal.

La lectura de los antígenos biológicos se realizó a las 48 horas, tomando como respuesta positiva una induración igual o mayor de 5 mm.

A los 14 días de sensibilizado el paciente con DNCB se aplicaron 3 dosis de DNCB 1%, 0,5% y 0,1% en forma distal sobre la cara ventral del antebrazo no dominante y se observó la respuesta en 48 horas dando la siguiente puntuación: 0: sin respuesta o solo eritema, 1: eritema + induración leve, 2: eritema + induración adecuada, 3: 2 + flictena; se utilizó igual puntuación para cada concentración aplicada, totalizando 9 puntos como máximo.

El método estadístico utilizado para la comparación de los grupos independientes no pareados fue la prueba t, prueba chi cuadrado y test exacto de Fisher según características y número de la muestra. La significancia utilizada en todas las pruebas fue $p < 0,01^{26,74}$

RESULTADOS

La población presentó las siguientes características generales: 46 pacientes hemofilia A, 4 pacientes hemofilia B y 2 pacientes enfermedad de Von Willebrand; el promedio de edad de la muestra fue de 17,6 años (rango de 14 a 18 años); 3 pacientes estaban casados o mantenían una pareja fija, teniendo un hijo cada uno (tabla 1).

De los 52 pacientes del estudio, 2 pacientes fueron excluidos; el primero por manifestar que pertenecía a un grupo de riesgo diferente del estudiado (homosexual) y el segundo por no acudir a los controles. Los restantes 50 pacientes fueron incluidos. Los pacientes referidos como seropositivos son los que presentaron anticuerpo anti-HIV, los seronegativos constituyen la diferencia al total de la muestra (tabla 10).

26 pacientes de la muestra manifestaron ser sexualmente activos (tabla 2), uno tenía contacto con drogas (no intravenosa) y solo un paciente tuvo el antecedente de enfermedad venérea (blenorragia).

TABLA 1
CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

| | HEMOFILIA | | Enf. VW | TOTAL |
|-----------------|-----------|------|---------|-------|
| | A | B | | |
| Nº DE PACIENTES | 46 | 4 | 2 | 52 |
| EDAD | 18 | 14,5 | 2 | 17,6 |
| CASADOS | 3 | 0 | 0 | 3 |
| HIJOS | 3 | 0 | 0 | 3 |

TABLA 2
SEROPOSITIVIDAD (ANTI-HIV) Y CONDUCTA SEXUAL

| | PAC. + | PAC. — | TOTAL |
|-----------------|--------|--------|-------|
| REL. HETEROSEX. | 13 | 12 | 25 |
| HOMO/BISEX. | 1 | 0 | 1 |
| DROGAS | 0 | 1* | 1 |
| VENEREAS | 0 | 1 | 1 |

* (no IV)

El uso del preservativo fue investigado encontrando que 16 pacientes de los 26 sexualmente activos manifestaron no haber usado nunca el preservativo, 5 irregularmente y 5 siempre; su uso se comparó con la se-

ropositividad para el anti-HIV (tabla 3), posterior a lo cual se buscó la relación entre el uso y el grado de instrucción (tabla 4).

TABLA 3
SEROPOSITIVIDAD (ANTI-HIV) Y USO DEL PRESERVATIVO EN LOS PACIENTES SEXUALMENTE ACTIVOS

| PRESERVATIVO | PAC. + | PAC. — | TOTAL |
|----------------|--------|--------|---------|
| NUNCA | 7 (27) | 9 (34) | 16 (61) |
| OCASIONALMENTE | 0 | 2 (8) | 2 (8) |
| CASI SIEMPRE | 3 (12) | 0 | 3 (12) |
| SIEMPRE | 4 (15) | 1 (4) | 5 (19) |

() = %

TABLA 4
RELACION ENTRE GRADOS DE INSTRUCCION Y EL USO DEL PRESERVATIVO EN LOS SEXUALMENTE ACTIVOS (n26)

| INSTRUCCION | Nº PACIENTES | PRESERVATIVO | | |
|---------------|--------------|--------------|-----|---|
| | | + | +/- | - |
| ANALFABETA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PRIMARIA | 3 | 0 | 0 | 3 |
| SECUNDARIA | 16 | 4 | 3 | 9 |
| TECNICA | 5 | 1 | 1 | 3 |
| TECNICA SUP. | 1 | 0 | 0 | 1 |
| UNIVERSITARIA | 1 | 0 | 1 | 0 |

(+) = siempre, (+/-) = irregularmente, (-) = nunca.

La incidencia de manifestaciones clínicas relacionadas con la infección por HIV en los dos grupos de pacientes se presenta en la tabla 5. La manifestación clínica más frecuente fueron la adenomegalia, seguida por la esplenomegalia y la fiebre en los seropositivos; en los seronegativos la más frecuente fue la esplenomegalia siendo en este grupo infrecuentes las adenomegalias.

Las alteraciones dérmicas estuvieron presentes en el 58% de los pacientes seropositivos y en el 42% de los negativos; la manifestación más frecuente fue la

infección por Herpes simnplex y la infección por dermatofitos (tabla 6), no hubo lesiones sugestivas de kaposi en ninguno de los pacientes.

Los hallazgos en la exploración neurológica (tabla 7) demuestran que no hay evidencia de neuropatía en ninguno de los pacientes estudiados. Las alteraciones retinianas se encontraron en 20 pacientes positivos y en 1 negativo. En la prueba para la evaluación del estado mental no se encontró ningún paciente por debajo del rango de normalidad, ni diferencias entre los dos grupos para un promedio total de 29 puntos.

TABLA 5
PRESENCIA DE MANIFESTACIONES CLINICAS RELACIONADAS CON LA INFECCION POR HIV EN PACIENTES SEROPOSITIVOS Y SERONEGATIVOS

| CLINICA | PACIENTES (+) | PACIENTES (—) |
|---------------------|---------------|---------------|
| ASTENIA | 1 (2) | 0 |
| FIEBRE | 4 (8) | 0 |
| DIARREA | 1 (2) | 0 |
| SUDORES NOCTURNOS | 3 (6) | 0 |
| ADENOMEGALIAS | 11 (22) | 1 (2) |
| PERDIDA DE PESO | 2 (4) | 1 (2) |
| CANDIDIASIS ORAL | 1 (2) | 0 |
| LEUCOPLAQUIA PILOSA | 1 (2) | 0 |
| HEPATOMEGALIA | 2 (4) | 0 |
| ESPLENOMEGALIA | 5 (10) | 2 (4) |

n + : 24, n — : 26, () = %

TABLA 6
PRESENCIA DE ALTERACIONES DERMICAS

| PACIENTES (n = 50) | PAC (+) | PAC (—) | TOTAL (%) |
|--------------------|---------|---------|-----------|
| D. SEBORREICA | 1 | 0 | 1 (2) |
| FOLICULITIS | 1 | 0 | 1 (2) |
| HERPES SIMPLEX | 3 | 7 | 10 (20) |
| HERPES ZOSTER | 2 | 0 | 2 (4) |
| CANDIDIASIS | 2 | 0 | 2 (4) |
| DERMATOFITOS | 5 | 4 | 9 (18) |
| MOLUSCO Y VPH* | 0 | 0 | 0 |
| KAPOSI | 0 | 0 | 0 |

* virus papiloma humano, n + : 24, n — : 26

TABLA 7
HALLAZGOS EN LA EXPLORACION NEUROLOGICA

| | PACIENTES (+) | PACIENTES (—) | TOTAL |
|-----------------|---------------|---------------|-------|
| PRUEBA MMS | 28.5 | 29 | 29 |
| NEUROPATIAS | 0 | 0 | 0 |
| ALT. RETINIANAS | 20 | 1 | 21 |

n + = 24, n — = 26

Los hallazgos retinianos estuvieron constituidos por alteraciones congénitas en 3 pacientes y el resto lesiones adquiridas (tabla 8); en 8 pacientes seropositivos

se observó la presencia de dilataciones capilares telangiectásicas.

TABLA 8
HALLAZGOS RETINIANOS (n = 50)

| | PAC + (n = 24) | PAC — (n = 26) |
|----------------------------|----------------|----------------|
| EXUDADOS BLANDOS | 2 | 0 |
| HEMORRAGIAS SUPERF. | 2 | 0 |
| DRUSEN | 4 | 0 |
| CAMBIOS MIOPICOS | 1 | 0 |
| DISCO INCLINADO | 1 | 0 |
| EMERGENCIA VASC. ANOMALA | 0 | 1 |
| VESTIGIO ARTERIA HIALOIDEA | 1 | 0 |
| PLACA DE CORIORETINITIS | 1 | 0 |
| DILATACIONES CAPILARES | 8 | 0 |

TABLA 9
RELACION DE LA SEROPOSITIVIDAD CON LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES CLINICAS RELACIONADAS CON LA INFECCION POR HIV SEGUN CDC, ATLANTA

| | CLINICA | | TOTAL |
|---------------|---------|----------|-------|
| | AUSENTE | PRESENTE | |
| PACIENTES (+) | 12 | 12 | 24 |
| PACIENTES (—) | 26 | | 26 |

TABLA 10
PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HIV (ELISA) Y PRUEBA CONFIRMATORIA Y ANTIGENEMIA Ag-HIV (ELISA) EN LA MUESTRA ESTUDIADA (n 50)

| | HIV-Ac (ELISA) | HIV-Ac (CONF.) | HIV-Ag |
|---------------|----------------|----------------|--------|
| SEROPOSITIVOS | 24 | 24 | 4 |
| SERONEGATIVOS | 0 | 0 | 2 |

La distribución de pacientes seropositivos según la clasificación clínica para la infección por el HIV (CDC, Atlanta) se muestra en la tabla 11. El 61% de pacientes corresponde al grupo II y el 1% al grupo IV con un total de 26 pacientes con evidencia serológica de infección por el virus. Usando la misma clasificación clínica en la tabla 12 se muestra la evidencia de antigenemia (33%) en los pacientes seropositivos.

En el gráfico 6 se muestran las densidades ópticas de los 6 pacientes con evidencia de antígeno-HIV, el promedio de los controles negativos fue 0,081 y el de los positivos 0,772 dando un valor límite "cut-off" de 0,131. Las muestras de los pacientes positivos se repitieron en 3 oportunidades con diferentes alícuotas de

suero siendo repetidamente positivas. Los pacientes 5 y 6 del gráfico eran pacientes sin evidencia de anticuerpos anti-HIV.

A los pacientes se les realizó la prueba específica para descartar la presencia de falsos positivos en la medición de antígeno, ninguno de los 6 pacientes mostrados tuvo reacción inespecífica.

En la tabla 13 se relaciona el nivel y tipo de anticuerpo encontrado con la presencia de antígeno. El anticuerpo encontrado con mayor frecuencia fue el gp41 seguido por el p24 presentes en todos los pacientes menos en 2 (pacientes CDC I); el gp120 faltó en 9 de los pacientes y el p31 en solo 3.

TABLA 11
DISTRIBUCION DE PACIENTES SEROPOSITIVOS SEGUN CLASIFICACION CLINICA (CDC, ATLANTA)

| | CDCI | CDCII | CDCIII | CDCIV | TOTAL |
|---------------|-------|---------|--------|-------|-------|
| PACIENTES (%) | 2 (8) | 16 (61) | 7 (27) | 1 (4) | 26 — |

TABLA 12
PRESENCIA DE ANTIGENEMIA EN PACIENTES SEROPOSITIVOS SEGUN CLASIFICACION CLINICA (CDC ATLANTA)

| PACIENTES | Ag (—) | Ag (+) |
|----------------|----------|---------|
| CDC I | 0 | 2* |
| CDC II | 16 | 0 |
| CDC III | 4 | 3 |
| CDC IV | 0 | 1 |
| TOTAL (n = 26) | 20 (77%) | 6 (33%) |

* pacientes sin evidencia de anticuerpos.

TABLA 13
RELACION ENTRE EL NIVEL Y TIPO DE ANTICUERPO CON LA PRESENCIA DE ANTIGENO VIH (n = 26)

| TIPO DE Ac | NIVEL DE ANTICUERPO | | | | | Ag |
|------------|---------------------|----|----|----|----|----|
| | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ | |
| ANTI-GP120 | 4 | 1 | 9 | 4 | 2 | — |
| | 5 | — | — | 1 | — | + |
| ANTI-GP41 | — | — | — | 5 | 15 | — |
| | 2 | — | — | 2 | 2 | + |
| ANTI-P31 | — | — | — | 5 | 15 | — |
| | 3 | — | 1 | — | 2 | + |
| ANTI-P24 | — | 2 | 2 | 2 | 14 | — |
| | 2 | — | 1 | 1 | 2 | + |

Con respecto a los parámetros hematológicos entre pacientes positivos, negativos y controles; no se encontró diferencias entre ellos (tabla 14).

Se compararon los promedios de las células formadoras de rosetas y células con inmunoglobulina de superficie encontrando diferencia estadística ($p < 0,05$) entre los pacientes negativos y los controles (tabla 15).

TABLA 14
COMPARACION DE PROMEDIOS HEMATOLOGICOS ENTRE HEMOFILICOS SEROPOSITIVOS, SERONEGATIVOS Y CONTROLES

| | PACIENTES | | CONTROLES | P |
|-----------------|-----------|--------|-----------|----|
| HEMOGLOBINA | (+) | 12.60 | 12.74 | NS |
| | (-) | 13.07 | " | NS |
| | P | NS | | |
| LEUCOCITOS | (+) | 7069 | 6871 | NS |
| | (-) | 8488 | " | NS |
| | P | NS | | |
| LINFOCITOS ABS. | (+) | 2828 | 3168 | NS |
| | (-) | 3365 | " | NS |
| | P | NS | | |
| PLAQUETAS | (+) | 301042 | 295591 | NS |
| | (-) | 330231 | " | NS |
| | P | NS | | |

n + = 24, n - = n controles = 22

TABLA 15
COMPARACION ENTRE PROMEDIOS DE CELULAS FORMADORAS DE ROSETAS Y CELULAS CON IgS. PACIENTES SEROPOSITIVOS, SERONEGATIVOS Y CONTROLES

| | PACIENTES | | CONTROLES | P |
|---------|-----------|------|-----------|-------|
| ROSETAS | (+) | 2184 | 2385 | NS |
| | (-) | 2666 | " | NS |
| | P | NS | | |
| IgS | (+) | 308 | 273 | NS |
| | (-) | 367 | " | <0,05 |
| | P | NS | | |

n + = 24, n - = 26, n controles = 22

Los promedios de inmunoglobulinas A, G y M se presentan en la tabla 16. Hubo evidencia significativa de que los pacientes estudiados presentaron un incremento en los valores de IgG e IgM con respecto a los valores normales dados en el método y los valores normales de la población venezolana⁵³.

En la tabla 17 se muestran los promedios de valores absolutos de linfocitos T (CD3) y sus respectivas subpoblaciones: células cooperadoras (CD4), células

supresoras-citotóxicas (CD8) y su relación (CD4/CD8) de pacientes positivos, negativos y controles. No hubo diferencia en los valores de CD3, en los CD4 hay evidencia, que los pacientes positivos tienen un menor valor que los negativos y los controles. Respecto a las células CD8 no se encontró diferencia entre los positivos y negativos, no así entre estos y el control; la relación CD4/CD8 mostró diferencias significantes entre los tres grupos.

TABLA 16
PROMEDIOS DE INMUNOGLOBULINAS (Mg%) DE PACIENTES SEROPOSITIVOS Y SERONEGATIVOS EN COMPARACION CON LOS VALORES NORMALES PARA LA POBLACION VENEZOLANA

| PACIENTES | PAC. (—) | PAC. (+) | V. NORMALES |
|-----------|----------|----------|-------------|
| IgA | 395 | 350 | 110-430 |
| IgG | 2298 | 2189 | 540-1830 |
| IgM | 241 | 230 | 28-190 |

n + = 14, n — = 14

TABLA 17
COMPARACION ENTRE PROMEDIOS DE VALORES ABSOLUTOS DE LINFOCITOS (CD3), SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS (CD4, CD8) E INDICE CD4/CD8 ENTRE PACIENTES SEROPOSITIVOS, SERONEGATIVOS Y CONTROLES

| LINFOCITOS | | | CONTROLES | P |
|------------|-----|--------|-----------|---------|
| CD3 | (+) | 2033 | 2283 | NS |
| | (—) | 2441 | " | NS |
| | P | NS | | |
| CD4 | (+) | 962 | 1446 | <0,001 |
| | (—) | 1410 | " | NS |
| | P | <0,005 | | |
| CD8 | (+) | 1064 | 747 | <0,001 |
| | (—) | 1012 | " | <0,01 |
| | P | NS | | |
| CD4/CD8 | (+) | 0.90 | 1.95 | <0,0001 |
| | (—) | 1.47 | " | <0,001 |
| | P | <0,001 | | |

n + = 24, n — = 26, n controles = 22

El porcentaje de respuestas a los cuatro antígenos aplicados en las pruebas cutáneas se ilustra en el gráfico 1, la mayor respuesta en los pacientes la obtuvo candidina, seguida de toxoide tetánico, PPD y tricofitina. La respuestas en los controles fue mayor en toxoide t., candidina, PPD y tricofitina, sin embargo no hubo diferencia significativa entre ellos para $p < 0,01$.

Cuando se comparó el número de pacientes con respuesta a 4, 3, 2, 1 ó ningún antígeno (gráfico 2) se evidencia que el mayor número de pacientes negativos respondió a 2 antígenos; los pacientes positivos presentaron menor número de respuestas, estas diferencias no son significantes. Si estos pacientes se agrupan entre los que presentaron respuestas, estas dife-

rencias no son significantes. Si estos pacientes se agrupan entre los que presentaron respuestas a 2 ó más antígenos hay evidencia estadística ($p < 0,05$) de que los pacientes negativos tuvieron mayor número de respuestas que los positivos. Entre los pacientes negativos y los controles no se encontró diferencia.

El promedio de respuestas al DNCB (gráfico 3) fue mayor en el grupo de datos correspondientes al total ($p < 0,01$); en las 4 columnas siguientes se observa la respuesta de los pacientes seropositivos según su grupo clínico, entre el grupo I y el II no hubo diferencia, sin embargo, entre el grupo II y el III, y el III con el IV si se encontró diferencia ($p < 0,01$).

Se analizó la respuesta al DNCB entre los pacientes

con inversión de la relación CD4/CD8 y el total de pacientes (gráfico 4); observándose que no hay diferencia.

Cuando se analiza la respuesta al DNCB en pacientes seropositivos y su relación con la antigenemia

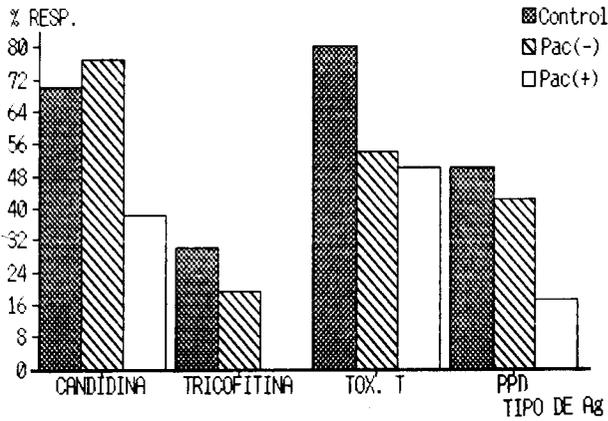


GRAFICO 1. Porcentaje de pacientes seronegativos, seropositivos y controles que respondieron a 4 antígenos.

se observa (gráfico 5) que los pacientes que tuvieron antigenemia respondieron en forma significativamente menor ($p < 0,001$), en comparación con los pacientes seropositivos sin antigenemia.

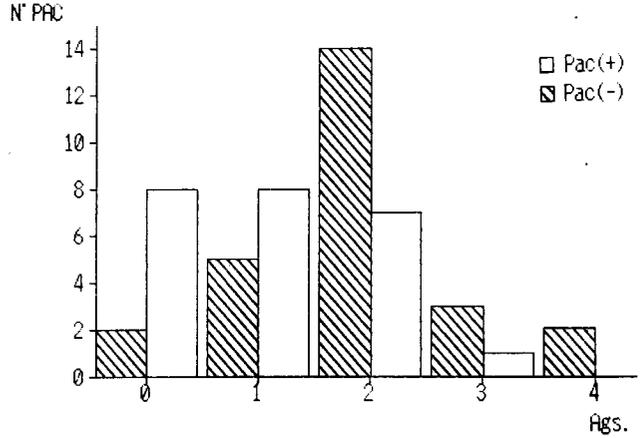


GRAFICO 2. Comparación del número de pacientes con respuesta a 4 antígenos según seropositividad.

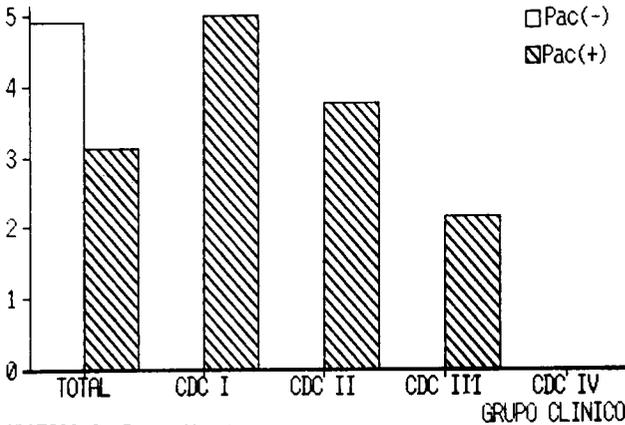


GRAFICO 3. Promedio de respuestas a DNCB. Total pacientes y según grupo clínico CDC, Atlanta.

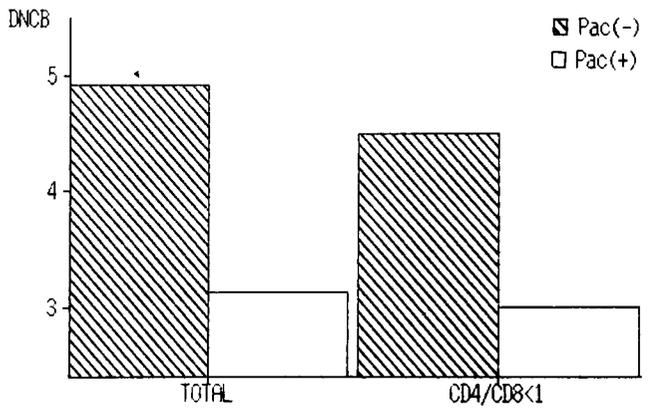


GRAFICO 4. Promedio de respuesta a DNCB, en pacientes con inversión de la relación CD4/CD8 y el total de pacientes.

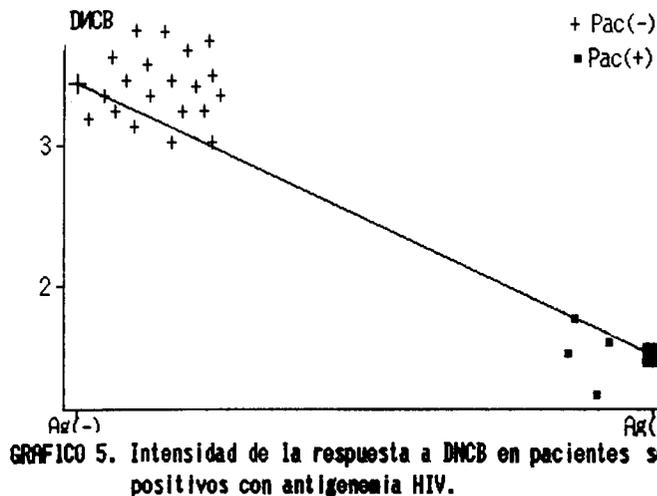


GRAFICO 5. Intensidad de la respuesta a DNCB en pacientes seropositivos con antigenemia HIV.

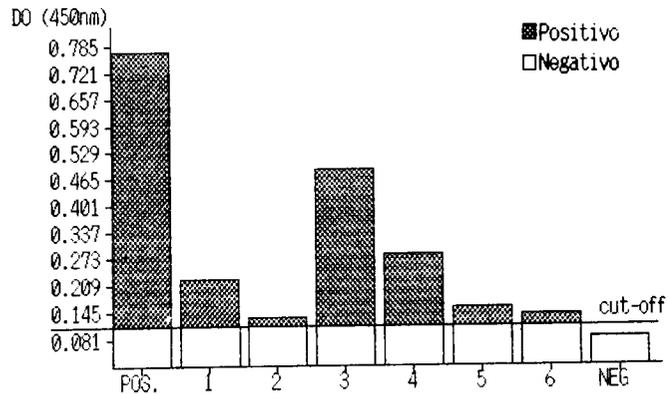


GRAFICO 6. Densidades ópticas de pacientes positivos para HIV-Ag.

Después de la determinación de todos estos parámetros se distribuyeron los pacientes según la clasificación Walter-Reed⁶⁹ (tabla 18), que asocia manifestaciones clínicas con parámetros de laboratorio. El mayor porcentaje 73%, se clasificó como WR1, no hubo pacientes para los estadios WR 3, 4 y 5.

Por último se buscó la relación de adenomegalias o linfadenopatía generalizada persistente (LGP), alte-

raciones en las subpoblaciones linfocitarias y pruebas de hipersensibilidad retardada con la presencia de antigenemia en pacientes seropositivos (tabla 19). Al hacer las comparaciones no hubo diferencia entre los 4 primeros parámetros comparados; con relación a las pruebas de hipersensibilidad retardada hubo evidencia de relación entre la presencia de antigenemia y anergia cutánea, estableciéndose mayor diferencia en la respuesta al DNCB.

TABLA 18

DISTRIBUCION DE PACIENTES SEROPOSITIVOS SEGUN CLASIFICACION WALTER-REED

| (n = 26) | WR1 | WR2 | WR3 | WR4 | WR5 | WR6 |
|-----------|------|------|-----|-----|-----|-----|
| PACIENTES | 19 | 6 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| % | (73) | (23) | — | — | — | (4) |

TABLA 19

RELACION DE ADENOMEGALIA, ALTERACIONES EN LAS SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS E HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA CON LA PRESENCIA DE ANTIGENEMIA (Ag) EN PACIENTES SEROPOSITIVOS

| | Ag + (n = 4) | Ag — (n = 20) | P |
|-------------------|--------------|---------------|--------|
| ADENOMEGALIAS | 3 | 8 | NS |
| L.G.P.* | 3 | 3 | NS |
| CD4 Abs. | 816 | 992 | NS |
| CD4/CD8 | 0.61 | 0.96 | NS |
| ANERGIA CUTANEA | 4 | 4 | <0.05 |
| RESPUESTA AL DNCB | 1.5 | 3.45 | <0.001 |

* linfadenopatía generalizada persistente

DISCUSION

En el grupo de población estudiado se encontró evidencia serológica, (anticuerpo ANTI-HIV), de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en 24 pacientes.

La mayor incidencia de seroconversión en hemofílicos parece haber ocurrido entre los años 81-83 en grandes centros de hemofilia de países desarrollados^{27,45,51,75}. Al tratar a nuestros pacientes con productos producidos por ellos, nos hace plantear que en nuestro país la incidencia de seroconversión ocurrió en forma similar o quizás algo posterior (82-84), debido a la menor utilización del producto, 20000 Uds/pac/año apro-

ximadamente. Esto se debe a que en Venezuela no se realiza terapia profiláctica, y la curativa utiliza dosis terapéuticas mínimas necesarias, por el costo del derivado.

Del grupo en estudio los 3 pacientes que vivían con pareja fija y tenían descendencia, resultaron seronegativos, tanto para la presencia de anticuerpo como de antígeno viral. Se ha reportado la baja transmisión heterosexual en parejas de hemofílicos^{1,52} y su descendencia³¹. Sin embargo, por pertenecer estos a un grupo de alto riesgo, se deben dar recomendaciones y asesoría en métodos y prácticas sexuales que disminuyan el riesgo de transmisión^{24,37,39,47,49,61}, el uso del

preservativo ha sido también de utilidad para disminuir el porcentaje de transmisión del HIV¹⁷.

En nuestro grupo, de los 26 pacientes sexualmente activos, 61% manifestó no haber usado nunca el preservativo; de estos el 30% eran seropositivos, con independencia de su grado de instrucción. Esto plantea la necesidad de poner en práctica una política sanitario-preventiva para educar al paciente en grupo de riesgo.

Las manifestaciones clínicas en nuestros pacientes fueron principalmente sobre el sistema linfático y reticulo-mononuclear, predominando las adenomegalias, que se presentaron en 22% de los pacientes positivos, llevando el criterio de linfadenopatía generalizada persistente solo 12%. La esplenomegalia se presentó en 5 pacientes positivos y 2 negativos, para una incidencia total del 14%. Estos hallazgos difieren de los encontrados en otros estudios²¹. La frecuencia de otras manifestaciones (tabla 5) fue baja.

Las manifestaciones dérmicas encontradas sugieren que la infección por el virus de la familia Herpes es frecuente en estos pacientes, encontrándose el Zoster exclusivamente en los seropositivos. La infección por dermatofitos no difirió en ambos grupos y la presencia de otras alteraciones asociadas fue muy baja o no se encontró, como el caso de sarcoma de Kaposi.

Las manifestaciones neurológicas así como el síndrome de infección primaria descritas en hemofílicos de otros centros^{43,51}, no se presentó en nuestros pacientes durante este estudio. No hubo evidencia de manifestaciones neurológicas periféricas ni centrales.

Al examinar la retina de nuestros pacientes encontramos en el 33% de los casos seropositivos, dilataciones capilares, sin que se tenga explicación para ello. Se ha planteado vasculitis en los vasos de la microcirculación, producida por el virus⁴⁴, que pudiera originar la formación de microaneurismas⁵⁹.

Al comparar los pacientes seronegativos y seropositivos concluimos que estos últimos tuvieron una incidencia mucho mayor de manifestaciones clínicas y hallazgos al examen físico que los primeros.

Entre los parámetros hematológicos que se determinaron no encontramos diferencia en cuanto al número de linfocitos absolutos y plaquetas, como ha sido reportado por otros estudios^{3,21,45,51}.

El aumento en el número de linfocitos B y el aumento de IgG e IgM ha sido reportado³⁹ en hemofílicos. En nuestros pacientes solo se encontró diferencia en el número de linfocitos B ($p < 0.05$) entre los HIV negativos y los controles, estos nos plantea la posibilidad de que también los linfocitos B estuviesen afectados en la infección por HIV⁷⁶. Sin embargo, el nivel de

IgG e IgM están elevados tanto en los casos HIV positivos como en los negativos lo cual se explicaría por el continuo estímulo antigénico recibido a través de los derivados sanguíneos. La IgA se encontró normal respecto al control.

La población T total (CD3) no mostró diferencias. Estas se encontraron entre las subpoblaciones (tabla 7), con disminución de CD4 y aumento de CD8 en pacientes positivos; y solo aumento de Cd8 en los negativos. Dichas alteraciones se explicarían considerando que el uso de derivados plasmáticos en los hemofílicos induce un aumento de la población supresora (CD8). Las células CD4, disminuidas en los pacientes positivos, se encontraron normales en los negativos, aunque otros estudios las encuentran disminuidas^{29,33}. Esta disminución en los linfocitos CD4 se puede explicar por la infección del HIV porque nuestros casos seropositivos son los que tienen los valores más bajos de Cd4. Diferencia significativa se encontró entre los tres grupos en la relación Cd4/Cd8 que es a predominio de aumento de la población Cd8 en los seronegativos y en los positivos por la reducción de población CD4. Sin embargo, ni esta relación, ni valores absolutos de Cd4 y Cd8 se correlacionaron con el estadio clínico.

En cuanto a las pruebas cutáneas de antígenos biológicos para medir hipersensibilidad retardada se ha planteado que son de valor controversial en el seguimiento de pacientes infectados por HIV. Se ha reportado que los pacientes hemofílicos responden en forma menor¹⁰. Encontramos que las respuestas a los diferentes antígenos (gráfico 1) fue en el siguiente orden: En los controles, mayor que en los seronegativos y estos a su vez mayor que los seropositivos, sin embargo no hubo diferencia significativa entre ellos. Si analizamos el número de respuestas, los negativos respondieron a 2 ó más antígenos comparándolos con los positivos; mostramos la evidencia de anergia parcial en estos últimos. Esto plantea una alteración no solo en linfocitos, sino también probablemente en monocitos y macrófagos^{57,65,77}, bien causada por la infección viral, respuesta alterada por la ausencia de linfoquinas o una función inadecuada al estímulo de ellas.

Cuando se analizó la respuesta al DNCB, el cual mide una respuesta inmune que evalúa tanto la capacidad de sensibilización, como su respuesta ulterior, a diferencia de los antígenos biológicos mencionados, observamos diferencias en pacientes de grupos clínicos avanzados (CdC III y IV). Esto fue independiente de otros parámetros como la inversión del índice CD4/Cd8 o el conteo de CD4 total (gráfico 4) respecto al control. Además, la pérdida de respuesta al DNCB fue paralela a la presencia de manifestaciones clínicas, por lo que consideramos que el DNCB resultó ser altamente

específico en la medición de la hipersensibilidad retardada en estos casos.

El determinar antígeno nos permitió observar que los pacientes positivos asintomáticos no tuvieron evidencia de antigenemia, como sí la tuvieron pacientes en grupos clínicos de enfermedad avanzada (tabla 12). La presencia de antigenemia no tuvo relación con linfadenopatía generalizada persistente, conteo de CD4, ni con la relación CD4/CD8; al contrario de lo encontrado por otros grupos⁷⁹. No sabemos si dichos resultados obedecen a que los métodos para la determinación de antígeno varían mucho en los distintos grupos de trabajo.

No se encontró relación entre la antigenemia y la pérdida o disminución de anticuerpo anti-p24 ó trombocitopenia como se ha reportado^{3,13,49,62,75}. Sin embargo, sí estuvo en relación con la anergia cutánea y muy específicamente con la pérdida de respuesta a DNCB en los casos seropositivos. Esto sugiere que el hemofílico seropositivo que desarrolla antigenemia pierde ese estado de "equilibrio" que mantiene al paciente libre de síntomas severos o alteraciones inmunes graves en el tiempo, ya que no encontramos ningún caso asintomático con antigenemia.

En nuestros pacientes el trastorno inmunológico principal parece demostrarse más por la respuesta cutánea al DNCB que por el número de linfocitos CD4 circulante y solo la disminución severa de la población cooperadora y la relación CD4/Cd8 se presenta en el estadio terminal de la enfermedad.

Estos hallazgos hacen inadecuadas para el hemofílico las clasificaciones que agrupan las manifestaciones clínicas y de laboratorio⁶⁹, ya que el patrón de alteraciones encontrado en otros grupos de riesgo pa-

rece no repetirse en el paciente hemofílico. Este parece presentar una enfermedad subclínica prolongada en el tiempo, con algunas características especiales, y solo se podría comparar a las otras poblaciones infectadas por el virus cuando se desarrolla la inmunodeficiencia severa.

El seguimiento en los próximos años de nuestros hemofílicos contribuirá a definir la historia natural de la enfermedad en esta población.

CONCLUSIONES

— La presencia de Antigenemia con manifestaciones clínicas relacionadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, parece relacionarse con la alteración de la inmunidad celular.

— La aparición de manifestaciones clínicas se relacionó estrechamente con la pérdida de respuesta al DNCB.

— El uso del DNCB como prueba cutánea para medir hipersensibilidad retardada fue más sensible y específica que la aplicación de antígenos biológicos intradérmicos.

— La presencia de antigenemia y una baja respuesta al DNCB, fue la alteración más específica en los hemofílicos seropositivos de estadio clínico avanzado.

— La alteración en número de la población de linfocitos CD4 y la inversión de la relación CD4/Cd8 fue independiente del estadio clínico del paciente y de las pruebas de inmunidad celular realizadas.

— En general, los hemofílicos seropositivos presentaron más manifestaciones clínicas y hallazgos al examen físico que los seronegativos.

BIBLIOGRAFIA

1. Allain, J. P. Prevalence of HTLV-III/LAV antibodies in patients with hemophilia and their sexual partners in France. *N. Engl. J. Med* 1986; 315: 517-8.
2. Allain, J. P.; Laurian, Y.; Paul, D.; et al. Serological markers in early stages of Human Immunodeficiency Virus infection in Hemophiliacs. *Lancet* 1986; 1233-36.
3. Allain, J. P.; Laurian, Y.; Paul, D.; et al. Long-Term evaluation of HIV antigen and antibodies to p24 and gp41 in patients with Hemophilia. *N. Engl. J. Med* 1987; 317: 1114-21.
4. Ammann, A.; Cowan, M.; Wara, D.; et al. Acquired immunodeficiency in an infant. Possible transmission by means of blood products. *Lancet* 1983; 1: 956-958.
5. Anthony, J.; Leresche, L.; Niaz, V.; et al. Limits of the "minimal state" as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *J. Med* 1982; 12: 397-408.
6. Boot, J.; Buitenwerf, J.; Hiskamp, N.; et al. HIV antigen test. *Lancet* 1988; 109.
7. Bove, J. R. Transfusion-associated AIDS. A cause of concern. *N. Engl. J. Med* 1984; 310: 115-116.
8. Bove, J. R. Transfusion-associated Hepatitis and AIDS. *N. Engl. J. Med* 1987; 317: 242-5.
9. Brettler, D.; Forsberg, A.; Levine, P.; et al. Human Immunodeficiency Virus isolation studies and antibody testing. Household contacts and sexual partners of person with Hemophilia. *Arch. Intern. Med* 1988; 148: 1299-1301.
10. Brettler, D.; Forsberg, A.; Brewster, F.; et al. Delayed cutaneous hypersensitivity reactions in Hemophilic subjects treated with factor concentrate. *Am. J. Med* 1986; 81: 607-11.
11. Burke, D.; Brandt, B.; Redfield, R.; et al. Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus infection by immunoassay using a mole-

- cularly cloned and expressed virus envelope polypeptide. *Ann Intern Med* 1987; 106: 671-6.
12. Cantrill, H.; Henry, K.; Sannerud, K.; et al. HIV infection of the retina. *N Engl J Med* 1988; 318: 1539.
 13. Cao, Y.; Valentine, F.; Hojvat, S.; et al. Detection of HIV antigen and specific antibodies to HIV core and envelope proteins in sera of patients with HIV infection. *Blood* 1987; 70: 575-8.
 14. CDC Antibodies to a retrovirus etiologically associated with acquired immunodeficiency syndrome in populations with increased incidences of the syndrome. *MMWR* 1984; 33: 337.
 15. CDC. Aids clasification. *MMWR*. 35: 334-9. 1986.
 16. CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*. 36: 1s-15s. 1987.
 17. Conant, M.; Hardy, d.; Sernatinger, J., et al. Condoms prevent transmission of Aids-associated retrovirus. *JAMA* 1986; 255: 1706.
 18. Coolfont report: A PHS plan for prevention and control of AIDS and the AIDS virus. *Public Health rep.* 1986; 101: 341-8.
 19. Curran, J. W.; et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med* 1984; 310: 69-75.
 20. Curran, J.; Morgan, W.; Hardy, A.; et al. The epidemiology of AIDS: Current status and future prospects. *Science* 1985; 229: 1352-7.
 21. Eyster, M.; Gail, M.; Ballard, J.; et al. Natural history of Human Immunodeficiency Virus infections in Hemophiliacs: Effects of T-cell subsets, platelet counts and age. *Ann Intern Med* 1987; 107: 1-6.
 22. Fauci, A.; et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome: Epidemiological, clinical and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1984; 100, 92.
 23. Fernandez, J.; Sasiain, M.; Ruibal-Ares, B.; et al. Reduccion de la respuesta supresora inducida por Con-A en pacientes hemofílicos asintomáticos. *Sangre* 1986; 31: 10-16.
 24. Fischl, M.; Dickinson, G.; Scott, G.; et al. Evaluation of heterosexual partners, children, and household contacts of adults with AIDS. *JAMA* 1987; 257: 640.
 25. Friedland, G.; Klein, R., Transmission of the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med* 1987; 317: 1125-35.
 26. GEIGY. Scientific tables. Vol. 2, 1982 Ciba-Geigy; Basle, Switzerland.
 27. Giesecke, J.; Scalia-Tomba, G.; Berglund, J.; et al. Incidence of symptoms and AIDS in 146 Swedish Haemophiliacs and blood transfusion recipients infected with Human Immunodeficiency virus. *Br Med J* 1988; 297: 99-102.
 28. Goldsmith, J.a.; Kalish, s.; Green, D.; et al. Sequential clinical and immunologic abnormalities in Hemophiliacs. *Arch Intern Med* 1985; 145: 431-4.
 29. Gottlieb, M.; Schroff, R.; Schanker, H.; et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy Homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J. Med* 1981; 305: 1425-31.
 30. Guzman, M.; Murillo, J.; Isturiz, R.; et al. Estudio de 58 pacientes con SIDA atendidos en dos Hospitales de la Ciudad de Caracas. *Gaceta Médica de Caracas* 1988; N° 1, 2 y 3: 73-9.
 31. Hilgartner, M., Low risk of HIV infection in children of men with Hemophilia. *N Engl J Med* 1986; 315: 969.
 32. Hilgartner, M. AIDS and Hemophilia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1153-4.
 33. Ho, D.; Pomerantz, R.; Kaplan, J., Pathogenesis of infections with Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med* 1987; 317: 278-286.
 34. Hoxie, J. A. Current concepts in the virology of infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Ann Intern Med* 1987; 107: 406-8.
 35. Hoxie, J.; Rackowski, J.; Cedarbaum, A.; et al. Relation of Human T Lymphotropic Virus type III antibodies to t lymphocyte subset abnormalities in Hemophiliac patients. *Am J Med* 1986; 81: 201-7.
 36. Isturiz, R.; Guzman, M.; Murillo, J. El espectro del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Venezuela. XIII Jornadas Nacionales de Microbiología, pág. 93, libro de resúmenes. Coro, 1983.
 37. Jason, J.; McDougal, J.; Dixon, G.; et al. HTLV-III/LAV antibody and immune status of household contacts and sexual partners of persons with hemophilia. *JAMA* 1986; 255: 212.
 38. Jones, P.; Hamilton, P.; Bird, G; et al. AIDS and haemophilia: Morbidity and mortality in a well defined population. *Br Med J* 1985; 291: 695.
 39. Jones, P.; Proctor, s.; Dickinson, a.; et al. Altered immunology in haemophilia. *Lancet* 1983; 1: 120.
 40. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men. *New York City and California MMVR* 1981; 30: 305-2.
 41. Kaslow, R.; Phair, J.; Friedman, H.; et al. Infection with the Human Immunodeficiency Virus: Clinical manifestations and their relationship to immune deficiency. *Ann Intern Med* 1987; 107: 474-80.
 42. Kenny, C.; Parkin, J.; Underhill, g.; et al. HIV antigen testing. *Lancet* 1987; 565-6.
 43. Kessler, H.; Blaauw, B.; Spear, J.; et al. Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute viral syndrome. *JAMA* 1987; 258: 1196-1199.
 44. Kestelyn, P.; Lepage, P.; Van de Perre, P.; Perivasculitis of the retinal vessels as an important sign in children with AIDS-related complex. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 614-5.
 45. Kim, H.; Nahum, K.; Raska, K.; et al. Natural history of Acquired Immunodeficiency Syndrome in Hemophilic patients. *Am J Hematology* 1987; 24: 169-176.
 46. Koenig, S.; Rosenberg, Z. Immunology of infections with the Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Ann Intern Med* 1987; 107: 409-411.
 47. Kreiss, J.; Kitchen, L.; Prince, H.; et al. Antibody to human T-lymphotropic virus type III in wives of hemophiliacs. Evidence for heterosexual transmission. *Ann Intern Med* 1985; 102: 623.
 48. Lawrence D.; Jason, J.; Bouhasin, J.; et al. HTLV-III/LAV antibody status of spouses and household contacts assisting in home infusion of hemophilia patients. *Blood* 1985; 66: 703.
 49. Lelie, P.; Reesink, H.; bakker, E.; et al. Clinical importance of HIV antigen and anti-HIV core markers in persons infected with HIV. *N Engl J Med* 1988; 318: 1204-05.
 50. Madhok, R.; Gracie, A.; Lowe, G.; et al. Impaired cell mediated immununity in haemophilia in the absence of infection with Human Immunodeficiency Virus. *Br Med J* 1986; 293: 978-980.

51. McGrath, K.; Spelman, D.; Barnett, M.; et al. Spectrum of HTLV-III infection in a Hemophilic cohort treated with blood products from a single manufacturer. *Am J Hematology* 1986; 23: 239-245.
52. McVerry, B.; Machin, S.; Galloway, M.; et al. HTLV-III antibody and T-cell subset ratios in Hemophiliacs and their spouses. *Br J Haematology* 1986; 63: 347-352.
53. Merino, F. Normal immunoglobulin levels for Venezuelan population. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 27: 326-339.
54. Merino, F.; Medina, J.; Amesty, C.; et al. Alterations of the lymphocyte subpopulations in Haemophilia patients from Venezuela. *Blut* 1984; 48: 1-3.
55. Meyer, K.; Pauker, S. Screening for HIV: Can we afford the false positive rate. *N Engl J Med* 1987; 317: 238-241.
56. Moss, A.; Bachetti, P.; Osmond, d.; et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital cohort. *Br. Med J* 1988; 296: 745-750.
57. Murray, H.; Gellene, r.; Libby, d.; et al. Activation of tissue macrophages from AIDS patients: in vitro response of AIDS alveolar macrophages to lymphokines and interferon-gamma. *J Immunol* 1985; 135: 2374-7.
58. National Hemophilia Foundation Publication. CDC AIDS Monthly Surveillance Report. 1987, August 17.
59. Newsome, N.; Green, W.; Miller E.; et al. Microvascular aspects of acquired immune deficiency syndrome retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 590-601.
60. Nielsen, C.; Bygbjerg, I.; Vestergaard, B. Detection of HIV antigens in eluates from whole blood collected on filterpaper. *Lancet* 1987; 566-567.
61. Padian, N.; Maquis, L.; Francis, D.; et al. Male to female transmission of human immunodeficiency virus. *JAMA* 1987; 258: 788.
62. Pedersen, C.; Nielsen, C.; Vestergaard, B.; et al. Temporal relations of antigenaemia and loss of antibodies to core antigens to development of clinical disease in HIV infection. *Br Med J* 1987; 295: 567-69.
63. Perez, G.; Linares, J.; Mondolfi, A.; et al. Epidemiología de la infección por HTLV-III en Venezuela (Abstract). III Congreso Panamericano de Infectología, Puerto Rico; diciembre 1986.
64. Pneumocystis pneumonia. Los Angeles MMWR 1981; 30: 250-2.
65. Poli, G.; Bottazzi, B.; Acero, R.; et al. Monocyte function in intravenous drug abusers with lymphadenopathy syndrome and in patients with acquired immunodeficiency syndrome, selective impairment of chemotaxis. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 136-42.
66. Pomerantz, R.; Kuritzkes, d.; Monte, S.; et al. Infection of the retina by Human Immunodeficiency Virus type I. *N Engl J Med* 1987; 317: 1643-1647.
67. Ragni, M.; Winkelstein, A.; Kingsley, L.; et al. 1986 Update of HIV seroprevalence, seroconversion, AIDS incidence, and immunologic correlates of HIV infection in patients with Hemophilia A and B. *Blood* 1987; 70: 786-790.
68. Rahemtulla, A.; Durrant, S.; Hows, J. Subacute encephalopathy associated with Human Immunodeficiency Virus in Haemophilia A. *Br Med J* 1986; 293: 993.
69. Rahemtulla, A.; Durrant, S.; Hows, J. Subacute encephalopathy associated with Human Immunodeficiency Virus in Haemophilia A. *Br Med J* 1986; 293: 993.
70. Rodriguez, L.; Dewhurst, S.; Sinangil, F.; et al. Antibodies to HTLV-III/LAV among aboriginal Amazonian Indians in Venezuela. *Lancet* 2; 1985: 1098-1100.
71. Rothenberg, R.; Woelfel, M.; Stoneburner, R.; et al. Survival with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1297-1302.
72. Rubio, A.; Maicas, M.; Paz, A.; et al. Estudio de las poblaciones linfocitarias y prevalencia de anticuerpos frente al HIV en pacientes Hemofílicos. *Sangre* 1987; 32: 351-360.
73. Seligmann, M.; Pinching, A.; Rosen, F.; et al. Immunology of Human Immunodeficiency Virus infections and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 107: 234-242.
74. Siegel Sidney. Estadística no paramétrica, aplicada a las ciencias de la conducta. Ed. Trillas, Mexico, 1982.
75. Simmonds, P.; Lainson, F.; Cuthbert, R.; et al. HIV antigen and antibody detection: variable responses to infection in the Edinburgh Haemophilia cohort. *Br. Med J* 1988; 296: 593-598.
76. Sjamsoedin-Visser, E.; Heijnen, C.; Zegers, B.; et al. Defect in B cell function in HTLV-III/LAV positive Hemophilia patients. *Blood* 1987; 69: 1388-1393.
77. Smith, P.; Ohura, K.; Masur, H.; et al. Monocyte function in the acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1984; 74: 2121-8.
78. Solomon, S.; Curran, J. Public Health applications of a classification system for Human Immunodeficiency Virus Infections. *Ann Intern Med* 1987; 106: 319-321.
79. Spira, T.; Kaplan, J.; Feorino, P.; et al. Human Immunodeficiency Virus viremia as a prognostic indicator in homosexual men with lymphadenopathy syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1093-1094.
80. Steckelberg, J.; Cockerrill, F. Serologic testing for Human Immunodeficiency Virus antibodies. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 373-380.
81. Stute, R. HIV antigen detection in routine blood donor screening. *Lancet* 1987; 566.
82. Sydow, M.; Gaines, H.; Sonnerborg, A.; et al. Antigen detection in primary HIV infection. *Br. Med J* 1988; 296: 238-240.
83. Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR* 1985; 34: 21.
84. Wall, R.; Denning, D.; Amos, A. HIV antigenaemia in acute HIV infection. *Lancet* 1987; 566.
85. Weinberg, D.; Murray, H. Coping with AIDS. *N Engl J Med* 1987; 317: 1469-1472.
86. Wittek, a.; Phelan, M.; Wells, M.; et al. Detection of Human Immunodeficiency Virus core protein in plasma by enzyme immunoassay. *Ann Intern Med* 1987; 107: 286-292.
87. Wolf, F.; Goudsmit, J.; Paul, D.; et al. Risk of AIDS related complex and AIDS in Homosexual men with persistent HIV antigenaemia. *Br Med J* 1987; 295: 569-572.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO ANGEL LARRALDE. VALENCIA

Dr. Pedro Escalona M*
Dra. María I. Marulanda**
Dra. Ana G. Díaz**
Dr. José F. Hurtado***

INTRODUCCION

El término endocarditis infecciosa indica infección de la superficie endocárdica e implica la presencia de microorganismos a nivel de las válvulas y otras estructuras cardíacas; siendo utilizado por primera vez en 1930 por Thayer y popularizado por Lerner y Winstein¹.

La incidencia de endocarditis infecciosa ha sido difícil de determinar debido a la variabilidad de criterios utilizados en las diferentes series de estudio², sin embargo se calcula que existe aproximadamente un caso por cada 1.000 ingresos³.

Tradicionalmente ha sido descrita esta entidad nosológica como propia de adultos jóvenes; en 1926 la edad promedio de aparición de dicha enfermedad era de 30 años⁴; sin embargo la literatura reciente refiere que más del 50% de los casos aparecen en mayores de 50 años^{5,6}.

Entre los factores predisponentes encontramos: a) fiebre reumática; b) drogadicción; c) cirugía cardíaca; d) implante valvular; e) uso de marcapasos; f) catéteres, siendo los procedimientos invasivos vasculares el origen de esta enfermedad en los pacientes mayores de 50 años⁷.

El proceso fisiopatológico y anatomopatológico para el desarrollo de endocarditis infecciosa bacteriana ha sido descrito anteriormente^{8,9,10}, comprendiendo los siguientes mecanismos: a) válvula previamente dañada; en donde se origina una alteración hemodinámica o

efecto "jet" debido al flujo sanguíneo de una zona de alta presión a otra de baja presión; b) presencia de trombos estériles de plaquetas y fibrina; c) bacteremia transitoria; d) títulos elevados de anticuerpos aglutinantes en el organismo infectado.

MATERIAL Y METODO

Se analizaron los pacientes que ingresaron al Hospital Universitario Angel Larralde con diagnóstico de endocarditis infecciosa durante el período comprendido entre 1976-1987.

RESULTADOS

El sexo masculino (55%) predominó sobre el sexo femenino (45%), según tabla Nº 1; en relación a la edad, el 10% de los pacientes con endocarditis correspondieron a menores de 10 años; el 50% estuvo en las edades comprendidas entre 11 y 30 años, el 40% en mayores de 31 años (tabla Nº 2).

TABLA Nº 1
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
DISTRIBUCION POR SEXO

| SEXO | Nº | % |
|-----------|----|-----|
| MASCULINO | 11 | 55 |
| FEMENINO | 9 | 45 |
| TOTAL | 20 | 100 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

* Médico Adjunto Internista Infectólogo, Dpto. Medicina H.U.A.L.
** Residente Post-grado Medicina Interna. Dpto. de Medicina H.U.A.L.
*** Médico Cardiólogo. Dpto. de Medicina H.U.A.L.

TABLA Nº 2
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
DISTRIBUCION POR EDAD

| EDAD | Nº | % |
|------------------|----|-----|
| MENOR DE 10 AÑOS | 7 | 10 |
| 11-30 AÑOS | 10 | 50 |
| 31-50 AÑOS | 8 | 40 |
| TOTAL | 20 | 100 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

La enfermedad valvular reumática ocupa en 50% de nuestros casos el 1º lugar como lesión endocárdica preexistente. (tabla Nº 3), seguida de valvulopatía congénita (25%); prótesis valvular (10%), no obteniéndose lesión preexistente en 5% de los casos.

La ruta de infección probable en nuestra casuística fue: procedimientos odontológicos (20%), cateterismo y lesiones de piel (10%) respectivamente; siendo desconocida en el 60% de los casos (tabla Nº 4). El diagnóstico de endocarditis infecciosa fue correcto en el 45% de los casos al momento del ingreso; y fue incorrecto en el (55%) (tabla Nº 5).

Clínicamente el síntoma predominante fue fiebre (95%), seguido de cefalea, escalofrío y disnea (80%); anorexia 50% (tabla Nº 6); mientras que los signos clínicos (tabla Nº 7) más frecuentes fueron soplos (90%), insuficiencia cardíaca (80%) y trastornos del sistema nervioso central (convulsiones y signos de focalización) en (55%), seguidos de artritis (35%), esplenomegalia (30%), proteinuria, cilindruuria y hematuria (30%).

TABLA Nº 3
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
LESION ENDOCARDICA PREEXISTENTE

| LESION ENDOCARDICA | Nº | % |
|-------------------------------|----|-----|
| ENFERMEDAD VALVULAR REUMATICA | 10 | 50 |
| VALVULOPATIA CONGENITA | 5 | 25 |
| PROTESIS VALVULAR | 2 | 10 |
| PROLAPSO VALVULA MITRAL | 2 | 10 |
| NINGUNA | 1 | 5 |
| TOTAL | 20 | 100 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

TABLA Nº 4
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
RUTA DE INFECCION

| RUTA | Nº | % |
|-------------------------|----|-----|
| PROCEDIMIENTOS DENTALES | 4 | 20 |
| LESIONES EN PIEL | 2 | 10 |
| CATETERISMO URINARIO | 2 | 10 |
| DESCONOCIDA | 12 | 60 |
| TOTAL | 20 | 100 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

TABLA Nº 5
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
DIAGNOSTICO INICIAL

| DIAGNOSTICO | Nº | % |
|---------------------------|----|-----|
| ENDOCARDITIS | 9 | 45 |
| OTRA PATOL. INFECCIOSA | 7 | 35 |
| OTRA PATOL. NO INFECCIOSA | 4 | 20 |
| TOTAL | 20 | 100 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

TABLA Nº 6
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
SINTOMAS CLINICOS

| SINTOMAS | Nº | % |
|-----------------------|----|----|
| FIEBRE | 19 | 95 |
| CEFALEA | 16 | 80 |
| ESCALOFRIO | 16 | 80 |
| DISNEA | 16 | 80 |
| PERDIDA DE PESO | 15 | 75 |
| ANOREXIA | 10 | 50 |
| DOLOR TORAXICO | 8 | 40 |
| NAUSEAS Y VOMITOS | 6 | 30 |
| DOLOR ABDOMINAL | 6 | 30 |
| MIALGIAS Y ARTRALGIAS | 5 | 25 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

TABLA Nº 7
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
SIGNOS CLINICOS

| SIGNOS | Nº | % |
|---------------------------|----|----|
| SOPLOS | 18 | 90 |
| FIEBRE | 17 | 85 |
| INS. CARDIACA | 16 | 80 |
| TRAST. DEL S.N.C. | 11 | 55 |
| ARTRITIS | 7 | 35 |
| ESPLENOMEGALIA | 6 | 30 |
| PROT / CILIND / HEMATURIA | 6 | 30 |
| OSLER / JANEWAY /ROTH | 3 | 15 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

El compromiso valvular fue más frecuente en la válvula mitral (75%) aórtica (20%) y tricuspídea (5%) (tabla Nº 8).

Desde el punto de vista diagnóstico se realizaron hemocultivos únicamente a 14 pacientes resultando positivos en 5 casos (25%) (tabla Nº 9); siendo el Estafilococo Aureus aislado en 2 pacientes (40%) (tabla Nº 10).

El ecocardiograma, de reciente adquisición en nuestro hospital, fue realizado únicamente en 13 casos siendo patológico en 12 pacientes (60%) (tabla Nº 11).

Las complicaciones nerulógicas predominaron en nuestra casuística (50%), seguidas de renales (45%) y arritmias (25%) (tabla Nº 12). Desde el punto de vista terapéutico utilizamos penicilina cristalina en 40% como monoterapia, asociada a estreptomicina en (25%) y Vancomicina solamente en 2 casos (10%) (tabla Nº 13); y nuestra mortalidad fue de (30%) (tabla Nº 14), observándose curación en (60%) y el 10% restante fue trasladado.

TABLA Nº 8
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
COMPROMISO VALVULAR

| VALVULA | Nº | % |
|------------|----|-----|
| MITRAL | 15 | 75 |
| AORTICA | 4 | 20 |
| TRICUSPIDE | 1 | 5 |
| TOTAL | 20 | 100 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

TABLA Nº 9
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
REALIZACION DE HEMOCULTIVOS

| HEMOCULTIVOS | Nº | % |
|---------------|----|-----|
| POSITIVOS | 5 | 25 |
| NEGATIVOS | 9 | 45 |
| NO REALIZADOS | 6 | 30 |
| TOTAL | 20 | 100 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

TABLA Nº 10
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
BACTERIOLOGIA

| GERMEN | Nº | % |
|------------------------|----|-----|
| ESTAFILOCOCO AUREUS | 2 | 40 |
| ESCHERICHIA COLI | 1 | 20 |
| ESTREPTOCOCO | 1 | 20 |
| ENTEROBACTER AEROGENES | 1 | 20 |
| TOTAL | 5 | 100 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

TABLA Nº 11
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
VALORACION POR ECOCARDIOGRAFIA

| ECOCARDIOGRAMA | Nº | % |
|----------------|----|-----|
| PATOLOGICO | 12 | 60 |
| NORMAL | 1 | 5 |
| NO REALIZADO | 7 | 35 |
| TOTAL | 20 | 100 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

TABLA Nº 12
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
COMPLICACIONES

| COMPLICACIONES | Nº | % |
|----------------------|----|----|
| NEUROLOGICAS | 10 | 50 |
| RENALES | 9 | 45 |
| ARRITMIAS | 5 | 25 |
| EMBOLISMO PULMONAR | 3 | 15 |
| HEMORRAGIA DIGESTIVA | 2 | 10 |
| OTROS | 2 | 10 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

TABLA Nº 13
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
TRATAMIENTO

| ANTIBIOTICOS | Nº | % |
|-------------------------------|-----------|------------|
| P. CRISTALINA | 8 | 40 |
| P. CRISTALINA + GENTAMICINA | 5 | 25 |
| P. CRISTALINA + STREPTOMICINA | 5 | 25 |
| VANCOMICINA | 2 | 10 |
| TOTAL | 20 | 100 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

DISCUSION

En nuestro estudio predominó el sexo masculino en una proporción poco significativa en relación a otros estudios en donde la proporción es 5 veces más frecuente en este sexo⁷; en relación a la edad, el 40% de nuestros casos estuvieron entre 31 y 50 años; de acuerdo a la bibliografía consultada se encontraron mayor número de endocarditis en pacientes mayores de 60 años^{12,13,14}.

Desde el punto de vista epidemiológico y clínico nuestra casuística está relacionada con lo descrito anteriormente, resumiendo pudiéramos decir que en nuestro medio la lesión endocárdica preexistente más frecuente son: enfermedad valvular reumática y valvulopatía congénita, siendo el factor desencadenante los procedimientos odontológicos realizados en pacientes con valvulopatías previas sin la profilaxis adecuada; el aspecto clínico de fiebre, soplo y alteración del S.N.C. es la base para un buen diagnóstico.

Coincidiendo con el estudio clásico de Lepeschkin¹⁵, la válvula mitral fue la más afectada en nuestro trabajo, seguida de aorta y tricúspide; la utilidad del hemocultivo se observa cuando encontramos positividad en 80-90%¹⁶, sin embargo nuestra positividad fue de 35%.

Otro método diagnóstico en endocarditis infecciosa es el ecocardiograma. En sus dos formas; Modo-M y Bidimensional (2D), siendo éste último mejor para una sensibilidad de 81% Vs 47% del Modo-M¹⁷, en nuestro trabajo en un 92% se detectaron imágenes patológicas.

Debemos señalar algunos aspectos terapéuticos, ya que existen la conducta médica y la quirúrgica; en relación a la médica, el tratamiento depende generalmente del germen aislado y de acuerdo a la frecuencia encontramos:

A) ESTREPTOCOCO FAECALIS (ENTEROCOCO):
El régimen usado ha cambiado mucho en los últi-

TABLA Nº 14
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
MORTALIDAD

| EVOLUCION | Nº | % |
|--------------|-----------|------------|
| CURACION | 12 | 60 |
| MUERTE | 6 | 30 |
| TRASLADO | 2 | 10 |
| TOTAL | 20 | 100 |

FUENTE: HISTORIAS MEDICAS H.U.A.L., VALENCIA: 1976-87

mos 30 años y consiste en penicilina cristalina, 15-20 millones IV diariamente durante 6 semanas combinado a estreptomocina 1 gm. IM C/12 horas por 2 semanas y luego 0,5 gm. IM C/12 horas por 4 semanas¹⁸, vancomicina es recomendada a los pacientes alérgicos a la penicilina a dosis de 0,5 gm. IV C/6 horas; en algunos casos asociada a Gentamicina ha demostrado sinergia bactericida contra 93-98% de las cepas de enterococos¹⁹.

B) ESTREPTOCOCOS (NO ENTEROCOCOS) PENICILINA SENSIBLES:

Generalmente se recomienda la asociación de Penicilina cristalina 10-20 millones de uds/día durante 4 semanas más Estreptomocina 0,5 gm. IM C/12 horas durante 2 semanas²⁰; sin embargo la asociación de un aminoglucósido ha sido cuestionada en dos estudios^{21,22}. En pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda vancomicina 0,5 gms. IV C/6 horas.

C) ESTAFILOCOCO AUREUS:

Aproximadamente el 30% de los casos de endocarditis es originado por este germen, nuestra casuística correspondió al 40%, se recomienda utilizar Natcilina 2 gms. IV C/4 horas por 4-6 semanas; o vancomicina 0,5 gms. IV C/6 horas por el mismo período.

D) ESTAFILOCOCO EPIDERMIDIS:

Es frecuente en pacientes con prótesis valvular, sin embargo han sido descrito casos en válvulas naturales y se recomienda la asociación vancomicina más aminoglucósido²³.

E) PSEUDOMONA AERUGINOSA:

El régimen a utilizar debe ser Gentamicina 1,7 mgs/Kg/peso IV C/8 horas más Penicilina Antipseudomona (carbenicilina) 500 mgs/Kg/peso/día²⁴.

Desde el punto de vista quirúrgico recomendamos revisar los criterios mayores y menores para reali-

zar cirugía en paciente portadores de Endocarditis Infecciosa publicados en 1982²⁵.

CONCLUSIONES

En la era preantibiótica la mortalidad fue de 100% y actualmente a pesar de los avances terapéuticos médicos y/o quirúrgicos se mantiene en 30% aproximada-

mente; debido probablemente a diagnóstico tardío, terapéutica y profilaxis inadecuada.

Queremos llamar la atención acerca de la utilidad de la Ecocardiografía Bidimensional, la presencia de Endocarditis Infecciosa en pacientes menores de 30 años en forma significativa y las complicaciones como forma de presentación clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Lerner, P. I., Weinstein, L.: Infective Endocarditis in the antibiotic era. *N. Eng. J. Med.* 274: 199, 1966.
2. Von Reyn, C.F., Levy, B.S., et al: Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med.* 94: 505, 1982.
3. Kaye D.: Definitions and demographic characteristics, Inkaye D. (ed): *Infective endocarditis*. Baltimore University Park Press, 1976.
4. Thayge, W.S.: Studies on bacterial (infective) Endocarditis. *Jhons Hopkins Hospital Report* 22: 1, 1976.
5. Venezio, f.R., Westenfelder, G.O., et al: Infective endocarditis in a community Hospital. *Arch. Intern. Med.* 142: 729, 1982.
6. Garvey, G.J., Meu, H.C.: Infective endocarditis: An evolving disease *medicine* 57: 105, 1978.
7. Treppening, M.S.; Buggy, b.P.: Infective Endocarditis: Clinicals features in young and elderly patients. *Am. J. of Med.* 83: 626-34, 1987.
8. Lepeschkin, E.: On the relation between the site of valvular involvement in endocarditis and the blood pressure resting on the valve. *Am. J. of Med.* 224: 318-19, 1952.
9. Okell, C.C., Elliot, S.D.: Bacteremia and oral sepsis, with special reference to etiology of subacute endocarditis. *Lancet* 2: 869, 1935.
10. Mair, W.: Pneumococcal Endocarditis in rabbits. *J. Pathol. Bacteriol.* 26: 426-28, 1923.
11. Watanakunakorn, C., Tan, J.S., Phair, J.P.: Some salient features of *Staphylococcus Aureus* endocarditis. *am. J. Med.* 54: 473-81, 1973.
12. Pelletier, L.L., Petersdorf, R.G.: Infective endocarditis a review of 125 cases from the University of Washington Hospital. *Medicine (Baltimore)* 56: 287-313, 1977.
13. Weinstein, L. and Sechelesufer, J.: Pathoanatomic, pathophysiologic clinical correlations in endocarditis. *N.E.J. Med.* 291: 832, 1974.
14. Uwaydat, M.M. et al: Bacterial endocarditis as a result of medical progress. *Am J. of Med.* 64: 917-19, 1978.
15. Watanakunakorn C.: Infective endocarditis as a result of medical progress. *Am J. of Med.* 64: 917-19, 1978.
16. Garvey, G.J, and new, H.C.: Infective endocarditis. an evolving disease. *Medicine* 57: 105, 1978.
17. Roy, P., Tajik, a.J. et al: Spectrum of echocardiography finding in bacterial endocarditis. *Circulation* 53: 474, 1976.
18. Tompsett, R., Berman, W.: Enterococcal Endocarditis duration and mode of treatment. *Trans Am. Assoc.* 89: 49-57, 1977.
19. Watanakunakorn, c. Bakte, C.: Synergism of Vancomycin-gentamicin and vancomycin-Streptomycin against enterococci. *Antimicrob. Agents chemother.* 4: 120-4, 1973.
20. Sande, M., Scheld, M.: Combination antibiotic therapy for streptococcal endocarditis. *JAMA* 241: 1801-6, 1979.
21. Karchmer, A. W., Moellering, R.C. Jr.: Single-antibiotic therapy for streptococcal endocarditis, *JAMA* 241: 1801-6, 1979.
22. Mahacoff, R.f., franke, M.: Streptococcal endocarditis (Non-enterococcal, non-group a): Sibgle vs combination Therapy. *JAMA* 241: 1807-1810, 1979.
23. Karchmer, A.W., Archer, G.L.: *Staphylococcus epidermidis* causing prosthetic valve endoartitis: microbiologic and clinical observations as guide to therapy. *Ann. Internal Med.* 98: 447-55, 1983.
24. Reyes, M.P., Brown, W. J.: Treatment of patients with *Pseudomonas* endocarditis with high dose aminoglycoside and carbenicilin therapy *Medicine (Baltimore)* 57: 57-67, 1978.
25. Dinubile, M. J.: Surgery in active endocarditis. *Ann. Internal Med.* 96: 650-59, 1982.

ESTUDIO DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS EN BASE A MICROCROMATOGRAFIA EN PACIENTES DIABETICOS INSULINO DEPENDIENTES

Bio. Marisela Rosa D. M.*

Dra. Ivonne Rojas**

Dra. Silvana DI Michelle***

INTRODUCCION

La diabetes mellitus constituye un importante problema de salud pública, no conociéndose, en la mayoría de los países, su real morbilidad y mortalidad.

Allen y col¹ en 1958, descubrieron una proteína derivada de la hemoglobina normal que se encuentra en el glóbulo rojo y posteriormente Rahbar y col.^{2,3}, diez años después, estudiaron esta proteína en los eritrocitos de sujetos diabéticos. Esta fracción que se conoce como HbA_{1c} es una glicoproteína que conforma aproximadamente un 5% del total de la hemoglobina normal (HbA), en personas no diabéticas; sin embargo en sujetos diabéticos su concentración puede duplicarse y triplicarse^{4,2,3,5} de acuerdo con las fluctuaciones de la glicemia, siendo tanto más elevada cuanto más grave es la enfermedad en pacientes no controlados. La estructura de la HbA_{1c} se conoce claramente⁶: se trata de un compuesto en el cual la glucosa se liga al aminoácido N - terminal valina de la cadena beta de la hemoglobina como una base de Schiff, no enzimáticamente y de manera casi irreversible. Junto con la glucosa, otros glúcidos⁷ se unen a la hemoglobina normal y el conjunto de estos compuestos, constituye aproximadamente el 7% de la hemoglobina total y conforma las llamadas Hemoglobinas glicosiladas (G-Hb) siendo la HbA_{1c} el componente mayoritario de éstas.

Las varias fracciones hemoglobínicas glicosiladas están altamente correlacionadas entre sí^{8,9} y su determinación conjunta representa un método para el estu-

dio y seguimiento de pacientes diabéticos. La G-Hb se acumula de manera continua y perdura en el eritrocito durante el período de su vida, reflejando los niveles de la glucosa sanguínea en los diabéticos no controlados¹⁰. Una propiedad de la G-Hb consiste en la disminución de la velocidad de disociación del oxígeno de la hemoglobina y este factor, como causa de hipoxia tisular influye en el desarrollo de la retinopatía diabética y de otras complicaciones⁸ muy graves.

Koenig y col.¹¹ comprobaron que una vez logrado el control metabólico en diabéticos descompensados, las concentraciones de G-Hb se normalizaban 2 a 3 meses después, aunque ya a las 3 ó 4 semanas se observaban descensos significativos de sus niveles. En consecuencia, los valores encontrados en un momento dado, reflejan el control mantenido por el paciente durante un período más o menos prolongado^{8,9,11}. La importancia de la determinación de la G-Hb radica en comprobar el control de la diabetes en cada paciente y es útil para establecer la relación entre el desarrollo de complicaciones diabéticas y el grado de regulación de la hiperglicemia.

Por la gran importancia clínica que reviste la G-Hb en una enfermedad tan grave como la diabetes, y con la finalidad de obtener valores indicativos propios de nuestro medio (que podrán ser utilizados para futuras investigaciones experimentales como datos de referencia en relación al control de los pacientes diabéticos) se hizo una valoración de los niveles de G-Hb y de glucosa en individuos sanos y en diabéticos, junto con otras variables hemáticas y de la química sanguínea, para establecer posibles variaciones de estos valores con respecto a la enfermedad.

MATERIALES Y METODOS

El estudio se realizó en 60 individuos, divididos en

* Bioanalista. Prof. de Bioquímica, Fac. Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, Núcleo Aragua.

** Médico Internista. Prof. de Fisiopatología, Fac. Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, Núcleo Aragua.

*** Bioquímico. Prof. de Bioquímica, Fac. de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela.

dos grupos:

Grupo Nº 1 o Grupo Control: representado por 30 individuos de ambos sexos no diabéticos, clínicamente sanos, con un promedio de edad comprendido entre 11 y 30 años, escogidos en forma aleatoria de un universo de 300 estudiantes.

Grupo Nº 2: representado por 30 individuos de ambos sexos, diabéticos insulino dependientes, con un promedio de edad comprendido entre 11 y 30 años, seleccionados por simple azar de un universo de 40 pacientes que acudían a la consulta externa de endocrinología del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales y del Hospital Central de Maracay.

A todos los individuos de ambos grupos, se les extrajo 10 ml de sangre venosa en ayunas; cada muestra se dividió en dos fracciones: 5 ml de sangre se colocaron en tubos con EDTA, para las determinaciones en sangre total; los 5 ml de sangre restante se colocaron en fiolas, dejándose coagular a la temperatura ambiente, y se emplearon para las determinaciones de valores en suero.

Se utilizó la sangre total para las determinaciones de: concentración de hemoglobina total, recuento de eritrocitos y leucocitos, volumen globular, fórmula leucocitaria relativa, glucosa, hemoglobina glicosilada y nitrógeno ureico.

El suero, que en todos los casos resultó completamente transparente, se utilizó para las determinaciones de: proteínas totales, su fraccionamiento por electroforesis en: albúminas, alfa, beta y gamma globulinas, creatinina, fosfatasa alcalina (FA), Aspartato aminotransferasa (AST) y Alanino Aminotransferasa (ALT).

Las determinaciones se realizaron inmediatamente después de la recolección de las muestras y de la obtención del suero.

Los métodos de análisis empleados fueron los siguientes:

1. El número de eritrocitos y de leucocitos se determinó por el método clásico en cámara de Neubauer. Para la fórmula leucocitaria relativa se utilizaron frotis teñidos con colorante de Wright. El volumen globular se midió por el método del hematocrito, utilizando tubos de Wintrobe y centrifugando la sangre a 3.000 rpm durante 45 minutos. La hemoglobina total se analizó colorimétricamente como cianometahemoglobina, utilizando la solución de Drabkins, según la técnica de Canna¹², expresando los valores en g/100 ml.
2. La concentración de glucosa se determinó enzimáticamente por el método de la glucosa oxidasa¹³. Los valores considerados como normales para la

glicemia en sangre total, según este método, son: 70 a 100 mg/100 ml.

3. Para la determinación de la hemoglobina glicosilada, se utilizó la técnica de microcromatografía de columna de intercambio iónico, desarrollada por Helena Laboratories, la cual es una modificación de la metodología descrita por Hankins¹⁴. El fundamento se basa en la propiedad que tiene la hemoglobina glicosilada de estar cargada menos positivamente que la HbA, y por lo tanto viene retenida por la resina cargada negativamente, con menor fuerza que la HbA, para un determinado pH; de esta forma, con la aplicación de una solución buffer adecuada, la G-Hb se eluye, mientras los otros componentes vienen retenidos. La fracción eluida se compara con la Hb total, leyendo la absorbancia de una en su espectrofotómetro y se calcula el porcentaje de G-Hb sobre la hemoglobina total. Los análisis de esta variable fueron determinados en un ambiente con control de temperatura y los resultados fueron ajustados a la misma. Los valores de referencia para este método, están comprendidos entre 5, 5 y 7,7% de la Hb total a 23°C, según datos reportados en los Estados Unidos de Norte América.
4. Para el N-ureico se empleó la técnica colorimétrica según Levine y col.¹⁵. Los valores normales para este método oscilan entre 8 y 20 mg/100 ml.
5. Las proteínas totales fueron determinadas en suero por refractometría, utilizando un refractómetro Zeiss, y su concentración se expresó en g/100 ml.
6. Para la separación de las varias fracciones proteicas, se utilizó la técnica de electroforesis de microzona, según el método adaptado por Beckman en acetato de celulosa, empleando un densitómetro Beckman en acetato de celulosa, empleando un densitómetro Beckman, Mod. CDS 200, para las lecturas de las bandas de fraccionamiento. Las condiciones para las determinaciones incluyeron la cantidad de 0,25 µl de suero, aplicando una corriente de 4,5 mA por cada cámara utilizada, durante 18 minutos. De esta forma fue posible la separación de las albúminas, alfa, beta y gamma globulinas. Con los datos obtenidos se calculó el porcentaje de globulinas totales y la relación albúminas: globulinas (A/G).
7. La creatinina se determinó colorimétricamente en suero, según la técnica de Folin-Wu¹⁶, reportada en el manual de métodos clínicos del Spectronic 20. Los valores considerados como normales por esta técnica oscilan entre 0,8 y 2,0 mg/100 ml.
8. La fosfatasa alcalina (FA) se determinó por el pro-

cedimiento de Bessey y col.¹⁷ y fue expresada en unidades Bessey - Blowry por ml, utilizando para las lecturas un espectrofotómetro. Los valores que se consideran normales para este método están comprendidos entre 0,9 y 41 U.B.L./ml.

9. Las determinaciones de las aminotransferasas (ATS) y (ALT), se realizaron según la técnica colormétrica de Reitman y Frankel¹⁸, expresándose los resultado en unidades Karmen por mililitro. Se consideran de referencia los siguientes valores:

AST: 4 — 36 U.K./ ml.

ALT: 4 — 32 U.K./ ml.

Para el grupo N° 1 se elaboró una ficha individual para llenar con los siguientes datos: nombre, edad, sexo, antecedentes familiares y patológicos, los valores de la hematología y las variables de la química sanguínea analizadas, con la finalidad de conocer las condiciones de los sujetos que debían constituir el grupo control.

Para el grupo N° 2, la ficha fue similar a la utilizada para el grupo anterior, más las variables: tratamiento, dieta, administración de insulina, ejercicio, stress, medicamentos y otros.

Las variables analizadas en la presente investigación se tomaron en cuenta para comprobar las condiciones de salud de los sujetos en estudio y para descartar la presencia de anomalías que podrían ser responsables

de falsos resultados en los niveles de hemoglobina glicosilada.

Los resultados obtenidos han sido agrupados para determinar promedios, rangos (máximos y mínimos) y desviación standard de los valores encontrados en cada grupo. Se compararon los valores obtenidos en el grupo N° 1 con los del grupo N° 2 y las diferencias fueron establecidas mediante la prueba de "t" de Student.

RESULTADOS

En las Tablas 1 al 6 se reúnen los valores promedios y desviación standard (máximos y mínimos) de las variables investigadas en los dos grupos de sujetos: control y diabéticos.

En la Tabla 1 se expresan los valores de glucosa en sangre y porcentaje de G-Hb del grupo de controles y del grupo de diabéticos. La diferencia de estas dos variables entre los dos grupos fue altamente significativa ($P < 0,001$), habiéndose encontrado un promedio de 76,43 mg/100 ml de glucosa en el grupo de controles y de 206,90 mg/100 ml para el grupo de diabéticos: en este último grupo se observó un valor máximo de 811 mg/100 ml en un paciente diabético de 21 años de edad, de sexo masculino. El promedio de G-Hb en el grupo de controles fue de 5,99 y en los diabéticos de 15,75%, con un valor máximo de 25,80%.

TABLA 1

Valores Promedio, Desviación Standard, mínimos y máximos de glucosa y hemoglobina glicosilada (G-Hb), observados en un grupo de controles y un grupo de diabéticos Insulino-dependientes, de ambos sexos y edad comprendida entre 11 y 30 años.

| Variables | | Grupo Control n = 30 | Grupo Diabético Insulino-dependiente n = 30 | Significancia Estadística |
|----------------------|-----------|------------------------------|---|------------------------------|
| Glucosa en sangre | mg/100 ml | 76,43 ± 8,23 (61 — 94) | 306,90 ± 174,64 (96 — 811) | *** |
| G—Hb | % | 5,99 ± 1,49 (3,97 — 9,37) | 15,75 ± 5,03 (6,92 — 25,80) | *** |

n = Tamaño de la Muestra

*** : $P < 0,001$

En la Tabla 2 se reúnen los valores de N-ureico en sangre, creatinina en suero y proteínas séricas totales: para estas tres variables el cálculo estadístico no

reveló diferencia significativa entre los dos grupos. El N-ureico y la creatinina resultaron ligeramente superiores en el grupo de diabéticos.

TABLA 2

Valores Promedio, Desviación Standard, mínimos y máximos de N-ureico, creatinina y proteínas séricas, observados en un grupo de controles y un grupo de diabéticos Insulino-dependientes, de ambos sexos y edad comprendida entre 11 y 30 años.

| Variables | | Grupo Control n = 30 | Grupo Diabético Insulino-dependiente n = 30 |
|------------------------------|-----------|---------------------------------|---|
| N-ureico en sangre | mg/100 ml | 14,28 ± 2,50 (10,40 — 20,00) | 15,63 ± 4,22 (10,00 — 23,00) |
| Creatinina en suero | mg/100 ml | 1,23 ± 0,30 (1,00 — 1,80) | 1,27 ± 0,27 (0,70 — 2,10) |
| Proteínas séricas totales | g/100 ml | 6,71 ± 0,32 (6,15 — 7,30) | 6,45 ± 0,65 (5,05 — 7,55) |

n = Tamaño de la muestra.

Nota: No hubo diferencias significativas.

La Tabla 3 muestra los valores de las tres enzimas séricas investigadas: AST, ALT y FA. No se encontró diferencia significativa entre los dos grupos para los valores de las dos transaminasas, aunque los valores del grupo de controles resultaron ligeramente superior-

res, mientras que para la fosfatasa alcalina resultó superior la concentración en el grupo de diabéticos, la cual arrojó un promedio de 3,93 unidades B.L./ml, en comparación con el promedio de 3,06 para el grupo de controles, con diferencia significativa (P < 0,001).

TABLA 3

Valores Promedio, Desviación Standard, mínimos y máximos de las enzimas séricas indicadas, observados en un grupo de controles y un grupo de diabéticos Insulino-dependientes, de ambos sexos y edad comprendida entre 11 y 30 años.

| Variables | | Grupo Control n = 30 | Grupo Diabético Insulino-dependiente n = 30 | Significancia Estadística |
|-----------|-----------|--------------------------------|---|------------------------------|
| AST | U.K./ml | 9,13 ± 5,86 (7,00 — 26,00) | 8,52 ± 6,97 (1,00 — 29,00) | NS |
| ALT | U.K./ml | 11,58 ± 8,99 (1,00 — 29,00) | 8,62 ± 7,17 (1,00 — 34,00) | NS |
| FA | U.B.L./ml | 3,06 ± 0,87 (2,10 — 4,20) | 3,93 ± 1,35 (2,70 — 7,80) | ** |

n = Tamaño de la muestra.

NS = Diferencia no significativa.

** : P < 0,001.

En la Tabla 4 aparecen las concentraciones de hematíes, hemoglobina y volumen globular. Estos valores fueron muy similares en los dos grupos, habiéndose encontrado diferencia significativa únicamente para

la concentración de hemoglobina (P < 0,05), cuyo promedio fue de 13,4 g% en el grupo de controles y de 14,17% en los sujetos diabéticos.

TABLA 4

Valores hemáticos promedio, desviación standard, mínimos y máximos observados en un grupo de controles y un grupo de diabéticos Insulino-dependientes, de ambos sexos y edad comprendida entre 11 y 30 años.

| Variables | Grupo Control n = 30 | Grupo Diabético Insulino-dependiente n = 30 | Significancia Estadística |
|---|---------------------------------|--|--------------------------------------|
| Hematies x 10 ⁶ /mm ³ | 4,56 ± 0,32 (4,00 — 5,30) | 4,64 ± 0,36 (3,92 — 5,20) | NS |
| Hemoglobina (g/100 ml) | 13,40 ± 1,26 (10,90 — 15,70) | 14,17 ± 1,29 (11,30 — 15,80) | . |
| Volumen Globular (%) | 44,43 ± 4,33 (37 — 52) | 44,97 ± 3,46 (39 — 53) | NS |

n = tamaño de la muestra.

NS = Diferencia no significativa.

* : P < 0,05.

En la Tabla 5 se muestran los valores de los leucocitos y del recuento diferencial expresado en porcentaje de cayados, segmentados, eosinófilos, linfocitos

y monocitos: para ninguno de ellos hubo diferencia significativa entre los dos grupos.

TABLA 5

Valores promedio, desviación standard, mínimos y máximos de leucocitos y fórmula leucocitaria relativa, observados en un grupo de controles y un grupo de diabéticos Insulino-dependientes, de ambos sexos y edad comprendida entre 11 y 30 años.

| Variables | Grupo Control n = 30 | Grupo Diabético Insulino-dependiente n = 30 |
|---|---------------------------------|--|
| Leucocitos x 10 ³ /mm ³ | 8,91 ± 0,80 (7,00 — 10,00) | 9,02 ± 0,94 (7,00 — 11,00) |
| Cayados % | 2,33 ± 0,96 (1 — 4) | 2,33 ± 0,84 (1 — 4) |
| Segmentados % | 60,30 ± 11,17 (40 — 80) | 61,27 ± 9,92 (40 — 76) |
| Eosinófilos % | 2,63 ± 1,33 (0 — 5) | 2,73 ± 1,66 (0 — 6) |
| Linfocitos % | 31,53 ± 10,93 (14 — 55) | 31,07 ± 10,13 (18 — 53) |
| Monocitos % | 3,10 ± 1,45 (1 — 5) | 2,43 ± 1,17 (1 — 5) |

n = Tamaño de la muestra.

Nota: No hubo diferencias significativas.

En la Tabla 6 se agrupan los resultados obtenidos de las electroforesis de proteínas séricas, expresados en porcentajes de albúmina, alfa, beta y gamma globu-

linas, globulinas totales y relación albúmina - globulina (A/G)/

TABLA 6

Porcentajes promedio, desviación standard, mínimos y máximos de las fracciones electroforéticas de proteínas séricas, observados en un grupo de controles y un grupo de diabéticos Insulino-dependientes, de ambos sexos y edad comprendida entre 11 y 30 años.

| Variables | Grupo Control n = 30 | Grupo Diabético Insulino-dependiente n = 30 |
|----------------------|---------------------------------|---|
| Albumina % | 54,98 ± 2,27 (50,91 — 58,18) | 55,06 ± 6,25 (44,44 — 62,31) |
| α -Globulinas % | 15,84 ± 1,76 (12,24 — 18,51) | 15,55 ± 2,98 (11,60 — 20,95) |
| β -Globulinas % | 11,09 ± 1,70 (8,76 — 13,64) | 10,03 ± 3,16 (6,72 — 18,10) |
| γ -Globulinas % | 18,01 ± 2,67 (14,55 — 23,97) | 19,41 ± 3,51 (13,27 — 25,70) |
| Globulinas Totales % | 45,01 ± 2,27 (41,82 — 49,09) | 44,96 ± 6,23 (37,85 — 55,56) |
| A/G | 1,22 ± 0,08 (1,04 — 1,39) | 1,26 ± 0,29 (0,80 — 1,65) |

n = tamaño de la muestra.

Nota: No hubo diferencias significativas.

Los resultados obtenidos fueron similares en los dos grupos y la prueba de "t", efectuada para todas las variables, no reveló significancia estadística. En el grupo de diabéticos se observó un porcentaje de albúmina, gamma globulina y relación A/G ligeramente superior al grupo de controles.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Por los resultados observados, considerando las variables glucosa y hemoglobina glicosilada en los pacientes diabéticos, se pueden apreciar cuatro grupos de valores (Tabla 7):

a) Un 30% (9 casos) de pacientes resultó con valores, tanto de glucosa como de G-Hb, por debajo de los promedios encontrados de $306,90 \pm 174,64$ mg/100 ml y de $15,75 \pm 5,03\%$, respectivamente; estos valores indican que estos individuos están compensados metabólicamente y se consideran pacientes insulino-dependientes en los cuales los factores determinantes en el control de la enfermedad, tales como dieta, insulino-terapia y actividad física, se cum-

plen en forma estricta.

- b) Un 26,67% (8 casos) de pacientes presentó el valor de la glucosa inferior, mientras que el valor correspondiente de G-Hb estuvo por encima del promedio del grupo, lo cual significa que se trata de pacientes no controlados y que el valor glicemia, relativamente bajo, probablemente represente un esfuerzo momentáneo del paciente en cumplir el tratamiento en ocasión del control médico y que ha estado hiperglicémico por lo menos las últimas 4 a 6 semanas.
- c) El porcentaje más bajo, correspondiente a 6,67% (2 casos) estuvo integrado por pacientes que presentaron valores opuestos al caso anterior; es decir, los niveles de glicemia estaban por encima del promedio observado, mientras que el porcentaje de su correspondiente G-Hb resultó inferior. Esto evidencia que los pacientes de este grupo han estado en buen control las últimas 4 a 6 semanas, pero que existe algún factor de descontrol reciente, reflejado en el momento de realizar la determinación de los análisis. Estos valores podrían ser transitorios

y compatibles con una hiperglicemia inducida por tensión nerviosa en pacientes que normalmente están bien regulados, como lo reporta Henrichs¹⁹.

- d) El cuarto grupo estuvo integrado por el 36,67% (11 casos) de pacientes cuya glicemia y concentración

de G-Hb estaba por encima de los valores promedio encontrados. Esto lleva a afirmar que los pacientes se encuentran en franco descontrol metabólico, constituyendo el tipo más difícil de tratar clínicamente.

TABLA 7

Valores promedio, desviación standard, mínimos y máximos de glucosa y hemoglobina glicosilada (G-Hb), observados en un grupo de controles y un grupo de diabéticos insulino dependientes, de ambos sexos y edad comprendida entre 11 y 30 años.

| % | n | Glucosa mg/100 ml | G-HB % |
|--------|----|-----------------------------|--------------------------------|
| 100,00 | 30 | 306,90 ± 174,64 (96-811) | 15,75 ± 5,03 (6,92 — 25,80) |
| 30,00 | 9 | inferior al prom. | inferior al prom. |
| 36,67 | 11 | superior al prom. | superior al prom. |
| 6,67 | 2 | superior al prom. | inferior al prom. |
| 26,67 | 8 | inferior al prom. | superior al prom. |

n = tamaño de la muestra.

El grupo de controles arrojó valores de $76,43 \pm 8,26$ mg/100 ml para la glucosa y de $5,99 \pm 1,49$ para el porcentaje de G-Hb, de acuerdo con lo que se esperaba comparando estos datos con los de la literatura nacional²⁰ y algunas observaciones obtenidas en los laboratorios del país, cuando se utilizaron los mismos métodos de análisis.

Los valores observados en el presente trabajo resultaron inferiores a los conseguidos en Chile por Davidoff y col.²¹, quienes encontraron niveles promedio de $18,10 \pm 2,9\%$ de G-Hb, con un rango comprendido entre 12,40 y 23,00%, en un grupo de pacientes diabéticos insulino-dependientes, y superiores a los encontrados en Pensilvania por Boden y col.²², cuya observaciones arrojaron un promedio de $12,60 \pm 0,80\%$ en diabéticos controlados. Durante la suspensión del tratamiento, los valores de G-Hb aumentaron a un promedio de $15,30 \pm 0,80\%$, el cual coincidió con el de las observaciones hechas en la presente investigación. Chou y col.²³, en Alabama, reportaron un promedio de $6,61 \pm 0,31\%$ de la G-Hb, con un rango comprendido entre 4,7 y 8,8% de la Hb total, en un grupo normal. Los mismos autores encontraron un promedio de $10,83 \pm 0,34\%$, con un rango de 6,9 a 17,4%, en un grupo de diabéticos. Este valor resultó inferior al observado en el presente ensayo.

Por lo que se refiere a sujetos sanos, Paulsen y Koury²⁴ reportaron promedios de $6,15 \pm 0,18\%$ y Gab-

bay⁸ reportaron promedios de $6,0 \pm 1,1\%$, que resultaron muy similares a los encontrados en el presente trabajo. En pacientes diabéticos, estos mismos autores encontraron niveles promedio de $14,2 \pm 0,27\%$. Este valor es inferior al promedio obtenido en el presente estudio. Dunn y col.²⁵, en Massachusetts, observaron valores promedio de $4,68 \pm 0,60\%$ en sujetos adultos normales y de $8,60 \pm \%$ en diabéticos (Tabla 8).

Como se puede notar, los valores encontrados en la presente investigación son parecidos a los reportados por algunos autores y difieren de los observados por otros, aunque el método de análisis sea similar; esto se debe a que cada laboratorio deberá establecer sus propios rangos de valores de acuerdo a la técnica utilizada para esta variable, para la cual también influye la temperatura y otros factores, como es el tiempo transcurrido entre la toma y el procesamiento de la muestra.

De las otras variables investigadas: N-ureico, creatinina, proteínas séricas totales, AST, ALT, FA, hemáties, hemoglobina total, volumen globular, leucocitos, recuento diferencial, albúmina, alfa, beta y gamma globulina y globulinas totales el grupo de diabéticos dio valores muy similares al grupo de controles no habiéndose encontrado diferencia significativa en las variables investigadas, con excepción de la fosfatasa alcalina ($P < 0,01$) y la hemoglobina total ($P < 0,05$), que resultaron relativamente superiores en los diabéticos.

TABLA 8

Comparación de algunos valores de hemoglobina glicosilada (G-Hb), observados en pacientes diabéticos insulino dependientes, en base a microcromatografía

| Autores | G-Hb % |
|---|--------------------------------|
| Paulsen, E. P. and Koury, M. 1976-1977 | 14,2 ± 0,27 |
| Chou, J. et al. Alabama, 1978 | 10,83 ± 0,34 (6,9 — 17,4) |
| Boden, G. et al. Pennsylvania, 1980 | 12,6 ± 0,8 |
| Dunn, P. J. et al. Massachusetts, 1981 | 8,60 ± 2,11 |
| Davidoff, P. et al. Chile, 1982 | 18,1 ± 2,9 (12,4 — 23,0) |
| Rosa, M. y Rojas, I. Venezuela, 1985 | 15,75 ± 5,03 (6,92 — 25,80) |

En ningún sujeto del grupo de diabéticos se encontraron antecedentes de importancia desde el punto de vista renal, como se demostró por los valores de N-ureico y de creatinina sérica, que resultaron comprendidos en el rango observado en el grupo de controles. Tampoco ningún sujeto presentó antecedentes patológicos de importancia en relación con problemas hepáticos y los valores de AST, ALT, FA y electroforesis de proteínas, considerados para evaluar funcionalismo hepático, resultaron comprendidos en los rangos normales. La relación albúmina/globulina (A/G) calculada con los datos de la electroforesis, y que representa un índice de equilibrio de las fracciones proteicas, resultó de 1,2: 1, la cual se reporta como valor normal en humanos²⁶.

Los valores de la hematología no resultaron alterados morfológicamente y cuantitativamente en los diabéticos con respecto al grupo de controles, a pesar de que se han descrito varias anomalías funcionales en los individuos diabéticos⁸.

En ninguno de los pacientes en estudio había alcoholismo y sólo recibían insulina como medicamento. Los resultados de la presente investigación demostraron que los niveles de G-Hb aumentan o disminuyen según se presentan variaciones en el control de la diabetes en pacientes insulino-dependientes.

Así pues, esta variable hemoglobínica constituye un índice objetivo, estable e integral del estado glicémico del paciente: por la importancia que reviste, la hemoglobina glicosilada puede contribuir, en gran escala, a profundizar los conocimientos del estado metabólico del paciente diabético insulino-dependiente y, conjuntamente con otros tipos de análisis, orientar al médico hacia un diagnóstico más acertado de una enfermedad tan grave.

RESUMEN

Se analizaron muestras sanguíneas de dos grupos de 30 individuos de ambos sexos y edad comprendida entre 11 y 30 años: un grupo estaba representado por sujetos sanos y el otro por diabéticos insulino-dependientes, con la finalidad de encontrar valores de glucosa y de hemoglobina glicosilada propios de este tipo de pacientes, en nuestro país. A todos los sujetos se practicaron determinaciones de N-ureico, creatinina, AST, ALT y fosfatasa alcalina. Se obtuvieron datos de la hematología: recuento de eritrocitos, concentración de hemoglobina total, volumen globular, número de leucocitos y fórmula leucocitaria relativa. Se determinaron las proteínas séricas totales y su relativo proteinograma, para separar las fracciones de albúmina, α , β y γ globulinas. Se calculó el valor de las globulinas totales y la relación albúmina: globulinas. Al comparar estadísticamente los datos obtenidos en los dos grupos en estudio, se encontró diferencia altamente significativa para las concentraciones de glucosa y los porcentajes de G-Hb ($P < 0,001$), para la actividad de la fosfatasa alcalina ($P < 0,01$) y para la concentración de hemoglobina total ($P < 0,05$); los valores más elevados correspondieron al grupo de los diabéticos.

SUMMARY

Glucose and glycosylated hemoglobin (G-Hb) levels were determined in blood samples of two groups of 30 people (both sexes and 11-30 years old). One group was formed by healthy people and the other one by insulin-dependent diabetic patients. The following haematological values were also determined: whole blood urea nitrogen, blood serum creatinine, AST, ALT, alkaline phosphatase, erythrocyte and leukocyte counts, hemoglobin concentration, white cell differential count, packed cell volume, total serum proteins, albumin, α , β and γ globulins, total globulin value and the ratio albumin: globulin. Significantly higher glucose concentration and G-Hb percentage ($P < 0,001$), alkaline phosphatase activity ($P < 0,01$) and hemoglobin concentration ($P < 0,05$) were found in the diabetic group as compared with the healthy group.

BIBLIOGRAFA

1. Allen, D.W., Shapiro, R., Bleichman, M., Solway, J. and Bunn, H. F Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin: a study of the effects of crystallization and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80: 1628-1634.
2. Moruzzi, G., Rossi, C.A., Rabbi, H. Principio di chimica Biologica. Libreria Universitaria. L. Tinarelli. Octava Edición. Bologna, Italia. 1984.
3. Rahbar, S., Blumenfeld, O. and Ranney, H.M. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1969. 35: 5, 838-843.
4. Huisman, T.H.J. and Dozy, A.M. Studies on the heterogeneity of hemoglobin. *J. Lab. Clin. Med.* 1962. 60: 2, 302-319.
5. Trivelli, L.A., Ranney, H.M. and LAI, H.T. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N. Eng. J. med.* 1971. 284, 353-357.
6. Bookchin, R.M. and Gallop, P.M. Structure of hemoglobin A_{1c}: nature of the N-terminal B chain blocking group. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1968. 32: 86-93.
7. Valdes, E., Davidoff, P., Saavedra, S., García de los Ríos, M. Cuantificación cromatográfica de la hemoglobina A_{1c}. Adaptación y estandarización del método de Trivelli. *Rev. Med. Chile.* 1983. 11: 50-54.
8. Gabbay, K., Hasty, K., Breslow, J., Curtis, Ellison. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J. Clin. Endoc.* 1977. 44: 859-864.
9. Gonen, B., Rubenstein, A., Rachman, H., Tanega, S. P. and Horwitz, D.L. Hemoglobin A_{1c}. An indicator of the metabolic control of diabeted patients. *Lancet.* 1977; 2: 734-737.
10. Herrera, J. L. Diabetes mellitus. Editorial científico Médica. 1981. Barcelona. España.
11. Koenig, R. J., Peterson, C.M., Jones, R.L., Sandek, C., Lehrman, M. and Cerami, A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus. *N. Eng. J. med.* 1976. 295: 717-720.
12. Cannan, R.K. *Clin. Chem.* 1958. 4: 246-352. (Tomado del manual de métodos clínicos del Spectronic 20).
13. Barham, D. and Trinder, P. *Analyst* 1972. 97, 142. (Tomado del equipo de reactivos Merckotest para glucosa).
14. Kankins, Holladya. A temperature conversion normogram for glycosylated hemoglobin Analysis. *Clin. Chem. Acta.* 1980. 104: 251.
15. Levine, J.M., Leon, R. and Steigmann, F. *Clin. Chem.* 1961. 7: 488-493. (tomado del Hawk's Physiological Chemistry. 14th edition. The Blakiston Division Mc Graw - Hill Book Company. New York. 1965. Pag. 1.039).
16. Folin Wu, Hawk, Oser and Summerson. *Practical Physiological Chemistry*, 13th Edition. (Tomado del manual de métodos clínicos del Spectronic 20).
17. Bessey, O.H., Lowry, O.H., Brock, M.J. *J. Biol. Chem.* 1946; 164: 321-329. (tomado del equipo de reactivos Merckotest para fosfatasa alcalina).
18. Reitman, S. and Frankel, S. *Am. J. Clin. Path.* 1957. 28, 56. (tomado del manual de métodos clínicos para Spectronic 20).
19. Henrichs, H. R. La glucohemoglobina (HbA_{1c}) betes sacarina. *Fortschritte in der diabetes. Therapie meica.* 1980. 1: 98.
20. Arevalo L., Gaston. Hemoglobinas glicosiladas. *Revista del Centro Médico de Caracas.* 1979. 18 N° 64, 111-115.
21. Davidoff, P., García de los Ríos, M., Tapia, J.C., Saavedra, I., Valdes, E., Ruiz, F. Niveles de hemoglobina A_{1c} en pacientes diabéticos: su relación con el control metabólico. *Revista Médica de Chile.* 1982; 111: 124-128.
22. Boden, G., Master, R.W., Ravidatti, W. and Gordon, S.S. Monitoring metabolic control in diabetic outpatients with glycosylated hemoglobin. *Annals of Internal Medicine.* 1980. 92: 357-360.
23. Chou, J., Robinson, C. and Siegel, A. Simple method for estimating glycosylated hemoglobins, and its application to evaluation of diabetic patients. *Clinical Chemistry.* 1978. 24: 10.
24. Paulsen, E.P. and Koury, M. *Diabetes.* 1976. 25 (Suppl. 2): 890-896.
25. Dunn, P.J., Cole, R.A., Soeldner, J. S. and Gleason, R. Stability of hemoglobin A_{1c} levels on repetitive determination in diabetic outpatients. *J. of clin. endoc. and Metab.* 1981; 52: 5.
26. Moruzzi, G., Rossi, C.A., Rabbi, H. Principio di Chimica Biologica. Libreria Universitaria. L. Tinarelli. Octava Edición. Bologna. Italia. 1984.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER Presentación de un caso de autopsia con hemorragia pulmonar difusa y síndrome nefrítico

WEGENER'S GRANULOMATOSIS Report of one autopsy case with diffuse pulmonary hemorrhage and nephritic syndrome

Dr. José Sulbarán M*
Dra. Yaneida Sierra de Sulbarán*
Dr. José Murga**

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente del sexo masculino de 29 años de edad, con enfermedad de curso progresivo caracterizada por: otitis media bilateral e infección respiratoria alta y baja; sus condiciones desmejoran bruscamente presentando síndrome nefrítico y hemoptisis masiva por la cual fallece.

La necropsia revela lesiones granulomatosas necrotizantes angiocéntricas en pulmones, riñones, bazo, arterias coronarias, yeyuno, ciego, vesícula biliar y testículos, así como glomerulonefritis rápidamente progresiva, evidencias histológicas de Granulomatosis de Wegener. En este caso la hemorragia pulmonar difusa y la insuficiencia renal rápidamente progresiva simulaban Síndrome de Goodpasture.

Palabras Claves: Granulomatosis, Wegener, vasculitis, hemorragia pulmonar, glomerulonefritis.

SUMMARY

A 29 years old male patient with history of bylateral otitis and respiratory infections was evaluated. He sud-

denly developed nephritic syndrome, haemoptisis and afterwards died. Necropsy findings show angiocentric granulomas in both lungs, kidneys, spleen, coronary arteria, jejunum, large bowel, gallblader and testis, besides rapid progressive glomerulonephritis; histological evidence of Wegener's granulomatosis. The diffuse pulmonary hemorrhage and the rapid progressive renal failure mimic Goodpasture Syndrome.

INTRODUCCION

El diagnóstico diferencial de pacientes que presentan infiltrados pulmonares difusos e insuficiencia renal aguda incluye: hemorragia, infección y edema pulmonar¹. Si al examen clínico la hemorragia es difusa deben descartarse: Síndrome de Goodpasture², Lupus Eritematoso Sistémico³ y Glomerulonefritis con depósitos de complejos inmunes⁴. La Granulomatosis de Wegener es una de las causas de Síndrome Pulmonar-renal, en donde la radiología comúnmente muestra un infiltrado reticulonodular bilateral⁵, menos frecuente se ve el desarrollo de hemoptisis difusa y masiva en el curso de la enfermedad^{6,7,8,9}.

El tratamiento de la Granulomatosis de Wegener con ciclofosfamida puede producir dramática mejoría, tanto de sus manifestaciones pulmonares como renales^{5,10,11,12,13}, por lo que el diagnóstico temprano de la entidad es de suma importancia. En este informe describimos el curso clínico de un paciente que desarrolló hemorragia pulmonar difusa e insuficiencia renal aguda, evidenciándose a la autopsia hallazgos concluyentes de Granulomatosis de Wegener.

* Médicos Adjuntos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas - Venezuela 1020.

** Médico Residente del Departamento de Cardiología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas - Venezuela. Presentado en reunión anatomoclínica con la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (Jul. 84) y en los XXI Coloquios Médicos del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Jun. 84.

Caso Reportado:

Se trata de un paciente del sexo masculino, de 29 años de edad, estudiante de medicina, quien ingresó al Hospital Central de las Fuerzas Armadas de Caracas el 18/7/83, referido de un hospital del interior del país con la impresión diagnóstica de síndrome febril prolongado, otitis media y micosis profunda. Al momento de su ingreso el paciente se presenta en regulares condiciones generales, refiriendo astenia, hiporexia, sudoración nocturna, fiebre de 38°C, séptico-remitente y mialgias a predominio de miembros inferiores. Al examen físico se evidenció palidez cutánea, erupción morbiliforme, atrofia testicular bilateral y una pequeña lesión úlcero-costrosa en tabique nasal. La auscultación pulmonar reveló un soplo "anfórico" en vértice derecho. La radiografía de tórax al ingreso mostró infiltrado retículo-nodular hilio-apical bilateral (Figura N° 1). En base a esto se planteó el diagnóstico de tuberculosis pulmonar o micosis profunda. Los exámenes de laboratorio evidenciaron: V.S.G. aumentada (120 mm a la primera hora). R.A. test fuertemente positivo, anemia discreta y leucocitosis. Durante la hospitalización del paciente se tomaron tres biopsias: la primera correspondiente al septum nasal, en donde se demostró material necrótico y exudado inflamatorio abundante, no resultando concluyente para diagnóstico específico (coloraciones para bacilos ácido-alcohol resistentes negativas, ausencia de células atípicas y de vasculitis). En una segunda oportunidad se tomaron dos biopsias, una transbronquial que resultó inadecuada para diagnóstico y una del confluente yugulo-subclavio que exhibió un pequeño granuloma, negativo a las coloraciones especiales de Faraco y Grocott. El paciente evoluciona tórpidamente desarrollando al 15^{avo} día de hospitalización síndrome nefrítico con proteinuria, cilindruria y hematuria, por lo que se decide iniciar tratamiento con esteroides. Al 19^{avo} día de hospitalización se agravan las condiciones generales, presentando insuficiencia respiratoria y hemoptisis severa, por lo que se traslada a la unidad de terapia intensiva donde fallece 24 horas después. La autopsia reveló lesiones nodulares en ambos pulmones, que oscilaban entre 1 y 7 cms. de diámetro, varias de ellas cavitadas (Fig. N° 2). El examen histológico de estos nódulos demostró granulomas necrotizantes angiocéntricos, vasculitis severa y necrosis en "empalizada" (Fig. N° 3). El resto del pulmón mostró hemorragia intraalveolar difusa (Fig N° 4). También se evidenció vasculitis en riñones, hígado, bazo, tejido adiposo periesplénico, coronaria descendente anterior, yeyuno, ciego, vesícula biliar y testículos; estos últimos de aspecto macroscópico atrófico, exhibieron histológicamente vasculitis e hiperplasia del epitelio germinal (Fig. N° 5).

Figura 1:

Radiografía postero-anterior de tórax que muestra infiltrado retículo-nodular hilio-apical bilateral.

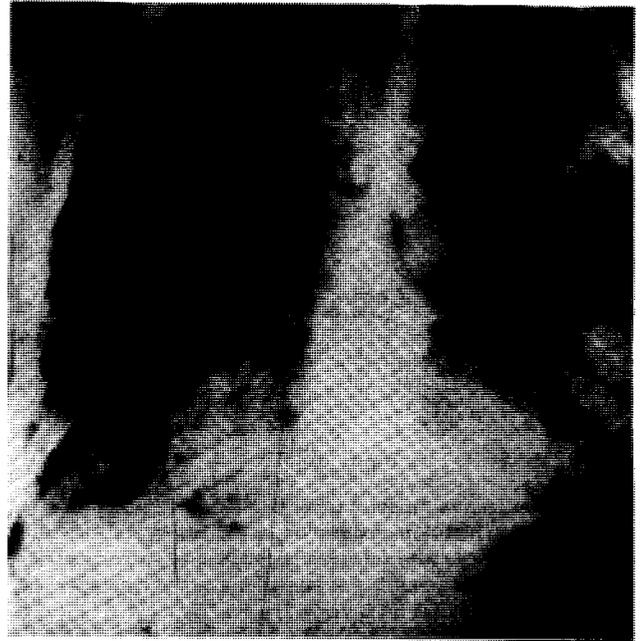


Figura 2:

Lesión cavitada en vértice pulmonar derecho, que simula caverna tuberculosa.



En riñón se produjo una glomerulonefritis necrotizante difusa y generalizada con proliferación extracapsular severa (60-70% de los glomérulos mostraron semilunas epiteliales), necrosis papilar aguda y vasculitis (Figs. 4 y 5). La causa de muerte fue anemia aguda por hemoptisis masiva.

Figura 3:

Necrosis en empalizada, vasculitis y presencia de granulomas angiocéntricos con células gigantes en pulmón. H y E x 25.

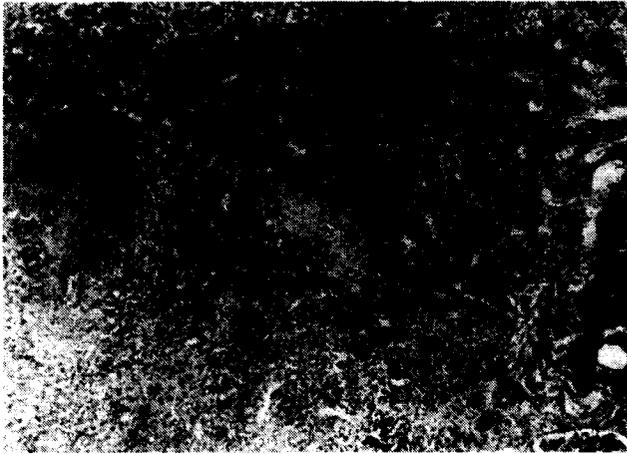


Figura 4:

Hemorragia pulmonar difusa, edema focal y hemosiderófagos en luces alveolares. H. y E x 100.

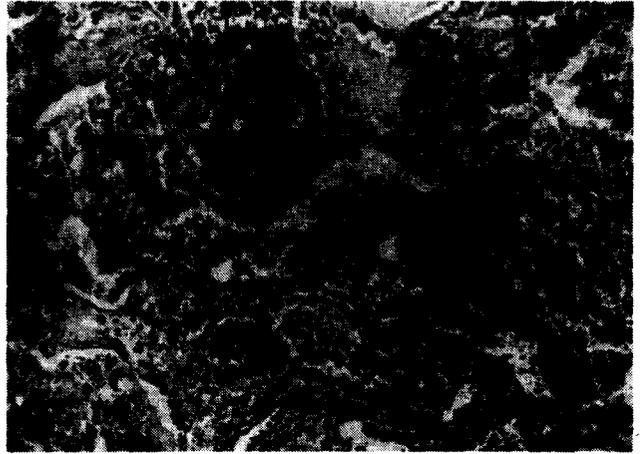


Figura 5:

Pieza anatómica que muestra testículo atrófico (izquierda). A la derecha sección histológica de testículo con hiperplasia fibrointimal y vasculitis de arteriolas y arterias. En la parte superior se aprecian túbulos seminíferos revestidos exclusivamente por células de Sertoli. H y E x 25.

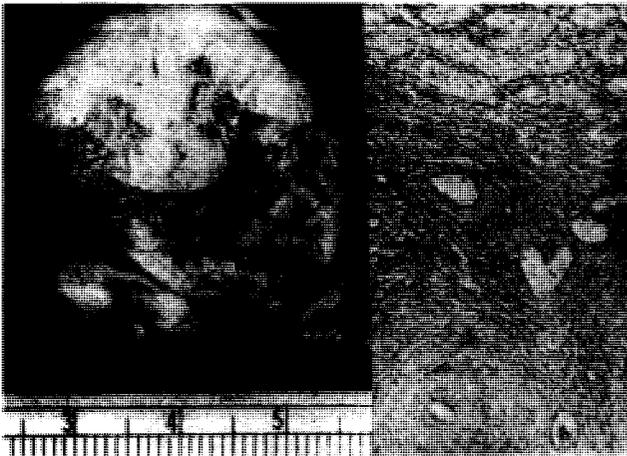


Figura 6:

Glomerulos renales con necrosis fibrinoide y formación de semilunas epiteliales. H y E x 160.



cadavéricas a la autopsia, resultan de gran interés didáctico y motivan la discusión de este caso.

El sustrato histopatológico de las lesiones orgánicas producidas en Granulomatosis de Wegener, es común y está representado por vasculitis y granulomas necrotizantes angiocéntricos que afectan vasos de diferente calibre en cualquier órgano de la economía, por lo cual la biopsia resulta indispensable para el reconocimiento definitivo de la enfermedad^{5,11,17,18,19}. Una forma de presentación frecuente de Granulomatosis de Wegener es como lesiones destructivas de la línea media y del tracto respiratorio superior, que tanto clínicamente como histológicamente deben ser diferenciadas de otras entidades (bacterianas, micóticas, parasitarias, neoplásicas, inmunoalérgicas, idiopáticas, etc.) cuyas ca-

COMENTARIOS

En granulomatosis de Wegener la triada diagnóstica (lesiones necrotizantes del tracto respiratorio superior, infiltrado pulmonares y grados variables de compromiso renal), no siempre se observa y por el contrario, se han descrito multiplicidad de formas inusuales en su presentación^{14,15,16}. Dos manifestaciones graves que se desarrollaron como eventos finales en nuestro paciente, atípicas según la literatura para granulomatosis de Wegener, fueron hemorragia pulmonar difusa e insuficiencia renal rápidamente progresiva^{6,7,8,9,16}, hechos que aunados a la severidad y diversidad de las lesiones verifi-

racterísticas resultan en oportunidades indistinguibles^{10,11,17,19,20,21,22}. Dos recomendaciones prácticas en relación a la toma de material de biopsias son: en lesiones destructivas de la línea media es conveniente descartar tejido necrótico superficial, tomando la muestra de áreas profundas, donde es más factible el hallazgo de la vasculitis característica y en el caso de lesiones pulmonares, se debe preferir la toracotomía y toma de muestra a "cielo abierto", ya que las biopsias transbronquiales resultan con frecuencia negativas.

La hemorragia intraalveolar difusa es un hecho de presentación poco frecuente en granulomatosis de Wegener^{6,7,8,9}. En la serie de Fauci se ha informado de hemoptisis en un 18% de sus casos, sin hacer referencia a la magnitud de la misma ni a su eventual asociación a hemorragia intraparenquimatosa pulmonar difusa⁵. Recientemente se planteó una clasificación de estas hemorragias²³, quedando ubicada la Granulomatosis de Wegener en el grupo III (hemorragia pulmonar asociada a glomerulonefritis y complejos inmunes); sin embargo se ha descrito una asociación, aparentemente fortuita entre Granulomatosis de Wegener y enfermedad antimembrana basal glomerular, tal como se observa en el síndrome de Goodpasture²⁴.

En la esfera renal, la autopsia demostró lesiones extensas constituidas por glomerulonefritis necrotizante difusa, con formación de semilunas epiteliales en un 60-70% de los glomerulos, vasculitis importante en vasos de diferentes calibre y necrosis papilar aguda. Es un hecho aceptado que generalmente las manifestaciones clínicas extrarrenales preceden a las renales y que el daño renal es evolutivo. En algunas series la insuficiencia renal alcanza hasta un 11%, aún cuando la enfermedad renal documentada por biopsia se ha establecido en el 85% de los casos, variando el espectro histopatológico desde glomerulonefritis focal y seg-

mentaria leve a lesiones tan extensas como las descritas en nuestro reporte^{5,18}. Por otra parte, se ha descrito necrosis papilar renal en 21,7% de los pacientes estudiados por Watanabe y colaboradores¹⁶, como resultado del compromiso tanto de los vasos rectos como de las arterias caliciales, que son las que irrigan a la papila renal. La demostración por biopsia y por estudio ultraestructural de vasculitis temprana de vasos renales también ha sido señalada, lo cual es de considerable ayuda, ya que permite al patólogo hacer un diagnóstico precoz y al clínico instaurar un tratamiento temprano¹⁸.

Tanto las lesiones vasculares a este nivel, como el daño vascular sistémico pueden ser atribuidos a mecanismos inmunológicos^{10,25}. Por otra parte se han demostrado anticuerpos contra neutrófilos y monocitos en pacientes con Granulomatosis de Wegener activa²⁶, hecho que puede desempeñar un importante papel en la patogénesis de la enfermedad, así como ser de utilidad en el diagnóstico y estimación de actividad del proceso.

Se ha informado de hasta un 93% de remisiones completas por un lapso de 51 meses, cuando se establece tratamiento adecuado con ciclofosfamida y esteroides, pudiéndose evitar la ocurrencia o extensión del daño renal⁵. Después de establecida lesión renal severa, la alternativa terapéutica es sólo diálisis y trasplante. Aún cuando la enfermedad puede reactivarse en el riñón trasplantado, el tratamiento con ciclofosfamida puede inducir de nuevo remisión del proceso²⁷.

Un hallazgo de autopsia no informado en la literatura revisada y evidenciado en nuestro paciente, lo constituyó una atrofia testicular bilateral ocasionada por vasculitis, que histológicamente exhibió hipoplasia acentuada del epitelio germinal.

REFERENCIAS

1. Overholt E.L.: Acute pulmonary-renal syndromes. *Dis. Chest* 1965, 48: 68.
2. Benoit F.L., Rulon D.B., Teil G.B., et al Goodpasture's Syndrome. *Am J. Med.* 1964, 37: 424.
3. Purnell D.C., Baggenstoss A.H., Olsen A.M. Pulmonary lesions in disseminated lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.* 1955, 42: 619.
4. Lewis E. J., Shur P.H. et al. Immunopathologic features of a patient with glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage. *Am J. med.* 1973, 54: 507.
5. Fauci A.S., Haynes B.F. Wegener's Granulomatosis: Prospective, clinical and therapeutic experience with 85 patient for 21 years. *Ann. Intern. med.* 1983, 98: 76-85.
6. Hensley M.J. et al. Diffuse pulmonary hemorrhage and rapidly progressive renal failure. An uncommon presentation of Wegener's Granulomatosis. *Am. J. Med.* 1979, 66: 894.
7. Schachter E.N., Finkelstein F.O. et al. Diagnostic problems in pulmonary renal syndromes. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977, 115: 155.
8. O'Donahue W.J. Jr. Idiopathic pulmonary hemosiderosis with manifestations of multiple connective tissue and immune disorders. *Am. rev. Respi. Dis.* 1974, 109: 473.
9. Travis W.D. et al.: Diffuse pulmonary hemorrhage. An uncommon manifestation of Wegener's granulomatosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1987, 11(9): 702-708.

10. Fauci A.S., et al. The spectrum of Vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann. Intern. med.* 1974, 81: 513-525.
11. Cupps T.T., Fauci A.S. The vasculitides. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1981, pp. 1-211.
12. Farrelly C.A.: Wegener's Granulomatosis: a radiological review of the pulmonary manifestations at initial presentation and during relapse. *Clin. Radiol.* 1982, 33(5): 545.
13. Kjellstrand C.M., Simmons R.L. et al. Acute fulminant Wegener granulomatosis. Therapy with immunosuppression, hemodialysis and renal transplantation. *Arch. Intern. med.* 1974, 134: 40-43.
14. Jordan J.M., Manning M., Bates N.: Multiple unusual manifestations of Wegener's granulomatosis; Breast mass, microangiopathic anemia, consumptive coagulopathy and low erythrocyte sedimentation rate. *Arthritis Rheuma* 1986, 29(12): 1527-1531.
15. Baker S.B., Robinson D.R.: Unusual Renal Manifestations of Wegener's Granulomatosis. Report of two cases. *Am. J. Med.* 1978, 64: 883.
16. Watanabe, T. et al. Renal papillary necrosis associated with Wegener's granulomatosis. *Human path.* 1983, 14(6): 551-557.
17. Tsokos M., Fauci A.S., Costa S.: Idiopathic midline destructive disease (IMDD). A subgroup of patients with the "Midline Granuloma" syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 1982, 77(2): 162-168.
18. Novack R., Christiansen R.G. and Sorensen E.T.: The vasculitis of Wegener's granulomatosis in renal biopsies. *Am. J. Clin. Path.* 1982, 78(3): 367-371.
19. Katzenstein A.L.: The histologic spectrum and differential diagnosis of necrotizing granulomatous inflammation in the lung. *Progress in Surgical Pathology* 1980, 2: 41-70.
20. Mc. Donald T.J., De Remec R.A., Weiland L.H.: Wegener's granulomatosis and polymorphic reticulosis—Two diseases or one?. Experience with 90 patients. *Arch. Otolaryngol.* 1981, 107: 141-144.
21. Israel H.L., Pachefsky A.S., Saldana M.: Wegener's granulomatosis, benign lymphocytic angitis and granulomatosis of lung. Recognition and treatment. *Ann. Intern. Med.* 1977, 85: 691-699.
22. Fauci A.S., Haynes B.F., Costa J., Katz P., Wolff S.M.: Lymphomatoid granulomatosis: prospective, clinical and therapeutic experience over 10 years. *New Eng. J. Med.* 1982, 306(2): 68-74.
23. Albelda S.M. et al: Diffuse pulmonary hemorrhage: A Review and classification. *Radiology* 1985, 154: 289-297.
24. Walhs t., Bonsib s., Schuster L.: Coexistent Wegener's granulomatosis and antglomerular basement membrane disease. *Hum. Pathol.*: 1987, 18(2): 202-205.
25. Christian c.L., Sergent J.S.: Vasculitis syndromes and experimental models. *Am. J. Med.* 1976, 61: 385-392.
26. Van der Woude F.J. et al.: Auto-antibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985, Feb. 23, 425-429.
27. Steinman T.I. et al.: Recurrence of Wegener's granulomatosis after kidney transplantation. Successful re-induction of remission with cyclophosphamide. *Am. J. Med.* 1980, 68: 458-460.