

LAS JORNADAS DE EGRESANDOS

1

Los Post-grados Universitarios de Medicina Interna del país incluyen en sus diseños curriculares la realización de un trabajo de investigación especial de grado para otorgar el título de especialista en Medicina Interna.

La Investigación clínica imprime a la actividad profesional del Internista un sello particular de excelencia que lo caracteriza e identifica en la comunidad médica nacional e internacional. El entrenamiento en la Investigación debe comenzar temprano en su formación para que se convierta en un hábito y constituya un quehacer natural en su práctica médica. Nuestra especialidad, con más de 100 años de tradición ha probado a lo largo del tiempo su vigencia y su gran utilidad en los diferentes niveles de atención médica. Pero además de su trabajo asistencial, la Medicina Interna ha demostrado su eficacia y eficiencia en la docencia y en la investigación. Son innumerables los aportes fundamentales de los médicos internistas en la investigación clínica así como también en el campo de las ciencias básicas y esto lo ha colocado en un alto nivel académico

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, a partir del año 1983, inició la organización de las Jornadas de Egresandos de Post-grado de Medicina Interna, con la finalidad de ofrecer un evento científico que diera la oportunidad, a los Residentes que finalizan su entrenamiento en la especialidad, de presentar sus trabajos de investigación o tesis de grado.

De esta forma se daba a conocer este importante esfuerzo y permitía el conocimiento de conjunto de la

labor realizada en el campo de investigación de los diversos Post-grados del país. Para realzar estas jornadas la Sociedad creó un premio al mejor trabajo y dos menciones honoríficas.

El análisis de los trabajos y la premiación ha quedado a cargo de un Jurado, nombrado por la Sociedad y cuyas decisiones son autónomas. Para asegurar la imparcialidad y el adecuado análisis crítico de las tesis de grado, los Miembros del Jurado, son Médicos Internistas de reconocida trayectoria, que no forman parte de la Junta Directiva Nacional, ni de los capítulos y no desempeñan funciones de Dirección o Coordinación en los diferentes Post-grados de Medicina Interna.

Hasta ahora se han realizado siete (7) Jornadas de Egresandos, constituyendo una de las actividades más importantes de la Sociedad y que ha sido emulada por otras sociedades científicas. Representa una gran potencialidad en la obtención de trabajos de investigación los cuales en su mayoría son publicados en la Revista Medicina Interna. Hasta ahora se han presentado un promedio de 25 trabajos en cada Jornada, contando siempre con el apoyo de la Universidad y de la Comisión de Estudios para graduados.

El próximo objetivo de la Sociedad será incorporar a esta actividad a las 16 sedes de Post-grado Universitario de Medicina Interna del país, lo cual además de darle un gran realce a estas Jornadas permitirá un intercambio fructífero de experiencias entre los centros de formación de Médicos Internistas en Venezuela.

MANIFESTACIONES PULMONARES DE ENFERMEDADES SISTEMICAS

Dr. Arturo González Becerra*

Este tema resulta de muchísimo interés, ya que resalta la importancia de la evaluación integral del enfermo, en todo proceso pulmonar ya sea una lesión primaria a nivel del pulmón, o bien corresponda al reflejo de un proceso sistémico.

Revisaremos las enfermedades que provocan mayores repercusiones sobre el aparato respiratorio y también enfocaremos las menos usuales. **En primer lugar tenemos las enfermedades del tejido conectivo vascular:** que son un grupo heterogéneo de desórdenes inflamatorios y con mediación inmunológica que comparten ciertas características clínicas incluyendo inflamación de articulaciones, membranas serosas (pleura, pericardio y peritoneo), tejidos conectivos y vasos sanguíneos de varios órganos³. El pulmón es un órgano blanco, particularmente vulnerable en las collagenopatías debido a su abundante vasculatura y su gran contenido de tejido conectivo³. El denominador común de éstas enfermedades es la necrosis fibrinoide de éste tejido².

ARTRITIS REUMATOIDEA:

Muchos enfermos tienen manifestaciones sistémicas por lo que se le ha llamado Enfermedad Reumatoidea⁴. Las manifestaciones pleuropulmonares son: A.) **Pleuritis con o sin derrame**, que es la manifestación más frecuentes de la AR, puede ser uni o bilateral y el derrame puede ser pequeño o moderado¹. B.) **Nódulos necrobióticos:** son las únicas lesiones histológicas específicas; sin embargo no pueden ser separados con certeza de otros granulomas necrosantes, son similares a los nódulos reumatoideos subcutáneos. C.) **Síndrome de Caplán**, que es lo que se llama Neumoconiosis reumatoidea y es definido por la presencia de nódulos reumatoideos en parénquima pulmonar, acompañado de fibrosis intersticial por Neumoconiosis, por lo general en mineros con A. R. coexistente⁴. D.) En-

fermedad Pulmonar Difusa, que significa neumonitis intersticial difusa y fibrosis asociada con artritis reumatoidea, constituye después de la pleuritis la manifestación más frecuente de afectación pulmonar en los pacientes con A. R.; la Rx. de tórax demuestra un patrón reticular o reticulonodular, usualmente bilateral, más evidente en los campos medio e inferiores. En los casos avanzados se observa el patrón de pulmón en panal, imposible de diferenciar con otras causas de fibrosis pulmonar¹. E.) **Arteritis - Hipertensión pulmonar**, descrita en pocos casos, la vasculitis arteriolar pulmonar lleva a hipertensión pulmonar no atribuible a lesión parenquimatosa¹. En la patogenia de ésta vasculitis, pudiera participar el depósito de inmunocomplejos que contengan inmunoglobulina M., de bajo peso molecular⁴. F.) **Bronquiolitis Obliterante:** ha sido informada como una complicación rara de esta enfermedad, la Rx. de tórax de estos enfermos mostró signos de atrapamiento de aire y la función pulmonar reveló obstrucción al flujo. G.) **Artritis Cricoartriteoidea:** los nódulos reumatoideos laríngeos son raros, sin embargo la artritis cricoartriteoidea ha sido el hallazgo en autopsias de casos con A. R.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE:

Las manifestaciones pulmonares son principalmente de dos tipos, restricción de la pared torácica que resulta de la función por inflamación de las articulaciones costovertebrales y la enfermedad fibroblástica de los vértices pulmonares³. El proceso puede progresar lentamente o permanecer estable durante años, en ocasiones hay retracción y bronquiectasias de los lóbulos superiores similares a la tuberculosis pulmonar crónica. La hemoptisis masiva sugiere la presencia de *aspergillus fumigatus*³.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO:

Es una enfermedad multisistémica asociada con la presencia de auto-anticuerpos y complejos inmunes

* Médico Internista. Barcelona, Edo. Anzoátegui.

circulantes y está caracterizada por cambios inflamatorios generalizados en el tejido conectivo, vasos y membranas serosas³.

Manifestaciones Pleuropulmonares del lupus: A.) **Pleuritis con derrame**, o sin él, constituye la alteración más frecuente y ha sido clasificada tan sensible, que se incluye como uno de los criterios diagnósticos para el LES establecidos por la Asociación Americana de Reumatismo, el derrame pleural por lo común es bilateral y pequeño, aunque en ocasiones es unilateral y masivo¹. B.) **Neumonitis Lúpica Aguda**, ha sido considerada como una entidad rara. El hallazgo predominante en la Rx de tórax es de imágenes radio-opacas diseminadas, atelectasias focales, elevación del diafragma e infiltrado intersticial¹. Muchos de éstos pacientes tienen episodios recurrentes de neumonitis y desarrollan frecuentemente enfermedad restrictiva residual³. C.) **Enfermedad Intersticial Difusa**, este es un desorden menos común y los estudios de la función pulmonar de estos pacientes coincidieron con enfermedad pulmonar restrictiva, con pérdida de volúmenes pulmonares y disminución de la capacidad de difusión³. D.) **Hemorragia pulmonar masiva**, se cree se debe a depósitos de inmunocomplejos con alteración de la membrana basal alveolar y capilar. Radiológicamente se observa un infiltrado pulmonar difuso. E.) **Hipertensión Pulmonar**, el cuadro clínico es similar al de la hipertensión pulmonar primaria, el ecocardiograma revela hipertrofia ventricular derecha y el cateterismo cardíaco, el aumento de la presión en el circuito menor¹. F.) **Embolismo pulmonar Recurrente Asociado con Anticoagulante Lúpico**, la alta frecuencia de fenómenos tromboticos probablemente se deba al efecto inhibidor del anticoagulante lúpico sobre la liberación de ácido araquidónico de las membranas celulares, así como un descenso de la concentración del PGI₂, la cual es un potente antigregante plaquetario¹. G.) **Atelectasia**, son de tipo discoidal o lineal, ubicados en las bases pulmonares y asociadas frecuentemente a pleuritis, con o sin derrame y elevación diafragmática. H.) **Disfunción Diafragmática**, es un anormalidad descrita en fecha reciente y la etiología de este desorden se cree que es un daño muscular difuso que afecta al diafragma, trayendo como consecuencia elevación y movimientos perezosos del músculo³. I.) **Bronquiolitis**, la bronquiolitis obstructiva sola o predominante es rara y habitualmente se asocia a enfermedad pulmonar difusa.

ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA:

Es una enfermedad multisistémica, caracterizada por grados variados de cambios vasculares, fibrosis e inflamación de la piel y los diferentes órganos³. Las

anomalías pulmonares asociadas a esta enfermedad incluyen: fibrosis intersticial difusa, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar difusa, neumonía por aspiración y carcinoma broncogénico. A.) **Fibrosis Intersticial Difusa**, los estudios anatomopatológicos demuestran que la Fibrosis se produce en casi el 100% de los casos, por lo que representa la complicación respiratoria más frecuente, hay pérdida de la regulación en la producción y destrucción del tejido conectivo, resultando de ello una acumulación anormal del tejido. Tales cambios fibróticos son mucho más marcados en las bases pulmonares y en éstos casos el estadio final constituye el pulmón en "panal". Derrame pleural es poco común. El cuadro radiológico es el de un patrón reticular o reticulonodular con predominio en los campos inferiores. B.) **Hipertensión Pulmonar**: Ha sido observada en más del 50% de los pacientes y se cree que se produce como resultado de la hipertrofia de la media de los vasos. Los hallazgos en la autopsia consisten en hipertrofia ventricular derecha, con notable dilatación y engrosamiento de las paredes de las arterias pulmonares de mediano y pequeño calibre con proliferación de la íntima y obstrucción de la luz. La presencia de IgG, C1 en los vasos pulmonares sugiere la posibilidad de inmunocomplejos depositado en las paredes de los vasos¹. C.) **Hemorragia Pulmonar Difusa**, en 1977 se describió un paciente con esclerosis sistémica progresiva y fibrosis pulmonar, que presentó hemoptisis recurrente debida a hemorragia pulmonar difusa, se comprobó por biopsia pulmonar a cielo abierto, encontrándose hemorragia intra-alveolar y macrófagos cargados de hemosiderina sin lesiones de vasculitis aguda. D.) **Neumonía por Aspiración**: el tracto gastrointestinal suele ser atacado por la enfermedad y uno de los hallazgos es la disminución de la peristalsis en la porción inferior del esófago con presencia de reflujo, lo cual lleva a las neumonías por aspiración. E.) **Carcinoma Broncogénico**: Spain en 1957 reportó 12 casos de Carcinoma Bronquiolar terminal, asociado con fibrosis pulmonar por esclerosis sistémica progresiva³. La mayoría son carcinomas de células alveolares presuntamente como consecuencia de la hiperplasia epitelial que acompaña a la fibrosis¹.

POLIMIOSITIS DERMATOMIOSITIS:

Comprenden un grupo de trastornos que generalmente se consideran de origen autoinmune. Se caracterizan por debilidad y a veces dolores en los músculos proximales y en los del cuello. Aunque el cuadro clínico varía mucho de un caso a otro el común denominador es la debilidad muscular, que cuando afecta al tórax, puede originar insuficiencia respiratoria, acompañada de atelectasia o neumonía o dar lugar a aspira-

ción de alimentos y neumonitis a causa de la paresia muscular de la faringe². Las alteraciones secundarias o broncoaspiración y la fibrosis intersticial pueden favorecer infecciones por gérmenes oportunista de baja patogenicidad o de infecciones más graves. En éstos pacientes se ha descrito infecciones pulmonares por hongos, protozoarios, helmintos y microbacterias. También se ha descrito enfermedad pulmonar intersticial difusa inducida por fármacos inmunosupresores utilizados en ésta entidad. Los fármacos que se utilizan son el metotrexate, la azatioprina y la ciclofosfamida. En relación con el metotrexate, en algunos pacientes su efecto secundario se manifiesta con una reacción de hipersensibilidad de comienzo agudo, con eosinofilia periférica y adenopatías hiliares; en otros casos es más característica una lesión tóxica directa con fibrosis pulmonar. La Rx. de tórax puede ser normal o mostrar un infiltrado reticulonodular difuso, derrame pleural y/o adenopatías hiliares. Puede haber cambios permanentes de fibrosis pulmonar¹.

SINDROME DE SJOGREN:

Es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por sequedad de la boca, los ojos y de otras membranas mucosas (incluyendo el árbol traqueobronquial y frecuentemente se asocia con AR³. Aproximadamente el 50% de los pacientes con AR presentan éste síndrome, pero también se ha descrito en otras patologías como L.E.S., vasculitis sistémica, dermatomiositis y esclerosis sistémica progresiva. Hay una alta incidencia de enfermedades pulmonares en este síndrome algunas de las cuales parecen ser el reflejo de la enfermedad reumática primaria y otras parecen ser específicas de este síndrome³. De acuerdo con Hummibghake y Fauci hay 4 tipos de lesión respiratoria asociados al síndrome: sequedad del árbol bronquial (xerotráquea), enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis intersticial linfoidea y derrame pleural.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO:

Las características clínicas de estos pacientes incluye síntomas similares a aquellos con L.E.S., esclerosis sistémica progresiva y Polimiositis-Dermatomiositis. Las anomalías pulmonares son semejantes a las observadas en estas enfermedades. El derrame pleural y la enfermedad intersticial pulmonar, son los desórdenes más asociados.

En segundo lugar vamos a describir **otras enfermedades vasculares del Colágeno, que no son las clásicas descritas anteriormente, así tenemos.**

A.) ENFERMEDAD DE BEHCET: Es un desorden mul-

tisistémico caracterizado por: aftas ulceradas en la boca, ulceración genital e iritis recurrente. Las lesiones pulmonares son raramente observadas y usualmente presentan un infiltrado bilateral transitorio con o sin pleuritis a veces acompañado de hemoptisis, también es posible que algunos de estos pacientes tengan embolismo pulmonar³.

B.) LINFADENOPATIA INMUNOBLASTICA: Es un proceso sistémico que está caracterizado por infiltración extensa de nódulos linfáticos con linfocitos atípicos (inmunoblastos), se asemeja clínicamente a la enfermedad de Hodgkin¹² y se cree que es debido a una pobre regulación de la proliferación de linfocitos. Las lesiones pulmonares generalmente son infiltraciones intersticiales de carácter reticulonodular bilateral y derrame pleural bilateral³.

C.) GLOMERULONEFRITIS Y HEMORRAGIA PULMONAR: (variante del Síndrome de Goodpasture), está caracterizado por una glomerulonefritis rápidamente progresiva, hemoptisis y a la Rx. cambios compatibles con hemorragia alveolar difusa².

En **tercer lugar** vamos a enfocar las **Vasculitis Sistémicas:** que se caracterizan por una inflamación de la pared de los vasos sanguíneos y se clasifican en varios grupos: aquellas en las cuales el pulmón es el órgano principalmente atacado, otras en las que el pulmón es atacado en asociación con un vasculitis diseminada y un grupo adicional lo constituyen aquellas enfermedades en las que la vasculitis pulmonar forma parte integral del espectro patológico de la enfermedad subyacente¹. Tenemos 4 grandes grupos, las granulomasas, las asociadas a enfermedades del tejido conectivo vascular, las asociadas con aneurismas de las arterias y las vasculitis por hipersensibilidad¹.

A.) GRANULOMATOSAS: (Wegener clásica, Wegener localizada, Granulomatosis linfomatoidea, Angeltis sarcoidea necrosante y Granulomatosis broncocéntrica). La de **WEGENER CLASICA**, produce lesiones granulomasas necrosantes de pequeños vasos localizados en el tracto respiratorio superior e inferior, Glomerulonefritis y Vasculitis focal necrosante diseminada; **La Linfomatoidea** en que los hallazgos clínicos y radiológicos se acercan a la de Wegener localizada y de los histológicos a los Linfomas. En la Rx. lesiones nodulares habitualmente en las bases con tendencia a cavitarse y produciendo hemoptisis. **La Angeltis y Granulomatosis Linfocítica Benigna**, se parece mucho a la anterior y ésta última puede progresar a una granulomatosis linfomatoidea.

La Angeltis Alérgica y Granulomatosis (Síndrome

de Churg-Straus), está caracterizado clínicamente por eosinofilia y vasculitis sistémica en pacientes con asma y rinitis alérgica, además de infiltrado eosinófilo pulmonar. La Granulomatosis Sarcoide Necrosante, se diferencia de la Sarcoidosis por la gravedad de la arteritis. Se caracteriza por un patrón nodular difuso pulmonar y otros miliar que progresa luego a patrón nodular. **La Granulomatosis Broncocéntrica**, a menudo es clasificada como una vasculitis pulmonar, pero la lesión necrosante de la pared bronquial que invade secundariamente a los vasos es la lesión inicial.

B.) VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD, constituyen un grupo de enfermedades multisistémicas caracterizadas, por inflamación aguda necrosante de arterias de pequeño calibre, arteriolas y venulas. En contraste con las vasculitis granulomatosas en las que el pulmón es primariamente atacado, las vasculitis por hipersensibilidad son primariamente sistémicas.

C.) VASCULITIS ASOCIADA CON ANEURISMA DE LA ARTERIA PULMONAR, aquí encontramos la enfermedad Behcet ya mencionada anteriormente y el síndrome de Hughes-Stovin caracterizado por rotura de arterias pulmonares y la lesión pulmonar es una angitis eosinofila histológicamente.

En cuarto lugar, se revisaron otras enfermedades, que provocan repercusión secundaria a nivel pulmonar.

I.- SARCOIDOSIS ^{2,5,6,10,11}, es un enfermedad de etiología desconocida que se manifiesta por la presencia de granulomas no caseosos en varios órganos de la economía. La Rx. de tórax suele demostrar la presencia de adenopatía hilar bilateral. Más tarde se puede desarrollar lesiones parenquimatosas pulmonares, que pueden aclararse radiológicamente o pasar a ser fibróticas. Se ha comprobado que en la sarcoidosis, el proceso granulomatoso la fibrosis subsiguiente o ambos procesos. Pueden afectar cualquier parte de la vía aérea desde la nariz hasta los alveolos.

II.- CANCER METASTASICO: ^{6,8,10}, el tumor que afecta linfáticos pulmonares o microvasculatura pulmonar a veces provoca infiltrados intersticiales. La adenopatía hilar o mediastínica sobre todo si es asimétrica o las líneas B de Kerley debe hacer pensar en un diagnóstico de neoplasia maligna.

III.- LINFOMAS, NEUMONITIS INTERSTICIAL LINFOCITICA Y LEUCEMIA LINFOMATOIDEA, los linfomas sistémicos, en especial la variedad nodular esclerosante de Hodgkin puede originarse en los pulmones o diseminarse en ellos. Rx. demuestra infiltrados que puede tener distribución peribronquial o perivascular o bien masas o nódulos únicos o múltiples que pueden establecer coalescencia. Aquí se mencionan justos la

neumonitis intersticial linfocítica y la granulomatosis linfocítica, porque actualmente se acepta que muchos individuos con estas enfermedades sufren linfomas malignos.

La infiltración leucémica aunque microscópicamente muy frecuente en las necropsias, rara vez causa anomalía radiográfica^{5,6,7}.

IV.- SIDA:¹³ La aparición de neumonitis por pneumocistis carini, citomegalovirus y toxoplasmosis fue lo que brindó la pista del **SIDA** en homosexuales. Se encuentran muchas complicaciones infecciosas. (TBC, nocardia, etc.).

V.- CAUSAS POCO USUALES DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ^{9,16,17} Amiloidosis (traqueobronquial, nodular parenquimatosa, septal difusa) Enf. de Gaucher, Nieman Pick, esclerosis tuberosa, esclerosis tuberosa, Neurofibromatosis S. Hermanski-Pudlak y trasplantes médula ósea, enf. de injerto contra huésped, enf. auto-inmunes excluyendo colágeno (anemia hemolítica, púrpura, colitis ulcerosa, cirrosis biliar, hashimoto, neuropatía periférica, miastenia, takayasu.

AMILOIDOSIS:

Se puede presentar como un desorden primario asociado a gammapatía monoclonal; puede ser difusa o localizada. La amiloidosis secundaria sigue a procesos crónicos incluyendo TBC, bronquiectasias, IRC, Mieloma, etc. Existen varios tipos de afección pulmonar en ésta enfermedad. La amiloidosis traqueobronquial, está localizada en el tracto respiratorio y no está asociada a enfermedad sistémica. La forma difusa de éste proceso puede provocar hemoptisis.

La amiloidosis parenquimatosa nodular no está asociada con otras manifestaciones sistémicas en la mayoría de los casos.

La amiloidosis intersticial o septal difusa frecuentemente complica a la amiloidosis primaria; pero ha sido vista con el mieloma múltiple. Es asociada frecuentemente con afección vascular pulmonar y miocárdica. Se han descrito enfermedad pleural y menos frecuentemente adenopatíasiliares y mediastinales (Se puede ver a la Rx. de tórax las adenopatías y un infiltrado reticulonodular difuso.

ASPIRACION:

Posterior a la aspiración de contenido gástrico, ocurren muchos síndromes pulmonares incluyendo síndrome de distress respiratorio del adulto, neumonía por aspiración, absceso pulmonar, bronquiectasias y fibrosis pulmonar intersticial. Una forma más insidiosa de fibrosis pulmonar se ha reportado después de pequeñas aspiraciones subclínicas recurrentes de contenido

gástrico, como resultado de hernia hiatal, reflujo gastroesofágico y problemas neurológicos.

ENFERMEDAD DE GAUCHER:

Esta enfermedad es autosómica recesiva caracterizada por la célula de Gaucher, la cual tiene grandes cantidades de glucosilceramida que se depositan en el hígado, bazo, médula ósea, SNC, y ocasionalmente en parénquima pulmonar. La Rx. revela patrón miliar difuso o reticulonodular.

ENFERMEDAD DE NIEMAN PICK:

Es un desorden en el depósito de lípido, caracterizada por la acumulación de esfingomielina en las células del sistema reticuloendotelial y SNC, muchos casos de afección pulmonar intersticial se han reportado. A la Rx. se produce una apariencia miliar o reticulonodular.

SÍNDROME DE HERMANSKY-PUDLAK:

Se caracteriza por albinismo oculocutáneo, defecto hemorrágico debido a disfunción plaquetaria y acumulación de un cromolípido en el sistema reticuloendotelial. Aunado al albinismo y al defecto plaquetario, se ha reportado colitis inflamatoria granulomatosa y fibrosis pulmonar.

HIPERCALCEMIA, HIPOCALCIURIA:

Este síndrome recientemente reconocido, caracterizado por hipercalcemia familiar e hipocalciuria, disfunción granulocítica y enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar es granulomatosa con células de cuerpo extraño a nivel septal y alveolar.

CARCINOMATOSIS LINFANCITICA:

Resulta comúnmente de adenocarcinomas originados en mama, pulmón, estómago, páncreas, próstata, ovario y riñón. También producen el síndrome, las diseminaciones de carcinoma de células escamosas de cuello uterino. Tempranamente la Rx. de tórax muestra líneas B de Kerley y la presencia de infiltrado reticulonodular en zonas pulmonares bajas, con afección de todos los campos cuando la enfermedad progresa, puede ocasionalmente aparecer derrame pleural y adenopatías hiliares y mediastinales. La linfangitis carcinomatosa produce patrón ventilatorio restrictivo, reducción en la capacidad de difusión del CO_2 y problemas graves de recambio gaseoso conduciendo hacia hipoxemia severa e hipertensión pulmonar. Microscópicamente el pulmón revela células tumorales llenando los linfáti-

cos peribronquiales y perivasculares, sumado a esto hay una reacción fibrótica asociada, en el septum alveolar adyacente. El aspecto histopatológico más importante es una endarteritis obliterante afectando las pequeñas arterias musculares del pulmón. Las células tumorales están también presentes en un número de esos vasos sanguíneos y esta obstrucción vascular probablemente ayude al rápido desarrollo de cor-pulmonale.

LINFANGIOMIOMATOSIS:

Es una enfermedad poco común que ocurre sólo en mujeres pre-menopáusicas y está caracterizada por la proliferación de músculo liso en los vasos linfáticos de tórax y abdomen. El hallazgo histopatológico mayor es una hiperplasia del músculo liso en los vasos linfáticos pulmonares, perivasculares y tejido peribronquial. Hay enfermedad pulmonar intersticial secundaria a ésta hiperplasia y puede haber neumotórax recurrente por ruptura de bulas enfisematosas. Otro aspecto clínico común es el desarrollo de ascitis quillosa que resulta de la obstrucción de los linfáticos abdominales. Quiluria, quilo-pericardio, quilo-optis y linfedema de miembros inferiores han sido reportados en casos individuales.

ESCLEROSIS TUBEROSA:

El cuadro clínico, radiológico, patológico e histológico es idéntico a la linfangiomiomatosis. La disnea progresiva, neumotórax, hemoptisis y enfermedad intersticial pulmonar con pulmones hiperinflados domina el cuadro pulmonar.

NEUROFIBROMATOSIS:

(Von Recklinhausen): La enfermedad intersticial pulmonar ha sido reportada en 20% de pacientes con este padecimiento. La disnea es el síntoma más común. La Rx. de tórax demuestra infiltrado reticulonodular en las zonas pulmonares bajas con apariencia eventual de cambios bulosos, en las zonas altas, la fibrosis alveolar septal es el cambio histopatológico mayor. Se ha postulado que la afección pulmonar intersticial es producida por el exceso de deposición de colágeno, más que por un proceso post-inflamatorio cicatricial.

DISTRESS RESPIRATORIO DEL ADULTO:

Este síndrome o edema pulmonar no cardíaco resulta de la lesión de la membrana capilar alveolar posterior a shock, sepsis, traumatismo, aspiración y algunas enfermedades infecciosas. Se ha sugerido que la vía común en ésta enfermedad, es la activación de neutrófilos con la liberación de enzimas fagocíticas o

radicales O₂ tóxicos que alteran la membrana basal, causando derrame seroso en estructuras alveolares. Está claro por estudios de autopsia que los cambios histológicos predominantes incluyen formación de membranas hialina alveolar e inflamación alveolar e inflamación alveolar septal, la cual puede producir fibrosis septal e intra-alveolar severa.

HISTIOCITOSIS "X" PULMONAR (GRANULOMA EOSINOFÍLICO).

Comprende 3 enfermedades sistémicas que tienen en común una proliferación anormal de células mononucleares.

Estos incluyen la enfermedad de Letterer Siwe, la enfermedad hand-schuller-Cristian y el granuloma eosinofílico del pulmón. Morfológicamente se observan lesiones granulomatosas esparcidas preliminarmente en zona intersticial y pueden propasar los bronquiolos y vasos sanguíneos. Lo típico es la proliferación de histiocitos atípicos. Niveles altos IgG en líquido de lavado broncoalveolar, de pacientes con la enfermedad, apoya la hipótesis de la inmunopatogenia de histiocitosis X. Inmunocomplejos circulantes y pulmonares (IgG y C3) han sido encontrados en pacientes con enfermedad celular activa. En Rx. de tórax., el patrón típico incluye cambios micronodulares difusos y reticulares, seguidos de la apariencia quística y ocasionalmente bulas.

INFECCIONES PULMONARES:

Aún cuando la neumonía bacteriana, la tuberculosis y las infecciones micóticas pueden producir fibrosis parenquimatosa, no es usualmente difusa. La cuestión está en sí, las enfermedades pulmonares infecciosas que causan inflamación alveolar septal generalizada, pueden causar fibrosis eventual o no.

1.) VIRUS: La teoría viral para la patogenia de la fibrosis pulmonar idiopática ha tenido cierto grado de popularidad; pero la evidencia que lo apoya es mínima. Los intentos de aislamiento de los virus en el pulmón excepto en un caso han sido infructuosos. La excepción fue la demostración por medio de inmunofluorescencia y microscopía electrónica, de partículas de adenovirus en el pulmón de un hombre con fibrosis pulmonar idiopática.

2.) MYCOPLASMA NEUMONIE: Las infecciones por mycoplasma generalmente son benignas y autolimitadas; pero algunas pueden producir neumonía intersticial severa y muerte.

3.) PNEUMOSISTIS CARINI: Hay buena evidencia que sugiere que la neumonía por pneumocistis produce fibrosis intersticial, aun cuando es una complicación poco frecuente.

4.) VARICELA: Las secuela de la neumonía por varicela incluyen fibrosis pulmonar y anormalidad persistentes de difusión en algunos casos pueden ocurrir también calcificaciones micronodulares.

TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA:

Las complicaciones pulmonares se ha reportado en 20% a 60% de los trasplantes. La causa más común de neumonía intersticial previo a los 100 días del trasplante es la causada por citomegalovirus.

Las causas de neumonitis difusa intersticial después de los 100 días son más heterogéneas e incluyen citomegalovirus, herpes zoster, pneumonitis carini y herpes simple.

ENFERMEDAD CRONICA DE INJERTO CONTRA HUESPED:

Se han descrito 3 síndromes pulmonares no infecciosos durante el proceso: obstrucción de vías aéreas, neumonía intersticial linfocítica y enfermedad inducida por drogas.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES:

(Excluidas las del tejido conectivo): La fibrosis pulmonar idiopática se sospecha que es iniciada por inmunidad alterada. La evidencia que apoya ésta, incluye autoanticuerpos (reumatoideo y factores antinucleares) y complejos inmunes en el suero de estos pacientes.

-1- HEMATOLOGICAS:

A.) Anemia Hemolítica Autoinmune: la asociación de ésta enfermedad con fibrosis pulmonar idiopática fue descrito primero por Scadding, uno de sus pacientes fue biopsiado del pulmón y se demostró una combinación de neumonía usual y descamativa. Fue postulado que eritrocitos cubiertos de complemento y anticuerpos eran atrapados en los pequeños vasos pulmonares.

B.) Púrpura Trombocitopénica Idiopática: un caso interesante de la ocurrencia simultánea de PTI y fibrosis pulmonar idiopática fue demostrado en años recientes, demostrado en un hombre que tuvo elevación de niveles de complejos inmunes circulantes y plaquetas unidas a IgG. Los complejos inmunes estaban también en el parénquima pulmonar.

C.) Crioglobulinemia mixta esencial: a pesar de ser una enfermedad sistémica la afección pulmonar no es frecuentemente mencionada. En un estudio de 34 pacientes se encontraron anormalidades radiográficas intersticiales pulmonares en todos los casos.

-2- ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL:

A.) Colitis Ulcerativa: muchas formas de enfermedad pulmonar han sido relacionadas con esta enfermedad. Estas incluyen vasculitis pulmonar, neumonitis intersticial la cual puede progresar a fibrosis pulmonar.

B.) Enfermedad Celíaca: se ha descrito una asociación de enfermedad celíaca y enfermedad pulmonar intersticial, asociado con antígenos séricos avian (Neumonitis hipertensiva).

C.) Cirrosis biliar primaria: Es inusual encontrar enfermedad pulmonar en las cirrosis biliar primaria sin la coexistencia de una condición como es el síndrome de Sjogren. Es creído que esta afección pulmonar en la cirrosis biliar primaria, es el resultado de otro desorden inmunológico y no del evento primario.

-3- ENFERMEDAD ENDOCRINA (HASHIMOTO / RIEDEL):

Es el resultado de una condición inmunitaria asociada como el síndrome de Sjogren.

-4- ENFERMEDAD NEUROLÓGICA:

A.) Neuropatía Periférica: Se ha descrito neuropatía periférica mixta en la fibrosis pulmonar idiopática.

B.) La Miastenia Gravis: puede causar insuficiencia respiratoria por afección muscular y puede coexistir con LES, artritis, Sjogren, esclerosis sistémica progresiva, Hashimoto y anemia perniciosa, todas las cuales pueden presentar afección pulmonar. La miastenia puede tener, enfermedad pulmonar primaria.

-5- ENFERMEDAD VASCULAR:

A.) Arteritis de Takayasu: la disnea es común debido a la afección y obstrucción del sistema arterial pulmonar.

B.) Arteritis de células gigantes: muchos casos reportados y autopsias indican la presencia de un proceso granulomatoso intersticial a nivel bronquial y de pequeños vasos del pulmón. En un caso bien documentado había patrón radiográfico intersticial.

VI.- DIABETES MELLITUS: Está asociada con infecciones del tracto respiratorio la quimiotaxis de los neutrófilos está disminuida, independientemente del grado de control metabólico; pero la fagocitosis está deteriorada sólo en la presencia de hiperglicemia o cetosis¹⁶.

VII.- INSUFICIENCIA RENAL: Hay asociación con infecciones respiratorias. Hay una hipótesis de que la in-

suficiencia renal interfiere en las defensas del tracto respiratorio¹⁶.

VIII.- ENFERMEDAD CARDIACA: La insuficiencia cardíaca puede predisponer a infecciones del tracto respiratorio. El edema pulmonar puede comprometer las defensas del tracto respiratorio.

IX.- TRANSPLANTES EN GENERAL: El riesgo de infección es influenciado por enfermedades subyacentes y regímenes inmunosupresores.

X.- DESORDENES NEUROLÓGICOS: La destrucción de la médula oblongada o de las partes altas del cerebro, por multiplicidad de causas (infección, infiltración, infarto y hemorragia puede causar apnea y alteraciones de la respiración automática).

Crisis Convulsivas: puede afectar el pulmón por 3 mecanismos: deterioro de la ventilación pulmonar antes y después de la convulsión. Efectos depresores del SNC por anticonvulsivos y apnea inducida por la crisis.

Las afecciones de la columna cervical que se producen al realizar cordotomía para control del dolor y se lesiona la respiración automática.

Afecciones De Neurona Motora: como consecuencia de parálisis de los músculos respiratorios.

Esclerosis Lateral: Existe hipoventilación neumonia y embolismo pulmonar.

Neuropatía Periférica (Guillán Barré) puede afectar la respiración por parálisis de músculos respiratorios y se puede ocasionar atelectasia y/o neumonías.

Botulismo: puede haber disnea y aspiración por debilidad faríngea y laríngea¹⁶.

XI.- DESORDENES HEPÁTICOS CRÓNICOS:

La hipoxemia arterial es complicación común en la cirrosis hepática. La anomalía predominante es un cortocircuito intrapulmonar asociado con dilatación vascular intrapulmonar.

Deficiencia de L-1 Antitripsina (desorden de síntesis hepática), produce destrucción alveolar progresiva con enfisema subsecuente¹⁶.

Pancreatitis: La asociación de problema pulmonar se da por hipoxemia. Se ha planteado la patología, a elevados niveles de fosfolipasa A2 la cual puede conducir a un aumento de la permeabilidad vascular^{16,17}.

XII.- ENDOCRINOLOGICAS:

1.) **Hipotiroidismo:** puede producir depresión de la conducción central respiratoria, obstrucción de la vía aérea, derrame pleural y puede conducir a miopatía con disminución de la función pulmonar.

2.) **Hipertiroidismo:** puede afectar el sistema respiratorio por 3 mecanismos miopatía que lleva a debilidad muscular; por bocio obstructivo y por estado hipermetabólico¹⁶.

XIII.- DESORDENES HEMATOLOGICOS:

Puede haber hemorragia pulmonar asociada con

deficiencia de vitamina K, falla hepática, CID, uso anti-coagulantes etc. Defectos congénitos como la hemofilia A, B. Anemia falciforme, por hipoxemia con daño en la capacidad de difusión, puede haber tos, fiebre e infiltrados pulmonares (síndrome del tórax agudo).

Talasemias: Hipoxemia y tromboembolismo.

Policitemias: Embolismo y hemorragia pulmonar.

Hemoglobinopatías: traen hipoxemia.

Discrasias de células plasmáticas puede provocar infecciones pulmonares.

BIBLIOGRAFIA

1. A. González, J. R. García, Manifestaciones Pulmonares en las enfermedades del tejido conectivo-vascular, texto básico de Reumatología, 663-6690.
2. Frase-Paré, diagnosis of the chest, thirs edition. 1989.
3. Gary W HuninKe and Anthory Fauci; pulmonary involvement in the collagen vascular disease, American Review of respiratory disease, vol. 119, 471, 502, 1979.
4. Avances en reumatología, Clínicas Médica de Norteamérica, Vol. 2 1986
5. Enfermedades Pulmonares, Clin. Méd. Norteamérica. Nov. 1977
6. Diagnósticos difíciles, Clin. Méd. Norteamérica, Vol. 5 - 1988
7. R. L. Siegle, diagnóstico por la Imagen en Medicina Interna, 1988
8. Schawarz-King, Interstitial Lung, Disease 1988, Sarcoidosis 229 - 236.
9. Marvin Schwarz, Unusual causes of interstitial lung disease, 301 - 320.
10. I. M. Frendlich, enfermedad pulmonar difusa, 1986.
11. Frank Netter, Tomo VII, Sistema Respiratorio.
12. Alteraciones Hematologicas Malignas, Clin. Méd. Norteamérica, vol. 3 - 1984
13. Enfermedades Pulmonares Infecciosas, Clin. Méd. Norteamérica, Vol. 3 - 1980
14. Radiología, Clin. Méd. norteamérica, Vol. 5 - 1984
15. Sida y otros problemas médicos en el varón homosexual, Clin. Méd. de Norteamérica, Vol. 3 - 1986
16. Clínicos in chest Medicine; pulmonary manifestation of sistemic disease. vol 10 No. 4 - Diciembre 1989.
17. Seminary in Respiratory Medicine. Pulmonary manifestation of sistemic disease, vol. 9, No. 3.

IDIOTIPOS Y ANTI-IDIOTIPOS: IMPORTANCIA PARA EL MEDICO INTERNISTA.

Palabras claves: anti-idiotipos, inmunoterapia, autoinmunidad, vacunas, cáncer.

Dr. Rómulo Méndez*

INTRODUCCION

La teoría de la selección clonal de Burnet¹, contempla al sistema inmune formado por millones de clones celulares dispuestos a responderle al repertorio antigénico del medio ambiente. Esta teoría explica satisfactoriamente la especificidad, diversidad, memoria y tolerancia del sistema inmune. Sin embargo, descubrimientos recientes de linfocitos B y T, reconocimiento de lo propio, regulación de la expresión clonal, y lo más importante el fenómeno de los Idiotipos (ID) descubiertos por Kunkel¹ y Oudin³, no se plantean en esta teoría. Estos investigadores demuestran la capacidad de la molécula de inmunoglobulina (Ig) de ser inmunogénica en la región variable. Esos determinantes antigénicos fueron llamados idiotipos. Por estar cerca de la unión con el Ag se originan bloqueos de unión entre ellos (figura 1). Los anticuerpos que reaccionan en contra de idiotipos se les llamó anti-idiotipos. Usualmente, cada Ig expresa un idiotipo individual (idiotipo privado), pero en ciertas circunstancias un idiotipo puede ser compartido por diferentes Igs (idiotipos públicos), originando

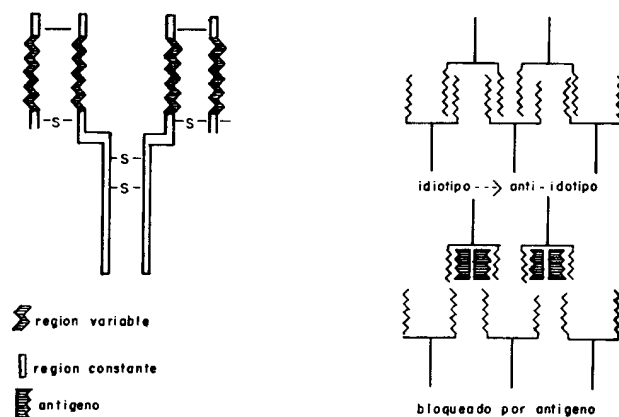


Figura 1. En la región variable se forma una cavidad donde se acomoda el antígeno, muy cerca se encuentran los idiotipos. Cuando antígenos ocupan esta región se bloquea la reacción idiotipo-anti-idiotipo.

anticuerpos que presentan idiotipos con reacción cruzada.

El descubrimiento de los idiotipos proporciona la base teórica para que Neils Jerne formule la teoría del Network⁴.

TEORIA DEL NETWORK (red de circuitos)

Según esta teoría se visualiza el sistema inmune como una red de idiotipos y anti-idiotipos interactuando a nivel celular y humoral. El sitio de la Ig que se combina con el Ag se llamó paratopo, mientras que al determinante antigénico del Ag se le designó epitope. Dos importantes implicaciones se postulan en esta teoría. Primero, en respuesta a un antígeno se produce un anticuerpo 1 (Ac1), el cual expresa un paratopo (P1) y un idiotipo (ID1); este Ac1 genera un anticuerpo 2 complementario (Ac2) el cual expresa un paratopo (P2) y un idiotipo (ID2). Jerne postula que un linfocito B sería estimulado si un ID1 se une al P2 del receptor de la célula. Por el contrario, sería suprimido si un P2 se une al ID1 del linfocito B (figura 2). Esto trajo el concepto de que cada linfocito se encuentra en equilibrio dinámico sujeto simultáneamente a un balance de señales estimuladoras y supresoras. Segundo, anti-idiotipos mi-

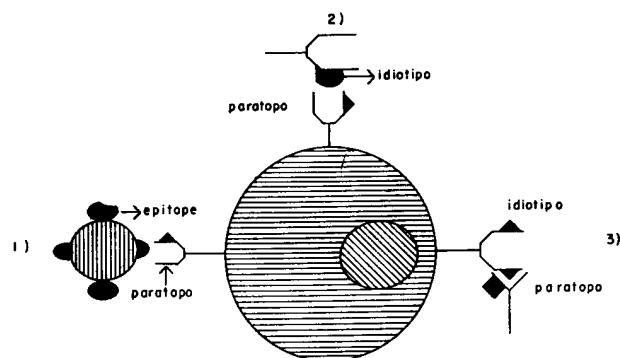


Figura 2. Diferentes interacciones de receptores de Linfocitos
1) El paratopo del receptor reconoce un epitope extraño.
2) El paratopo del receptor reconoce un idiotipo en: anticuerpo circulante, receptor de célula B, receptor de célula T.
3) Idiotipo del receptor es reconocido por paratopo de un anticuerpo, paratopo de receptor de célula B y T, producto de célula T.

metizan la estructura del antígeno por la siguiente lógica: el sitio de unión de Ac1 es complementario a la estructura del Ag; en consecuencia el sitio de unión de Ac2 es complementario al Ac1, por lo cual, Ac2 semeja la estructura del Ag. Así, la región variable de Ac2 excibe la imagen interna del antígeno.

Las 3 principales conclusiones de esta teoría son:

1. El sistema inmune está compuesto por 2 clones celulares: uno reconoce antígenos, y el otro reconoce idiotipos.
2. La red de circuitos sería vectorial: Ac1 estimula la síntesis de Ac2 el cual inhibe la producción de Ac1, originándose la síntesis de Ac3 y así sucesivamente.
3. El patrón básico de respuesta sería la supresión, asegurándose de esta manera el estado de equilibrio.

Esta teoría proporciona el modelo para entender la regulación de la respuesta inmune, ya que, se establece una interacción armónica entre la inmunología humoral y celular, originándose un lenguaje molecular comprensible en la comunicación celular.

ANATOMIA DE LA RED

El conocimiento de la estructura de los miembros de este circuito ayuda a su entendimiento. Ac1, producido en respuesta a Ag. Ac2, producido en respuesta a Ac1 (anti-idiotipo). Ac3, producido en respuesta a Ac2 anti(anti-idiotipo). Ac4, producido en respuesta a Ac3 anti (anti (anti-idiotipo)).

- a. Características de Ac1: son muy heterogéneos. Se demostró que diferentes anticuerpos con antígenos relacionados comparten iguales idiotipos. Por otro lado, diferentes anticuerpos con antígenos NO relacionados comparten iguales idiotipos (grupos paralelos).
- b. Características de Ac2: se componen de 5 grupos. Primero, anti-id bloqueados por haptenos. Segundo, anti-id no bloqueados por haptenos. Tercero, epicuerpos. Estos son raros y se caracterizan por reconocer estructuras cruzadas tanto en epitopes como en idiotipos. Cuarto, homocuerpos. Son los típicos anti-id con imágenes en espejo del antígeno. Quinto, auto-cuerpos. Descubiertos recientemente y se caracterizan por presentar paratopos e idiotipos complementarios, y de esta manera se unen entre si. En realidad son verdaderos Ac1⁵
- c. Características de Ac3. Esta familia se compone de:
1) Ac3 verdaderos. 2) Grupos paralelos. 3) Ac3 pa-

recidos a Ac1 (idiotipos reguladores).

- d. Características de Ac4. Se han obtenido en solo 2 sistemas y en ambos lucen parecidos a Ac2 (idiotipos reguladores con la capacidad de reconocer el idiotipo de Ac1).

BASES CELULARES

Esta red de circuitos la integran linfocitos B y linfocitos T. Existen 2 grupos de células T. Primero, células T-Ac1 (equivalentes a Ac1 ya que reconocerán antígenos): se componen de células T cooperadoras y células T supresoras. Segundo, células T-Ac2 (equivalentes a Ac2 ya que reconocerán idiotipos de Ac1): Se integran de células T cooperadoras y supresoras.

A.- Células T Cooperadoras. La síntesis de anticuerpos por células B en respuesta a estímulos con antígenos requieren cooperación de linfocitos T. Dos categorías de estas células T cooperadoras específicas para antígenos (Tc- Ac1). Activan a células precursoras B y son restringidas genéticamente. Estas células expresan idiotipos en sus receptores y tiene reacción cruzada con idiotipos presentes en receptores de linfocito B. Son estimuladas por anti-id. Ejercen su función en células B por medio de factores solubles⁶. Segundo, células T cooperadoras específicas para idiotipos (Tc-Ac2). Son específicas para idiotipos presentes en receptores de linfocitos B, y no están restringidas genéticamente. Su acción se ejerce sobre la región variable de la cadena pesada en los receptores de linfocitos B⁷.

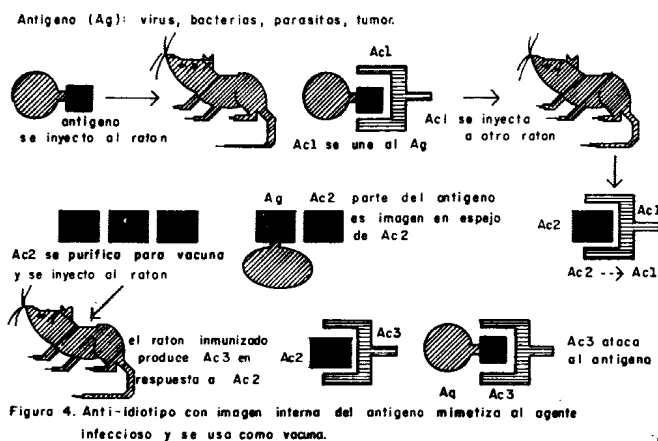
B.- Células T supresoras. La función de prevenir un crecimiento incontrolado de células estimuladas es realizada por estas células. Se agrupan en 2 categorías. Primero, Ts-Ac1 específicas para antígenos. En el proceso de diferenciación secretan un factor soluble (Fs1), y se unen al antígeno que inició la repuesta. Expresan su acción sobre células T cooperadoras. Segundo, Ts-Ac2 específicas para idiotipos, por lo tanto, son estimuladas por idiotipos. Ejercen su acción sobre células B y sobre células T cooperadoras. Sus idiotipos tiene reacción cruzada con anti-id.

ANTI-IDIOTIPOS: IMPLICACIONES CLINICAS

1. ENFERMEDADES AUTOINMUNES CON ANTICUERPOS ANTI-RECEPTORES.

En la inmunopatología de la Miastenia gravis, Enfermedad de Graves, Diabetes y Asma, los anti-idiotipos juegan un papel preponderante. Un

determinado ligando (acetil colina, hormona estimulante del tiroides (HET), insulina, etc.) genera la producción de anticuerpo 1, este a su vez origina un anticuerpo 2 (anti-idiotipo) con la misma estructura del ligando, y así, reacciona con el receptor (figura 3). La respuesta efectora puede ser en 2 formas. Primero, el anti-idiotipo bloquea al receptor y suprime la acción del ligando. Segundo, el anti-idiotipo mimetiza al ligando y estimula al receptor.



En pacientes con Miastenia Gravis se producen autoanticuerpos contra los receptores de acetilcolina presentes en el músculo⁸, originando daños en la contracción muscular por bloqueo y pérdida del receptor⁹. Significante correlación se demuestra entre severidad clínica y la habilidad in vitro de estos autoanticuerpos de bloquear estos receptores¹⁰. El siguiente experimento confirma este mecanismo. Un agonista sintético análogo a la acetilcolina llamado Bisq se inyecta a conejos: Bis q → Anti Bis q → anti-anti-bisq = anticuerpo antireceptor¹¹. El descubrimiento que pacientes con Enfermedad de Graves producen anticuerpos que estimulan la secreción de hormona tiroidea fue un acontecimiento de la Endocrinología e inmunología¹². En este caso, estos anticuerpos bloqueadores mimetizan a la HET. Por otro lado, otros autoanticuerpos se unen al receptor inhibiendo la función tiroidea. Estos autoanticuerpos bloqueadores aparecen en el mixedema¹³. Un tercer tipo de autoanticuerpos contra este receptor promueve el crecimiento del tiroides sin liberar la hormona originando el Bocio de la Enfermedad de Graves y la enfermedad de Hashimoto, explicándose la coexistencia de ambas^{14,15}. Esta variedad en la respuesta a estos anticuerpos se debe a la complejidad estructural de la molécula del receptor. Experimentalmente este

mecanismo ha sido confirmado¹⁶. Conejos se inmunizaron con: anticuerpos anti-HET humana → anticuerpos anti-idiotipos = se unen a los receptores de la hormona estimulando la síntesis de AMPc.

Los anticuerpos contra los receptores de la insulina presentes en la Diabetes resistente a la insulina pueden tener un origen similar¹⁷. En experimentos análogos se purificaron anticuerpos contra alprenolol (antagonista b-adrenérgico) y se inyectaron a conejos, produciéndose anticuerpos anti-idiotipos que se unieron específicamente a receptores b-adrenérgicos¹⁸. El interés clínico se debe a que anticuerpos contra receptores b-adrenérgicos se asocian frecuentemente con Asma Bronquial.

Estos ejemplos clarifican el mecanismo de desarrollo de estas enfermedades, pero no su etiología. Recientemente Plotz¹⁹, hipotetiza de como conexiones entre idiotipos, anti-idiotipos y receptores celulares, pueden causar la aparición de estos autoanticuerpos después de infecciones virales. Nardella y Col^{20,21} tomando ventaja de esta hipótesis, demuestran que factores reumatoides son anti-idiotipos que expresan la imagen interna de una proteína bacteriana que reacciona con la región Fc de las inmunoglobulinas.

2. OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

Auto-anti-idiotipos han sido descritos en diversas condiciones clínicas (tabla 1). Ellos pueden contribuir al desarrollo de enfermedades inmunológicas de diversas formas. Por ejemplo, Cryoglobulinas mixtas asociadas a vasculitis y nefritis consisten en complejos inmunes compuestos de idiotipos y anti-idiotipos³¹. El angioedema asociado a Linfoma de células B se origina de la interacción entre el idiotipo de la inmunoglobulina monoclonal de el linfoma y el anti-idiotipo, consumiendo el primer componente del complemento y su inhibidor³². En el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)^{33,34}, Artritis Reumatoide³⁵, los autoanticuerpos anti-idiotipos regulan la producción de los autoanticuerpos específicos anti-DNA y factor reumatoide. En el LES, los anti-idiotipos fluctúan recíprocamente con los niveles de anti-DNA, explicando los períodos de remisión y actividad de la enfermedad. Ello se debe a que estos anti-idiotipos son los encargados de suprimir clones celulares autoreactivos presentes en estas enfermedades. Este mecanismo llevó a la excitante idea de manipular la respuesta inmune con el objeto de suprimir autoanticuerpos patógenos con anti-idiotipos en animales in vivo³⁶.

TABLA 1
AUTO-ANTIIDIOTIPOS EXPONTANEOS

Condición	Idiotipo	Referencia
Cryoglobulinemia mixta	?	22
Artritis reumatoide	?	23
Deficiencia IgA	Anti-caseína	24
Miastenia gravis	Antireceptor de acetil colina	25
Diabetes resistente a insulina	Antireceptor de insulina	26
Lupus eritematoso sistémico	Anti-DNA	27
Hepatitis	Anti-hepatocito	28
Inmunización con toxoide	Anti-tétanos toxoide	29
Embarazo normal	Anti-paternal HLA	30

3. PREPARACION DE VACUNAS CON ANTI-IDIOTIPOS.

Las características particulares de los homocuerpos (anti-idiotipos con imágenes en espejo del antígeno) sirvió de base para que Nisonnof³⁷, sugiriera la utilidad de estos anticuerpos en la producción de vacunas. El procedimiento es el siguiente: antígeno → anti-antígeno (Ac1) → anti-anti-antígeno (Ac2) = imagen interna del antígeno (figura 4). En un considerable número de casos, vacunas anti-idiotipos han mostrado producir inmunidad y proporcionan protección al animal contra la infección (tabla 2). Los resultados con el virus de la hepatitis B son notorios. Chimpancés fueron inmunizados con anti-idiotipo de conejo contra anticuerpos humanos específicos para antígeno de superficie del virus B. Posterior contacto con el virus a los mismos primates NO resultó en infección. Las ventajas de este procedimiento son las siguientes: Primero, tales vacunas no contienen el antígeno infeccioso. Segundo, anticuerpos anti-idiotipos pueden ser elaborados en grandes cantidades. Tercero, anticuerpos anti-idiotipos inducen una respuesta más efectiva de células T que un virus inactivado.

4. ANTI-IDIOTIPOS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER.

Cada célula B madura excibe un idiotipo específico. Esta característica es compartida por células neoplásicas de linfomas de células B. Además, las células linfomatosas son miembros de un simple clono por descender de una sola célula B, expresando por lo tanto, idiotipos privados. Si se obtiene un anti-idiotipo que reaccione específicamente con estos idiotipos privados causaran inhi-

bición del crecimiento y lisis del tumor sin afectar tejido sano^{50,51}. Esta distinción ha permitido el con-
jugar toxinas a los anti-idiotipos destruyendo específicamente estas neoplasias^{52,53}. Estos trabajos han sido realizados en animales. En humanos ha sido usado en linfomas y leucemias linfocíticas agudas y crónicas. Tratamiento de leucemia linfocítica crónica con anti-idiotipo resultó en disminución del número de linfocitos. Sin embargo, el anti-idiotipo fue rápidamente consumido⁵⁴. Diez pacientes con linfoma de células B y un paciente con leucemia prolinfocítica fueron tratados con anti-idiotipos monoclonales obtenidos en ratones específicos para los idiotipos privados de cada paciente. Un paciente estuvo en completa remisión por 42 meses, 5 pacientes no respondieron y 5 pacientes obtuvieron respuesta parcial⁵⁵. Mutaciones somáticas en la región variable de los genes de inmunoglobulinas pueden explicar la resistencia observada en el tratamiento⁵⁶.

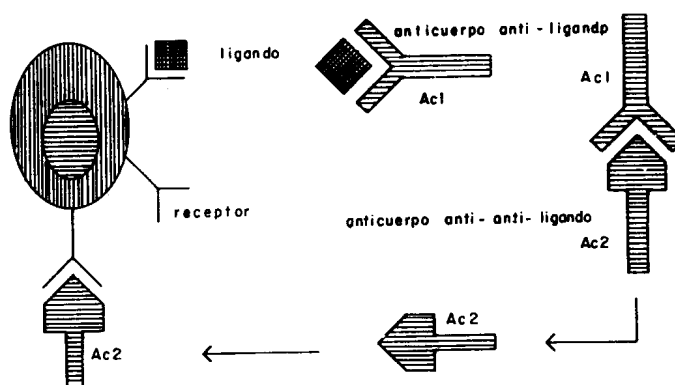


Figura 3. Anti-idiotipos actuando como anticuerpos antireceptores. EL ligando y el anticuerpo anti-anti-ligando tienen estructuras homologas, por lo cual se unen al receptor. Este anticuerpo puede bloquear o estimular al receptor.

TABLA 2
VACUNAS CON ANTI-IDIOTIPOS

Organismo	Huésped	Referencia
Bacterias		
Estreptococco pneumoniae	ratón	38.
Escherichia coli	ratón	39
Parásito		
Trypanosoma rhodesiense	ratón	40
Shistosoma mansoni	rata	41
Virus		
Hepatitis B	ratón	42
	chimpanzee	43
Sida	ratón	44
Rabia	ratón	45
Polio	ratón	46
Reovirus	ratón	47
Leucemia murina	ratón	48

Una estrategia similar a la usada en la producción de vacunas, ha sido usada en el tratamiento del cáncer con anti-idiotipos⁵⁷. Anti-idiotipos con la imagen interna del tumor son inyectados en animales, los cuales reaccionan produciendo anticuer-

pos contra las estructuras del tumor. Hasta ahora, estos trabajos son preliminares y de difícil interpretación. Se invita al lector interesado a las recientes revisiones^{58,59}.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Burnet, FM., The clonal selection Theory. Cambridge University Press, London 1959.
- 2 Kunkel, HG., et al.: Individual antigenic specificity of antibodies. Science 1963, 140: 1218.
- 3 Oudin, J., et al.: Hebd. Sceances Acad Sci. 257: 805.
- 4 Jerne, NK.: Idiotype Network and other preconceived ideas Immunol. Rev. 1984, 79: 5-24.
- 5 Chang-yuil, K., et al.: Immunoglobulin with complementary paratope and idiotope. J. Exp. Med. 1986, 163: 787-796.
- 6 Eichmann, K., et al.: Expression and fuctions of idiotypes on lymphocytes. Adv. Immunolog. 1978, 26: 195.
- 7 Bona, CA., et al.: Idiotype-antiidiotype regulation. J. Exp. Med. 1981, 153: 951.
- 8 Drachman, DM., et al.: Myasthenia Gravis. N. Eng. J. Med. 1978, 298: 136-142.
- 9 Fambrough, DM., et al.: Neuromuscular junction in myasthenia gravis. Science 1973, 182: 293.
- 10 Stanley, DF., et al.: Effect of myasthenia immunoglobulina on acethyl cholyne receptor. Science 1978, 200: 285.
- 11 Wassermann, NH., et al.: anti-idiotypic route to anti-acethyl choline receptor antibody. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1982, 79: 4810.
- 12 Adams, DD., et al.: Thyroid-stimulating autoantibodies. Vitam hormones 1980, 38: 119.
- 13 Drexhage, HA., et al.: Thyroid growth-blocking in primary myxedema. Nature 1981, 289: 594.
- 14 Drexhage, HA., et al.: Evidence for thyroid-stimulating immunoglobulins in some goitrous Thyroids. Lancet 1980, 2: 287.
- 15 Valente, WA., et al.: Antibodies that promote Thyroid growth. New. Eng. J. Med. 1983, 309: 1028.
- 16 Farid, NR., et al.: Biologic activity of anti-thyrotropin anti-idiotypic antibodies. J. cell Biochem. 1982, 19: 395.
- 17 Shoelson, SE., et al.: anti-insulin receptor antibodies may arise as autoanti-idiotypes. J. Clin End. Met. 1986, 63: 56.
- 18 Schreiber, Ab., et al.: anti-alprenolol anti-idiotypic antibodies. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1980, 77: 7385.
- 19 Plotz, PH.: Autoantibodies are anti-idiotypic antibodies to anti-

- viral antibodies. *Lancet* 1983, 2: 824.
- 20 Nardella, F., et al.: IgG rheumatoid factors and SPA bind to a common molecular site on IgG. *J. Exp. Med.* 1985, 162: 1181.
- 21 Oppliger I., et al.: Human rheumatoid factors bear the internal image of the Fc binding region of SPA. *J. Exp. Med.* 1987, 166: 702.
- 22 Geltner, D., et al.: Anti-idiotypic activity in the IgM fractions of mixed cryoglobulins. *J. Immunol.* 1980, 125: 1530.
- 23 Nasu, H., et al.: Naturally occurring human antibodies to the F₁(ab')₂ portion of IgG. *Clin. Exp. Immunol.* 1980, 42: 378.
- 24 Cunningham-rundles, C., et al.: Naturally occurring autologous anti-idiotypic antibodies. *J. Exp. Med.* 1982, 155: 711.
- 25 Dwyer, DS., et al.: anti-idiotypic antibodies in myasthenia gravis patients. *Nature* 1983, 301: 611.
- 26 Shechter, Y., et al.: Mouse antibodies to insulin receptor. *J. biol. chem* 1984, 259: 6411.
- 27 Abdou, NI., et al suppression of anti-DNA antibodies to DNA by anti-idiotypic antibodies in SLE. *J. Clin. Inv.* 1981, 67: 1297.
- 28 Tsubouchi, A. et al.: anti-idiotypic antibodies against anti-liver-specific membrane in hepatitis. *Hepatology* 1985, 5:752.
- 29 Geha, RS., et al.: anti-idiotypic bearing cells after immunization with tetanus toxoid. *J. immunol.* 1983, 130: 1634.
- 30 Suci-foca, N., et al.: Anti-idiotypic antibodies to anti-HLA receptor in pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1983, 80: 830.
- 31 Goldman, N., et al.: Pathological expression of idiotype interactions. *spring Sem. Immunopathol.* 1983, 6: 33.
- 32 Geha, RS., et al.: Acquired c1-inhibitor deficiency associated with anti-idiotypic antibodies. *N. Eng. J. Med.* 1985, 312: 534.
- 33 Zouali, M., et al.: Idiotype/anti-idiotypic interactions in SLE patients. *Ann Immunology (Paris)* 1983, 134c: 377.
- 34 Nasu, H., et al.: Characterization of anti-f₁(ab')₂ antibodies in SLE patients. *Clin. Immunopath.* 1982, 25: 80.
- 35 Takeuchi, T., et al.: Suppression of rheumatoid factor by anti-idiotypic antibodies. *Arthritis and rheum.* 1985, 28: 873.
- 36 Hahn, BH., et al.: Suppression of autoimmune diseases with anti-idiotypic antibodies. *Spring Sem. immunopathol.* 1984, 7: 25.
- 37 Nisonoff, A., et al.: *Clin. Immu. Immunop.* 1981, 21: 397
- 38 McNamara, MK., et al.: Idiotype vaccine against streptococcal pneumoniae infections. *Science* 1984, 226: 1325.
- 39 Stein, KE., et al.: Administration of anti-idiotypic for protection against *E. Coli.* in mice. *J. Exp. Med.* 1984, 160: 1001.
- 40 Sacks, DL., et al.: Immunization of mice against african Trypanosomiasis using anti-idiotypic. *J. Exp. Med.* 1982, 155: 1108.
- 41 Grzych, JM., et al.: anti-idiotypic vaccine against experimental shistosomiasis. *Nature* 1985, 316: 74.
- 42 Kennedy, RC., et al.: Immune response to hepatitis B antigen: enhancement by anti-idiotypic. *Science* 1983, 221: 852.
- 43 Kennedy, RC., et al.: Anti-idiotypic antibodies vaccine for type B viral hepatitis in chimpanzee. *Science* 1986, 232: 220.
- 44 En-Min Zhou., et al.: Immune response to human immunodeficiency virus. *J. Immunology* 1987, 139: 2950.
- 45 Reagan, KJ., et al.: Anti-idiotypic antibodies induce antibodies to rabies virus. *J. Virol.* 1983, 48: 660.
- 46 Uytendaele, FG., et al.: Induction of antibodies in mice against polyovirus. *J. Immunology* 1985, 134: 1225.
- 47 Sharpe, AH., et al.: Monoclonal anti-idiotypic induce cellular immunity to reovirus. *J. Exp. Med.* 1984, 160: 1195.
- 48 Burdette, S., et al.: Vaccination against leukemogenic retroviruses with anti-idiotypic. *Blood* 1986, 68, suppl. 1,219.
- 49 Marx, JL.: Making antibodies without the antigens. *Science* 1985, 228: 162
- 50 Ramking, EM., et al.: Monoclonal antibodies against the idiotype of human B cell lymphomas. *Eur. J. Immunol.* 1984, 14: 1119.
- 51 Hatzubai, A., et al.: Monoclonal anti-idiotypic antibodies to a human B cell lymphoma. *J. Immunology* 1981, 126: 2397.
- 52 Krock, KA., et al.: Therapy of murine B cell tumor using antibody-ricin A immunotoxins. *J. Exp. Med.* 1982, 155: 1797.
- 53 Badger, CC., et al.: Monoclonal antibody therapy of leukemia and lymphoma. *Cancer* 1986, 58: 584.
- 54 Hambling, TJ., et al.: Treating lymphocyte leukemia with antibodies to idiotype. *Br. J. Cancer* 1980, 42: 495.
- 55 Meeker, TC., et al.: Clinical trial of anti-idiotypic therapy for B cell malignancy. *Blood* 1985, 65: 1349.
- 56 Meeker, TC., et al.: Emergence of idiotype variants during treatment of B cell lymphoma. *N. Eng. J. Med.* 1985, 312: 1658.
- 57 Kennedy, RC., et al.: Suppression of tumor induced by simian virus 40 in mice by anti-idiotypic. *J. Exp. Med.* 1985, 161: 1432.
- 58 Kennedy, RC., et al.: Role of anti-idiotypic antibodies in the induction of tumor immunity. *J. Clin. Inv.* 1987, 80: 1217.
- 59 Burdette, S., et al.: Idiotypes and idiotype Networks. *N. Eng. J. Med.* 1987, 317: 219.

USO DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO

Dr. Marcos L. Troccoli H.*
Dra. Carmen Rangel de Quintero**
Dr. Enoch Morón ***
Dr. Carlos Arana ****

El desarrollo prenatal está gobernado por factores genéticos y ambientales. Aún en situaciones consideradas satisfactorias, un porcentaje de los embarazos no culminan en la forma deseada. Su evolución desfavorable: aborto, parto prematuro, mortinato o el nacimiento de un niño con malformaciones congénitas o inmadurez, ha sido motivo de constante preocupación para los padres y para la Medicina. Comenzaremos por decir, que la producción de malformaciones congénitas y otros daños sobre el feto, es un problema complejo y multifactorial, dentro del cual, las drogas ocupan un lugar definido y relativamente discreto^{1,4}. En esta revisión trataremos de describir los peligros del uso de medicamentos durante la gestación y de dar lineamientos generales acerca de la actitud terapéutica durante el embarazo.

CONCEPTOS GENERALES DE TERATOLOGIA

Las malformaciones congénitas constituyen anomalías estructurales de origen prenatal, que están presentes al nacimiento y que interfieren seriamente con la viabilidad o bienestar del recién nacido (RN). De numerosos informes en los últimos treinta (30) años, ha emergido un consenso en considerar que aproximadamente un 3% de los RN son afectados por malformaciones. Al lado de éstas, existe una proporción similar de anomalías que pudiéramos llamar menores, difíciles de evaluar, donde se incluyen el RN de peso bajo, el aborto espontáneo y el retraso mental o disfunción cerebral mínima (hiperquinesia, dificultad para concentrarse, dificultades en el aprendizaje), la cual se manifiesta años después del nacimiento^{3,28,34}.

Las causas de las malformaciones congénitas podemos dividir las en:

- 1.- Malformaciones genéticas: Son el resultado de una mutación transmitida hereditariamente, es decir, siguiendo las leyes de Mendel. Esta mutación modifica de modo microscópicamente invisible la secuencia de los nucleótidos de la cual está constituido un gen, alterando así la información, como ejemplo tenemos, entre otros, la hemofilia y la acondroplasia.
 - 2.- Malformaciones cromosómicas: Representan alteraciones de un genoma y resultan en malformaciones complejas, aún cuando los genes individuales son normales. Las alteraciones numéricas y estructurales son frecuentes durante la meiosis y están presentes en un porcentaje alto de las concepciones, pero son poco frecuentes en los recién nacidos. Las aberraciones autosómicas pueden ser numéricas (trisomías) Ej.: Síndrome de Down (trisomía 21); o estructurales (deleciones o traslocaciones), Ej.: Síndrome de cri-du-chat o deleción del brazo corto del cromosoma Nº 5. Las aberraciones gonosómicas o de los cromosomas sexuales son el resultado de la pérdida o adición de un cromosoma sexual, Ej.: Síndrome de Turner o XO y el síndrome de Klinefelter XXY.
 - 3.- Malformaciones multifactoriales: Representan desde una expresión alterada de un genoma normal, producido por el efecto de factores ambientales durante el curso de la morfogénesis, hasta lo más frecuente y es representar una labilidad genética de ciertos individuos en la población. En estos casos, agentes exógenos generalmente considerados inocuos para la gran mayoría de mujeres, pueden producir una malformación en alguna de ellas, quienes tienen una inestabilidad genética. La anomalía tiene por lo tanto, un origen mixto, exógeno y genético; ya que ni el genotipo solo, ni el agente exógeno solo, es responsable de la malformación.
- Del 3% de los RN con malformaciones congénitas,

* Médico Adjunto del Departamento de Medicina del Hospital Domingo Luciani.

** Pediatra y Genetista, FUNDACARDIN.

*** Médico Adjunto del Departamento de Obstetricia y Ginecología Hospital Domingo Luciani.

**** Farmacólogo. Hospital Pérez Carreño. Caracas.

se estima que un 8% corresponden a causas genéticas, un 6% a las cromosómicas y el resto, la gran mayoría aproximadamente un 85%, son malformaciones de origen multifactorial. Ahora bien, es bueno destacar que el efecto adverso de una droga durante el embarazo, lo situaríamos en el grupo 3 de las causas analizadas; que si bien representan el mayor porcentaje nos podemos dar cuenta de la multiplicidad de factores que intervienen: enfermedades maternas, estado nutricional, edad gestacional, dosis de la droga, duración de la administración, su unión a las proteínas plasmáticas, variaciones en la absorción, metabolismo y transferencia placentaria, uso concomitante de otras drogas y multitud de otros factores ambientales. De esta manera, si bien cualquier medicamento tiene potencialmente un efecto teratogénico y aunque constantemente se obtienen nuevos datos experimentales y clínicos al respecto; establecer una relación causa-efecto es difícil y por lo general no lo podemos establecer con certeza. La causa de la mayoría de los defectos congénitos, es todavía desconocida.

La mayoría de los estudios experimentales que indican la inocuidad de una droga en especies animales, deben ser extrapolados con cautela a los humanos ya que existe una susceptibilidad genética variable de especie a especie. Otros datos a cerca de la teratogenicidad de una droga, se obtienen de estudios epidemiológicos y esto hace difícil ser categórico de su posible efecto en un caso individual. Idealmente, durante el embarazo no deben administrarse medicamentos, sin embargo en caso necesario el médico debe estar consciente de su posible efecto perjudicial para el producto de la concepción, siempre dentro de los límites de variabilidad antes mencionado^{3,6,10,13,27}.

A continuación vamos a describir dos aspectos esenciales a tener en cuenta al usar una droga durante el embarazo: Las etapas del desarrollo prenatal y las condiciones maternas.

1.- ETAPAS DEL DESARROLLO PRENATAL:

- 1.1.- Blastogénesis o período de segmentación: Ocurre una rápida división celular, que conduce a la formación del blastocito. Durante esta etapa que dura aproximadamente 2 semanas luego de la concepción: salvo a las radiaciones, existe una relativa resistencia a los factores ambientales, posiblemente debido a que no existe una comunicación circulatoria directa entre la madre y el embrión.
- 1.2.- Embriogénesis o período morfogénico: Durante esta etapa los genes llegan a hacerse activos y ocurre una síntesis acelerada de proteínas. Cada

órgano y cada sistema del embrión, sufren una diferenciación en un momento preciso del desarrollo prenatal. Es durante este período crítico que la vulnerabilidad del embrión es mayor y pueden producirse las malformaciones mayores específicas. Se extiende desde la 3ª hasta la 7ª semana de gestación.

DESARROLLO DE LOS ORGANOS	DIAS DE LA GESTACION
Cerebro	15 - 27
Ojo.	24 - 39
Corazón.	20 - 40
Miembros	24 - 36
Genitales.	38 - 60

- 1.3.- Fetogénesis o período de crecimiento rápido: Ocurre un aumento general de todas las partes del cuerpo, como resultado de la división celular, así como también, del aumento de tamaño de las células. Durante el 2º y 9º mes del embarazo, la mayoría de los órganos ya están formados, aunque el aparato genital, los dientes y el sistema nervioso central (SNC), continúan madurando. Durante este período no ocurren malformaciones estructurales mayores, pero pueden ocurrir cambios en los órganos últimamente señalados especialmente el SNC.^{4,29,31,33}.

2.- CONDICIONES MATERNAS: El efecto teratogénico de una droga depende en gran parte, del status fisiológico de la madre. Esto es tan importante que en la mayoría de los casos de malformaciones del grupo multifactorial, es muy difícil discernir, si fue el estado de salud de la madre o el uso de un medicamento, quien produjo el daño fetal. Mencionaremos las condiciones que debe tener presente el médico con mayor frecuencia: Edad de la madre, estado nutricional, condiciones uterinas locales, infecciones maternas (rubeola, citomegalovirus, toxoplasmosis), diabetes (triplica el porcentaje de anomalías), epilepsia (duplica el porcentaje de anomalías), hipertensión y toxemia, hepatopatías, enfermedades tiroideas, hábitos y ocupaciones de la madre que la exponen a factores ambientales potencialmente nocivos y en general las enfermedades crónicas de la madre.

CARACTERISTICAS FISIOLÓGICAS Y FARMACOCINÉTICAS DEL EMBARAZO:

Durante la gestación, el riesgo de la terapéutica medicamentosa varía desde un período de alta peligrosi-

dad entre la 3ª y 8ª semana, a un riesgo que va disminuyendo paulatinamente a medida que el desarrollo fetal progresa. Sin embargo, la diferenciación de los órganos genitales y sobre todo el SNC, puede ser alterada aún en periodos avanzados del embarazo.

Es importante tener presente que las drogas administradas cerca del parto y durante el trabajo de parto y que se distribuyen tanto en el compartimiento materno como en el fetal, van a ser metabolizados exclusivamente por el RN ya separado de la protección metabólica materna, lo cual repercute en la evolución del período neonatal.

El transporte de drogas a través de la placenta ocurre fundamentalmente por simple difusión y por lo tanto depende del peso molecular, liposolubilidad, porcentaje y capacidad de unión a las proteínas plasmáticas y del gradiente de concentración de una droga en particular. A medida que la placenta madura la distancia entre la circulación materna y fetal se reduce, los capilares de los vellos se agrandan y la cantidad de tejido conectivo disminuye. De esta manera se facilita la difusión. Aunque la placenta es virtualmente impermeable a compuestos con un peso molecular mayor al 1.000, como por ejemplo la heparina, la mayoría de los medicamentos tiene un peso molecular menor de 500. Por lo tanto, el tamaño es raramente un factor influyente en la transferencia placentaria. La difusión de algunas drogas, puede ocurrir a los pocos minutos de administrada a la madre. El equilibrio de una droga entre la madre y el feto, toma de 2 minutos a 2 horas con varios medicamentos. Los niveles séricos dentro del feto son generalmente un 30% a un 75% de la concentración sérica de la madre. La placenta, a su vez, posee enzimas que degradan algunas drogas, sobre todo de origen biológico, y las transforma en formas inactivas para el feto (Ej.: corticoesteroides)^{5,14,22,27}.

La elevada susceptibilidad del embrión se ascribe generalmente a una actividad enzimática disminuida de la madre y a la falta de desarrollo en el embrión de los sistemas enzimáticos que son esenciales para la detoxificación de las drogas.^{1,4,22,27}

En la mujer embarazada, la actividad de un gran número de oxidasas está reducido en el hígado. Muchos factores requeridos para la síntesis de enzimas metabolizadoras de drogas, aunque presentes durante el embarazo, están inhibidos. El mecanismo inhibitorio está probablemente relacionado al nivel elevado de hormonas sexuales. Después del parto, cuando el nivel de hormonas sexuales disminuye, la actividad enzimática del hígado aumenta.

En el embrión muchos de los sistemas enzimáticos que metabolizan drogas no están desarrollados. En el

feto los sistemas de conjugación, glucoronización y de oxidación extracelular no están desarrollados y permite que agentes medicamentosos detoxificados por estas rutas, causen toxicidad. Estos sistemas enzimáticos alcanzan su completo desarrollo, dos meses después del parto. En casos especiales, esta inmadurez enzimática protege al feto; por ejemplo, la azatioprina que cruza la placenta, no puede ser convertida a su forma activa por el hígado fetal. Así mismo la prednisolona que es inactivada a su forma keto, al pasar por la placenta, no puede reconvertirse a su forma activa por la inmadurez del hígado fetal.

El riñón fetal es incapaz de excretar drogas, tan rápidamente como lo hace un adulto y de esta forma se pueden alcanzar altas concentraciones de una droga en el embrión. Además es posible, que haya recirculación de drogas y metabolitos en el feto, debido a que este deglute líquido amniótico en el cual se ha excretado orina.

Además de lo anteriormente expuesto, hay que tener en cuenta los siguientes cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación:

Durante el embarazo ocurre una disminución de la motilidad del tracto gastrointestinal, esto disminuye la rapidez de absorción pero probablemente aumente la cantidad de droga absorbida.

Durante la gestación se observa una concentración aumentada de drogas a nivel tisular pero la concentración de droga libre es igual o menor que en la mujer no embarazada. Se pueden alcanzar picos mayores inmediatamente después de dar la dosis y niveles pequeños antes de la próxima dosis. En parte debido al aumento del volumen plasmático y a la disminución de las proteínas séricas.

Durante el embarazo ocurre una depuración elevada de drogas que se eliminan por el riñón debido a que el flujo sanguíneo renal y la rata de filtración glomerular aumentan en un 50% alrededor del 4º mes de la gestación^{2,5,6,14,22,27}

EFFECTOS DE DROGAS Y OTROS AGENTES EN EL EMBARAZO

Durante la atención médica de mujeres embarazadas, se requerirá con relativa frecuencia el uso de agentes terapéuticos o procedimientos diagnósticos, además, puede ocurrir exposición ya sea inadvertida a factores ambientales o debido a ciertos hábitos de la madre, y los cuales pueden alterar la evolución del embarazo. Los beneficios y riesgos para la madre generalmente pueden ser estimados con relativa certeza, sin embargo, los efectos sobre el feto son difíciles de

evaluar debido a que la información disponible al respecto es escasa y controversial. Los efectos sobre este último son los que describiremos, especialmente en nuestra revisión.

1.- RADIACIONES:

La irradiación durante el embarazo, conlleva el riesgo de mutaciones genéticas, daño al SNC del feto y una elevada incidencia de malignidad. Afortunadamente, es improbable que la exposición a radiaciones diagnósticas ocasionen algunos de estos daños y pueden ser empleadas si la información que se obtendrá es crítica para el bienestar materno o fetal. Por supuesto, el riesgo es menos probable al final del embarazo. El límite de seguridad de exposición materna a las radiaciones, durante las 40 semanas de gestación son 500 milirads. Se recomienda un aborto terapéutico si la exposición excede a 10.000 milirads. En la tabla (1) se describen las dosis de irradiación de los procedimientos diagnósticos empleados más frecuentemente^{1,3,4,27}.

TABLA 1:
DOSIS DE IRRADIACION

EXAMEN	DOSIS EN MILIRADS
RX de torax	1 - 10
RX de abdomen	200 - 300
RX de pelvis.	40 - 210
Rx de miembros	1 - 10
RX de craneo.	4.
Fluoroscopia.	70
Serie gastrointestinal superior.	171 - 560
Enema de bario.	800 - 900
Urografía de eliminación.	400 - 588
Colecistografía.	78 - 200
Gammagrama pulmonar.	100.
Cateterismo cardíaco.	28.000.
Gammografía cardíaca.	290 - 490

2.- ANTIBIOTICOS:

La mayoría de los antibióticos pueden ser usados con bastante seguridad durante el embarazo. Las preocupaciones que debe tener en cuenta el médico son las siguientes: Al emplear eritromicina, evitar la sal de estolato por su potencial hepatotoxicidad. Los aminoglicósidos deben usarse ajustando muy bien la dosis y por el mínimo tiempo requerido, debido al riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad fetal. Las tetraciclinas y clo-ramfenicol no deben ser usados durante el embarazo por el riesgo de alterar la coloración de los dientes del

feto, producir degeneración grasosa aguda del hígado materno y síndrome del niño gris. Las sulfonamidas tampoco deben ser usados, pues estas drogas compiten con la unión de la bilirrubina a las proteínas y puede ocurrir Kernicterus neonatal. Aún cuando el trimetopim no ha evidenciado efectos tóxicos sobre el embrión o feto, sus propiedades antagonistas de los folatos, tiene un potencial teratogénico teórico y por lo tanto su uso debe ser evitado durante el embarazo. El uso de tricomonocidad vaginales (metronidazol) debe ser postpuesto para después del parto.

Otras drogas que deben evitarse durante el embarazo son: Quinina, cloroquina, pirimetamina, ácido nalidixico, quinolonas, lincomicina, clindamicina, amfotericina, fluocitocina, griseofulvina, primaquina, praziquantel, aciclovir, vidaravina. Igualmente el mebendazol está contraindicado en el embarazo, pues ha revelado ser embriotóxico y teratogénico en animales^{1,5,23,26,27}.

3.- VACUNAS

Deben distinguirse dos tipos de vacunas virales: 1.- las preparadas con virus vivos atenuados, tales como: antivariólica, antisarampión, antirubéola. Estas vacunas causan en el organismo materno una infección inaparente, la cual conduce a una rápida inmunización. Este tipo de vacunas no debe ser empleada durante el embarazo y hay que asegurarse de que no ocurra en los siguientes dos (2) meses de su aplicación a una mujer en edad reproductiva. 2.- Vacunas preparadas con virus muertos o inactivados, tales como: Antiinfluenza, antipoliomielitis y antirábica. A excepción de esta última, estas vacunas no representan un peligro en el embarazo, aunque es prudente diferir su aplicación para el 2º o 3º trimestre.

Con respecto a otras vacunas se recomendaría lo siguiente: La antitetánica, anticólera, anti fiebre amarilla, no son peligrosas y su uso depende de la epidemiología de cada caso en particular. La antidiftérica, antipertusis, antitífica y BCG, no deben ser empleadas durante el embarazo.^{4,23,27}.

4.- ANALGESICOS:

Se ha encontrado una asociación entre el uso crónico de aspirina y un porcentaje mayor de malformaciones congénitas, bajo peso fetal, embarazo y parto prolongado, hemorragias ante y postpartum y mortalidad perinatal aumentada. La ingestión crónica de aspirina puede ser causa de hipertensión pulmonar persistente en el RN, pues está droga, al bloquear la prostaglandina sintetasa, podría producir un cierre intrauterino del ductus arteriosus. De manera que si es nece-

sario un efecto analgésico antipirético durante el embarazo, se recomienda el uso de acetaminofen. Los analgésicos narcóticos (meperidina, morfina, codeína) y el hidrato de cloral, pueden usarse con seguridad por cortos períodos de tiempo. Sin embargo, su uso crónico, se asocia a retardo del crecimiento fetal, parto prematuro y síndrome de abstinencia neonatal. El uso de codeína en el primer trimestre, es teratogénico según algunos reportes. Si estos medicamentos son empleados en el período inmediato antes del parto, causan depresión respiratoria neonatal^{1,5,6,26,27}.

5.- ANESTESICOS:

Es generalmente aceptado, que una corta exposición, a los agentes anestésicos inhalatorios, aun en altas concentraciones, no tiene efectos adversos, durante el embarazo.²

6.- VITAMINAS Y MINERALES:

Durante los primeros 56 días de la gestación una proporción mayor de madres cuyos niños nacieron con malformaciones congénitas tomaron medicamentos que contenían hierro y/o vitaminas, en comparación con un grupo control, de madres de niños sanos.

Se acepta que estos deben ser empleados solamente al final del 2º y en el 3º trimestre, cuando ya se haya completado el período de organogénesis^{1,10,31}.

7.- ANTIACIDOS:

No se ha demostrado que el uso de estos medicamentos sea teratogénico. El alto contenido de sodio y magnesio de alguno de estos productos puede originar alteraciones electrolíticas maternas y fetales^{1,26,27}.

8.- ANTIEMETICOS, ANTIHISTAMINICOS, ANTIESPASMODICOS:

Hasta el momento, no hay estudios que permitan concluir que el uso de estos medicamentos durante el embarazo, está asociado con una incidencia aumentada de malformaciones congénitas o con efectos adversos sobre el feto^{1,5,26,27}.

9.- PSICOFARMACOS:

No ha podido demostrarse un efecto teratogénico a los barbitúricos, benzodiazepinas, fenotiazinas y butirofenonas a pesar de que ha sido sospechado por varios autores. El uso crónico de estos medicamentos, sobre todo durante el último trimestre puede dar origen a un síndrome de abstinencia en el RN.

La administración de 30 mgrs. o más de diazepam,

durante las 15 horas antes del parto, produce en el RN un Apgar reducido, hipotonía, hipotermia, succión defectuosa, crisis de apnea y una respuesta metabólica alterada al stress. Los niveles de este medicamento en la sangre del cordón era más elevada que en la sangre materna. Niveles significativos eran detectados en el neonato, hasta los 8 días de nacido.

En cuanto al carbonato de litio, no se conocen efectos inesperados en la madre y el fármaco es aclarado con mayor velocidad que en la mujer no gestante. Se ha demostrado una incidencia dos o tres veces mayor de malformaciones congénitas, sobre todo cardiovasculares, debido a su uso durante el embarazo. En el período neonatal, puede observarse depresión respiratoria, cardíaca y/o del SNC^{4,5,20,26,27,34}.

10.- ALUCINOGENOS Y ESTIMULANTES DEL SNC:

El uso de agentes tales como, la dietilamina del ácido lisérgico (LSD), marihuana, heroína, cocaína, metadona, fenciclidina, amfetaminas, nialamida, no ha sido convincentemente asociados con malformaciones congénitas. Sin embargo, se ha encontrado en forma constante, un incremento en mortinatos, inmadurez fetal y síndrome de abstinencia neonatal.^{1,4}

11.- DROGAS CITOTOXICAS Y ANTITUMORALES:

Las células embrionarias son mucho más sensibles que las células adultas, a los efectos tóxicos de las drogas antitumorales. Por lo tanto, la mayoría de estos compuestos, tienen efectos deletéreos sobre el embrión a dosis más bajas que en el adulto. Son embriotóxicos y frecuentemente también teratogénicas. Drogas tales como, aminopterina, busulfan, clorambucil, ciclofosfámid, flouoracilo, 6-mercaptopurina, metotrexate, mostaza nitrogenada, procarbazona, vinblastina, vincristina, actinomicina D, citosina arabinósida, hidroxiaurea, han sido identificados como potentes teratógenos, si son administrados durante el primer trimestre del embarazo. Es interesante reseñar, que la azatioprina, atraviesa poco la barrera placentaria y el hígado fetal no lo convierte a su forma activa. Se ha estimado que las mujeres que toman la azatioprina para prevenir el rechazo del trasplante renal o por enfermedades mediadas inmunológicamente (Ej.: lupus eritematoso sistémico), tienen una incidencia de niños con malformaciones congénitas que oscila entre el porcentaje que se presenta en la población general, hasta un máximo de 9%. No se sabe todavía, si la función reproductiva de esos niños, será afectada por la exposición intrauterina a la droga.

No se han reportado malformaciones congénitas por el uso de ciclosporina durante el embarazo^{1,3,4,13,27}.

12.- ANTICOAGULANTES:

Se dispone de dos tipos de anticoagulantes: la heparina, que no atraviesa la placenta y los anticoagulantes orales (Warfarina o dicumarol), de bajo peso molecular, los cuales entran en la circulación fetal. La Warfarina es un inhibidor por competencia de la Vitamina K. Como resultado disminuye la síntesis hepática de los factores II, VII, IX y X de la coagulación. La Warfarina previene la carboxilación del ácido gamma carboxiglutámico. Esta sustancia es un aminoácido fijador de calcio, constituyente normal de la molécula de protrombina, cuya deficiencia interfiere con la coagulación. El ácido gamma carboxiglutámico está presente también en los huesos. El uso de anticoagulantes orales durante el primer trimestre del embarazo ha sido asociado con numerosas anormalidades, pero las más comunes son: hipoplasia del esqueleto nasal, granulaciones óseas en diferentes epífisis, extremidades hipoplásicas y anormalidades oculares, especialmente atrofia óptica. Si el tratamiento comienza después del primer trimestre, se ha asociado principalmente con hemorragias fetales con sus consecuencias, tales como, hidrocefalia, debido a bloqueo ventricular. Hasta el presente, la heparina permanece como el anticoagulante de elección durante el embarazo, sin embargo, hay que tener presentes que su uso no está exento de complicaciones, tales como, trombocitopenia, osteopenia y una incidencia elevada de mortinatos.

13.- ANTICONVULSIONANTES:

La mayoría de los estudios sugieren que aproximadamente el 50% de las mujeres con epilepsia, no tendrán cambios en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo, el 40% tendrán más convulsiones que antes y el 10% tendrán menos convulsiones. En general, se recomienda que la medicación anticonvulsivante se retire antes del embarazo si la madre ha permanecido sin convulsiones por lo menos durante 2 años; pero si existe el peligro de convulsiones recurrentes, estas drogas deben usarse durante el embarazo. El status epilepticus debe ser tratado vigorosamente. Se ve en menos del 1% de embarazos de mujeres epilépticas. No hay diferencia entre las mujeres epilépticas y los controles, en la incidencia de hipermesis gravídica, abrupcio placentae o toxemia. Mayor frecuencia de sangramiento durante el parto son reportados en las mujeres epilépticas, debido a que la fenitoína, fenobarbital y primidona antagonizan la vitamina K. Asimismo, es más frecuente la inducción e instrumentación del parto en estas pacientes.

Durante el embarazo se ha observado una disminución de los niveles plasmáticos de las drogas anti-

convulsionantes. Los estudios disponibles sugieren que la fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, son aclaramientos del plasma más rápidamente. Además, para la carbamazepina, primidona y clorazepato, un metabolismo acelerado de estas drogas puede ser parte responsable, por el descenso de su niveles en sangre. Los medicamentos anticonvulsivos atraviesan rápidamente la placenta. La vida media de la fenitoína en el plasma de los RN oscila entre 55 y 69 horas, la del fenobarbital de 2 a 7 días y la carbamazepina de 8 a 28 horas. La frecuencia de malformaciones congénitas en niños de madres epilépticas, es dos o tres veces mayor que en la población general, si los medicamentos anticonvulsivos son tomados en el primer trimestre. El tipo de malformaciones observadas son: Cardiopatías congénitas, labio y paladar hendido, hipoplasia ungueal y digital, microcefalia. Ellas ocurren con un patrón más o menos estable, lo cual ha inducido a ciertos autores a describir el síndrome de hidantoína fetal. A parte de las malformaciones congénitas, el uso de la terapia anticonvulsiva durante el embarazo produce un incidencia de 1,5% de disfunción cerebral comparado con 0,2% en grupos controles. Además en los RN expuestos a la fenitoína o barbitúricos in útero, se observa una diátesis hemorrágica, durante el primer día de la vida, relacionado a una disminución de los factores de la coagulación, dependientes de la vitamina K. La trimetadiona y el ácido valproico deben ser evitados durante el embarazo. Los principios generales del uso de medicamentos anticonvulsivos durante el embarazo serían los siguientes: 1.- Los niveles séricos deben ser determinados periódicamente. 2.- En lo posible debe usarse solamente una droga. 3.- Debe advertirse a la madre, que la incidencia de malformaciones congénitas es dos veces mayor que la población general. 4.- Los RN deben ser examinados para descubrir una diátesis hemorrágica. Se recomienda administrar vitamina K (fitonadiona) a la madre antes del parto y al niño al nacer^{5,6,7,26,27}.

14.- DROGAS CARDIOVASCULARES:

Los glicósidos digitálicos atraviesan libremente la placenta, pero no hay evidencia de efectos adversos sobre el feto. Las concentraciones séricas de digital, con las dosis habituales de mantenimiento, son más bajas en la mujer embarazada. El digital aumenta la fuerza de contracción del miometrio y conduce a trabajos de parto más cortos.

Los agentes antiarrítmicos, tales como quinidina, procainamida y lidocaína, tampoco han demostrado un efecto adverso en el feto, sin embargo, como principio general, debe evitarse su administración durante el primer trimestre.

En cuanto a las drogas antihipertensivas, tendríamos unos agentes de primera línea, cuyo uso a través del tiempo ha probado su baja incidencia de efectos adversos sobre el feto y su empleo seguro durante la lactancia, entre ellos tenemos a la alfa metildopa y los beta bloqueadores. Entre estos últimos aun cuando existen pocos criterios para elegir uno entre ellos, el labetalol es el que se ha usado más extensamente, con buenos resultados. Como agentes de segunda línea tenemos a la hidralazina, el prazosin y los bloqueadores de los canales de calcio. El uso de diuréticos es controversial y se reserva para aquellos pacientes con evidencia de insuficiencia cardíaca, o con hipertensión crónica, severa, no asociada a pre-eclampsia. Los agentes indicados en caso de emergencias hipertensivas son: Diazóxido en dosis bajas (30 - 100 mgrs.) fraccionadas, sulfato de magnesio, nifedipina sublingual y nitroglicerina de sodio.

El captopril debe ser evitado, pues induce abortos en animales de experimentación, probablemente como resultado de una disminución del flujo sanguíneo uterino, debido a una reducción en la síntesis de prostaglandina E₂ por parte del útero^{9,15,16,17,21,24,26,27}.

15.- BRONCODILATADORES Y ANTIASMAICOS:

La mayoría de los agentes antiastmáticos, pueden ser usados con seguridad durante el embarazo. Para episodios leves de broncoespasmo, las drogas recomendadas por su inocuidad son la teofilina y los agonistas de los receptores beta 2, inhalados. Para casos más severos puede usarse corticosteroides en bolus IV seguido de un curso corto de prednisona en dosis de 30 a 50 mgrs. durante 4 a 7 días y luego administrar un corticosteroide inhalado, tal como el dipropionato de beclometasona.

Existen informes preliminares del uso del bromuro de ipratropio, con buenos resultados en las crisis de asma durante el embarazo y la lactancia, sin embargo, la evaluación de su seguridad todavía es incompleta. El uso crónico de los estimulantes de los beta 2 receptores (terbutalina, albuterol, metaproterenol) no es recomendado, pues no se ha probado su seguridad en el embarazo. Es de señalar que estos agentes, producen relajación uterina y se emplean para inhibir el parto prematuro. Los medicamentos antituscígenos, deben ser evitados en lo posible, pues hay reportes de efectos teratogénicos del fosfato de codeína y el cloruro de amonio.

16.- HORMONAS

Las hormonas sexuales masculinas, la testosterona

y sus análogos tienen un efecto masculinizante sobre los fetos femeninos. Las hormonas sexuales femeninas han sido administradas durante el embarazo intencionalmente o inadvertidamente, para una serie de propósitos, tales como, contracepción, pruebas de embarazo, o como terapéutica de la amenaza de aborto o del aborto recurrente. El estradiol es considerado inocuo para el embrión. El dietil stilbestrol, es un potente estrógeno sintético, tiene efectos feminizantes en el feto masculino. Se ha demostrado una alta proporción de adenosis vaginal en muchachas de 13 a 14 años expuestas al dietil stilbestrol in utero. La exposición ocurrió antes de las 12^ª semana de gestación y la dosis usual fue de 10 mgr/día. Se ha reportado también, adenocarcinoma cervical de células claras, luego de tratamiento materno con este agente. En humanos, no se ha observado efectos mutagénicos ni aberraciones cromosómicas, en los niños de madres que quedaron embarazadas, durante el tratamiento con tabletas anticonceptivas, o si concibieron, meses después de suspendidas estas drogas. Datos experimentales y clínicos, indican que los anticonceptivos no tienen efectos masculinizantes ni teratogénicos.

El riesgo de usar corticosteroides durante el embarazo parece ser pequeño. Se ha observado una incidencia mayor de bajo peso fetal y paladar hendido en niños de madres que recibieron estos medicamentos durante la gestación. Sin embargo, tomando en cuenta el hecho de que los corticosteroides son administrados, solamente a mujeres que tienen alguna condición patológica se debe ser cuidadoso al correlacionar estos hallazgos en los RN con la terapia corticosteroidea.

En los humanos, el desarrollo de la tiroides es controlado por la hormona hipofisiaria tirotrópica fetal (TSH). Por consiguiente, las drogas que afecten la liberación de TSH o la secreción de tiroxina, son capaces de inhibir la tiroides fetal. Esto ocurre con medicamentos tales como propiltiouracilo y yoduros. Ellos cruzan la placenta y producen hipofunción tiroidea, lo cual a su vez, estimula la secreción de TSH pituitaria. La tiroides fetal llega a hipertrofiarse y los niños nacen con bocio. Durante el embarazo el manejo del hipertiroidismo, se lleva a cabo con dosis bajas de propiltiouracilo, el cual atraviesa lentamente la placenta, permitiendo un grado leve de hiperfunción tiroidea en la madre, para evitar el hipotiroidismo fetal. El uso del metimazol se ha asociado a casos de aplasia cutis. La mayoría de los estudios, tanto en animales como humanos, indican que la administración de insulina a las mujeres embarazadas no es peligroso para el embrión. La insulina preferiblemente del tipo humano, en dosis bajas y fraccionadas, representa la droga de elección en el manejo de la diabética embarazada que no responde al tratamiento

dietético^{18,19,25,26,27}.

17.- MISCELANEOS:

Los medicamentos hipoglicemiantes orales y los hipolipemiantes, deben ser evitados durante el embarazo, pues no hay estudios suficientes que apoyen su inocuidad. Existen algunos reportes de su teratogenicidad en animales.

El clomifeno, un agente, inductor de la ovulación, tiene efecto teratogénico en animales. Se ha reportado casos en humanos. Existen estudios que han señalado un discreto aumento de malformaciones congénitas con el uso de espermicidas vaginales.

Solamente un bajo peso fetal, se ha encontrado asociado con la ingestión de café entre 4 a 8 tazas o más por día. Sin embargo, algunos investigadores han sugerido que el café actúa como un coteratógeno, es decir, potencia el efecto embriotóxico de otros agentes teratogénicos. Esto se ha visto en animales tratados con cafeína y fenitoína.

Los niños de madres fumadoras, tienden a pesar menos que los niños de madres que no fuman. Además, hay una elevada incidencia de prematuridad, mortalidad perinatal y aborto, asociado al hábito de fumar. Se ha comprobado lesiones placentarias, disminución en la frecuencia de los movimientos respiratorios fetales y un aumento de la actividad adrenérgica fetal, debido a la hipoxia.

Se ha observado que los niños de las madres que ingieren alcohol crónicamente, son más pequeños de lo que corresponde a su edad gestacional y presentan muchas veces anomalías somáticas y retardo en el crecimiento y desarrollo postnatal. No se ha precisado la cantidad de alcohol que produce estas anormalidades, pero existe la impresión que el consumo debe ser importante. Es de señalar que los niveles de etanol en el líquido amniótico permanecen elevados, aún cuando los niveles séricos maternos han desaparecido. La mayoría de los investigadores aceptan la existencia de un síndrome alcohólico fetal caracterizado por: retardo en el crecimiento pre y post natal. Dismorfogénesis facial, que incluye microcefalia, fisuras palpebrales cortas, pliegues epicánticos, hipoplasia maxilar, paladar hendido y micrognatia. Anormalidades del SNC, el cual incluye usualmente retardo mental, el cual suele estar presente en algún grado, aún cuando no existan las anormalidades somáticas. También suelen presentarse cardiopatías congénitas, anormalidades articulares y hepáticas. Es de señalar que se ha reportado una elevada incidencia de abortos espontáneos en madres alcohólicas.

Es de extrema importancia conocer el efecto que múltiples sustancias ambientales a las cuales las mujeres embarazadas pueden llegar a estar expuestas, ya sea por su ocupación, hábitos o ubicación de su vivienda, tienen sobre el feto.

Los datos disponibles son controversiales. Sin embargo, el hexaclorofeno (phisohehex), sprays adhesivos (lacas) ácido triclorofenoxiacético, bifenoles policlorinados, bifenoles polibromados, pesticidas, formaldehído y plomo, se han asociado a prematuridad y abortos espontáneos. El Iodopovidona (betadine), se ha encontrado responsable de bocio e hipotiroidismo, al ser empleado como antisépticos vaginales. El mercurio, produjo malformaciones congénitas y daño neurológico en Japón e Iraq. El daño se produjo al ingerir pescados y mariscos de costas a donde desembocan ríos contaminados por industrias que eliminaban detritos químicos de mercurio y por ingestión de pan, fabricado con granos tratados con fungicida que contenía metilmercurio. La exposición prolongada generalmente ocurre durante el final del 2º trimestre y el 3º trimestre del embarazo.

La infusión rápida de soluciones glucosadas a la madre, durante el trabajo de parto, ha sido asociada con hiponatremia en el RN. Los signos clínicos incluyen hipotonía, palidez y dificultad para succionar. Igualmente puede observarse un aumento en la glicemia fetal. Esto conduce a un hiperinsulinismo, lo cual puede resultar en hipoglicemia neonatal.^{1,3,4,27}

USO DE MEDICAMENTOS DURANTE LA LACTANCIA

Cuando una puérpera requiere medicación, el clínico es confrontado con el problema de si permitir o no la lactancia, debido al peligro de que el RN ingiera leche materna que contenga drogas. Aún cuando la mayoría de las drogas ingeridas por la madre, son excretadas en la leche, sus efectos adversos sobre el lactante se han encontrado solamente en casos aislados, luego de una ingestión excesiva, por parte de la madre. La cantidad de droga recibida por el niño depende directamente de su concentración en la leche y de la cantidad de leche consumida, la cual oscila entre 500 a 700 cc/día.

La concentración de la droga en la leche depende de su transferencia del plasma, lo cual está influenciado por su peso molecular, su solubilidad en agua y lípidos, del pKa, de su unión a las proteínas y del gradiente de concentración de la droga en la interfase alveolar entre el plasma y la leche. El pH de la leche es ácido (pH 6,6, a 7,3) con respecto al plasma (pH 7,4). Las drogas que son liposolubles y no están unidas a

las proteínas plasmáticas difunden pasivamente en la leche de acuerdo al gradiente de concentración. Las drogas básicas (alcaloides, antihistamínicos, pirazolas, amfetaminas, cafeínas, teofilinas, meperidinas, imipramina, amitriptilina, efedrina, acetanilida, sulfapiridina, trimetopim, isoniácida, mecamilamina, pemidina, eritromicina, lincomicina, levorfanol) tienden a alcanzar concentraciones de droga en la leche iguales a mayores que las concentraciones de droga libre en plasma. Las drogas ácidas (sulfonamidas, salicilados, coumarinas, diuréticos, penicilina, fenobarbital, ácido nalidixico, fenilbutazona, estreptomina, metrotexato) están más ionizadas en plasma y tienden a pasar con menos facilidad a la leche que las drogas básicas. Las drogas básicas tienen volúmenes de distribución muy grandes y por lo tanto la cantidad en plasma representa sólo una pequeña parte de la cantidad total de droga en el organismo. Algunas drogas básicas, están a su vez muy unidas a las proteínas. Por lo tanto aunque las drogas básicas pueden cruzar más rápidamente hacia la leche que las drogas ácidas, las cantidades absolutas de ambos tipos de medicamentos que son transferidos, usualmente son muy pequeñas. En pocos casos con la ingestión terapéutica de una droga, se alcanzan concentraciones en la leche, que exceden al 1% de la cantidad ingerida. Aún así, la cantidad total, que el niño ingiere es baja y raramente alcanza niveles plasmáticos terapéuticos o tóxicos. Por otra parte, algunas drogas pueden ser excretadas en la leche como metabolitos inactivos (el 50% del cloramfenicol en la leche materna es inefectivo). Además, ellas pueden difundir retrogradamente en el torrente sanguíneo materno, si los niveles plasmáticos maternos disminuyen. Algunas drogas pueden ser inactivadas después de secretadas en la leche por mecanismos no bien entendidos.

Sin embargo, algunos fármacos que pasan a la leche son muy potentes y es importante estar consciente, de los posibles efectos sobre el lactante, cuando la madre los usa en dosis terapéuticas.

Pequeñas dosis de sulfonamidas pueden producir hiperbilirrubinemia (ictericia neonatal) en prematuros, por desplazamiento de la bilirrubina de su sitio de unión a las proteínas. Los antibióticos excretados en la leche, en casos muy raros, pueden provocar resistencia bacteriana en el lactante. Aún cuando no se han reportado efectos adversos, el uso de tetraciclinas y cloramfenicol durante la lactancia debe ser evitado, por el riesgo teórico de producir decoloración de los dientes, síndrome gris y depresión de la médula ósea del lactante. La isoniácida alcanza un equilibrio rápido entre la leche y la sangre materna. Las concentraciones alcanzadas en la leche son lo bastante altas para que se produzca deficiencia de piridoxina en el lactante si la madre no

recibe un complemento de la vitamina. El metronidazol debe ser evitado durante la lactancia.

La mayor parte de los sedantes hipnóticos alcanzan concentraciones en la leche materna, suficientes para reproducir un efecto farmacológico en el lactante. Los opiáceos, como la heroína, metadona y morfina pasan a la leche materna en cantidad suficiente para prolongar la dependencia neonatal a dichos agentes si fueron tomados en forma crónica durante el embarazo. El litio pasa a la leche materna en concentraciones iguales a las séricas. La depuración de este compuesto depende casi por completo de su eliminación renal y las mujeres que lo reciben no deben amamantar a sus hijos. Los compuestos yodados, el yodo radioactivo, el propiltiouracilo y otras drogas antitiroideas pueden provocar bocio e hipotiroidismo en el lactante. Los hipoglicemiantes orales deben evitarse durante la lactancia. La insulina y la adrenalina son destruidas en el tracto gastrointestinal del lactante y su presencia en la leche no reviste ningún problema. La cortisona administrada exogenamente alcanza concentraciones insignificantes en la leche materna. El uso de tabletas anticonceptivas durante la lactancia ha sido objeto de grandes discusiones. Las evidencias de que su administración produce problemas en el lactante, son muy limitadas. Existen algunos reportes de hiperplasia vaginal, ginecomastia en el lactante y disminución de la producción de leche.

Las madres con migraña, pueden ingerir medicamentos que contienen alcaloides del ergot, lo cual produce en el lactante vómitos, diarrea, alteraciones cardiovasculares y convulsiones.

De los laxantes tomados por la madre, solamente los alcaloides antraquinónicos (cáscara sagrada, senna, ruibarbo), se han encontrado en la leche en suficientes cantidades para purgar el lactante.

Si la madre recibe tratamiento con altas dosis de anticoagulantes orales, puede ocurrir una disminución en los niveles de protrombina en los lactantes de hasta un 50%.

La deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede manifestarse como hemólisis si el lactante es expuesto a ciertas drogas tales como, sulfonamidas, nitrofurantoína y ácido nalidixico.

En general, el uso moderado de café, cigarrillo y alcohol, no presentan ningún problema para el lactante.

Ha surgido mucho interés acerca del peligro que representa para el lactante, la excreción por la leche materna de sustancias químicas provenientes de agua con alto contenido de fluor y alimentos contaminados con pesticidas. Hasta el momento, no se han repor-

tado efectos adversos en los niños, con el consumo habitual de estos productos. La eliminación por la leche materna es mínima.^{5,6,11,12,14,26,27}

USO DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO: RECOMENDACIONES GENERALES.

El embarazo constituye una situación especial en la farmacología y la terapéutica. El médico debe tratar, de ser lo más racional posible y utilizar su juicio clínico para así seguir la conducta terapéutica más apropiada para el beneficio de la madre y el feto. No se deben adoptar conductas extremas, ya sea la de un uso libre de los medicamentos sin tomar en cuenta la situación especial del embarazo y tampoco la de un nihilismo terapéutico o una restricción exagerada en el uso de cualquier fármaco.

Cuando se piensa en usar una droga durante el embarazo, debe existir una patología que ponga en peligro el bienestar materno y/o fetal, por lo tanto debe evaluarse cuidadosamente el riesgo/beneficio, de asumir una conducta conservadora y dejar evolucionar el proceso patológico o intervenir con el uso de medicamentos. En este caso, el médico debe utilizar la alternativa terapéutica más inocua y probada a través del tiempo. Además, al evaluar los riesgos del uso de drogas, se debe tener en cuenta otros factores tales como:

Edad de la madre, edad gestacional, status fisiológico de la madre, labilidad personal y familiar a cualquier alteración del embarazo y fetos, ruta de administración de los medicamentos, uso concomitante de varias drogas y tiempo de administración de los mismos.

Finalmente, damos las siguientes recomendaciones generales:

- 1.- Evitar tratamientos sintomáticos sobre todo en el primer trimestre.
- 2.- No usar medicamentos de eficacia dudosa.
- 3.- Usar drogas conocidas (en lugar de drogas nuevas)
- 4.- No usar medicamentos para detener amenazas de aborto.
- 5.- Antes de indicar medicamentos a mujeres en edad fértil, asegurarse que no estén embarazadas, para no usar inadvertidamente drogas al comienzo de la gestación.
- 6.- Tratar enérgicamente las patologías que ponen en peligro la vida de la madre, por ejemplo: status asmaticus, status epilepticus, bronconeumonías, diabetes descompensada, hipertensión arterial severa.
- 7.- Siempre que sea posible, las madres que estén lactando, no deben recibir medicamentos.
- 8.- Permitir la lactancia, antes de tomar la próxima dosis de medicamentos.
- 9.- En caso de que no exista seguridad, si una droga puede afectar al recién nacido, se recomienda suspender temporalmente la lactancia materna.
- 10.- Instruir a los pacientes a quienes se diagnostica una enfermedad crónica durante la edad gestacional, la necesidad de participar al médico su deseo de quedar embarazada para comenzar a tomar prevenciones antes de la concepción y durante el 1º trimestre del embarazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hill LM and Kleinberg F: Effects of drugs and chemicals on the fetus and newborn. *Mayo Clin Proc* 1984, 59: 707-716, 59: 755-765.
- 2.- Barron WM: The pregnant surgical patient: Medical evaluation and management. *Ann Intern Med.* 1984, 101: 683-691.
- 3.- Kalter H and Warkany J: Congenital Malformations. *N. Engl J Med.* 1983, 308: 424-431, 308: 491-497.
- 4.- Tuchamann-Duplessis H: Effects of drugs and other exogenous agents on the embryo, in *Advances in Obstetrics and Gynecology*. Caplan RM and Sweeney WJ (Eds). Williams and Wilkins Co, Baltimore. 1979, pg. 117.
- 5.- Berkowitz RL, Coustan DR and Mochizuki TK: Manual de Farmacología en el embarazo. Salvat Editores, S.A. 1984.
- 6.- Bocher F et al: Medication during pregnancy and lactation, in

Handbook of clinical pharmacology, Bocher F et al (Eds) Little, Brown and company, Boston. 1978, pg. 45-55.

- 7.- Dalessio DJ: Current concepts: Seizure disorders and pregnancy. *N Engl J Med.* 1985, 312: 559-563.
- 8.- Greenberger PA and Patterson R: Current concepts: Management of asthma during pregnancy. *N Engl J Med.* 1985, 312: 897-902.
- 9.- Hou S: Pregnancy in Women with chronic renal disease. *N Engl J Med.* 1985, 312: 836-839.
- 10.- Nelson M and Forfar J: Associations Between drugs administered during pregnancy and congenital Abnormalities of fetus. *Br. Med J.* 1971, 1: 523-527.
- 11.- The medical Letter: Drugs in breast milk. 1979, 21:21.
- 12.- Vorherr H: Drug excretion in breast milk. *Post Med.* 1974, 56:97-104.

- 13.- Holmes LB: Teratogens, in Textbook of Pediatrics. Nelson W, Vaughans V and McKay RS (Eds). Saunders co. Philadelphia, 1984, pg 315.
- 14.- Cohen MS: Aspectos especiales de Farmacología perinatal y pediátrica, en Nelson, Textbook of Pediatric. 1984.
- 15.- Collins R, Yusuf S and Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. Br. Med J. 1985, 290: 17-23.
- 16.- Ferris TF: How should hypertension during pregnancy be managed an internist's approach,. Med Clinc N Amer. 1984, 68: 491-503.
- 17.- Cunningham FG and Pritchard JA: How should Hypertension during pregnancy be managed Experience at Parkland Memorial Hospital. Med Clinc N Amer 1984, 68: 505-526.
- 18.- Innerfiel R and Hollander CS: Thiroidal complications of pregnancy. Med Clinc N Amer. 1977, 61: 67-87.
- 19.- Felig P: Body fuel metabolism and diabetes mellitus in pregnancy. Med. Clinc N Amer. 1977, 61: 43-66.
- 20.- Lee RV; abuso de drogas, en complicaciones médicas durante el embarazo. Burrow GN and Ferris TF (Eds). 2º Ed. 1984. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. pg. 583
- 21.- Perloff JK: pregnancy and cardiovascular disease, in Heart Disease Braunwald E (Ed.). 1980. Saunders Company, Philadelphia, pg 1871.
- 22.- Mayer SE, Melmon KL and Gilman AG: Introducción; dinamica de la absorción distribución y eliminación de las drogas, en las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman A, Goodman L and Gilman A (Eds). 6º Ed. 1980. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, pg 17.
- 23.- Wiser: Antibiotcs Br. Med. J. 1987. 294: 42-46.
- 24.- Lees K.R. and Rubin P.C.: Trectment of Cardiovascular discases Br. Meed J. 1.987. 294: 358-360.
- 25.- Vaughan N.S.A.: Treatment of diabetes in pregnancy. 1987. 294: 558-560.
- 26.- Tarson J.L. an Elliot D.L.. Care of the pregnant patient with medical illneas J. GEN. Inter. Med. 1988. 3: 577-588.
- 27.- LEWIS P: Farmacología clínica en Obstetricia 1986. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires.
- 28.- Diagnóstico Prenatal de las Malformaciones Fetales T. Bonilla Musoles 1ª. Ed. Edit. Jims 1983.
- 29.- Clinical Genetics and Genetic Counselling Thaddems E. Kelly 2nd Ed. Year Book Medical Publisbes 1986.
- 30.- Recognizeble Petterns of Human Melformation -Smith, David 3ad. Edition Edit. W.B. Sonders. 1982.
- 31.- Practical Genetic Conselling Peter Hanper 1st Edition Edit Wright 1981.
- 32.- Familial occurrence of Williams Syndrome Whithe, R.A. etal J. Pediatr 91: 614-1977.
- 33.- Medical Genetics: Principles and Practice James J. Nove. 2nd Edit. Ed. Lee & Febiger. 1981.
- 34.- Nova J.J. Lithrin, Ebstein's anomaly and olther congenital heart defects. Lancet 2: 594. 1974.

MEDICINA INTERNA, EDUCACION MEDICA Y COMUNIDAD

LA SUBESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA Y EL CURRICULO DE LOS CURSOS DE POSTGRADO EN VENEZUELA

Carlos A. Moros Gherst*

Del análisis de varios documentos relativos a la creación y al desarrollo inicial de los Cursos de Postgrado de Medicina Interna, se puede inferir con diáfana claridad que estos tenían como meta la formación de Especialistas que cumplieran ulteriormente funciones integrales ante las exigencias de tipo sanitario—docente—asistencial del país, es decir que permanecieran en el cabal ejercicio de la práctica profesional para la cual fueron entrenados. Hay una sustancial información que señala, como la diferenciación y el desarrollo de la Medicina Interna en el mundo y en nuestro país llevó a su exacta valoración por parte de los organismos destinados a la formación de recursos humanos y a la administración de los servicios, los cuales conjuntamente, decidieron formar Internistas para dar respuesta a los ingentes problemas de la atención de la salud^{1,2,3}.

En el III Congreso Venezolano de Medicina Interna se analizó en propiedad lo correspondiente a estos objetivos de nuestros Cursos y se señaló lo siguiente: "Se parte del concepto de que los Cursos de Postgrado tienen como meta prioritaria la formación de los Internistas Generalistas y que el incremento de la subespecialización de los egresados que los lleve a la adopción de esa práctica y a mantenerse tanto en su actitud como en su evolutivo proceso de aprendizaje en forma casi predominante en esa nueva área, altera la potencialidad de los recursos formados para enfrentar las necesidades docente—asistenciales del país, que determinaron la creación de los Cursos y cuyas soluciones encuentran respuesta en su práctica profesional. Por estas razones, tal hecho constituye un problema que desborda lo cuantitativo para hacerse expresamente cualitativo. Se reconoce el requerimiento de la adecuada inter—relación Internistas/Generalistas/Subespecialis-

tas, así como también la afirmación de que el entrenamiento previo en Medicina Interna ha sido importante en la adecuada formación de los Subespecialistas pero se excluye taxativamente esta última concepción como la razón de ser de los Cursos de Postgrado de Medicina Interna⁴.

En Junio de 1987, en la ocasión de celebrarse en Boconó, una reunión de la Federación Médica en la cual se iba a analizar el tema de las prelações de los Cursos de Postgrado, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna dirigió comunicación al Comité Ejecutivo de dicha Federación, publicada luego en esta Revista⁵, en la cual se argumentó ampliamente sobre la prioridad asistencial de nuestra especialidad y el inconveniente de exigir una Residencia Programada de tres años como prelación para aspirar a una subespecialidad médica, ya que la colocaría como etapa de transición y no como especialidad terminal y preeminente. Razonamiento, que también encuentra soporte conceptual en el hecho de que ninguno de los Comités Académicos de las subespecialidades en la Facultad de Medicina de la UCV exige tres años de Medicina Interna. La Sociedad consideró el tema de tal importancia, que dedicó un Editorial de la Revista sobre esta situación⁶.

Resumiendo nuestra posición, en el intento de darle un marco conceptual a este artículo, podemos afirmar lo siguiente:

- 1) La Sociedad Venezolana de Medicina Interna aprecia en toda su amplitud el extraordinario aporte de las Subespecialidades, vital para el cabal desarrollo de la atención médica. Ellas han constituido un pilar fundamental para el avance de la Medicina en todos sus niveles.

Dentro de este concepto aprobó en Valencia en 1986 en el Cuarto Congreso, la ponencia Medicina Interna y Subespecialidades⁷, que es una tesis positiva y actualizada sobre la interdependencia constructiva entre ambos sectores en asistencia, docencia e investigación.

* Profesor de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "A". Escuela Vargas. Facultad de Medicina, UCV.
— Miembro de la Junta Directiva de la SVMi.
— Ex-Presidente de la SVMi.
— Ex-Decano de la Facultad de Medicina, UCV.
— Ex-Rector, U.C.V.

- 2) La Sociedad, por otra parte, en total concordancia con los principios que hemos anotado, sostiene como postulado fundamental que los Cursos de la especialidad tienen como meta final la formación de Internistas Generalistas y que es su deber, tratar que esos profesionales así formados se mantengan en el ejercicio integral de esa práctica tanto por razones doctrinarias como por las exigencias del sistema de salud.

Nos complace que un Comité de Expertos de los Estados Unidos, presidido por el Dr. Steven Schroeder⁸, señalara en 1986 que la meta de las Residencias de Medicina Interna en ese país "deberán tener como prioridad la formación de Internistas Generalistas, capaces de practicar un cuidado médico de alta calidad en los Hospitales y en el marco de los Ambulatorios", tema que además constituyó un importante punto de coincidencias en el Simposio de Roma de 1987 sobre "El presente y el futuro de la Medicina Interna" en el mundo⁹.

- 3) En este contexto, la preocupación de la Sociedad y de los Directivos de los Cursos por el elevado porcentaje de subespecialización de los egresados de los Postgrados de Medicina Interna en Venezuela, no obedece a razones negatorias respecto a otras prácticas por las cuales tenemos profundo respeto y cuyo valor hemos estimado como fundamental sino en defensa de una tesis filosófica que además encuentra plena justificación en las exigencias de los países por las especialidades generales y en particular por la vigencia y progreso de la Medicina Interna Generalista, como factor de cambio en la solución de los reales problemas de costos, cobertura y eficiencia de los sistemas de salud. Basta decir al respecto que los Estudios Nacionales sobre los Recursos Humanos en Medicina Interna se realizan en los Estados Unidos desde 1976-77 en forma ininterrumpida^{10,11} y que en ellos se plantea en forma perentoria la prioridad del país en Internistas Generalistas.

Dentro de ese mismo interés, la Sociedad ha llevado a cabo estudios sobre todos los aspectos de la subespecialización de los egresados de los Cursos en Venezuela y los factores causales. El porcentaje varía entre el 60 y 70%¹², que es así elevado, coincidente con lo anotado en otras naciones^{13,14}.

En el III Congreso Venezolano de Medicina Interna expusimos las causas que a nuestro juicio influyen en este fenómeno que sin duda alguna se ha incrementado en los últimos años. Señalamos concretamente cuatro factores: la tendencia a la especialización en áreas cada vez más limitadas del ejercicio profesional, el efecto de la práctica médica dominante, la falta de

continuidad de la política de salud en lo que respecta a la Medicina Interna con la consiguiente sub-utilización de los Internistas y por último, aquellos provenientes de los diseños curriculares de los Cursos de Postgrado¹⁵.

De ellos obviamente, el que podemos palpar con mayor gravedad es el concerniente a la sub-utilización del Internista por parte del sistema de salud. Cada año cuando conversamos con los cursantes nos encontramos con el hecho de que, aunque algunos de ellos quisieran continuar como Internistas Generalistas, no encuentran cargos disponibles. Más aún, hay una total incomunicación entre el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y las Direcciones de los cursos. La Sección de Medicina Interna del Ministerio desapareció en los primeros años de la década del setenta sin que todavía se haya dado una explicación de tan insólito acontecimiento, mientras otros países, promueven la utilización de los Internistas Generalistas. Las gestiones realizadas por las Juntas Directivas de los últimos quince años para lograr esta conexión —a todas luces vital para el aprovechamiento de dicho recurso médico en la nación— han resultado infructuosas, no obstante que nos hemos entrevistado con todos los Ministros y se han entregado documentos fundamentales que demuestran la prioridad de la Medicina Interna Generalista¹⁶.

Los dieciséis Cursos de Postgrados universitarios de la especialidad en Venezuela proveen aproximadamente 90 Internistas por año, quienes no reciben la atención que un país como el nuestro exige. Tal como hemos mencionado antes, esto contrasta con la promoción de las especialidades generales en las naciones desarrolladas. Después de tantas diligencias no sabemos porque desapareció la Sección y tampoco porque no se reabre, pero el resultado final es la ausencia de una política estatal para aprovechar un especialista conceptualizado como preferencial, acorde a lo que los sistemas de atención de la salud exigen.

Sin embargo, considero que no hay que subestimar la existencia de factores en los diseños curriculares de los Cursos de Postgrado que pueden convertirse en elementos propiciadores de la subespecialización.

Esta situación se ha hecho evidente en los resultados del trabajo efectuado por los Dres. Alicia Rivero y Juan Pardo, publicado en esta revista¹⁷, el cual comprendió a los cursantes de Postgrado de las seis Residencias dependientes de la UCV (Hospitales Vargas, Universitario, Militar "Carlos Arvelo", General del Oeste J. G. Hernández —Los Magallanes—, Miguel Pérez Carreño e Ildemaro Salas). En efecto, los autores llevaron a cabo una labor investigativa para conocer

—entre otros objetivos— la tendencia actual de la subespecialización en Medicina Interna y las razones que pudieran explicar dicha tendencia. Para ello utilizaron un instrumento de investigación que fue aplicado a los Residentes de primero y tercer año de los cursos mencionados.

De los resultados es importante, en relación al tema que nos ocupa, señalar alguno de ellos:

- 1) De los 37 Residentes de primer año encuestados, el 29,73% estaba indeciso en cuanto a la subespecialización, al terminar el curso, grupo que a juicio de los autores puede "inclinarse la balanza hacia uno de los extremos", ya que el más alto porcentaje de los Residentes deseaba así entrar en un Postgrado de subespecialidad.
- 2) De los 35 residentes del tercer año encuestados, el 71,42% habían adoptado la determinación de subespecializarse.
- 3) De cada uno de los grupos que tenían establecido subespecializarse, el 88,33% del primer año y el 52% del tercero, tomaron esa decisión antes de entrar al Postgrado.
- 4) El 97,29% de los Residentes de primer año y el 100% del tercer año consideraron "que el público en general identifica más como especialidad a cualquiera de las subespecialidades médicas. De acuerdo a los autores: "Esto puede ser considerado un importante motivo a favor de la decisión de los colegas a subespecializarse".
- 5) Un alto porcentaje de los cursantes de Postgrado no tiene conceptos claros del Médico Internista. Así, al solicitar una definición sencilla del Médico Internista "la respuesta predominante fue una definición incompleta que no incluyó las palabras adulto ni problemas médicos (48,6% en primer año y 51,42% en tercero)". Fue catalogado como Médico General especializado por un 35,13% de los Residentes de primer año y por 28,85% de los de tercero. "Una respuesta adecuada que incluyó adultos y problemas médicos agrupó el más bajo porcentaje: 10.8% y 17.14% en primer y tercer año respectivamente. En primer año el 5.4% no respondió".
- 6) El factor económico inmediato, (asegurar continuidad de un sueldo), sólo influyó en un pequeño porcentaje de los Residentes de tercer año en la decisión de subespecializarse.
- 7) "De las razones dadas por los Residentes para subespecializarse tanto en primero como en tercer año en los grupos que lo decidieron antes del Curso y durante el curso, esta el deseo de profundizar sus conocimientos en una disciplina particular de la Me-

dicina Interna."

De estos resultados del trabajo realizado por Rivero y Pardo, podemos lógicamente extraer algunas conclusiones fundamentales para la elaboración de estrategias: En primer término, no hay una percepción clara de la identidad del Internista, de la especificidad de la Medicina Interna. El escaso porcentaje que dió una definición cercana a la realidad, así lo demuestra. Incluso se detectan dificultades para diferenciarla de la Medicina General.

En segundo lugar, aparte de la falta de aprehensión de las bases doctrinarias, filosóficas, no existe el convencimiento de que la Medicina Interna constituya una especialidad de igual connotación que las subespecialidades en la práctica profesional.

Una tercera conclusión es que los cursantes sienten la necesidad de profundizar en una disciplina particular de la Medicina Interna.

Un cuarto punto, es que una importante mayoría, esos u otros factores adicionales los llevan a querer subespecializarse antes de iniciar el curso de Postgrado.

Sobre este último aspecto, gravita la realidad de que las subespecialidades Médicas exigen un entrenamiento previo en Medicina Interna que en principio era de 1 año y que ahora se elevó a dos. No sabemos (no se deriva de la encuesta), si los cursantes tenían prefijada una inclinación hacia una de las subespecialidades y simplemente ingresaron al Curso para llenar ese requisito o si incidían otros factores conceptuales. En todo caso, podemos concluir que, cualquiera que fuera la causa, el Curso de Postgrado no modificó de manera tangible esa opinión.

La cuestión estriba en analizar si podemos cambiar estos hechos en el Postgrado, si la acción educativa puede producir las transformaciones requeridas para consolidar la meta central de los cursos: la formación de Internistas Generalistas.

Considero que es necesario dos tipos de estrategias:

- I) Difundir como lo ha venido haciendo la Sociedad las funciones del Internista y proyectarlo a todos los niveles de la enseñanza de la medicina y también a la comunidad, como los Drs. Rivero y Pardo señalan en su artículo y en lo cual esta Revista ha jugado un papel relevante dentro de la política de la Sociedad.
- II) Realizar modificaciones curriculares que tomen muy en cuenta la situación planteada con la finalidad de propiciar los cambios requeridos.

Esta parte es realmente importante porque, aunque los mismos Residentes, objetos de la encuesta,

señalan como solución para disminuir la subespecialización, el aumento de cargos para Internistas, es notorio que subyace en sus respuestas la ausencia de una penetración efectiva con la especialidad, primera razón para ejercer con orgullo una especialidad médica. Creo que de no cambiar esa actitud la tendencia a la subespecialización subsistirá incluso en la presencia efectiva de cargos, los cuales de existir, podrían actuar como factor de contención, pero no de convencimiento pleno y duradero.

Es necesario por consiguiente que en el currículo se establezcan las modificaciones que le permitan a los docentes, a los educadores, actuar sobre aquellos factores extrínsecos que les impiden a los cursantes conceptualizar a la Medicina Interna como una especialidad permanente y entenderla en toda su amplitud y a la vez, corregir las omisiones o las imperfecciones que dentro del currículo dificulten llegar a esas metas.

Tal tarea es posible e ineluctablemente requerida por dar satisfacción a la meta esencial de los Cursos de Postgrado de Medicina Interna, plasmada en todos sus documentos: la formación de Internistas Generalistas de acuerdo a las necesidades del país.

Para lograrlo es esencial recordar que los objetivos de la enseñanza no pueden quedarse en la información (Objetivos cognoscitivos), ni tampoco en la adquisición de habilidades y destrezas por parte de los alumnos (Objetivos denominados; Automatismos) sino que existen también una tercera categoría de Objetivos que son los calificados como elementos afectivos o emotivos (ideales, actitudes, preferencias de carácter seleccionado). Estos últimos son los que condicionan como anota Mattos¹⁸ "toda la conducta humana y determinan la normalidad del ajuste del individuo a las circunstancias de su vida social y profesional".

De acuerdo a la misma autora, todo objetivo de una operación cualquiera es algo eminentemente práctico y concreto. Se habla de objetivos en la fase de planificación. En la fase de verificación se habla de resultados. Los objetivos son así los resultados conscientemente previstos y deseados.

Para lograr esos resultados se diseña un programa (Contenido curricular), se establecen las experiencias educativas, la metodología y la evaluación. La materia educativa es así un medio y no un fin.

Si todos los componentes del currículo tal como lo definió Jorge Andrade¹⁹: "Como el conjunto de experiencias que se le ofrecen a un estudiante para alcanzar un objetivo" logra funcionar globalmente, es decir de una manera armónica e integral, el resultado es definitivamente positivo. Si por el contrario, alguno de ellos se hipertrofia en desmedro de los otros no se puede

lograr adecuadamente la meta. Por ejemplo, si hay excesiva información teórica en detrimento de la formación práctica, del trabajo asistencial o si la información que se suministra no se imparte acorde al objetivo de formar Internistas Generalistas ó si el trabajo asistencial es exagerado y es escasa la posibilidad de adquirir los elementos cognoscitivos ó si hay poca repercusión en los alumnos de la formación doctrinaria, de ideales, actitudes y preferencias de carácter depurado, no se conseguirán los resultados deseados.

En el caso que nos ocupa, si queremos formar Internistas Generalistas y sólo el 17.14% de los cursantes de tercer año puede definir con exactitud al Internista, eso debe ser corregido. Si no hay una conceptualización adecuada de la Medicina Interna como especialidad, no podríamos invocar factores externos sino reevaluar en su conjunto el diseño curricular. No es tangible definitivamente el resultado que se deseaba obtener. Por otra parte se deben hacer todos los esfuerzos necesarios para que a través del currículo el cursante pueda comprender que en la Medicina Interna puede obtener la profundidad que desee para su satisfacción intelectual y académica.

Dada la excelencia y la calidad que exhiben muchos de los Postgrados de Medicina Interna, estas modificaciones son perfectamente adquiribles y sustancialmente exigibles.

Tomando en consideración las anotaciones anteriores se deben propiciar los cambios para lograr:

- 1) Que los cursantes puedan definir con claridad a la Medicina Interna como especialidad (no como un entrenamiento para cursar una subespecialidad) y que en los primeros tres meses de iniciado el curso puedan definirla de manera fluida sin los inconvenientes reseñados en la encuesta.
- 2) Que puedan describir la eficacia y eficiencia del Internista en el ejercicio de la práctica especializada. En consecuencia, que puedan explicar las diferencias entre Especialidades Generales y Subespecialidades y que definan los rasgos distintivos de la Medicina Interna, Medicina General y Medicina Familiar.

Que estén en condiciones de delinear al final del primer año las funciones del Internista en Cuidados Primarios y en los niveles secundario y terciario y que puedan especificar las diferencias entre el ejercicio profesional de un Internista y de un Subespecialista en cada uno de los niveles de atención.

- 4) Que puedan puntualizar la labor de un Internista como Jefe de Servicio y como Jefe de Departamento y detallar las tareas que le competen en cada uno

de esos cargos.

En el último cargo de los mencionados, que pormenoricen las responsabilidades del Internista en relación a las reuniones anatomoclínicas, comisiones de investigación, educación médica continua, evaluación asistencial.

- 5) Que logren detallar las funciones de la Sociedad de Medicina Interna, su estructura nacional y la proyección de la misma en Venezuela.

Que puedan narrar la historia de la Medicina Interna en el mundo, sus orígenes, desarrollo, dificultades en su progreso, e igualmente en Venezuela. En nuestro país, que estén en condiciones de relatar los inconvenientes de los cambios de política estatal respecto a los Internistas y muy en especial lo ocurrido con la Sección de Medicina Interna del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

Que expliquen las áreas de investigación de la Medicina Interna. El concepto de investigación interdisciplinaria. Igualmente la relación Internista—Subespecialista en el proceso de investigación y sean capaces de enunciar los programas de investigación en conjunto con las ciencias básicas. Que definan la labor de Investigación del Internista en los que respecta a los requerimientos de la salud en Venezuela.

- 6) Que estén en condiciones de describir las funciones del Internista en los diversos organismos de salud en los cuales laboran (Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, IVSS, IPASME, Institutos Autónomos etc.).

De la misma manera que se especifiquen las labores del Internista en la consulta privada.

- 7) Que puedan enunciar en todos los casos, la interrelación de los Internistas con los demás componentes del equipo de salud.
- 8) Que definan las labores del Internista en la Emergencia y en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- 9) Que puedan enunciar las labores del Internista como docente en Semiología y en toda la enseñanza de la Clínica Médica e igualmente en la docencia de Postgrado.

Para lograr que estos objetivos, se conviertan en resultados prácticos, es fundamental utilizar todos los componentes del Currículo (contenidos curriculares, ex

periencias educativas, etc.). En efecto, el aprendizaje de estos conceptos puede obtenerse a nivel de la Consulta Externa, de las Salas de Hospitalización, de la Emergencia. El educando obviamente puede aprender a definir las labores del Internista como jefe de Servicio en una revista de Sala o a definir la eficacia y la eficiencia del especialista en una Consulta Externa (aprendizaje a través de la experiencia educativa) pero es indudable que todos los cursos deberían mantener un ciclo de contenido curricular dedicados a estas actividades, que pueden consistir en conferencias, seminarios, mesas redondas, discusiones abiertas que le permitan a los directivos de los cursos debatir ampliamente sobre los problemas y por supuesto deben ser objeto de evaluación.

Sobre estas metas que tienen mucho que ver con los ideales y actitudes a los cuales hemos hecho referencia le son aplicables la frase de Mattos²⁰ en relación a la visión general de los objetivos como “productos concretos del aprendizaje”. Al respecto señala que ellos “deben gobernar toda la actuación del profesor. Son las “modificaciones” palpables y mensurables en la manera de a) pensar y expresarse b) sentir y c) obrar del educando. Son pues las transformaciones graduales que el maestro consigue producir en “el pensamiento, en el lenguaje, en el sentimiento y en la acción de sus alumnos, mediante la enseñanza...”.

A la Medicina Interna Generalista con toda la lucha que deberá seguir dando para ser útil a la atención de la salud, le es imprescindible cambiar los resultados de la encuesta ya que, demuestran la incidencia de factores que propician sin duda alguna la subespecialización.

El orgullo de ser Internista Generalista, debe ser no sólo el producto de la prédica, sino del convencimiento genuino de los cursantes de la especialidad y esto se adquiere si, persuadidos de nuestra permanencia como Especialistas y de la necesidad que la sociedad tiene de la labor del Internista, logramos en los cursos, que los educandos se convenzan a la vez a plenitud de esa realidad, mediante el análisis y la libre discusión.

Por estas razones, sugiero que en los Cursos de Postgrado se introduzca o se refuerce si ya existe la formación doctrinaria en forma sistematizada con similar importancia a la de los demás componentes del currículo. Las circunstancias así lo exigen.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Castillo T., F.E.: Principios de la Enseñanza de Postgrado de la Medicina Interna. Tesis de ascenso. UCV. 1964.
- 2 Benaím Pinto, H. : Doctrina de la Medicina Interna. I Jornadas de Medicina Interna. Hospital Vargas. Caracas, 1966.
- 3 Moros Gherzi, C.A.; Díaz de Perdomo, y. : El Entrenamiento de Postgrado de la Medicina Interna en Venezuela. Rev. Ven. San, Asist. Soc. (1975) 40: 141-168.
- 4 Moros Gherzi, C.A.; Castillo, F.E.; Montes de Oca, I.; Wuani, H.; Moros Guédez, J. : Conclusiones Ponencia Central: Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. Ediciones de Rectorado. UCV. 1984.
- 5 Carta de la SVMl al Presidente y demás miembros del Comité Ejecutivo de la Federación Médica Venezolana. Med. Intern. (Caracas) (1987) 3: 184-85.
- 6 Las Prelaciones de las Subespecialidades y los Postgrados de Medicina Interna. Editorial. Med. Intern. (Caracas) (1987) 3: 93-5.
- 7 Moros Gherzi, C.A.; Wuani, H.; Beker, S.; Zapata, C.; López Gri-llo, L.; Montes de Oca, I.; López Gómez, L. : Conclusiones Ponencia Central Medicina Interna y Subespecialidades. Memorias IV Congreso Venezolano de Medicina Interna. Valencia. 1986.
- 8 Schroeder, S.A. : The Health Manpower Challenge to Internal Medicine. (Editorial). Ann Intern. Med. (1987) 106: 768-769.
- 9 The Present and Future of Internal Medicine. Proceedings 88th Congress of Italian Society of Internal Medicine. Rome, 19-23 October 1987. Edzioni Luigi Pozzi-Roma.
- 10 Tarlov, A.R.; Weil, P.A.; Schleiter, M.K. : National Study of Internal Medicine manpower. I: Residency training 1976-77. Ann Intern. Med. (1978) 88, 413-20.
- 11 Andersen, R.M.; Christopher L., M.A.; Kohrman, C.; Levey, G.; Glen, C. : National Study of Internal Medicine Manpower: XV. A decade of change in Residency training in Internal Medicine. Ann Intern. Med. (1989) 110: 921-29.
- 12 Moros Gherzi, C.A.; Montes de Oca, I.; Wuani, H.; Moros Guédez, J.; Castillo T., F.E. : Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. (Conclusiones) Ediciones del Rectorado. UCV. 1984.
- 13 Geyman, J.P. : Training Primary Physicians for the 21st Century. Alternative Scenarios for Competitive Vs Generic Approaches. JAMA (1986) 255: 2631-35.
- 14 Presente y futuro de la Medicina Interna. Op. cit.
- 15 Moros Gherzi, C.A. : La Medicina Interna. Proyección de su práctica a nivel nacional e internacional. Nuevas perspectivas de la Medicina Interna. Eficiencia del Internista en los nuevos modelos de la atención de la salud. En: Moros Gherzi, C.A. : Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. Ediciones del Rectorado UCV. (1984) p. 113.
- 16 Carta al Ministro de Salud y Asistencia Social, enviada por la Junta Directiva de la SVMl. Med. Intern. (Caracas) (1985) 1: 262-264.
- 17 Rivero, A.; Pardo, J. : Medicina Interna y Subespecialización Med. Intern. (Caracas) (1986) 2: 108-114.
- 18 Mattos, Luz A. de : Compendio de Didáctica General. Editorial Kapelus. Primera edición. 1963. p. 56.
- 19 Andrade, J. :
- 20 Mattos, L. de : Compendio de Didáctica General. Loc. cit.

HEMORRAGIA SUB ARACNOIDEA PRIMARIA Y SUSTANCIAS INMUNOREACTIVAS ENDOGENA SIMILAR A LA DIGOXINA

Dres. Alfredo J. Martínez Conde*
Rafael Galera**

RESUMEN:

Se determinaron niveles de digoxina por un método de inmunoensayo fluorométrico—enzimático en plasma de 15 pacientes con hemorragia subaracnoidea primaria (HSA) por ruptura de aneurisma intracraneal, en 15 controles sanos (Control I) y 15 controles con afecciones neuroquirúrgicas distintas a la HSA (Control II). Ninguno de los 45 pacientes había recibido digoxina. En 11 de los 15 pacientes con HSA, el método determinó la presencia en plasma de sustancia inmunoreactiva endógena similar a la digoxina (SIEDS) en un rango de 0,13 a 0,42 ng/ml (promedio: 0,28 ng/ml) días antes del tiempo promedio (8 días) de aparición de vasoespasma clínico. Los mayores niveles se observaron en pacientes que se complicaron posteriormente con trastornos del sensorial y disfunción neurológica. De los 15 controles sanos solo dos mostraron niveles de SIEDS de 0,11 y 0,17 ng/ml. De los 15 controles II solo tres (prolactinosa, meningismos múltiples y malformación arteriovenosa cerebelosa) presentaron valores de 0,10, 0,16 y 0,21 ng/ml. La diferencia de los valores de SIEDS entre los pacientes con HSA y cada uno de los grupos controles fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$). La SIEDS se encuentra con frecuencia en pacientes con HSA y pudiera ser utilizado como factor predictivo de vasoespasma clínico.

INTRODUCCION:

La hemorragia subaracnoidea (HSA) primaria, por ruptura de aneurisma, es una afección neurológica cerebrovascular, con una alta morbilidad a nivel mundial y con secuelas de incapacidad permanente.

Quizás lo más preocupante es su mayor incidencia en adultos jóvenes, entre la 3era. y 4ta. década de la vida, previamente sanos generalmente y en la fase más productiva de sus vidas^{1,2,3}.

En países como EEUU, donde pueden llevarse registros estadísticos confiables sobre la morbilidad de esta afección, se ha determinado que un estimado de 26.000 a 28.000 personas cada año son afectadas^{1,2}. En relación a la incidencia mundial anual de esta enfermedad se calcula alrededor de 10 a 12 casos por cada 100.000 personas, y más del 65% que experimentan la ruptura de un aneurisma mueren o quedan severamente incapacitados¹. Si tenemos en cuenta además que el vasoespasma arterial, llamado también isquemia cerebral tardía cuenta con cerca del 50% de la morbilidad de aquellos sobrevivientes a la hemorragia inicial y que este cuadro clínico se presenta en las primeras 2 semanas con un pico de incidencia al 7mo. día^{1,2,4}, podemos comprender la importancia radical que representa contar con algún factor pronóstico, sobre cuales pacientes pudieran eventualmente complicarse e iniciar cuanto antes el tratamiento respectivo descrito en la literatura, como la hemodilución hipervolumétrica normo o hipertensiva, dependiendo si el aneurisma está o no clipado.

Desde hace varios años, algunos parámetros paraclínicos y clínicos han sido tomados como elementos pronósticos de vasoespasma, sin lograr hasta ahora resultados totalmente certeros y constantes, y sin incidir tampoco en una reducción notable en la morbilidad de estos pacientes. Entre ellos podemos mencionar someramente, el grado clínico de un paciente con un aneurisma roto al ingreso a admisión. El grado clínico está basado en el nivel de consciencia y el estado de disfunción neurológica. Estos grados han sido clasificados según Hunt y Hess^{5,6}, en cinco grados. Se ha determinado que estos grados guardan una relación directa con la morbilidad². Otros factores predictivos que han sido reportados en la literatura son:

* Médico Residente del Postgrado de Medicina Interna del Hospital Vargas de Caracas. Universidad Central de Venezuela

** Jefe del Servicio de Neurocirugía del Hospital Vargas de Caracas. Trabajo premiado por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna en sus VII Jornadas de Egresandos. Caracas, Noviembre de 1989.

leucocitosis en sangre periférica, el incremento de los niveles de catecolaminas en sangre y orina⁷, anormalidades electrocardiográficas⁸, e hiponatremia.

Buscar y demostrar la existencia de un nuevo factor predictivo, diferente a los ya conocidos fue precisamente el propósito principal de realizar este trabajo especial de investigación.

La sustancia "similar" a la digoxina, es conocida internacionalmente como **digoxin like**. Es un compuesto de producción endógena, de características físico-químicas poco conocidas, con una inmunoreactividad semejante a la digoxina comercial (exógena). Esta sustancia ha sido encontrada en una variedad de condiciones fisiológicas y patológicas, tales como: embarazos del tercer trimestre con pre-eclampsia^{9,10}, en recién nacidos^{11,12,13}, en pacientes con insuficiencia renal^{11,14,15}, pacientes urémicos sometidos a hemodiálisis crónica¹⁶, en pacientes con insuficiencia hepática¹⁷, en pacientes con hipertensión arterial no tratada¹⁷, en arritmias auriculares¹⁸, finalmente en hemorragia subaracnoidea primaria¹⁹.

La sustancia "similar" a la digoxina de producción endógena, fue descrita por primera vez por Gruber en 1980²⁰, en el plasma de perros sometidos a expansión de volumen. La mayoría de los estudios dicen, que esta sustancia endógena es hidrosoluble, estable en calor, no suceptible a digestión por enzimas proteolíticas. Se ha determinado que existe en tres formas con diferentes pesos moleculares: a) ligada a proteínas séricas con peso molecular de 5000; b) en forma de glucuronato, encontrada principalmente en la orina y con un peso molecular de 400; c) una forma libre que puede encontrarse tanto en suero o plasma como en orina con un peso molecular de 230²¹.

Se ha demostrado que esta digoxina endógena no es una sustancia inerte, todo lo contrario tiene una función natriurética y depletores de volumen circulante por su mecanismo de acción a nivel renal^{17,22,23}. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la **ATPasa $Na^{\pm} - K^{\pm}$ dependiente**, con acumulación de Na^+ intracelular e indirectamente de Ca^{+2} , por el intercambio de calcio por sodio a través de un mecanismo especial de transporte. Esta ATPasa es conocida también como bomba de sodio¹⁷.

Esta acumulación de calcio intracelular en diferentes células sensibles, entre ellas el músculo liso de arteriolas y vasos de mediano calibre, pudiera ser una base muy tentadora para explicar algunos cambios fisiopatológicos que ocurren en la isquemia cerebral tardía (vasoespasma arterial), después de una HSA.

Hay trabajos que reportan que la sustancia "similar" a la digoxina o **digoxin like**, pudiera eventual-

mente liberarse del hipotálamo en pacientes con HSA, probablemente como resultado de alteraciones funcionales o estructurales secundarias a la hemorragia¹⁹. Es muy poco lo que se ha escrito sobre la sustancia similar a la digoxina y hemorragia subaracnoidea por ruptura de un aneurisma intracranial. En un trabajo publicado hace un par de años aproximadamente¹⁹, la sustancia similar a la digoxina fue medida por radioinmunoensayo en el plasma de 25 pacientes con HSA primaria, quienes nunca habían recibido tratamiento con digoxina. El 72% de estos pacientes fueron positivos para esta sustancia endógena. La presencia de esta sustancia, estuvo significativamente relacionada con la cantidad de sangre y con la presencia de sangre en la cisura interhemisférica frontal y su presencia no pudo ser explicada por hipertensión arterial ni por la ingesta de agua y sal. Un balance negativo de Na^+ y una depleción de volumen ocurrió más frecuentemente en los pacientes que fueron positivos para la sustancia "similar" a la digoxina.

Antes de la descripción del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, la natriuresis después de un HSA fue atribuida a un factor natriurético putativo y fue llamado, "**cerebral salt wasting**"²⁴. Hoy en día se conoce, que hay una sustancia diferente a la hormona antidiurética y diferente a el factor natriurético auricular, que es causante de la depleción de volumen intravascular posterior a una HSA, y esta sustancia muy posiblemente sea la sustancia similar a la digoxina de producción endógena o **digoxin like**¹⁹. Evidencias de su actividad natriurética, ha sido encontrada en estudios que muestran la inhibición de la ATPasa $Na^+ - K^+$, permitiendo esto la inhibición de la reabsorción de sodio en los tubulos renales^{25,26}.

La importancia clínica de la natriuresis después de una HSA permite su asociación con depleción de volumen²⁷.

La depleción de volumen después de una HSA juega un papel muy importante en la isquemia cerebral tardía, por vasoespasma arterial²⁸. La isquemia cerebral es la mayor complicación de la HSA. Ella es tradicionalmente atribuida a vasoespasma, pero muchos pacientes con vasoespasma escapan de la isquemia⁴. Puede ser que la hipovolemia al incrementar la viscosidad sanguínea, lo cual en combinación con el vasoespasma, conduce a un deterioro del flujo sanguíneo cerebral e isquemia cerebral. Esto es soportado por la observación que la isquemia cerebral puede ser exitosamente tratada por expansión del volumen intravascular²⁹, y que la tendencia a la isquemia cerebral incrementa en pacientes en que se le restringe la administración de líquidos para corregir la hiponatremia²⁷.

Lesiones hipotalámicas han sido descritas después de la ruptura de un aneurisma intracranial³⁰, y puede ser que estas lesiones sean el factor crucial en la liberación de la sustancia similar a la digoxina. Parece probable que el hipotálamo humano contenga sustancia similar a la digoxina, como ha sido encontrada en bueyes y conejillos de india³¹. Áreas de degeneración miofibrilar en el corazón han sido encontradas en asociación con lesiones hipotalámicas después de una HSA³⁰. Así la ruptura de un aneurisma anterior o una gran hemorragia puede conducir a una lesión hipotalámica la cual pudiera conducir a degeneración miofibrilar en el corazón y a la liberación de la sustancia similar a la digoxina.

Actualmente son muchos los trabajos experimentales, donde se está buscando una correlación fisiopatológica entre la sustancia similar a la digoxina y diferentes afecciones orgánicas. Por ejemplo, es cada vez mayor la asociación existente entre HTA esencial no tratada y la determinación de la sustancia similar a la digoxina en el plasma¹⁷. Los hallazgos han sido muy prometedores. Por ejem. se ha determinado que en pacientes jóvenes normotensivos pero con una historia familiar de HTA muy manifiesta, en algunos de estos individuos se ha logrado determinar niveles de la sustancia similar a la digoxina en el plasma.

Es necesario definir y tener los puntos claros sobre el síndrome clínico de vasoespasmo arterial; el cual puede ocurrir varios días después de una HSA, y es también llamado isquemia cerebral tardía^{1,2,33}. Es una complicación devastadora vista en más o menos un 36% de todos los pacientes¹. En algunos trabajos reportan una morbilidad de hasta un 50%³⁴. La progresión a infarto cerebral, déficit neurológicos fijos y la muerte son vistos en pacientes no tratados. En los pacientes con isquemia cerebral tardía después de una HSA, son invariablemente encontrados varios grados de estrechamiento de grandes arterias cerebrales, visto por angiografía³⁵. Este estrechamiento arteriográfico de los vasos, frecuentemente se ha asumido que está relacionado con espasmo de la pared arterial, y así el término de isquemia cerebral tardía después de una HSA, se ha llamado tradicionalmente vasoespasmo cerebral.

Es conocido que el vasoespasmo después de una HSA, está relacionado con la presencia y cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo. La sangre en el espacio subaracnoideo debe estar en contacto con los vasos ya que la presencia de sangre intraventricular o intraparenquimosa no se correlaciona con la presencia de vasoespasmo¹. El hecho que el vasoespasmo se desarrolla en vasos rodeados de coágulos, sugiere que algún factor en el coágulo pudiera estar implicado

en el desarrollo de vasoespasmo⁴.

Estudios en vasos humanos con espasmo arterial han revelado cambios estructurales en los mismos, tales como necrosis de las células musculares lisas, infiltración de la media por macrófagos, y tumefacción de la íntima⁴. Estos cambios causan un estrechamiento de la luz del vaso, incrementando de este modo la resistencia del vaso y disminuyendo el flujo de sangre a través del mismo.

Estos cambios morfológicos no son permanentes, ya que el vaso retorna a lo normal en pocas semanas. Ha sido sugerido que la vasoconstricción es causada por fallas en el mecanismo de contracción/relajación de las células musculares lisas de la pared arterial, **causada por incremento del calcio intracelular**. La cantidad de calcio disponible es regulado por transporte a través de la membrana celular y la cantidad almacenada en la célula. El calcio y el AMPc regulan la energía requerida para contraer y relajar la musculatura lisa en los vasos^{2,36}. Se ha propuesto que las sustancias liberadas de los coágulos subaracnoideos interfieran o alteren la contracción y relajación normal del músculo liso. Sería también muy interesante y útil determinar si la sustancia similar a la digoxina, liberada del hipotálamo poco después de una HSA, juega un papel importante en la acumulación de calcio intracelular en la musculatura lisa arterial, a través de un efecto indirecto, secundario a la acumulación de NA⁺ intracelular, debido al bloqueo de la bomba de sodio, ejercida por la sustancia similar a la digoxina.

El término vasoespasmo, sin embargo, es muchas veces engañoso, ya que es usado intercambiablemente para referirse a la condición clínica de la isquemia cerebral tardía después de una HSA, y a el estrechamiento vascular visto en la arteriografía. Esta terminología es algunas veces confusa, ya que los hallazgos angiográficos, no siempre se correlacionan con el cuadro clínico y el vasoespasmo angiográfico significativo puede ser visto en pacientes quienes están totalmente asintomáticos³⁷.

El comienzo del vasoespasmo clínico está usualmente alrededor del 4to. al 12mo. día después de HSA⁴, alcanzando un pico de incidencia a los 7 días^{1,2}, y resolviéndose alrededor de las tres semanas. Es raro que ocurra antes de las 48 hrs. y después de las 2 semanas⁴.

Las características del vaso espasmo clínico son las siguientes: su comienzo es insidioso, nunca abrupto. Puede comenzar con discreto aumento en la intensidad de la cefalea, acompañado de meningismo generalmente e hipertermia baja. **Hay un cambio gradual en el nivel de consciencia**, tales como confu-

sión, letargia y desorientación. Afasia y hemiparesia, así como una discreta debilidad en alguna de las extremidades, son otros signos comúnmente vistos². La severidad de los signos y síntomas dependen del grado de espasmo arterial, del aumento de la viscosidad de la sangre, se secundaria a hipovolemia por depleción de volumen por la natriuresis importante vista en pacientes después de una HSA³⁸, y su efecto sobre el **FLUJO SANGUINEO CEREBRAL, LA PRESION DE PERFUSION CEREBRAL, Y EL AREA DEL CEREBRO AFECTADA**. Un flujo sanguíneo cerebral alterado a un área específica, puede resultar en un déficit focal, tal como una hemiparesia; mientras que alteraciones más difusas resultarán en cambios en el sensorio.

El síndrome clínico del vasoespasmo puede manifestarse por si mismo como un déficit focal menor, progresa a un déficit mayor, o progresa en forma imparable a el coma o descerebración. Los cambios exhibidos reflejan el territorio arterial implicado. Cambios en el sensorio resulta de un flujo sanguíneo cerebral alterado en los territorios de las arterias cerebrales anteriores. El espasmo arterial de la cerebral media de el hemisferio dominante, ocasionará hemiparesia y afasia, mientras que resultará en hemiparesia y anosognosia en el hemisferio no dominante. Si los territorios de ambas cerebrales medias están afectados, o si un cerebral anterior y por lo menos un territorio de las arterias cerebrales medias están afectados, el cuadro clínico será una alteración del nivel de consciencia. Esto también ocurre si la circulación posterior está muy afectada^{4,39}.

OBJETIVOS:

- 1.- Determinar en plasma la presencia de la sustancia "similar" a la digoxina, inmunoreactiva endógena, en pacientes con hemorragia subaracnoidea, por ruptura de un aneurisma intracranial, en la fase aguda de mayores complicaciones.
- 2.- Correlacionar los niveles plasmático de la sustancia similar a la digoxina con los grados clínicos, según la escala de clasificación de Hunt y Hess modificada, en los pacientes con HSA primaria.
- 3.- Determinar si la sustancia "similar" a la digoxina puede hallarse en otros pacientes, con patologías neuroquirúrgicas diferentes a la HSA primaria.
- 4.- Determinar si la sustancia similar a la digoxina y de producción endógena, puede encontrarse en individuos completamente sanos.
- 5.- Determinar si la sustancia similar a la digoxina, puede ser utilizada como un nuevo factor predictivo de isquemia cerebral tardía por vasoespasmo arterial.

- 6.- Valorar la utilidad de los criterios de vasoespasmo clínico, comparado con los hallazgos de vasoespasmo arteriográfico.

MATERIALES Y METODOS:

1.- PACIENTES: Se estudiaron 15 pacientes con signos y síntomas de HSA, diagnóstico corroborado por punción lumbar y TAC de cráneo. Estos pacientes ingresaron por la emergencia del **HOSPITAL VARGAS DE CARACAS**, en el lapso de tiempo comprendido entre Abril y Octubre de 1988. Edades comprendidas de 27 a 55 años, con una edad promedio de 40 años. Once de los pacientes fueron mujeres () y 4 fueron hombres.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- HSA de otra etiología diferente a aquella por ruptura de un aneurisma. Ejm: Traumática, tumoral, por malformaciones arteriovenosas, por discrasias sanguíneas, etc.
- 2.- Pacientes con más de 6 días después de la HSA.
- 3.- Pacientes con cualquier tipo de endocrinopatía.
- 4.- Pacientes con cardiopatía isquémica crónica que estén recibiendo digoxina o diuréticos.
- 5.- Pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
- 6.- Pacientes con hepatopatías agudas o crónicas.
- 7.- Pacientes con cáncer.
- 8.- Mujeres embarazadas.
- 9.- Pacientes con HTA esencial sin tratamiento o aquellos con tratamiento, pero con cifras tensionales mayor 110 mmhg de diastólica.
- 10.- Pacientes sometidos a restricción hídrica o a hemodilución hipervolémica o aquellos que están recibiendo bloqueantes de los canales de calcio, tipo nifedipina.

Todos los pacientes que ingresaron a este protocolo de investigación fueron observados durante 10 días.

DETERMINACION DEL GRADO CLINICO DEL PACIENTE CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA SEGUN LA ESCALA MODIFICADA DE HUNT Y HESS.

Estos grados clínicos están basados en el nivel de conciencia y en el grado de disfunción neurológica. La escala consiste en cinco grados⁵⁶.

GRADO I: Sin déficit neurológico, cefalea discreta a moderada, con leve rigidez de nuca. No hay trastornos del sensorio.

GRADO II: Cefalea severa, meningismo franco, irritabilidad, sin déficit neurológico excepto el relacionado a la parálisis de un nervio craneal. No hay trastornos

del sensorio.

GRADO III: Paciente confundido, somnoliento (despertable por estimulación verbal), puede mover los cuatro miembros. Puede haber parálisis de algún nervio craneal y meningismo como en II.

GRADO IV: Paciente estuporoso (despertable solo por estimulación dolorosa), paresia de uno o más miembros, afasia (expresiva, receptiva, mixta). Puede haber meningismo como en II.

GRADO V: Coma profundo (no despertable por estimulación dolorosa), plejía de uno o más miembros, adopción de posturas rígidas y en extensión (descerebración). Disturbios vegetativos.

Durante todo el período de observación de este estudio (10 días), se determinó diariamente el grado clínico del paciente según la escala que se acaba de describir.

VASOESPASMO CLINICO-CRITERIOS: En cada paciente se determinó la presencia o no de vasoespasmo clínico, según los siguientes criterios ya establecidos en la literatura²: comienzo insidioso, aumento de intensidad de la cefalea y del meningismo, hipertensión baja, cambio gradual en el nivel de consciencia, tales como confusión, letargia y desorientación. Afasia (motora, comprensión o mixta), hemiparesia.

DETERMINACION DE NIVELES DE LA SUSTANCIA SIMILAR A LA DIGOXINA POR INMUNOENSAYO.

A todos los pacientes que ingresaron en el presente protocolo de investigación, se le tomó una muestra de sangre de 5 cc en tubos de vidrio heparinizados, a su ingreso a emergencia, posteriormente fue centrifugada a 3000 rev/min durante 5 min. para la obtención del plasma. Este plasma fue luego transferido a tubos plásticos y almacenados en ultracongeladora del Banco Municipal de Sangre a -30° C. Este mismo procedimiento se repitió entre el 6^{to} y 7^{mo} de la HSA.

Después de reunir todas las muestras necesarias, se procedió a analizarlas, una vez descongeladas y llevadas a temperatura ambiente. Se utilizó el método de inmunoensayo fluorométrico y enzimático, **STRATUS®**. Es un sistema de inmunoensayo de la Baxter Healthcare Corporation-USA. Este sistema de inmunoensayo es un procedimiento automatizado, rápido y muy sensitivo, para la determinación de niveles de cualquier droga en suero o plasma. El ensayo con digoxina puede ser completado a una velocidad de aproximadamente 60 muestras por hora y con una sensibilidad de niveles de digoxina en ng/ml de 0,2 hasta 4 ng/ml, aunque puede determinar niveles un poco más bajos, en caso de que dichos niveles existan.

El inmunoensayo con digoxina Stratus®, es un procedimiento basado en una **metodología de saturación secuencial**. En esta metodología secuencial, una droga libre es permitida inicialmente unirse a anticuerpos anti-digoxina en la porción central de una pieza cuadrada con papel de fibra de vidrio. El remanente de sitios de anticuerpos no ligados son titulados por la adición de una droga marcada enzimáticamente (**conjugado**). El conjugado no ligado es posteriormente lavado del campo de visión del flurómetro, por la aplicación de una solución de lavado en el centro de la zona de reacción y removiendo la fracción no ligada por dilución radial. La solución de lavado tiene el sustrato de la enzima, y por lo tanto la iniciación de la actividad enzimática ocurre simultáneamente con el lavado. La reacción enzimática de la fracción ligada puede luego ser medida por un sistema óptico que monitorea la velocidad o intensidad de la reacción por método de fluorescencia. Todos los datos de función de análisis son ejecutados por un **microprocesador** el equipo analizador.

Para ejecutar las mediciones, las tabletas plásticas portadoras del anticuerpo inmovilizado en el papel de fibra de vidrio y son colocadas en la estación de carga del analizador. Estas tabletas son subsecuentemente transferidas a un carrusel rotatorio donde ellas pasan a través de una serie de estaciones de trabajo. El conjugado y la solución de lavado con el sustrato son añadidas en estaciones subsecuente. En el paso final las tabletas se mueven a la estación de lectura donde la cantidad de conjugado ligado es monitoreado por método fluorométrico.

COMPOSICION DE CADA UNO DE LOS ELEMENTOS QUE CONSTITUYEN EL SISTEMA.

- A) **Tabletas con anticuerpos anti digoxina:** contiene una solución de suero de conejo antidigoxina 0,005 mol/l titulado a un pH 8,0.
- B) **Conjugado de digoxina:** contiene una solución de fosfatasa alcalina de E. Coli ligada covalentemente a la digoxina en una concentración 0,3 mol/ml con una titulación buffer a un pH 8, contiene además un estabilizador, surfactante y un preservativo ácido.
- C) **Solución de lavado y sustrato:** Contiene una solución al 0,39 mol/ml de 4—metil—1—fosfato titulado mediante buffer a pH de 9. Contiene además un estabilizador, un surfactante y un preservativo ácido.
- D) **Calibradores de digoxina A, B, C, D, E y F:** Son soluciones de digoxina en suero humano procesado. Los calibradores contienen concentraciones de digoxina de 0; 0,5; 1; 2; 3 y 4 ng/ml de digoxina respectivamente.

Todos estos elementos que constituyen el sistema Stratus®, son almacenados a una temperatura de 2-8° C.

ARTERIOGRAFIA DE CUATRO VASOS.

De los quince pacientes que entraron a este protocolo de investigación sólo a 12 se le pudo realizar arteriografía (80%), por técnica de Seldinger. Uno de ellos falleció poco antes del estudio, a los otros dos no se les pudo realizar por problemas de tipo técnico. Mediante la arteriografía se localizó a el aneurisma y se evaluó la presencia o no de vasoespasma arterial.

PRESION ARTERIAL MEDIA.

La presión arterial fue medida diariamente durante el período de observación (10 días). Se determinó luego la presión arterial media. En nuestro estudio se consideró hipertensión, una presión arterial media (PAM), mayor o igual a 120 mmHg. La presión arterial media se obtuvo sumando a la presión diastólica un 1/3 de la presión del pulso, que es igual a la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica. Al finalizar el estudio se obtuvo un valor promedio de cada uno de los pacientes en base a la PAM los pacientes se clasificaron en dos grandes grupos: A) PAM < 120 mmhg y B) ≥ 120 mmhg.

GRUPOS CONTROLES.

El primero de ellos se llamó grupo control sano (I), y se caracterizó por no adolecer de ninguna afección médica conocida, encontrándose en muy buenas condiciones de salud. Su edad estaba comprendida de 23 a 45 años con una edad promedio de 33 años. Nueve eran mujeres y 6 hombres. El segundo grupo (II), se llamó grupo control enfermo, constituido por pacientes con otras afecciones neuroquirúrgicas diferentes HSA primaria. Estos pacientes no tenían criterios de exclusión. Edad comprendida de 27 a 50 años con una edad promedio de 37 años. En cuanto a sexo 9 fueron mujeres y 6 hombres. Las patologías estudiadas fueron las siguientes:

- Tumores hipofisarios 4 pacientes.
- Meningiomas 2 pacientes.
- Malformaciones arteriovenosas 2 pacientes.
- Hidrocefalea 2 pacientes.
- Traumatismo craneoencefálico con confusión cerebral 3 pacientes.
- Neurocisticercosis 2 pacientes.

ANALISIS ESTADISTICO.

La distribución en tablas de 2X2 para valores ordinales o de frecuencia fueron realizados con la prueba Chi cuadrado (X^2). Para los datos promedios o media de valores continuos con distribución normal, se utilizó la prueba de la T de Student.

RESULTADOS:

GRADO CLINICO SEGUN LA ESCALA MODIFICADA DE HUNT Y HESS AL MOMENTO DE INGRESAR EL PACIENTE A LA EMERGENCIA.

Grado I, 6 pacientes, 40%.

Grado II, 8 pacientes, 53,3%.

Grado III, 1 paciente, 6,7%.

Grado IV, 0 pacientes 0%.

Grado V, 0 pacientes, 0%.

Total 15 100%.

GRADO CLINICO SEGUN LA ESCALA DE HUNT Y HESS MODIFICADA AL 8vo DIA DE LA HSA. Ver gráfico con barras comparativas Nº 1.

Grado clínico	Nº	%
I	4	26,7%
II	5	33,3%
III	2	13,3%
IV	4	26,7%
V	0	0,0%
Total	15	100%

RESULTADOS SOBRE LA DETERMINACION EN PLASMA DE LA SUSTANCIA SIMILAR A LA DIGOXINA. Ver gráficos con barras comparativas Nº 1, 2, 3.

PACIENTES CON HSA.

De los 15 pacientes con HSA, 11 presentaron niveles plasmático de la sustancia similar a la digoxina, representando un 73,3% de la población de pacientes estudiados. El rango estuvo comprendido de 0,13 a 0,42 ng/ml y con un promedio de 0,28 ng/ml. Ver gráficos de barras comparativas N° 2, 3.

GRUPO CONTROL SANO (I). Ver gráficos de barras Nº 2, 3.

Del grupo control sano solo en dos (2) individuos se detectaron niveles muy bajos de la sustancia "similar" a la digoxina, representando un 13,3% del total sano. Los niveles fueron de 0,11 y 0,17 ng/ml, con un valor promedio de 0,14 ng/ml. Es prudente mencionar que

los 2 individuos que resultaron (+), tenían una historia familiar muy importante sobre HTA.

GRUPO CONTROL ENFERMO(II). Ver gráficos de barras N° 2, 3, 4.

Del grupo control enfermo solo en tres (3) se detectaron niveles de la sustancia similar a la digoxina, representando un 20% del grupo control enfermo; con

niveles de 0,10; 0,18 y 0,21 ng/ml y con un valor promedio de 0,16 ng/ml. Las patologías que resultaron con niveles en el mismo orden respectivo, fueron las siguientes: prolactinoma, meningiomas múltiples y malformación arteriovenosa cerebelosa y que al tomar la muestra de plasma se encontraba, en estado postictal por convulsión severa.

GRAFICO N° 1

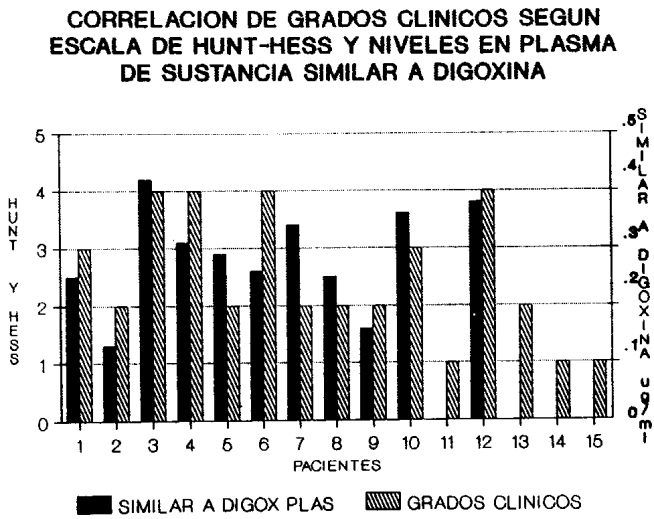


GRAFICO N° 2

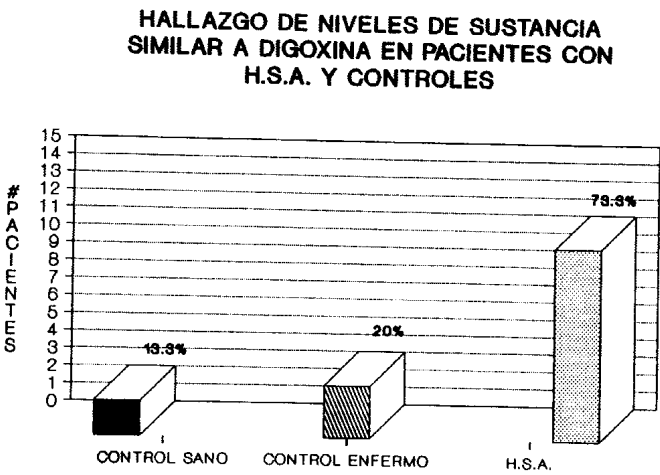


GRAFICO N° 3

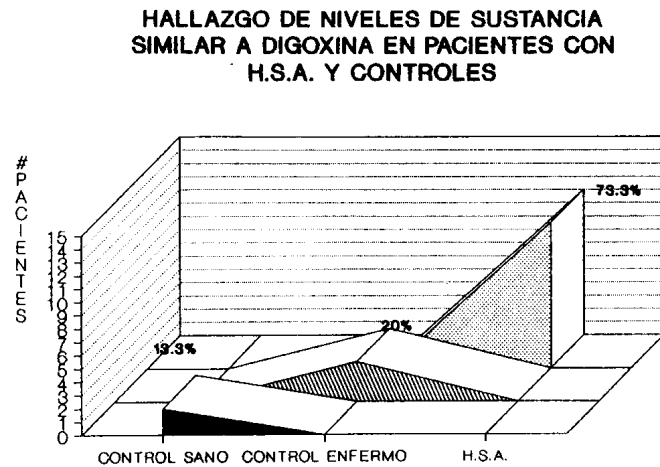
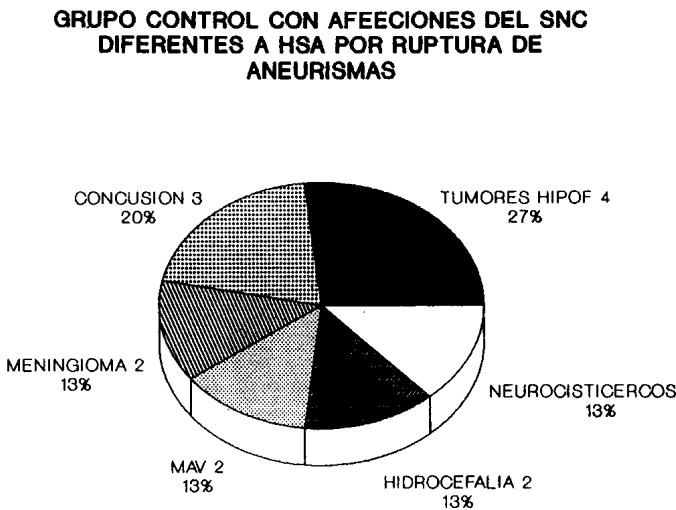


GRAFICO N° 4



PRESION ARTERIAL MEDIA.

PAM	Nº	%
< 120 mmhg	11	73,3%
≥ 120 mmhg	4	26,7%
	15	100%

PACIENTES QUE RESANGRARON DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION:

5/15 → 33,3%

PACIENTES QUE FALLECIERON DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACION:

4/15 → 26,7%

PACIENTES CON VASOESPASMO CLINICO:

De los quince pacientes con HSA siete (7) tuvieron vasoespasmó clínico. Esto representa un 46,7% del total. Día promedio de su presentación: 8^{vo} día.

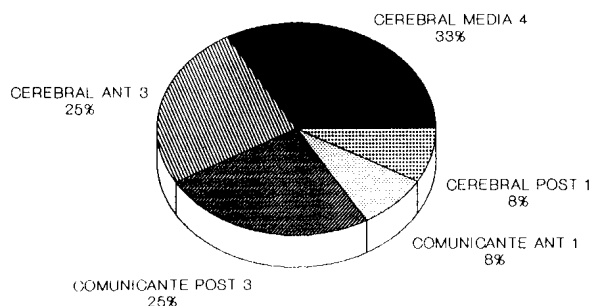
PACIENTES CON VASOESPASMO ARTERIOGRAFICO.

De los 12 pacientes que fueron sometidos a arteriografía de cuatro vasos bajo técnica de Seldinger, solo en 6 se documentó vasoespasmó (50%). En estos casos se apreció un estrechamiento segmentario y otras veces difuso del vaso.

UBICACION DE LOS ANEURISMA SEGUN ARTERIOGRAFIA DE CUATRO VASOS. Ver gráfico Nº 5.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA
GRAFICO Nº 5

LOCALIZACION DEL ANEURISMA CON
ARTERIOGRAFIA DE CUATRO VASOS



A. J. MARTINEZ CONDE 1989

DISCUSION.

En relación al grado clínico de los pacientes que ingresaron a la emergencia del Hospital Vargas con cuadro de HSA, menor de 6 días de evolución, el 93,3% no presentaban trastornos del sensorio, ni signos de focalización, solamente con signos de irritación meníngea y cefalea. Se reporta en la literatura que más de un 50% de los pacientes con HSA, se encuentran en grados clínicos bajos sin alteración del sensorio, al momento de ingresar en el hospital.

Podemos observar que el 8^{vo} día de la HSA solo un 60% de los pacientes se encuentran en grados I y II, mientras que el 40% se encuentra en grados III y IV, los cuales precisamente se caracterizan por que en ellos hay trastornos de la consciencia y en el caso del grado IV, puede haber además focalización neurológica como hemiparesia y afasia. Por el tiempo de presentación y por las características clínicas, es sugestivo que este aumento en la frecuencia de presentación en los grados clínicos III y IV de 6,7% a el ingreso a la emergencia a 40% el 8^{vo} día, sea debido a vasoespasmó clínico o a isquemia cerebral tardía^{2,4}. En la literatura se reporta que el pico de incidencia de isquemia cerebral tardía es entre el 7^{mo} y 9^{no} día^{1,2}, y se estima que su rango de frecuencia es del 25 al 36%¹.

En nuestro trabajo especial de investigación, el 46,7% de los pacientes, es decir siete en cifras absolutas, se evidenció vasoespasmó clínico y el día promedio de presentación fue al 8^{vo} día. En la literatura se reporta que el vasoespasmó cuenta con cerca de 50% de la morbilidad de aquellos pacientes que sobrevivieron a la hemorragia inicial^{1,2}.

VASOESPASMO ARTERIOGRAFICO.

Se presentó en 6 de los 12 pacientes sometidos a arteriografía de cuatro vasos por técnica de Seldinger, lo cual representa el 50% de los pacientes. Es una cifra muy cercana al 46,7% que es la cifra que correspondió al porcentaje de pacientes que presentaron vasoespasmó clínico. De los 6 pacientes con vasoespasmó arteriográfico solo en 5 se presentó también vasoespasmó clínico.

Se ha reportado que los hallazgos angiográficos no siempre se correlacionan con el cuadro clínico, y se ha observado que en algunas ocasiones que el vasoespasmó angiográfico significativo puede ser visto en pacientes completamente asintomáticos³⁷. Esto pudiera explicar por qué en uno de los pacientes con vasoespasmó angiográfico no se presentó vasoespasmó clínico. De todas formas es más que evidente la alta correlación existente entre vasoespasmó clínico y el

arteriográfico. En nuestro estudio por análisis estadístico no hubo diferencias estadísticamente significativa entre estos dos sistemas como señalador de vasoespasmo. $P > 0,05$. Esto nos señala que cualquiera de los dos sistemas es muy útil en la determinación del vasoespasmo arterial.

UBICACION DE LOS ANEURISMAS ROTOS.

El 91,7% de todos los aneurismas estaban localizados en arterias de la circulación anterior. Ver gráfico, Nº 5. En nuestro estudio los aneurismas más frecuentes estaban localizados en las arterias cerebrales media (33,3%), solo el 8,3% de los aneurismas estaban localizados en la circulación posterior. Según estudios realizados por Weir⁴⁰, los aneurismas menores de 3 mm en su diámetro máximo no están usualmente asociados con HSA. Los aneurismas no rotos mayores de 10mm de diámetro son más probable que sangren que los aneurismas más pequeños. Los aneurismas gigantes están más asociados con una mayor morbilidad quirúrgica que los otros aneurismas.

SUSTANCIA SIMILAR A LA DIGOXINA Y DE PRODUCCION ENDOGENA EN PACIENTES CON HSA Y GRUPOS CONTROLES I Y II.

Podemos observar que 11 de 15 pacientes con HSA presentaron niveles de la sustancia similar a la digoxina, representando un 73,3% del total y con un valor promedio en plasma de 0,28 ng/ml, siendo el valor más bajo 0,13 y el más alto 0,42 ng/ml. En el único trabajo que hasta el momento de redacción de este informe, ha sido publicado sobre HSA y la sustancia similar a la digoxina, encontraron un 72% de positividad en el grupo de pacientes estudiado¹⁹. Esta cifra es bastante aproximada a la encontrada en nuestro trabajo que fue del 73,3%. En el grupo control sano solo el 13,3% es decir 2/15, fue positivo para la sustancia similar a la digoxina con un valor promedio exactamente la mitad de lo encontrado en el grupo con HSA, es decir 0,14 ng/ml. En el grupo control II (enfermo), solo el 20% presentó niveles positivos con un valor promedio de 0,16 ng/ml, que es un poco más de la mitad de lo encontrado en los pacientes con HSA. Es conveniente mencionar que los dos controles sanos que resultaron positivos, tenían una historia familiar muy importante sobre HTA. Este hallazgo ha sido descrito también en otras series¹⁷.

Estos valores en su conjunto fueron sometidos a análisis estadísticos a pesar de que las diferencias observadas eran más que elocuente. Se comparó primero el grupo problema (HSA) con el control sano (I), y luego con el grupo II, mediante la prueba de la T de Student.

Siendo el valor de $p < 0,2$. Es decir las diferencias encontradas en los tres grupos son altamente significativas desde el punto de vista estadístico. También se compararon los dos grupos controles entre sí siendo la $p > 0,2$. Es decir las diferencias encontradas son altamente no significativas desde el punto de vista estadístico.

Es conveniente mencionar que los niveles más altos para la sustancia similar a la digoxina, correspondieron con grados clínicos de Hunt y Hess altos (III y IV). Ver gráfico de barras comparativas Nº 1.

PRESION ARTERIAL MEDIA (PAM).

El análisis de los promedios de presión arterial media, indica que las cifras tensionales elevadas, durante el período de observación, no fue un factor influyente en la positividad de los niveles de la sustancia similar a la digoxina; ya que esta fue positiva tanto en pacientes con HTA como en aquellos normotensos. Es decir no hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos. $p^{62} 0,05$. se han reportado hallazgos semejantes, en un trabajo de investigación sobre la "SSD" y hemorragia subaracnoidea¹⁹.

COMPLICACIONES.

En nuestro estudio el 33,3% de los pacientes con HSA resangraron (5/15), y de los que resangraron, 4/5 fallecieron, es decir el 80%. Se reporta en grandes series hasta un 22% de resangrado en pacientes con HSA³⁷. Además, también se reporta que poco más del 65% de pacientes con HSA, mueren al presentarse una segunda hemorragia¹. Estos datos son muy importantes, ya que nos señala la necesidad de realizar cirugía temprana, si están dadas las posibilidades en pacientes con HSA y disminuir con esto una mortalidad muy elevada.

En un estudio cooperativo⁴¹, realizado en 1272 pacientes con HSA se determinaron las siguientes causas de incapacidad y muertes siguientes a una HSA.

Efecto directo de la hemorragia	25%
Vasoespasmo	33,5%
Resangrado	17,3%
Hematoma intracerebral	8,9%
Hidrocefalea	3%

CONCLUSIONES.

- 1.- La presencia de la sustancia similar a la digoxina y de producción endógena es un hallazgo frecuente en pacientes con HSA primaria por ruptura de un aneurisma.

- 2.- Las concentraciones más altas de la sustancia similar a la digoxina, correspondieron también con grados clínicos avanzados (III y IV), según la escala de Hunt y Hess modificada. Además todos los pacientes con grados clínicos III y IV (6 en total), presentaron niveles de digoxina $\geq 0,25$ ng/ml. En base a estos datos podemos inferir que pacientes con HSA y niveles de sustancia similar a la digoxina 0,25 ng/ml y grado clínico I y II, tienen altas probabilidades de avanzar a grados clínicos superiores en los próximos 10 días del sangrado.
- 3.- No es un hallazgo frecuente encontrar niveles plasmáticos de la sustancia similar a la digoxina en la población adulta sana, comparado con aquellos afectados de una HSA por ruptura de aneurisma. Esta diferencia fue altamente significativa desde el punto de vista estadístico, $p < 0,001$. No obstante esta conclusión debe tomarse con cierta reserva en aquellos individuos sanos, pero con una historia familiar muy importante de HTA esencial.
- 4.- La detección de niveles de la sustancia similar a la digoxina o digoxin like, puede eventualmente hallarse en otras patologías neuroquirúrgicas, diferentes a HSA por ruptura de aneurisma, pero con una incidencia muy por debajo de la observada en pacientes con HSA. Esta diferencia fue altamente significativa desde el punto de vista estadístico, $p < 0,001$.
- 5.- En base a los resultados obtenidos con vasoespasmo clínico y vasoespasmo arteriográfico, podemos decir, que utilizando en forma correcta los criterios de vasoespasmo clínico, podemos con altas probabilidades de inferir la existencia simultánea de vasoespasmo arteriográfico.
- 6.- La mayor morbilidad en pacientes con HSA, se asocia con mayor frecuencia en aquellos pacientes con grados clínicos III y IV.
- 7.- El vasoespasmo clínico usualmente se presenta entre el 7^{mo} y 8^{vo} día posterior a la HSA.
- 8.- La hipertensión arterial durante el período agudo post HSA, en pacientes no hipertensos, no es un factor determinante en la positividad o no de niveles de la sustancia similar a la digoxina inmuno-reactiva **endógena**.
- 9.- En base a todos los datos obtenidos podemos considerar a la sustancia similar a la digoxina, como un nuevo factor predictivo de isquemia cerebral tardía post HSA; ya que su positividad ocurre antes del pico de vasoespasmo clínico, y valores 0,25 ng/ml al inicio, se ha asociado con una posible variación del grado clínico, en los próximos días.

AGRADECIMIENTOS:

Al DR. CARLOS ARANA: Por su valiosa colaboración y asesoramiento técnico. Gracias a su ayuda pudo hacerse una realidad el procesamiento de todas las muestras. El Dr. Arana es farmacéutico clínico, jefe de la sección de monitoreos de drogas del Hospital Miguel Pérez Carreño. IVSS.

Al DR. JAIME WILDER: Médico residente de Medicina Interna, Hospital Vargas, por su valiosa colaboración por su apoyo logístico en el campo de la computación para la elaboración de los gráficos demostrativos.

Al DR. WILLIAMS SANCHEZ: Médico Internista y Patólogo Clínico, por su apoyo en el campo de la bioestadística.

A TODOS LOS PACIENTES: Por su comprensión y colaboración, con nosotros, sus médicos. Con sinceridad muchas gracias por enseñarnos la medicina como auténticos libros abiertos.

BIBLIOGRAFIA.

- 1 Solomon Robert A, MD, Fink Matthew: Current Strategies for the management of Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Arch. Neurol. 1987; 44: 769-74.
- 2 Linda O. Jackson, RN, BSN: Cerebral vasospasm after an intracranial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A nursing prospective. Heart and Lung. 1986; 15: 14-20.
- 3 Bonita R, et al: Subarachnoid hemorrhage: epidemiology, diagnosis, management, and outcome. Stroke 1985; 16 (4) : 591-4.
- 4 Heros RC, Zervas Nt, Varsos V: Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update, Ann Neurol. 1983; 14: 599.
- 5 Hunt WE, Miller CA: the results of early operation for aneurysm. Clin Neurosurg 1977; 208-215.
- 6 Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysm. J. Neurosurg 1968; 28: 14-20.
- 7 Minegishi Akemi, PhD; Ishizaki Tashashi et al : Plasma monoaminergic metabolites and catecholamines in subarachnoid hemorrhage. Arch. Neurol. 1987; 44: 423-28.
- 8 Di Pasquale Giuseppe, MD, Pinelli Giuseppe: Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. The American Journal of Cardiology. 1987; 596-600.

- 9 Goodlin RC: Digoxin like immunosubstancia in pregnancy and preeclampsia (letter). *Am. J. Obste. Gynecol* 1989; 160 (4) -1019-20.
- 10 Valdes R. Jr. et al: Endogenous digoxin immunoactivity is elevated in hypertensive pregnancy. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1985; 192: 221-8.
- 11 Whitters Poon L, et al: Digoxin-like substance in term prenanecym newborns and renal failure. *J. Nucl. Med.* 1986; 27 (9): 1418-22.
- 12 Ebara H, et al: Digoxin and digotoxin like immunoreactiva substance in amniotic fluid, cord blood, and serum of noeonates. *Pediatr. Res.* 1986; 20 (1): 28-31.
- 13 Malamitsi Puchner A, et al: Digoxin levels in the serum of healthy neonates. *Eur J. Pediatr.* 1986; 145 (4): 314-5.
- 14 Craver Jeffrey, MD, Valdes Roland: Anomalous serum digoxin concentrations in uremia. *Annals. of Internal Medicine.* 1983; 98 (4): 483-4.
- 15 Greenway DC, et : Digoxin like immunoreactive substance in renal failure: a reappraisal. *Nephron.* 1986; 44 (2): 108-10.
- 16 Madrenas J, et al: Digoxin like immunoreacting a activity in the serum of patients on regular hemodialysis. *Nephron.* 1986; 43 (4): 303-4.
- 17 Devynck M, Pernollet MG, et al: Measurement of digitalis-like compound in plasma aplication in studies of essential hypertension. *Br. Med. J.* 1983; 287: 631-4.
- 18 Kaye GC, Williams A, et al: Digoxin-like immunoreactivity during atrial arrhythmias. *Lancet.* 1986; i: 689.
- 19 Wijdicks, Vermeulen M, NC Den Boer: Digoxin-like immunoreactive substance in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *British Medical J.* 1987; 294: 729-32.
- 20 Gruber KA, Whitaker JM, et al: Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume expanded dogs. *Nature* 1980; 287-743.
- 21 Shilo L, et al: Dixogin-like immunoreactivity ocurrence in three molecular forms y parcial characterization. *Endocrinology Metab.* 1987; 64 (6): 1257-60.
- 22 Ahmad S, et al: Hypertension and digoxin-like substance in the plasma of dialysis patients: possible marker for a natriuretic hormone. *Clin Physiol Biochem* 1986; 4 (3): 210-16.
- 23 Gault MH, Vasen Sc, Longerich LL, et al: Plasma digitalis-like factors increase with salt loading. *N England J. Med.* 1983; 309: 1459.
- 24 Cort JH: Cerebral salt wasting. *Lancet* 1954; i: 752-4.
- 25 Mc Gregor GA, et al: Evidence for a raised concentration of a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *Br. Med. J.* 1981. 183: 1355-57.
- 26 De Wardener HE, Mac Gregor GA: The natriuretic hormone and essential hypertension. *Lancet* 1982; i: 1450-4.
- 27 Wijdicks EFM, Vermeleun M, et a: Hiponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful?. *Ann. Neurol.* 1985; 18: 137-40.
- 28 Solomon RA, Post KD, et al: Depression of circulating blood volume in patients after subarachnoid hemorrhage. Implications for management of symptomatic vasospasm. *Neurosurgery.* 1984; 354-61.
- 29 Awad Issam, Carter L. Phillip, et al: Clinical Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Response to hipervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke.* 1987; 365-372.
- 30 Crompton Mr. Hypothalamic lesions following the ruptured of berry cerebral aneurysms. *Brain* 1963; 86: 301-14.
- 31 Fishman Mc: Endogenous digitalis-like activity in mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa.* 1979; 76: 4661-3.
- 32 Doshi R, Neil-Dwyer G. Hypothalamic and miocardial lesions after subarachnoid hemorrhage. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 821-6.
- 33 Pasqualin A, Rosta L, et al: Role of computed tomography in the management of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1984; 15: 344-353.
- 34 Gerk MK, Kassell NF: Cerebral vasospasm: update and implications. *J. neuro surg. Nurs.* 1980; 12: 66.
- 35 Fisher Cm, Klistler JP, Davis JM: Cerebral vasospasm with rupture saccular aneurysms: The Clinical manifestations. *Neurosurgery.* 1977; 1: 245-248.
- 36 Sundt TM, Szurszewski J. et al.: Physiological considerations important for the management of vasoospasm. *Surg Neurol.* 1977; 259.
- 37 Sundt TM, et al: Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysms: Surgical managemet and natural history of disease. *N. England J. Med.* 1978; 299: 116-22.
- 38 Wijdicks EFM, Vermeleun M, et al: Volume depletion and natriuresis in patient with a ruptured intracranial aneurysms. *Ann Neurol.* 1985; 18: 211-6.
- 39 Heros RC, Zervas NT: Cerebral vasospasm. *Neurology and Neurosurgery. Update.* 1983; 4: 2.
- 40 Weir B: intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: An overview, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurgery.* Mc. Graw Hill International Book Co. 1985, pp 1308-1329.
- 41 Kassell NF, Torner JC: The international cooperative Study on timing of aneurysms surgery: An update. *Stroke.* 1984; 15: 566-70.

UTILIDAD DE LA ACTIVIDAD DE ADENOSINA DEAMINASA EN EL DIAGNOSTICO DE DERRAME PLEURAL POR TUBERCULOSIS

Juan José Avila V.*
Carlos Montalvo N.*
Guillermo Istúriz**
Haroutian Adjounian***

RESUMEN.

La aparición de marcadores enzimáticos ha abierto un nuevo campo en la investigación de la etiología de los derrames pleurales (DP) de naturaleza inflamatoria. En este sentido se determinó la actividad enzimática de la Adenosina deaminasa (ADA) en líquido pleural (LP) y plasma, en 48 pacientes los cuales se distribuyeron en cinco grupos de acuerdo a criterios bien definidos: Grupo I: Constituido por 20 casos de Tuberculosis Pleural (TBC), Grupo II: Infecciones diferentes a TBC 9 casos, Grupo III: DP malignos 13 casos, Grupo IV: 4 casos de transudados, y Grupo V: Pleuritis crónica inespecífica 2 casos. A todos se les realizó historia clínica, radiología de tórax, y exámenes de laboratorio de rutina, análisis citoquímico del LP y biopsia pleural.

Se demostraron cambios en las características de los DP por TBC. Estos ocurren con mayor frecuencia en adultos jóvenes con sintomatología de menos de 4 semanas de evolución, sin antecedentes previos de TBC, con radiología que reveló DP de pequeño a moderado tamaño, sin evidencia de lesión parenquimatosa sugestiva de TBC en las mismas, y con PPD que resultó inespecífico. En base a estas características la TBC Pleural debe considerarse como primaria, en nuestro medio.

Se establecieron las características del estudio citoquímico del LP procedente de los DP de diferente etiología y comparadas estas con las de TBC se en-

contró que el estudio del Ph, niveles de glucosa y proteínas, y contenido celular de predominio linfocítico no son de utilidad en el diagnóstico diferencial de los DP por TBC, evidenciado por sus valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) calculados.

La biopsia pleural demostró especificidad de 0,90 para el diagnóstico del DP por TBC. En ningún caso el examen directo y los cultivos de LP, y la biopsia pleural fueron positivos para detectar *Mycobacterium tuberculosis* en este estudio.

La actividad de la ADA en LP resultó tener una utilidad superior a las pruebas convencionales en el diagnóstico diferencial de los DP exudativos. Para valores superiores a 33.33 UI/L la actividad de ADA en el LP de los pacientes con DP reportó una especificidad de 0.89 y el VPN de la prueba fue 1 para el diagnóstico de TBC pleural. El valor medio de ADA en LP fue mayor en los grupos I y II que en los otros pacientes ($p < 0.001$). Al determinar ADA en plasma y la relación ADA LP/ADA Plasma, los valores medios no fueron significativos al comparar el grupo de DP por TBC con los otros grupos.

Los valores de ADA mayores de 33.33 UI/L en pacientes con DP exudativo con respuesta linfocítica marcada sugieren el diagnóstico de TBC Pleural, un valor menor que descarta la probabilidad de TBC y orienta el diagnóstico hacia una patología neoplásica.

Por su alta especificidad y VPN se recomienda la utilización de la actividad de ADA en LP, en conjunto a los métodos convencionales, en la orientación diagnóstica de los DP exudativos en nuestro medio, y en especial en los DP por TBC.

INTRODUCCION:

La Tuberculosis (TBC) es una infección bacte-

* Residentes del Postgrado de Medicina Interna. Hospital "Miguel Pérez Carreño"

** Médico Neumólogo. Hospital "Simón Bolívar". El Algodonal.

*** Médico Internista. adjunto del Hospital "Domingo Luciani". El Llano.

**** Trabajo presentado por los Doctores Carlos Montalvo y Juan José Avila ante la Universidad Central de Venezuela para optar al Título de especialista en Medicina Interna.

riana necrotizante, con sintomatología variada y de distribución mundial¹. Es producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, aislado por Koch en 1882, y ocasionalmente por otras mycobacterias².

La respuesta inmune en la TBC está dada principalmente por el macrófago alveolar y el monocito circulante. Una red de interacciones entre el linfocito T, el linfocito B y el macrófago, son los que regulan la defensa del huésped³.

Cuando un bacilo tuberculoso penetra en los espacios alveolares de una persona no infectada previamente, es atrapado por un macrófago dentro de una vacuola fagocítica (fagosoma). Este puede fundirse con un liposoma, logrando que el *Mycobacterium tuberculosis* sea digerido por enzimas proteolíticas.

Con o sin la muerte intracelular, el macrófago presenta antígenos micobacterianos a los linfocitos T y B y secreta sustancias que provocan cambios perdurables en los linfocitos. Los linfocitos T activados, producen diversos mediadores, que aumentan enormemente la capacidad de los macrófagos activados, durante períodos prolongados; los sulfátidos elaborados por los BT hacen que los lisosomas pierdan su capacidad para fusionarse a los fagosomas protegiéndolos así, contra la acción lítica de las enzimas lisosómicas^{2,3}.

Al llegar por primera vez el BT al organismo, y rotas las defensas, se establece la infección, caracterizada en el tejido pulmonar por inicio exudativo, y viajando algunos microorganismos por los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales, los cuales se infartan, clasifican y posteriormente pueden calcificarse. La lesión pulmonar inicial unida a la reacción ganglionar linfática, se conoce como "Complejo Primario o de Ghon", ésta primoinfección por TBC, ocurre generalmente en la niñez².

La reinfección tuberculosa, sobreviene como consecuencia de una lesión endógena, cuyo origen es la lesión primaria anterior o puede ser exógena, producida por bacilos procedentes del medio externo y está caracterizada, por una respuesta modificada de los tejidos, debido al estado inmunitario adquirido por el contacto previo con el agente causal³.

La lesión del tejido pulmonar da como resultado la formación de una cavidad donde abundan los BT, haciendo que la enfermedad sea muy contagiosa en este período.

La TBC tiene diversas manifestaciones clínicas y patológicas. La lesión tuberculosa por lo común se localiza en los pulmones, pero puede diseminarse por vía hematológica a otros órganos, sistemas y tejidos,

como las meninges, riñones, ganglios linfáticos, huesos, y ocasionalmente a todo el organismo.

La TBC Pleural es una de las manifestaciones más frecuentes de esta entidad, y puede ser considerada como una variedad de infección torácica tuberculosa, que al diseminarse, produce daño pleural originando la pleuresía seca, como consecuencia de una lesión tuberculosa superficial¹.

En la mayoría de los casos, la TBC Pleural es secundaria a la erosión que un foco pulmonar caseoso origina en la pleura visceral. Al expulsar una pequeña cantidad de líquido caseoso al espacio pleural, se produce una vigorosa respuesta inflamatoria, originándose el derrame pleural (DP) por TBC. Aunque en cualquier etapa de la TBC se puede desarrollar una TBC Pleural, es más frecuente que ocurra 3 a 6 meses después de la infección inicial. El tejido afectado en este proceso inflamatorio contiene pocos BT. Se piensa, que el DP en este caso, es secundario a una reacción de hipersensibilidad tardía a las proteínas del *Micobacterium tuberculosis* en el espacio pleural. Es por ello que existe gran dificultad para encontrar bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR), en los extendidos de líquido pleural (LP)^{4,5}. La TBC Pleural puede producirse en raras ocasiones, por diseminación hematológica a partir de un ganglio linfático infectado⁵.

El diagnóstico en los DP exudativos, debidos a TBC no es fácil^{5,6,7}. Los hallazgos clínicos usualmente sugieren la posibilidad. Sin embargo, la poca sensibilidad y especificidad de los mismos hace necesarios estudios directos, generalmente invasivos⁸. Solamente en el 5% de los casos de TBC Pleural, existen hallazgos radiológicos característicos de TBC parenquimatosa concomitante⁹.

Los métodos convencionales en el estudio de DP por TBC (Anexo 1) son de escasa utilidad para una orientación diagnóstica apropiada. Con la excepción del examen citológico para buscar células malignas, el conteo celular es de escasa eficacia diagnóstica. El recuento diferencial de leucocitos tiene un valor limitado, excepto para confirmar la presencia de una empiema^{10,11,12}. Los niveles de glucosa tampoco tienen utilidad diagnóstica en la TBC Pleural⁴.

La importancia del estudio del tipo celular contenido en el DP se demuestra de acuerdo al proceso implicado. Es así que el 93% de los DP por TBC y el 67% de los DP malignos son de predominio linfocítico. En dos series de pacientes con DP exudativo; 96 pacientes de una población total de 211, reportaron un LP con predominio marcado de linfocitos. En el 90% de los casos, el DP era causado por TBC o por un tumor maligno. En otro reporte, una respuesta linfocítica

Tomado del trabajo de G. Morgan y col²⁴ y adaptado para esta publicación.

El aumento de los niveles de ADA se ha relacionado con la estimulación de la inmunidad celular. Una disminución o ausencia de la ADA está presente en los síndromes de inmunodeficiencia combinada (SIDC); observándose en consecuencia, un aumento en los niveles de adenosina^{26,27}.

En efecto, el mecanismo por el cual la disminución en la concentración de ADA inhibe la proliferación celular, es todavía desconocido. Se ha sugerido la hipótesis de que en las células de los mamíferos, la adenosina es fosforilada a adenosina monofosfato (AMP), luego a adenosina difosfato (ADP) y a adenosina trifosfato (ATP). Estos serían inhibidores de la fosforribosil pirofosfato sintetasa (PRPP), que es el precursor común de las bases purinas y pirimídicas, y cuya concentración ha sido considerada, como uno de los principales reguladores de la actividad en la biosíntesis de las nuevas bases purínicas^{23,27}. La actividad de ADA aumenta sustancialmente durante la respuesta mitogénica y antigénica; controversialmente, la blastogénesis de los linfocitos es inhibida por inhibidores de la ADA (Fig. 1).

Los valores normales de ADA en suero, son aproximadamente 16.2 UI/L $\pm$ 10.2 (2 DE)²².

El interés por esta enzima inicialmente se centró en la deficiencia congénita de la misma en pacientes con SIDC. La aplicación de la ADA en el diagnóstico de TBC comenzó en 1973, cuando Piras y Gaskis reportaron niveles elevados de la misma en el líquido cefalorraquídeo de un paciente con meningitis por TBC. Luego en 1978, Piras y col demostraron por primera vez que la actividad de ADA se encuentra elevada en el LP de pacientes con TBC Pleural. Esto no se observó en los DP de otras etiologías^{8,14,28}.

Existen reportes aislados de un aumento de la actividad de ADA en DP malignos. También se han descrito aumentos de la ADA en enfermedades como la fiebre tifoidea y la artritis reumatoidea. La elevación enzimática de la actividad de la ADA es menor en estas enfermedades que la observada en los DP por TBC^{29,30}.

Petterson (1984), Pérez Vidal (1986), Strankinga (1987) y Ocaña (1989) concuerdan en que no se han reportado falsos positivos con valores de ADA en LP por encima de 40 UI/L^{7,8,16,2}.

Debe destacarse, que ante la presencia de un DP con respuesta polimorfonuclear importante, que ocurre en los empiemas, la determinación de la ADA no tiene utilidad para el diagnóstico diferencial de los DP. Los estudios realizados, no evidencian una diferencia significativa entre los grupos infecciosos distintos a TBSP y TBC Pleural^{33,34}.

En los DP por TBC, los linfocitos T están significativamente más elevados que en la sangre periférica. Este hecho, puede explicar el aumento de la ADA por estimulación de la actividad de los linfocitos T en el LP. Esto sugiere que la producción de ADA ocurre dentro de la cavidad pleural, lo que no ocurre en las neoplasias^{8,14}.

Esta misma hipótesis, se ha intentado aplicar en el diagnóstico diferencial de los pacientes con meningitis, pericarditis y peritonitis, donde se sospecha TBC. Los niveles de la ADA, aunque útiles, son comparativamente menores a los conseguidos en la TBC Pleural.

Los niveles de la actividad de ADA sérica, no han reportado su utilidad en la TBC Pleural, a menos que se correlacionen con los niveles encontrados en el LP de estos pacientes¹⁴. No ha sido publicado que los niveles de ADA se modifiquen con el tratamiento anti-TBC³⁵.

Con base en los argumentos antes señalados el objetivo del presente estudio es la incorporación de un método diagnóstico práctico y útil en la aproximación diagnóstica de la TBC Pleural, en nuestro medio el cual consiste en la determinación de la adenosina deaminasa. Este método podría ser utilizado paralelamente a los tradicionalmente conocidos. Por otra parte existe el propósito, de mostrar en detalle las características clínicas de los pacientes con DP por TBC.

El estudio de la TBC Pleural permitirá un mejor conocimiento de la misma, en nuestro medio, para así ofrecer nuevas alternativas diagnósticas que permitan el control y tratamiento oportuno de esta patología, lo que disminuiría la estadía hospitalaria de estos pacientes mejorando el pronóstico de la TBC Pleural.

MATERIALES Y METODOS.

I.- MATERIALES:

I.A1: Determinación de la actividad de ADA.

Reactivos:

- * Adenosina cristalina, cromatográficamente pura.
- * Fosfato Dihidrogenado de Sodio al 5%.
- * Fosfato Hidrogeno Disódico.
- * Fenol A.R.
- * Nitroprusiato de Sodio.
- * Hipoclorito de Sodio al 5%.
- * Hidróxido de Sodio.
- * Sulfato de Amonio (NH₄)₂SO₄.
- * Acido Sulfurico 2/3 N.
- * Tungstato de Sodio 10 %.

I.A2: Reactivos de laboratorio:

- * Standard para proteínas totales.

Todos los reactivos utilizados fueron obtenidos de las casas Sigma y Abbott.

I.B. MATERIALES BIOLÓGICOS:

I.B1. Coloraciones.

- * Gram.
- * Para hongos.
- * Ziehl Neelsen.

I.B2. Medios de cultivo.

- * Para gérmenes aerobios.
- * Agar glucosado de Sabouraud.
- * Lowenstein—Jensen.

I.B3. Muestras de:

- * sangre: 20 cc.
- * líquido pleural: 100cc.
- * biopsias pleural: 3 a 5 muestras.

I.C. EQUIPOS BIOANALÍTICOS:

- * Ph metro Copenhagen.
- * Auto analizador Ciba—Corning 550 Express.
- * Espectrofotómetro Gillford de dos canales.

II. METODOS

Se estudiaron 48 muestras de LP provenientes de pacientes admitidos en los Servicios de: Medicina Interna del Hospital Miguel Pérez Carreño, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Neumonología del Hospital Clínico Universitario, y de las Unidades de Tórax I y II del Hospital Simón Bolívar, del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, durante el año 1989.

A cada paciente admitido con DP, se le realizó una historia clínica tabulada (Anexo 2), Rx tórax posteroanterior y lateral¹¹, y le fue tomada muestras de sangre para análisis de laboratorio, así mismo se le colocó una prueba de PPD, en el antebrazo izquierdo. A todos ellos se les realizó toracocentesis y biopsia pleural, previo consentimiento por parte del paciente, con aguja de Abrams^{36,37,38,39} (Fig. 2 y 3). A cada LP obtenido se le realizó el análisis citoquímico del mismo. Dos muestras de LP, tomadas en forma estéril, fueron utilizadas para la realización de cultivos y estudios histopatológicos en el Instituto Nacional de Tuberculosis. En 20 cc. de cada muestra de LP se determinó la actividad de ADA, en conjunto con una muestra de suero obtenida para tal

fin, de cada paciente. Cada muestra se conservó, hasta su procesamiento a -4°C , determinándose la actividad de la enzima antes de las 72 horas posteriores a la toma de la misma (Anexo 3)

Otros estudios, como broncofibroscopia, lavado bronquial, biopsia y colocación de tubos de tórax fueron realizados si el paciente lo ameritaba, desde el punto de vista diagnóstico o terapéutico^{40,41,42}.

II.A.- Criterios de inclusión:

Los pacientes fueron distribuidos, de acuerdo al diagnóstico definitivo, en cinco grupos:

Grupo I: Integrado por pacientes con diagnóstico de TBC Pleural en base a uno de los siguientes criterios.

a. Coloración de Ziehl Neelsen positiva para *Mycobacterium tuberculosis* en líquido pleural.

b. Cultivo del líquido pleural o de la biopsia en medio de Lowenstein Jensen, con crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* en un lapso de seis semanas.

c. Estudio histopatológico de las muestras de biopsia pleural que evidenciaron granuloma caseoso, característico de TBC Pleural.

d. Presencia de bacilos de Koch o cultivo de esputo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en presencia de un DP exudativo.

e. Pacientes con buena respuesta al tratamiento anti—TBC, y con estudios de LP y biopsia inespecíficos.

Grupo II: Constituido por pacientes con derrames pleurales exudativos de etiología infecciosa diferente a TBC, determinado por cultivos específicos.

Grupo III: Integrado por pacientes con diagnóstico histológico de malignidad, bien sean primarios o metastásicos, asociado a derrame pleural exudativo.

Grupo IV: Se incluyeron aquí pacientes con derrames pleurales secundarios a patologías sistémicas no inflamatorias, diferentes a TBC, no incluidas en los grupos anteriores.

Grupo V: Pacientes con diagnóstico de Pleuritis Crónica Inespecífica, en la biopsia pleural, no clasificables dentro de los grupos anteriores.

II.B.- Criterios de exclusión.

Se excluyeron los pacientes con:

1. Artritis Reumatoidea y sarcoidosis.
2. Derrames pleurales secundarios a traumatismos torácicos, pancreatitis o cirugía.
3. Contraindicación absoluta para la realización de la toracocentesis y de la biopsia pleural^{37,38}.

II.C. Análisis enzimático. Determinación de la actividad de ADA.

La determinación de la actividad de ADA en LP y plasma, se realizó de acuerdo al método de Galanti y Giusti, con la modificación de Berthelot, cuyo fundamento se basa en la medición indirecta de la formación de amonio producido, cuando la ADA actúa en exceso de adenosina^{35,43}.

Fueron tomados 50 microlitros de la muestra e incubados a 37 C con 1 ml de solución saturada de adenosina buferada (21 nM adenosina, 50 nM fosfato, Ph 6,5). Después de 60 minutos de incubación, las muestras se desproteinizaron, según el método de Caraway⁴⁴, deteniendo la reacción al añadir 3 ml. de solución de Fenol/Nitroprusiato (10 nM Fenol, 0,17 nM nitroprusiato de Sodio) y 3 ml. de solución de Hipoclorito alcalino (11 nM NaOCl, 125 nM NaOH), incubándose luego a 37 C durante 30 minutos; dando lugar a la reacción colorimétrica. Se prepararon blancos de las muestras y del reactivo. Todas las muestras fueron procesadas por triplicado. La absorbencia se determinó a 628 nm contra agua bidestilada, realizándose el cálculo de la actividad de ADA según la formula:

$$\text{ACTIVIDAD} = \frac{\text{Lec. muestra} - \text{Lect. blanco muestra}}{\text{Lec. standar} - \text{Lect. blanco reactivo}} \times 50$$

y fue expresada en unidades internacionales por litro (UI/L).

Las determinaciones de química sanguínea, y el estudio de Ph, proteínas y glucosa en LP se procesaron de acuerdo a patrones internacionales, según el equipo y los reactivos utilizados.

II.D- Análisis estadístico.

Los valores enzimáticos de la actividad de ADA fueron distribuidos en una curva normal, de acuerdo al test de Kolgomorov—Smirnov. Para la comparación entre grupos se utilizaron los test no paramétricos de Kruskal—Wallis y Mann—Whitney^{45,46}. Los cálculos de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, fueron realizados asumiendo dis-

tribuciones binomiales⁴⁷.

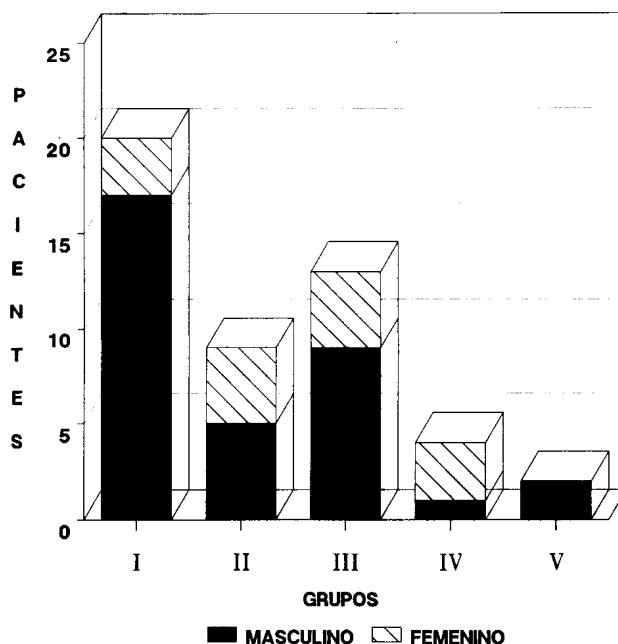
RESULTADOS.

Se estudiaron 48 líquidos pleurales de pacientes con edades comprendidas entre los 13 y 78 años, y clasificados en cinco grupos:

A. Análisis de los datos clínicos:

El grupo I está constituido por 20 pacientes, 17 de ellos masculinos y 3 femeninos (Gráfico 1). La edad mediana en este grupo fue de 34 años, con un rango entre los 17 y 34 años. En estos pacientes el diagnóstico de TBC Pleural se confirmó en 18 casos por hallazgos histológicos, en los 2 restantes por su respuesta favorable al tratamiento anti—TBC. En ninguno de los casos fue positiva la presencia del bacilo de Koch (BK) ni el cultivo, en el LP o en las muestras de biopsia pleural. Igualmente fue negativa la presencia del BK en el esputo de los pacientes.

TBC PLEURAL SEGUN GRUPOS ETIOLOGICOS Y SEXOS
H.M.P.C. - H.S.B. - H.C.U.
CARACAS VENEZUELA 1989



NOTA: I = TBC PLEURAL
II = INF. NO TBC
III = NEOPLASIAS
IV = TRANSUDADOS
V = PLEUR. CRON. INESP.

H.M.P.C. = HOSPITAL MIGUEL PEREZ CARREÑO
H.S.B. = HOSPITAL SIMON BOLIVAR
H.C.U. = HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO

El motivo de consulta más frecuente en este grupo de estudio fue la tos, que estuvo presente en el 17,39% de los pacientes. Más del 50% de los

pacientes consultaron por la triada clínica de tos, disnea y dolor torácico. La expectoración sólo fue referida en 7,6% de ellos (Cuadro 1).

CUADRO 1
TBC PLEURAL SEGUN MOTIVO DE CONSULTA
H.M.P.C. - H.S.B. - H.C.U.
CARACAS VENEZUELA 1989

MOTIVO CONSULTA	FRECUENCIA	%
TOS	16	17.39
DISNEA	15	16.30
DOLOR TORACICO	15	16.30
FIEBRE	14	15.21
PERDIDA PESO	13	14.13
MALESTAR GENERAL	9	9.78
EXPECTORACION	7	7.60
OTROS	3	3.26
TOTAL	92	100 %

El 60% presentó una evolución clínica de menos de 4 semanas, desde el inicio de su sintomatología hasta el momento de su admisión, en uno de los centros hospitalarios. Los pacientes con DP por TBC presentaron una estadía intrahospitalaria con una mediana de 12 días y un rango de 1 a 40 días. En el 100% de los casos, no existieron datos epidemiológicos previos de TBC o micosis. Los exámenes de laboratorio de rutina realizados evidenciaron la presencia de Diabetes Mellitus, en dos de los casos (Datos no mostrados).

El PPD fue positivo en el 58,8% de los casos, utilizándose como criterio de positividad que el mismo fuera > de 10 mm. (Cuadro 2). La mediana fue 13 mm., con un rango entre 0 — 25 mm. (Cuadro 4).

En ningún caso, se evidenciaron hallazgos radiológicos de TBC Pulmonar asociada al derrame pleural. Los DP se clasificaron de acuerdo al número de espacios intercostales afectados: en el 53% de los casos este fue de moderado tamaño, estando localizados el 63% de los DP en el campo pulmonar derecho. Sólo el 21% de los DP fue clasificado como de gran tamaño (Cuadro 3).

El estudio citoquímico del LP reportó, en el grupo I, un Ph con una mediana de 7,5 (Rango 6,4 — 8,0); glucosa con una mediana de 73 mg% (Rango 36 — 184 mg%); proteínas totales con una mediana de 4,7 gr. (Rango 1,35 — 6,7 gr.), y un conteo celular de predominio linfocítico con una mediana de 75%

(Rango 10 al 100%). La citología del LP, que se realizó en el 55% de los pacientes, reportó grado I inflamatorio (Cuadro 4).

CUADRO 2
TBC PLEURAL SEGUN DATOS CLINICOS
H.M.P.C. - H.S.B. - H.C.U.
CARACAS VENEZUELA 1989

DATOS	FRECUENCIA
NUM. DE PACIENTES	20
EDAD (MEDIA.-AÑOS)	34
TOS	16
DISNEA	15
DOLOR TORACICO	15
FIEBRE	14
PERDIDA DE PESO	13
PPD POSITIVO	10
PPD NEGATIVO	7
PPD NO DISPONIBLE	3

CUADRO 3
DERRAME PLEURAL POR TBC SEGUN TAMAÑO
H.M.P.C. - H.S.B. - H.C.U.
CARACAS VENEZUELA 1989

TAMAÑO	NIVEL EIC	CPD	CPI	TOTAL	%
GRANDES	Por encima del 3	2	2	4	21
MODERADOS	Entre 4" - 6"	6	4	10	53
PEQUEÑOS	Por debajo del 7"	4	1	5	26
TOTALES		12	7	19	100

NOTA: EIC = ESPACIO INTERCOSTAL
CPD = CAMPO PULMONAR DERECHO
CPI = CAMPO PULMONAR IZQUIERDO

El grupo II: está formado por 9 pacientes con diagnóstico de infección pleural no tuberculosa, 5 masculinos y 4 femeninos (Gráfico 1), con una edad mediana de 37 años (Rango 13 — 68 años), cinco de los cuales fueron empiemas.

El grupo III: está constituido por 9 pacientes masculinos y 4 femeninos (Gráfico 1), con una edad mediana de 58 años (Rango 43 — 78 años), con los diagnósticos de: adenocarcinoma 3 casos, Carcinoma escamoso 2 casos, linfoma 2 casos, carcinoma de células pequeñas 1 caso, y metastasis de

origen no determinado en 3 casos.

Los otros dos grupos (IV y V) lo integran 6 casos, 3 masculinos y 3 femeninos (Gráfico 1), con edad mediana de 42,5 años (Rango 16 — 64 años), portadores de los siguientes diagnósticos: Insuficiencia cardíaca 2 casos, Insuficiencia renal crónica 1 caso, reacción gigante—celular a cuerpo extraño 1 caso, y 2 casos con diagnóstico de pleuritis crónica inespecífica, con etiología desconocida.

B. Análisis del PPD y del citoquímico de LP:

De los 17 pacientes con diagnóstico de TBC Pleural, a quienes se les realizó la prueba de PPD 7 resultaron negativos (Cuadro 4), mientras que de los 24 pacientes con DP diferentes a TBC, 7 tuvieron PPD positivo.

Al analizar los resultados del estudio citoquímico del LP, en los diferentes grupos (I, II, III, V), se encontraron 12 casos con un valor de proteínas totales menor de 3 gr. El conteo celular, en los grupos I y III, fue reportado como de predominio linfocítico en el 75% de los casos, 50% de los mismos correspondieron al grupo con diagnóstico de TBC Pleural (Cuadro 4).

CUADRO 4
METODOS DIAGNOSTICOS EN TBC PLEURAL
H.M.P.C. - H.S.B. - H.C.U.
CARACAS VENEZUELA 1989

METODO DIAGNOSTICO	MEDIANA	RANGO
PPD	13.0	0 - 25
PH	7.5	6.4 - 8.0
GLUCOSA	73.0	36 - 184
PROT. TOTALES	4.7	1.35 - 6.7
CONTAJE CELULAR PREDOMINIO LINFATICO	75 %	10 - 100

Para el diagnóstico de TBC Pleural el conteo celular con predominio linfocítico presentó una sensibilidad de 0,80, las proteínas una especificidad de 0,85, y la biopsia pleural con hallazgos para TBC una especificidad de 1, con un valor predictivo negativo de 0,9. (Cuadro 5).

C. Análisis de la actividad de ADA en LP y plasma.

Las concentraciones de ADA en los DP por TBC (Grupo I) reportaron una mediana de 147,48

UI/L y un rango de 33,3 a 2200 UI/L, estos resultados fueron mayores que en los otros grupos estudiados, con la excepción de las infecciones diferentes a TBC con una mediana de 169,65 UI/L y un rango de 31,81 a 733 UI/L (Gráfico 2).

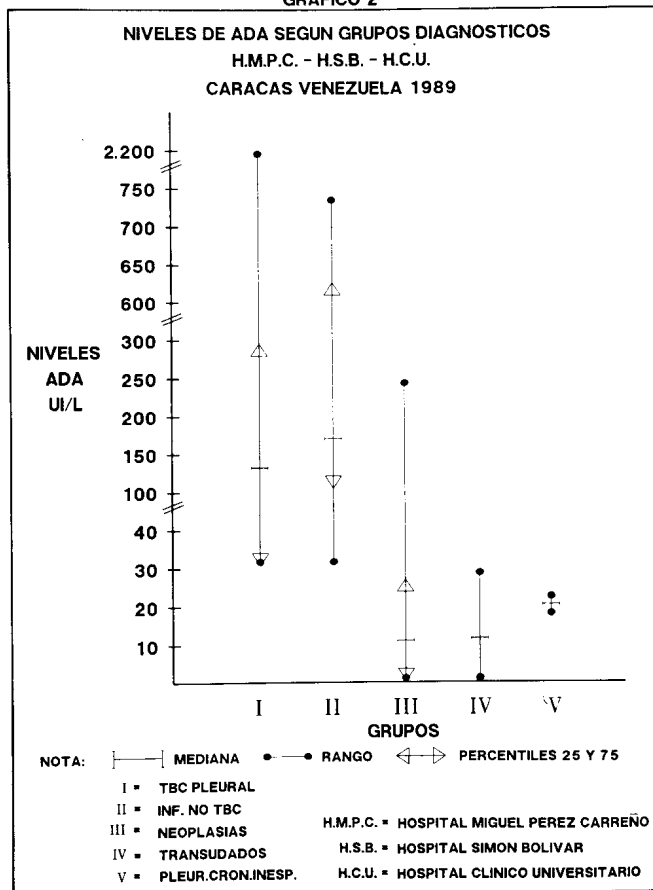
CUADRO 5
METODOS DIAGNOSTICOS EN TBC PLEURAL
SEGUN S, E, VPP Y VPN

H.M.P.C. - H.S.B. - H.C.U.
CARACAS VENEZUELA 1989

METODO DIAGNOSTICO	S	E	VPP	VPN
ADA L.P.	1.00	0.89	0.90	1.00
ADA L.P./ADA S.	1.00	0.72	0.78	1.00
PPD	0.58	0.68	0.66	0.61
PH	0.21	0.46	0.27	0.38
GLUCOSA	0.70	0.25	0.50	0.44
PROTEINAS L.P.	0.35	0.85	0.66	0.62
CONTAJE CELULAR PRED. LINF.	0.80	0.36	0.63	0.57
BIOPSIA PLEURAL	0.90	1.00	1.00	0.90

NOTA: S = SENSIBILIDAD
E = ESPECIFICIDAD
VPP = VALOR PREDICTIVO POSITIVO
VPN = VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

GRAFICO 2



Los niveles más bajos de la enzima se encontraron en los grupos V, III y IV, con medianas de 10,02, 10,68 y 11,21 UI/L, respectivamente (Gráfico 2).

En el grupo de las neoplasias se obtuvieron dos valores elevados, 90, 62 y 250 UI/L, correspondientes a pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma y linfoma no Hodgkin, respectivamente.

La relación ADA LP/ADA sérica no fue estadísticamente significativa entre los diferentes grupos.

Los resultados del análisis de la actividad de ADA en el LP reportaron que dicho método tiene una sensibilidad de 1, una especificidad de 0,89, con un valor predictivo positivo de 0,90 y un valor predictivo negativo de 1 para valores mayores de 33,3 UI/L, en el diagnóstico de TBC Pleural (Cuadro 5). La comparación de éstos resultados en relación a los métodos convencionales, mediante las mismas pruebas, fue estadísticamente significativa ($P < 0,01$).

Los diferentes grupos fueron estadísticamente comparables, con la excepción del correspondiente a las infecciones diferentes a TBC (Grupo II), con una P no significativa.

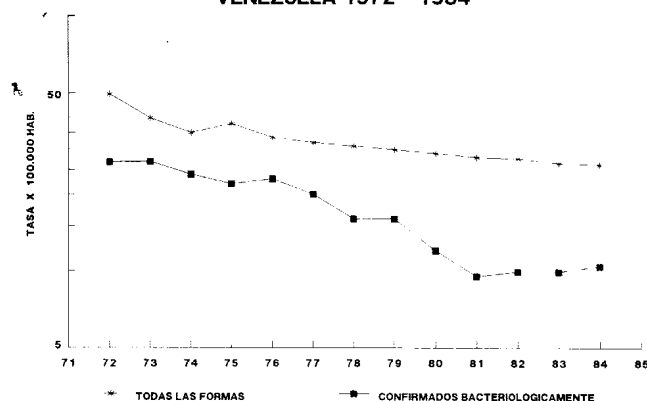
DISCUSION.

La TBC es un problema de salud pública, en Venezuela se había detectado hasta 1984 una disminución importante en la incidencia de ésta, que había descendido desde una tasa de 49,5 por 100.000 habitantes en 1972 a 29,6 por 100.000 habitantes en 1984 (Gráfico 3). Entre 1985 y 1987 estas tasas de morbilidad se habían mantenido estables, reportándose en este período de tiempo, una proporción de TBC extrapulmonar de 12,8% (Cuadro 6). No se disponen de estadísticas actualizadas entre los años 1985 y 1989 para afirmar con exactitud que un repunte de esta enfermedad se esté presentando desde entonces. Ahora bien si se considera que el número de casos de la TBC extrapulmonar se ha mantenido estable, de estos un importante porcentaje debe corresponder a pacientes con TBC pleural, desconociéndose en Venezuela cual es la incidencia del DP por TBC, ya que está incluida en el grupo no discriminado de TBC extrapulmonar.

Es importante destacar que en las últimas dos décadas, los cambios que han ocurrido en las condiciones socioeconómicas de la población han influido en la presentación cada vez más frecuente de casos atípicos de TBC pulmonar, que no habiendo sido evaluados en nuestro medio han sido reporta-

dos en la literatura internacional⁵. Estas alteraciones no han sido consideradas en los pacientes con TBC pleural, desconociéndose si existen estos cambios y su importancia clínico-epidemiológica.

GRAFICO 3
INCIDENCIA DE MORBILIDAD POR TUBERCULOSIS
TODAS LAS FORMAS Y FORMAS PULMONARES
CONFIRMADAS BACTERIOLOGICAMENTE
VENEZUELA 1972 - 1984



CUADRO 6

TUBERCULOSIS
CASOS DIAGNOSTICADOS
VENEZUELA 1983 - 1987

	1983	1984	1985	1986	1987
TOTAL CASOS DIAGNOSTICADOS	4.537	4.737	4.824	4.974	4.955
TUBERCULOSIS PULMONAR CASOS NUEVOS	4.046	3.925	4.020	4.125	4.112
TUBERCULOSIS PULMONAR CON CONFIRMACION BACTERIOLOGICA	2.934	2.844	2.909	2.986	2.957
TUBERCULOSIS PULMONAR SIN CONFIRMACION BACTERIOLOGICA	1.112	1.081	1.111	1.139	1.155
TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR	491	510	494	552	553
TUBERCULOSIS PULMONAR (RECAIDAS)	271	302	310	297	290
TASA DE INCIDENCIA x 100.000 HABITANTES (TUBERCULOSIS TODAS LAS FORMAS)	27,8	26,3	26,1	28,0	27,1
TASA DE INCIDENCIA PULMONAR CASOS NUEVOS	23,0	23,3	23,2	23,2	22,5

FUENTE: DATOS APORTADOS POR EPIDEMIOLOGIA M.S.A.S.
INSTITUTO NACIONAL DE TUBERCULOSIS JOSE IGNACIO BALDO

Debido a que la TBC Pleural es una manifestación de la TBC, que al diseminarse, ataca la pleura y se forma un exudado, marcadamente linfocitario, el cual no se asocia con la presencia de BAAR a ese nivel, su diagnóstico diferencial constituye un verdadero problema.

La orientación diagnóstica inicial es fundamental. Los síntomas y signos ocasionados por el DP no son específicos, y en el caso de la TBC Pleural encontramos que los mismos no permiten dife-

renciar adecuadamente su etiología en ninguno de los grupos investigados. La triada de tos, dolor torácico y disnea, que se presentó en el 58% de los pacientes con TBC Pleural (Grupo I) también fue referida en el 48% de los DP malignos (Grupo III) y en el 42% de los DP presentes en los otros grupos. Todos los grupos de pacientes, incluido en el TBC Pleural, tuvieron un período de evolución clínica de 4 semanas o menos, siendo imposible la distinción etiológica de los DP en base a este parámetro clínico.

La edad mediana de los pacientes del grupo I fue de 34 años, siendo estadísticamente significativa se se compara con los pacientes del grupo III (DP Malignos) cuya mediana fue de 59, 69 años.

El estudio radiológico demostró, que en los casos de TBC Pleural (grupo I) los DP fueron de pequeño a moderado tamaño en el 79% de los casos, estando localizados en el campo pulmonar derecho en el 63% de los pacientes. No se evidenció patología pulmonar coexistente, y en ninguno de los pacientes de este grupo se constató el antecedente de contacto con TBC o micosis, previos.

Todos estos datos son inespecíficos para orientar un diagnóstico del DP por TBC, pero son útiles para englobar las características clínicas de los pacientes con TBC Pleural, lo que no ha sido reportado con anterioridad en nuestro medio.

La importancia de estos hallazgos radica en el hecho de que en Venezuela se puede considerar que la TBC Pleural es una enfermedad diferente de la TBC por reinfección que se observa en otros países. En general nuestros pacientes son jóvenes y no presentaron un patrón clínico radiológico diferente al reportado clásicamente^{2,4}, este patrón no se puede diferenciar de otras patologías inflamatorias de la pleura.

En el diagnóstico diferencial de los DP por TBC las pruebas invasivas son necesarias para la completa investigación del LP, debido a la poca sensibilidad y especificidad de los datos clínicos y de los hallazgos radiológicos⁵. El estudio citoquímico del LP incluye la determinación del PH, niveles de glucosa y proteínas totales, determinación de LHD y conteaje celular diferencial; en este trabajo la sensibilidad para el Ph fue 0,21, para la glucosa 0,70, para las proteínas 0,35 y para el conteaje celular de predominio linfocítico 0,80; la especificidad fue de 0,46, 0,25, 0,85 y 0,36; respectivamente; el valor predictivo positivo fue: para el Ph 0,27, para la glucosa 0,50, para las proteínas 0,66 y para el conteaje celular 0,63; y valor predictivo negativo de 0,38, 0,44,

0,62 y 0,57, respectivamente, todos ellos para el diagnóstico de TBC en los casos de DP. Es por esta razón que la utilidad de estas pruebas debe ser valorada, porque solamente permiten diferenciar los DP exudativos de los transudados en forma eficaz^{10,13}.

En relación al conteaje celular con predominio linfocítico, encontramos que tiene una sensibilidad de 0,80, una especificidad de 0,36, un VPP de 0,63 y VPN de 0,57, lo que no confirma ni descarta el diagnóstico de TBC Pleural.

La especificidad de la biopsia pleural fue de 0,90 en los pacientes con DP por TBC. En dos casos se recurrió a la realización de prueba terapéutica para confirmar el diagnóstico de TBC Pleural.

Ninguno de los análisis bacteriológicos realizados fue positivo para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en los 20 pacientes del grupo 1. Lo que ratifica que estas pruebas aunque específicas tienen una débil sensibilidad.

Este hecho es importante ya que se ha descrito, que a pesar del estudio del DP mediante el análisis citoquímico y bacteriológico del LP, y de la biopsia pleural, del 15 al 20% de los pacientes con DP de celularidad linfocítica marcada no terminan con diagnóstico definitivo para el momento de tomar una conducta terapéutica^{5,10}, esto se evidenció también en este estudio.

La aparición de nuevos elementos diagnósticos permite disponer de una alternativa útil en la evaluación de los DP exudativos; del número de casos no diagnosticados con las pruebas rutinarias, 20% pueden ser producidos por una TBC Pleural y 40% son atribuibles a una neoplasia⁵ la determinación de la actividad de ADA facilitaría el diagnóstico diferencial en estos casos.

La utilidad de la determinación de la actividad de ADA en el LP se demostró en este estudio, los pacientes con TBC pleural (Grupo 1) tuvieron una especificidad de 0,89 para valores mayores a 33,3 UI/L, siendo el valor medio de ADA en LP de 147,48 UI/L, que es estadísticamente significativo al compararlo con los otros grupos ($p < 0.001$). Los valores medios de ADA en plasma (35,6 UI/L) fueron superiores en los pacientes del grupo I a los obtenidos en los sueros de pacientes pertenecientes a los grupos con DP no tuberculoso, pero estadísticamente no fueron significativos. La relación ADA LP/ADA Plasma tampoco fue estadísticamente significativa al comparar todos los grupos, para el diagnóstico de la TBC Pleural.

El VPP de la actividad de ADA en LP fue de 0.90 y su VPN fue de 1. La determinación de esta enzima puede permitir una orientación diagnóstica adecuada para el estudio del DP por TBC. Estos resultados son similares a reportes previos. Maritz y col. refieren concentraciones medias de ADA en LP de 92.11 UI/L. y una especificidad de 0.97¹⁴. Peterson y col.³⁰, Pérez Vidal³² y Ocaña⁸, concuerdan en que no se han reportado falsos positivos con valores de ADA por encima de 40 UI/L., siendo este dato suficiente para el diagnóstico de TBC Pleural en estos pacientes. Al comparar la actividad de ADA en LP con los métodos convencionales, mediante las pruebas de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, la determinación de esta enzima para el diagnóstico de TBC Pleural, es superior a todos ellos.

La actividad de ADA en el LP de los pacientes en el grupo II (Infecciones diferentes a TBC) fue similar a la de los pacientes del grupo I, sin embargo este tipo de DP no representa desde el punto de vista clínico un problema diagnóstico con respecto a los DP por TBC, ya que es bien conocido que los DP purulentos son excepcionales en los pacientes con TBC⁸. Además, generalmente la población de células que están implicadas en estos procesos son polimorfonucleares, y puede ser que resulte positivo al cultivo crecimiento bacteriano.

El resultado del PPD en los pacientes con DP merece una mención especial, dicha prueba aunque fue positiva en el 30% de los pacientes del grupo de DP malignos, fue asimismo negativa en el 41,3% de los casos a los cuales se les realizó en el grupo de TBC Pleural, 7 de 17 pacientes, lo que evidencia una sensibilidad débil y una especificidad de 0.68 siendo el VPN de 0.61. Esto puede ser explicado, en nuestro medio, por la organización de los pacientes; adicionalmente, la comparación de subpoblaciones de linfocitos, en sangre periférica y LP, en la TBC, neoplasias y enfermedades del tejido conectivo, ha demostrado que no existen diferencias entre ellas⁴⁸. El número de linfocitos T en sangre periférica es normal en pacientes con DP no específicos, y esta disminuido en los casos de artritis reumatoidea, TBC y neoplasias, por lo que se ha interpretado que debe existir una redistribución de los mismos hacia el LP, lo que podría explicar la energía observada en la respuesta de algunos pacientes al PPD.

La razón de la elevación de la actividad de ADA en el LP tuberculoso no está clara, quizás ello se explique porque la ADA es una enzima que se encuentra fundamentalmente en los linfocitos T y la acción mitogénica que las mycobacterias ocasionan en ellos a nivel del LP, podría inducir al aumento de la actividad de ADA a nivel del LP en estos pacientes, en los cuales un aumento de la cantidad de linfocitos en el LP puede ser secundaria a una redistribución de los mismos hacia el área estimulada.

Se cree por esta razón que la producción de ADA parece ser endocavitaria, ya que el aumento en los niveles plasmáticos encontrados no se corresponde con los hallazgos en el LP. El grado de diferenciación celular de los linfocitos T puede ser asimismo el responsable del aumento de la actividad de ADA en los DP por TBC; lo que también explicaría en parte lo que ocurre en algunos tipos de linfomas⁸, en donde la determinación de ADA en LP se encuentra ocasionalmente elevada.

En conclusión esta investigación evidencia que las características clínicas y radiológicas de la TBC Pleural no son específicos, ella debe ser considerada como una TBC primaria, que afecta a adultos jóvenes, sin antecedentes previos de la enfermedad y cursa con DP de pequeño a moderado tamaño. No existiendo hallazgos radiológicos de TBC en el parenquima pulmonar que cursarán concomitantemente al DP, y con una respuesta al PPD inespecífica.

El estudio citoquímico del LP, aunque útil, no tiene valor diagnóstico específico en los DP por TBC, a menos que se asocie a la determinación de ADA.

El estudio citoquímico del LP, aunque útil, no tiene valor diagnóstico específico en los DP por TBC, a menos que se asocie a la determinación de ADA.

Para valores de ADA > de 33,33 UI/L la especificidad de ADA de 0,89 indica que el DP posiblemente sea producido por TBC, un valor de ADA menor descarta la posibilidad de TBC, debiendo orientarse el diagnóstico en la búsqueda de otra etiología. La utilidad de la actividad de ADA en el LP, ha demostrado en este trabajo su superioridad sobre los métodos diagnósticos convencionales en la diferenciación de la etiología de los DP con celularidad linfocítica marcada.

ABREVIATURAS.

TBC = Tuberculosis.

BT = Bacilo tuberculoso.

DP = Derrame pleural.

BAAR = Bacilo ácido alcohol resistente.

LP = Líquido pleural.

ADA = Adenosina deaminasa.

SIDC = Síndrome de inmunodeficiencia combinada.

AMP = Adenosín monofosfato.

ADP = Adenosín difosfato.

ATP = Adenosín trifosfato.

DNA = Acido desoxirribonucleico.
BK = Bacilo de Koch.
LJ = Medio de Lowenstein Jensen.
UI/L = Unidades internacionales por litro.
nm = Nanometros.

S = Sensibilidad.
E = Especificidad.
VPP = Valor predictivo positivo.
VPN = Valor predictivo negativo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Daniel T.: Tuberculosis. En Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Book Company, 1.987: 625-632.
- 2 Divo A. Género Mycobacterium: Mycobacterium tuberculosis, bovis y otras especies. Tuberculosis y micobacteriosis. En: Microbiología Médica. México: Nueva Editorial Interamericana, 1977: 191-199.
- 3 Des Prez R. y Goodwin R. Mycobacterial diseases. Mycobacterium tuberculosis. En: Principles and practice of infectious diseases. New York. John Wiley & Sons, Inc., 1985: 1383-1399.
- 4 Case records of the MGH. Case 22—1985. N. Engl. J. Med. 1985; **312**: 1440-1447.
- 5 Epstein D., Kline L., Albelda S., et al.: Tuberculous pleural effusions. Chest 1987; **91**: 106-109.
- 6 Case records of the MGH. Case 23 1.987. N. Engl. J. Med. 1.987; **316**: 1462-1470.
- 7 Strankinga W., Nauta J., Straub J., et al.: Adenosine Deaminase activity in tuberculous pleural effusions: a diagnostic test. Tubercle 1.987; **68**: 137-140.
- 8 Segura R., Pascual C., Ocaña I., et al.: Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. Clin. Biochem. 1989; **22**: 141-148.
- 9 Jay S., : Pleural effusions 1. Preliminary evaluation recognition of the transudate. Postgrad. Med. 1986; **80**: 164-177.
- 10 Jay s., : Pleural effusions 2. Definitive evaluation of the exudate. Postgrad. Med. 1986; **80**: 181-188.
- 11 Rosa U.: Pleural effusions. How to avoid a diagnostic stalemate. Postgrad. Med. 1984; **75**: 253-275.
- 12 Light R., : Pleural effusions En: Med. Clin North Am. Philadelphia. W.B. Saunders Company 1977; **61**: 1339-1352.
- 13 Light R., Erozan Y., y Ball W.: Cells in pleural fluid: their value in defferential diagnosis. Arch. Intern. Med. 1973; **132**: 854-860.
- 14 Maritz F., Malan C. y Le roux I.: Adenosine deaminase estimations in the differentiation of pleural effusion. S. Afr. Med. J. 1982; **62**: 556-558.
- 15 Valenzuela M. y Garcia P.: Avances en el diagnóstico precoz de la meningitis tuberculosa. Enferm. respir. cir. torac. 1988; **4**: 162-165.
- 16 Petterson T., Klockars M., Riska H., et al.: Correspondence to the editor. N. Engl. J. Med. 1985; **313**: 1089-1090.
- 17 Fontan J., Vereá H., Pérez J., et al.: Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. Chest 1988; **93**: 303-307.
- 18 Niwa Y., Kishimoto H. y Shimokata K.: Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. Comparison of tumor markers. Chest 1985; **87**: 351-355.
- 19 Klockars M., Petterson T., Riska H., et al.: Pleural fluid lysozyme in human disease. Arch. Intern. Med. 1979; **139**: 73-77.
- 20 Vereá H., Masa J., Dominguez L., et al.: Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid. Chest 1987; **91** (3): 342-345.
- 21 Asseo P., Tracopoulos G., y Kotsovoulou—Fouskaki V.: Lysozyme (Muramidase) in pleural effusions and serum. A.J.C.P. 1982; **78** (5): 763-765.
- 22 Acevedo V. y Gianni B.: Evaluación de la actividad de la adenosina deaminasa sérica en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa. Enferm. respir. cir. torác. 1988; **4**: 134-137.
- 23 Ocaña I., Martínez—Vásquez J., Segura R., et al.: Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. Chest 1984; **1**: 51-53.
- 24 Morgan G., Levinsky R., Hugh—Jones K., et al.: Heterogeneity of biochemical, clinical and immunological parameters in severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. Clin. exp. Immunol. 1987; **70**: 491-499.
- 25 Shore A., M. Dosch H. y Gelfand E.: Role of adenosine deaminase in the early stages of precursor T cell naturation. Clin. exp. Immunol. 1981; **44**: 152-155.
- 26 Ribera E., Martínez—Vázquez J., Ocaña I., et al.: Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow—up of tuberculous meningitis in adults. J. Inf. Dis. 1987; **155** (4): 603-607.
- 27 Hovi T., Smyth J., Allison A., et al.: Role of adenosine deaminase in lymphocyte proliferation Clin. exp. Immunol. 1976; **23**: 393-403.
- 28 Piras M. y Gakis C.: Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. Enzyme 1973; **14**: 311-317.
- 29 Piras M., Gakis C.: Budroni M., et al.: Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. Br. Med. J. 1978; **2**: 1751-1752.
- 30 Petterson T., Klockars M. y Weber T.: Pleural fluid adenosine deaminase in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Chest 1986; **86**: (2): 273-274.
- 31 Monteagudo M., Mundet X. y Arderiu M.: Elevated adenosine deaminase in neoplastic pleural fluid. Chest 1986; **90**: 466-467.
- 32 Pérez R., Arán X. y Broquetas J.: High adenosine deaminase activity level in pleural effusion. Chest 1986; **90**: 625.
- 33 Ocaña I., Martínez—Vázquez J., Ribera E., et al Adenosine deaminase activity in the diagnostic of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origen. Tubercle 1986; **67**: 141-145.
- 34 Potrykus A., Steinmann G., Stein E., et al.: T and B cell responses in patients with malignant pleural effusions Br. J. Cáncer 1981;

- 35 Giusti G. Adenosine deaminase. En: Bergmeyer H. U. Methods of enzymatic analysis. New York: Academic Press, 1974; 1092-1096.
- 36 Murzi H., Galindo R., Cuesta F., et al.: Biopsia pleural percutánea. Estudio de 83 casos del hospital Central y del Sanatorio Antituberculoso de San Cristobal. Revista de Fisiología y Neumología. 1974; **13**: 167-179.
- 37 Collins T. y Sahn S.: Thoracocentesis. Clinical Value, complications, technical problems, and patient experience. Chest 1987; **91** (6): 817-822.
- 38 Hall W. y Mayewski R.: Diagnostic thoracocentesis and pleural biopsy in pleural effusions. Ann. Intern. Med. 1985; **103**: 799-802.
- 39 Morrone N., Algranti E. y Barreto E.: Pleural biopsy with Cope and Abrams needles. Chest 1987; **92**: 1050-1052.
- 40 Moller A.: Pleural effusion. Use of the semi—supine position for radiographic detection. Radiology 1984; **150**: 245-249.
- 41 Kohan J., Poe R., Israel R., et al.: Value of chest ultrasonography versus decubitus roentgenography for thoracentesis. Am. Rev. Respir. Dis. 1986; **133**: 1124-1126.
- 42 Feinsilver S., Barrows A. y Bramnan S.: Fiberoptic and pleural effusion of unknown origin. Chest 1986; **90** (4): 516-519.
- 43 Giusti G. y Gakis C.: Temperature conversion factors, activation energy, relative substrate specificity and optimum Ph of adenosine deaminase from human serum and tissues. Enzyme 1971; **12**: 417-425.
- 44 Caraway W.: Colorimetric determination of serum guanase activity. Clinical Chemistry 1966; **12**: 187-193.
- 45 Steel R., y Torrie J. Estadística no paramétrica. En: Bioestadística. Principios y procedimientos. Bogotá: McGraw—Hill, 1985: 520-540.
- 46 Camel F. Comparaciones entre los promedios de 3 o más muestras independientes. En: Estadística médica y de salud pública. Mérida: Universidad de los Andes, 1974: 253-255.
- 47 Fescina R., Simini F. y Belitzky R.: Difusión: Evaluación de los procedimientos diagnósticos. Aspectos metodológicos. Salud Perinatal 1985; **2** (5): 39-46.
- 48 Nishida Y., Okudaira K., Tanimoto K., et al.: The differences in purine metabolism between T and B lymphocytes. Exp. Hemat. 1980; **8** (5): 593-598.
- 49 Moisan T. Chandrasekhar A., Robinson J., et al.: Distribution of lymphocyte subpopulation in patients with exudative pleural effusions. Am. Rev. Respir. Dis. 1978; **117**: 507-511.

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA ESTUDIO COMPARATIVO DE LA INMUNIDAD CELULAR EN PACIENTES BAJO DIALISIS PERITONEAL AMBULATORIA Y HEMODIALISIS

Dr. Adolfo Pinzón *
Dr. Haroutian Adjounian**

En el presente trabajo se estudió en forma cuantitativa los leucocitos totales, linfocitos totales, linfocitos T, subpoblación CD4, CD8, linfocitos B, células NK, actividad NK 100: 1 y 3: 1 en 22 pacientes portadores de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), en tratamiento dialítico: 13 de ellos por el método de hemodiálisis y 9 por Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua (DPAC).

Se demostró que sólo la población de leucocitos totales (a expensas de los granulocitos) resultó en forma estadísticamente significativa ser menor en el grupo sometido a hemodiálisis. Ninguno de los otros parámetros estudiados mostraron significancia estadística entre ambos grupos. En base a estos resultados podemos plantear que quizás las alteraciones inmunológicas en los pacientes con IRCT sometidos a diferentes métodos dialíticos sean debido a cambios cualitativos y sugerimos futuros estudios en este sentido.

INTRODUCCION

Numerosos estudios han reportado alteraciones en los diferentes componentes del sistema inmune de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC). La magnitud de las mismas de acuerdo al régimen dialítico a los cuales son sometidos estos pacientes, han sido tema de intenso estudio.

Se han descrito una disminución en el número total de linfocitos T y subpoblaciones de estos en pacientes urémicos no sometidos a tratamiento dialítico^{1,2}. Lo mismo ha sido reportado en pacientes recibiendo

hemodiálisis³. Ha sido demostrado una relación directamente proporcional entre el tiempo de tratamiento con hemodiálisis y la disminución progresiva de linfocitos T, subpoblación CD4 y actividad NK en estos pacientes, planteándose por ello la alta incidencia de presentar neoplasias en los pacientes sometidos a hemodiálisis prolongada^{4,5,22}.

El estado de inmunocompromiso del paciente con IRC⁷ no es tan sólo dependiente de la uremia misma, sino que puede estar relacionada con el sistema de diálisis, al cual se encuentra sometido. Así se han descrito efectos deletéreos sobre el sistema inmune provenientes del uso de membranas dializantes no biocompatibles^{8,9}, reportándose en estos pacientes, disminución en el número total de linfocitos y la capacidad de proliferación de los mismos. También se ha descrito que inclusive el contacto de la sangre con la membrana dializante puede conducir a la degranulación de los leucocitos con atrapamiento de los mismos y activación del complemento, dependiendo del tipo de membrana usada¹⁰.

La diálisis peritoneal también es capaz de afectar al sistema inmune al causar: Disminución de los monocitos peritoneales¹¹, pérdida de inmunoglobulinas¹² y linfopenia a expensas de linfocitos T en sangre periférica¹³. Asimismo se ha observado aumento de los linfocitos T supresores, disminución de los linfocitos B portadores de receptores para inmunoglobulina A, en pacientes portadores de IRC, con dos o más episodios de peritonitis, estando en plan de Diálisis peritoneal.

Se ha reportado en pacientes sometidos a hemodiálisis, disminución de número y funciones de los linfocitos T y de sus subpoblaciones; sin embargo, no existen descripciones en estos estudios de posibles anomalías de actividad NK dependiente del sistema dialítico.

* Cursante de 3er. año Post-Grado de Medicina Interna Hospital General Dr. Domingo Luciani.

** Médico Adjunto, Departamento de Medicina Interna, Hospital Dr. Domingo Luciani.

La importancia del estudio de estas células radica en su probable función en el rechazo de trasplantes^{18,19}. Se han realizado estudios en este sentido, demostrándose la relación directa existente entre el número y actividad de los mismos en pacientes con períodos de más de 2 años de trasplante renal; sin embargo, la especificidad de sus funciones en el rechazo aún está por esclarecerse^{20,21}.

El objetivo de este trabajo se basó en estudiar algunos aspectos de la inmunidad celular de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) sometidos a diferentes métodos dialíticos como lo son la hemodiálisis, donde se utilizan membranas no biocompatibles y el DPAC, donde se utiliza una membrana biocompatible, el peritoneo. Se trató de determinar la influencia de estos métodos dialíticos sobre las diferentes subpoblaciones de linfocitos T, linfocitos B, número y actividad de células NK, con el objetivo de obtener conocimientos sobre la cuantificación de éstos a fin de derivar conclusiones hacia la predictibilidad de rechazo o complicaciones de orden infeccioso o tumoral en pacientes con IRCT que se sometan a trasplante dependiendo del sistema dialítico al cual estén sometidos.

MATERIALES Y METODOS.

PACIENTES:

Fueron estudiados en forma consecutiva 22 pacientes conocidos portadores de Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) de diferentes etiologías, procedentes de la Unidad de Nefrología del Departamento de Medicina Interna del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales —IVSS—. El criterio utilizado para clasificarlos como portadores de IRCT fue la presencia de depuración de creatinina menor de 10cc/min., persistente por un período mayor a los tres meses. Del total de pacientes, 13 se encontraban en plan de hemodiálisis interdiaria en máquinas Gambro AK—10 Travenol SP5 450 y Cobre Century 2; usando Cuprophane como membrana dializante; 8 pacientes de este grupo eran del sexo femenino y 5 del sexo masculino; con edades comprendidas entre los 17 y 66 años con promedio de 35,2 años. Con períodos de diálisis entre 2 y 19, meses con promedio de 8,39 meses. Los valores de urea y creatinina durante el momento de la toma de las muestras fueron en promedios 178.15 y 8.47, respectivamente (Cuadro 2).

El otro grupo estuvo constituido por 9 pacientes que estaban incluidos en plan de Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua (CAPD) siendo 5 de ellos del sexo femenino y 4 del masculino, con edades comprendidas

entre los 21 y 65 años, con promedio de 44,3 años y períodos de diálisis que oscilaron entre los 7 y 28 meses, con promedio de 17.5 meses. Todos los pacientes sometidos a este plan, se dializaban diariamente a través de catéter de Tenckhoff, con una frecuencia de 3-4 veces/día; utilizando 2 litros de fluido dializante hiperosmótico (Dianeal 1.5%). Los valores de creatinina y urea en promedio para este grupo en el momento de la toma de muestras fueron de 6.63 y 112.44, respectivamente (Cuadro 2).

Ninguno de los pacientes recibió drogas inmunosupresoras o inmunoestimuladoras; y la historia clínica descartó que la causa de la IRCT estuviese relacionada a alteraciones inmunológicas; descartándose también que al momento del muestreo padecieran enfermedad infecciosa alguna, uno de los pacientes de CAPD es portador de Diabetes Mellitus no insulino dependiente.

DETERMINACION INMUNOLOGICA:

Anticuerpos Monoclonales.

Fueron utilizados anticuerpos monoclonales diluidos en solución salina buffer de fosfato modificada (ph 7.2) (PBS; Ortaldo, Sharrow Timonen And Herberman, 1981).

Estos anticuerpos reconocen marcadores celulares mononucleares para las siguientes subpoblaciones: Pan—T (CD3 = T3), dilución 1: 100, T—supresor—citotóxico (CD8 = T8), dilución 1: 100; T—cooperador (CD4 = T4) dilución 1:100; Pan—B (CD20 = B) dilución 1:100 (Coulter Clone Inc, USA); NK (CD16 = Leull) dilución 1:25 (Becton Dickinson, inc USA).

Preparación de Linfocitos (Sangre periférica).

Todas las determinaciones fueron realizadas con linfocitos frescos aislados de 25 ml. de sangre periférica, recién extraída, de cada paciente sometido al estudio.

Tinción por el Método de Inmunoperoxidasa.

La técnica para inmunotinción fue realizada usando la técnica Avidinbiotina (ABC) Inmunoperoxidasa (Hsu, Rayne y Fanger, 1981) siguiendo los siguientes pasos:

- Fijación en acetona fresca (10 min.).
- PBS (5 min.).
- Anticuerpos Monoclonales Primarios —de ratón— (dilución óptima 30 min).
- PBS (5 min).
- Anticuerpos (caballo) IgG anti—IgG ratón (Amersham Int. plc. England) 1:100 (30 min.).

- PBS (5 min).
- ABC (Amersham) 1:100 (30 min).
- PBS (5 min).
- Suspensión por 10 min con 90 mM H₂O₂ y 3-amino-9-ethyl-carbazol (concentración final 0,88 mM) el cual fue disuelto en 50 mM, N—dimetil-formamide en buffer PH 5,2 0,1 M Acetato.
- Lavado con agua.
- Se tiene con Hematoxilina de Mayer y se incluye en gelatina—glicerina.

Cuantificación de Células Mononucleares.

Después de haberse incluido en medio semipermanente las células fueron cuantificadas con aumento de 100x100 usando un Microscopio Fluorescente de Zeiss equipado para epifluorescencia y observación de Fluoresceína y rhodamina.

Determinación de Actividad NK.

Células Blanco. La línea celular tumoral K562, una línea celular mieloide obtenida de derrame pleural de un paciente con leucemia Mielocítica Crónica en Crisis Blástica, fue usada como célula blanco (Ortaldo, Olham, Cannon y Herberman 1977).

Citotoxicidad Celular NK. Alicuotas conteniendo 2x10⁶ células tumorales fueron marcadas con 150 μ Ci de ⁵¹Cc (Amersham Corp., Arlington Heights, IL. USA) incubando a 37°C en el aire 5% CO₂ por 45 min. Después de lavar las células 3 veces, 1 x 10³ células viables en 0,1 ml de medio RPMI 1640 fueron pipeteadas en un plato de linbro 96 (Linbro Scientific Hamden, CTN, USA) Células Efectoras contenidas en 0,1 ml de RPMI fueron añadidas en las siguientes relaciones con respecto a las células blanco: 100:1, 50:1, 25:1, 12:1, 6:1, 3:1.

Después de incubar a 37°C en aire con CO₂ al 5% por 4 hs 100 μ l del sobrenadante de cada pocillo fue colectado y medido por 2 min en un contador auto gamma.

El porcentaje de isotopos liberados fue una medida de citotoxicidad y fue calculado por la fórmula:

$$\% \text{ Citotoxicidad} = \frac{\text{cpm liberación experimental} - \text{cpm liberación espontánea}}{\text{cpm liberación máxima} - \text{cpm liberación espontánea}} \times 100$$

En la fórmula anteriormente descrita:

cpm: conteo por minuto.

cpm liberación experimental: conteo liberado después de la incubación de células efectoras.

cpm liberación espontánea: conteo liberado espontáneamente por las células incubadas solamente en el medio.

cpm liberación máxima: conteo obtenido a través de la resuspensión de células blanco en los medios.

liberación máxima: siempre alcanza valores 10 a 15 veces mayores que la liberación espontánea.

La relación efector blanco fue reportada 100:1 y 3:1 y aunque la ecuación exponencial da una más precisa expresión de unidades líticas (LU) se usó una simple regresión lineal.

Los monocitos no fueron depletados en consideración a que la preparación de células mononucleares conteniendo monocitos refleja mas estrechamente a lo que pudiera ocurrir en vivo debido a la posible interacción de célula a célula y los efectos reguladores de ellas.

Análisis Estadístico.

Debido a que en el presente trabajo se utilizó una muestra de tamaño menor a treinta, fue necesario emplear la distribución t de "Student".

RESULTADOS.

CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL (Cuadro 1).

De todos los pacientes portadores de IRCT estudiados, 9 de ellos fueron debido a Nefroesclerosis Hipertensiva, 3 a Glomerulonefritis crónica postestreptocócica, 3 pacientes a Uropatía obstructiva por litiasis. Siendo las otras causas: Pielonefritis crónica, 2 pacientes; Nefritis intersticial crónica por depósitos de cistina, 2 pacientes; Riñón Poliquístico, 1 paciente; Nefropatía Diabética, 1 paciente y de causa desconocida 1 paciente.

CONTAJE DE LEUCOCITOS.

El promedio de conteo leucocitario obtenido en pacientes con DPAC fue de 7.400 con DS de 1.873,8 mientras que los pacientes sometidos a Hemodiálisis el promedio fue de 4.969,23 con desviación estándar de 1.894,28. El resultado de t fue de 2,83, o sea > 2,09 que indica la existencia de diferencia estadísticamente significativa entre los dos

grupos.

CONTAJE DE LINFOCITOS.

El conteo entre el número total de linfocitos, el total de los linfocitos T, linfocitos B y subtipos de linfocitos T: CD4, CD8, no demostró significancia estadística. Los valores promedios para pacientes sometidos a DPAC fueron: X (t) 2.080, X (t) 1.427, X (b) 134, X (cd4) 916, X (cd8) 481, mientras que los pacientes sometidos a hemodiálisis los valores fueron: X (t) 1.741, X (t) 1283, X (b) 174, X (cd4) 821 y X (cd8) 417, obteniéndose en cada uno de los estudios comparativos resultados de $t < 2,09$, confirmando que la diferencia apreciada en el estudio comparativo de estas variables era debido al azar.

RELACION CD4/CD8.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de muestras como era de suponer por los resultados anteriormente expuestos.

CELULAS NK.

El promedio de células NK en los pacientes sometidos a DPAC fue de 105.66, mientras que los pacientes en hemodiálisis fue de 79,69 con desviaciones estándar de 36,08 y 29,26, respectivamente, obteniéndose una t de 1,77 que es $< 2,09$, lo que indica que no existe significancia estadística entre los grupos de estudio.

ACTIVIDAD NK 100:1.

El promedio de dicha actividad dió como resultado 42,43 con desviación estándar de 16,55 en los pacientes de DPAC, mientras que para los pacientes de hemodiálisis el promedio fue de 32,05 con desviación estándar de 17,58.

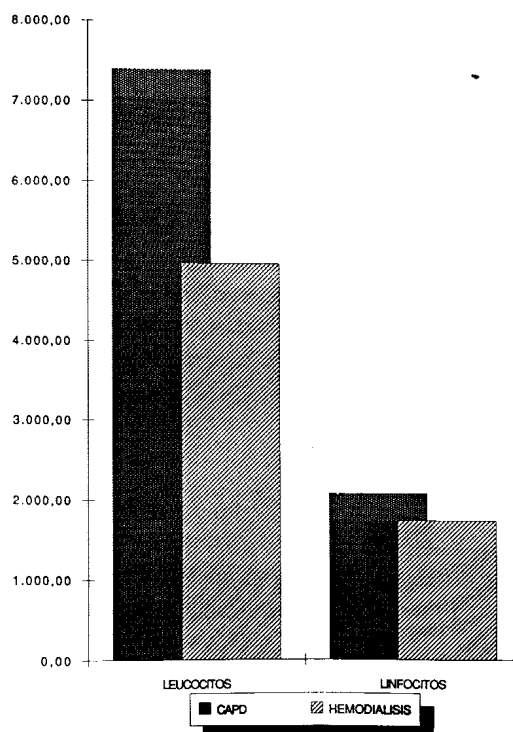
La distribución t arrojó como valor 1,32 el cual es menor a 2,09 usado como límite de confianza; lo que significa que la diferencia observada se debió al azar implicando la no existencia de divergencia entre los grupos en estudio.

ACTIVIDAD NK 3:1.

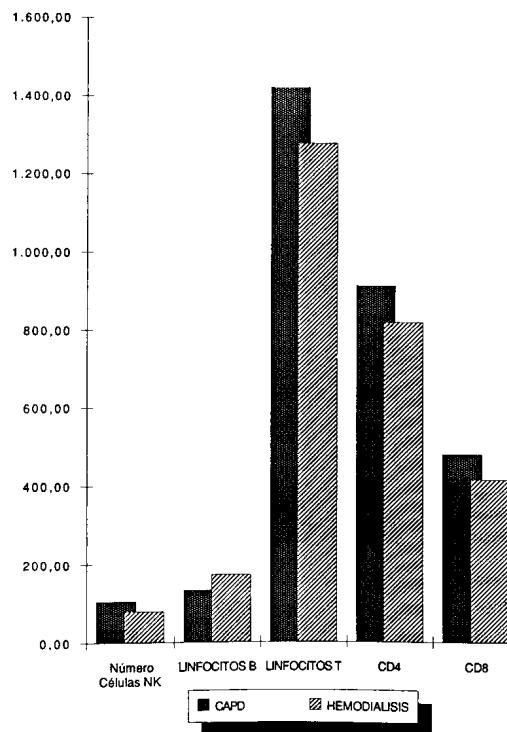
El promedio de los pacientes en DPAC fue 6,23 comparado con 3,93 que fue el promedio de los pacientes en hemodiálisis con desviación estándar de 6,70 y 4,57, respectivamente, lo que dió como resultado $t = 0,9125$ el cual es $< 2,09$ lo que

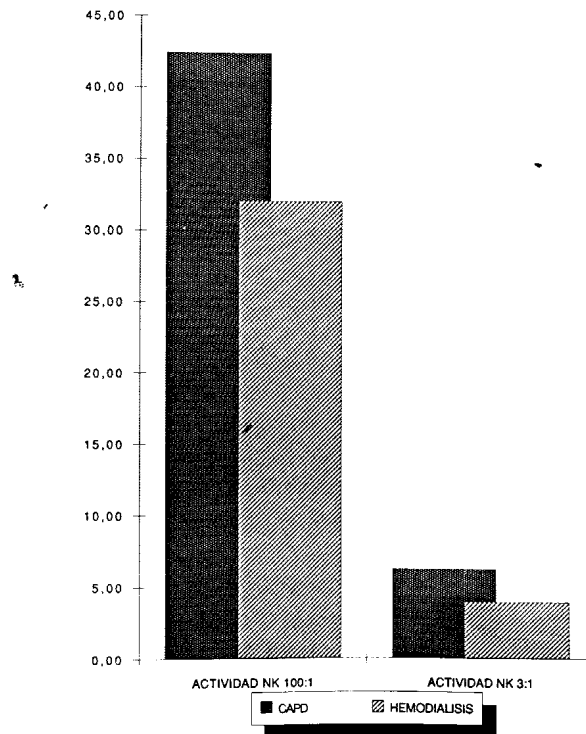
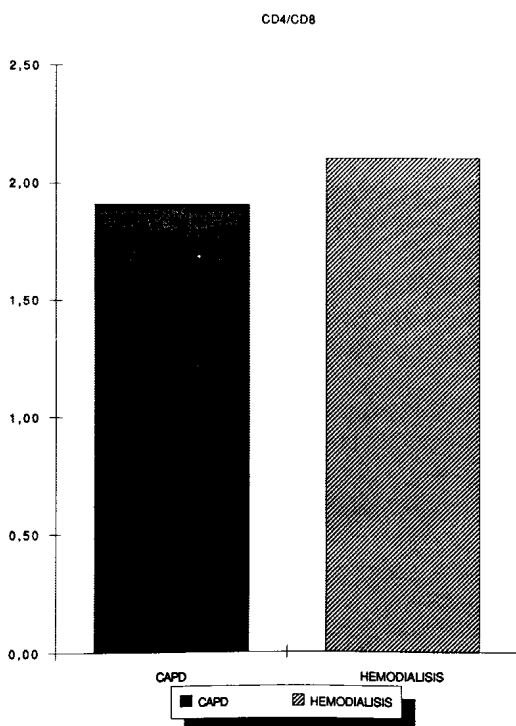
significa que no existe diferencia entre los dos grupos.

Comparación de Leucocitos y Linfocitos por mm³ entre Pacientes en CAPD y Hemodiálisis



Comparación de los Promedios entre los tipos de Linfocitos y Células NK entre CAPD y Hemodiálisis





IV. DISCUSION

En el presente estudio se compararon en forma cuantitativa y cualitativa algunos aspectos de la inmunología celular en los pacientes con IRCT sometidos a dos diferentes métodos de diálisis como lo son la hemodiálisis y la diálisis peritoneal ambulatoria continua. Fueron estudiados el conteo leucocitario en ambos grupos obteniéndose que el mismo era significativamente menor en pacientes con hemodiálisis que en los sometidos a DPAC; esto quizá sea debido al tipo de membrana utilizada en hemodiálisis, el cuprophane que ha sido descrito como el responsable de la degranulación y destrucción de los granulocitos¹⁰. Sería de esperar que este grupo de pacientes tuviese una mayor prevalencia a las infecciones; sin embargo, los pacientes sometidos a DPAC son los que en mayor grado desarrollan episodios de infección, como por ejemplo peritonitis en nuestra unidad (Datos no mostrados), lo que ha sido tratado de explicar por el hecho de que quizás una mayor pérdida de macrófagos peritoneales a través de fluido peritoneal esté implicado en el proceso¹¹.

Aún así ello no es de entera satisfacción ya que al lado de la defensa inmunológica local del peritoneo ante agentes infecciosos, debería haber una participación del sistema inmune en su globali-

dad, mas aún siendo los leucocitos los elementos de primera línea en esta defensa. Por ello, es nuestra opinión que estudios más profundos deben ser realizados para el esclarecimiento de esta situación.

Al comparar el número de linfocitos t total, subpoblaciones CD4, CD8 y la relación entre ellas; así mismo el número de linfocitos B no se encontró diferencia significativa entre el grupo de pacientes sometidos a hemodiálisis y a DPAC al igual que en estudios anteriores¹⁵, lo que ha sido descrito en estudios previos en cuanto a alteraciones funcionales¹⁶, coloca una cierta ventaja a los pacientes sometidos a DPAC.

Al estudiar la actividad NK en ambos grupos de pacientes: cuantificando además actividad 100:1 y 3:1 tampoco se obtuvo diferencia entre ambos grupos.

Estos resultados pueden llevar a plantear que los aspectos cuantitativos de los linfocitos t total, linfocitos CD4, CD8, linfocitos B, actividad NK no varían debido al método dialítico en los pacientes con IRCT. También pueden llevarnos a sospechar que al menos los fenómenos infecciosos de tipo bacteriano, viral o micológico, que pudieran presentar estos pacientes eventualmente, no son dependientes de deficiencias cuantitativas en las subpoblaciones linfocíticas. Nuestros resultados nos

llevan a plantear que no existen evidencias que se puedan tener para dar un índice de predictibilidad en el proceso de rechazo a transplante²¹ y activi-

dad frente a neoplasias²², basados en el número de linfocitos en sus diferentes subtipos y la actividad NK, dependiendo del método dialítico utilizado.

BIBLIOGRAFIA.

- 1 HOU JI SHOU. T. Lymphocyte Subpopulations in Chronic Renal Failure. *Chin. Med. Jou* 1986 99 (4). p. 321-322.
- 2 LIN Cy; HUANG TP. Serial Cell—Mediated Immunological changes in Terminal uremic Patients on CAPD. *Therapy Am J Nephrol* 1988 8 (5). p. 355-362.
- 3 KURZ P. Impaired Cellular Immune Responses in chronic renal failure. Evidence for a T cell defect. *Kidney Int* 1986 Vol. 29. pp 1209-1214.
- 4 RASKA K, RASKOVA J, SHIA SM. T cell subsets and cellular Immunity in end-stage renal Disease. *Am J. Med* 1983 75: pp 734-740.
- 5 LUNDNER A, FAREWELL UT, SHERRARD DJ. Hiem Incidence of Neoplasia in Uremic Patients receiving long-term dialysis. *Nephron* 1981 27: 292-296.
- 6 KOHLER M, ARNOLD W, RESCHIN G., Active Hepatitis B vaccination of dialysis patients and Medical Staff. *Kidney Int* 1984 25: 124-128.
- 7 ALEVY Yael G. The Role of Monocytes and Responder Cells in Supression of Antigen—Specific T Cell Proliferation in Chronia Renal Failure. *Int. Accchs Allergy appl. Immun* 1984 73: 97-103.
- 8 BLIGAARD N; REMVIG L. Dialysis Membrane interference in Human T-lymphocyte Proliferation Assays. *APMIS Apr.* 1986 97 (4) p. 361-6.
- 9 TSAKOLOS ND, Theoharides Th Mendler E.D. Immune defects in chronic renal impairment: Evidence for defective regulation of lymphocyte response by macrophages From patients with chronic renal impairment on haemodialysis. *Clin. Exp. Immunol* 1986 63: 218-227.
- 10 HORL WH, REGEL W, STEINBANER HB, WANVAR C. Granulocyte activation during Haemodialysis. *Clin. Nephrol* 1986 26: 30-34.
- 11 GOLDTEIN CS, BOMALASKI JB, ZUCRIER RB, Analysis of Peritoneal Macrophages in CAPD. *Kidney Int* 1984 26: 733-740.
- 12 STEINBAUER MB, SCHOLMEYER P. Prostaglandins—mediated loss of proteins during Peritonitis in CAPD. *Kidney* 1986 29: 584-590.
- 13 GIACCHINO F, PEYRETTI F, PICCOLI G. Association Between Lymphocyte antigens B8, DR3 and response to peritonitis in patients undergoing CAPD. *Nephron* 1985 40: 496.
- 14 GIACCHINO F, POZZATO M, FORMICA M, Lymphocyte subsets assayed by numerical test in CAPD. *Int. J. Artif. Organs* 1984 7:81.
- 15 COLLART F, TIELEMANS C, DRATWA M, SCHANDENE L, WYBRAN J, DUPONT E. Haemodialysis, CAPD and Celular Immunity. *Proc EDTA* 1983 20: 190-194.
- 16 RASKOVA J. GHOBRIAL I, SHEA SM, EISINGER RP, RASKA K. Supressor cells in end—stage renal disease. *Am j. Med.*
- 17 LANGHOFF E, LADEFOGED J. CELLULAR IMMUNITY IN RENAL FAILURE Depression of lymphocyte transformation by uraemia and Methylorednisolone. *Int. Archs Allergy appl. Immun* 1985 74: 241-245.
- 18 HOFFMAN R.A, JORDAN M.L. , ASEHER N.L. SIMMONS RL. The Contribution of Natural Killer Cells to the Allograft Response. *Trans. Proc.* 1988 XX, N°. 2 186:188.
- 19 HOFFMAN RA, ASCHER N.L. SIMMONS RL. Natural Killer Cells in Allograft Rejection . *Trans. Proc.* 1986 XVIII, N°. 4 (August) pp 725-726.
- 20 LEGENDRE CHRISTOPHE M, GOTTMAN RONALD YIP GWEN-DOLYN. Natural Killer Cell Subsets in long—term renal Allograft Recipients. *Transplantation* 1986 Vol. 42 N°. 4: 347-351.
- 21 TOLEDO-PEREYRA L. H, ATALLA S. Pretransplant to Cell Subsets do not predict Rejection. *Trans Pro* 1985 Vol. XVII, N°. 6 (December) pp 2569-2571.
- 22 TOUSSAINT CH, KINNAERT P. VEREERSTAETEN P. Late Mortality and Morbidity Five to Eighteen Years after Kidney Transplantation *Trans* 1988 Vol 45, 554-558 o. N°. 3.
- 23 WALTZER W, BACHUCROFF R.I, ANAISE D. Natural Killer Activity after renal Transplantation *Trans Prog.* 1984 Vol. XVI: N°. 6: 1527-1529.
- 24 RASKOUC J, GHOBRIAL I., CZERWNSKI DEBCC RASKA K. B. Cell Activation and Immuno—regulation in End—Stage Renal Discase Patients Receiving Hemodialysis. *Arch Intern Med* 1987 — Vol 147: 89-93.

LA AUTOPSIA, CORRELACION CLINICO - PATOLOGICA

Dr. Guillermo Boggiano*
Dr. Manuel Corujo*

RESUMEN:

Boggiano, G. y Corujo, M. La autopsia. Correlación Clínico—Patológica.

Se revisaron y analizaron 3876 historias médicas de pacientes fallecidos desde 1977 hasta 1988. Se encontraron 291 defunciones con autopsia de pacientes > 12 años. Se realizó una comparación entre el diagnóstico clínico y el de autopsia, que fue tomado como el definitivo. Fue estimado el error diagnóstico en un 23,4%. Las patologías de mayor equivocación diagnóstica fueron las neoplasias, seguidas de enfermedades cardiovasculares, pulmonares e infecciones. Se analiza el criterio de patología con probabilidad de supervivencia.

PALABRAS CLAVES: Autopsia — Diagnóstico clínico — Error diagnóstico.

INTRODUCCION

El valor de la autopsia como fuente de conocimientos y como indicador del nivel asistencial de cualquier centro hospitalario, pareciera estar en duda en tiempos recientes, con la llegada de nuevos métodos y procedimientos diagnósticos, disponibles por el médico en el ejercicio de la profesión.

El problema planteado se evidencia en la baja solicitud de autopsias en la mayoría de nuestros hospitales. Esto pudiera deberse a varios factores, entre ellos el aspecto legal, que no permite la realización de la autopsia sin el consentimiento de los familiares, donde lo ideal sería en caso de muerte, que todo paciente ingresado pudiera potencialmente ser autopsiado.

Ante este problema legal, tenemos el problema

de la interpretación que se le da a la autopsia por parte de los familiares, los cuales, muchas veces la conciben como "agresión inútil", para con el occiso. Sin embargo creemos, que lo principal es el avance tecnológico de procedimientos diagnósticos "pre mortem", lo que ha reducido la solicitud y realización de autopsias. Procedimientos como endoscopias, biopsias, "imagenología" (tomografía computada, resonancia nuclear magnética, etc.) se pueden citar entre muchos, como posibles responsables de lo anteriormente expuesto.

En el presente trabajo, planteamos la vigencia de la autopsia como instrumento imprescindible para aportar nuevos conocimientos y como corrector de errores en la práctica médica. El clínico necesita de la autopsia para confirmar, valorar y replantear sus futuras conductas y diagnósticos.

Otro de los objetivos buscados es realzar la importancia del "arte clínico", expresado en la elaboración de la Historia Clínica, de manera metódica y sistematizada, sin doblegar nuestro razonamiento lógico a las "imágenes" e "informes" que a diario se nos brinda.

Nos permitimos citar al Dr. C. Jiménez Díaz¹⁰, en relación a esto último:

"(...) constantemente me sorprende el inmenso número de médicos que no saben preguntar, mirar ni oír. En la anamnesis está no solamente el principio de todo diagnóstico sino también las bases para el tratamiento(...)"

En la revisión del problema planteado, encontramos que ya, desde principios de siglo, se menciona el error diagnóstico demostrado por autopsia¹¹.

Subsecuentes trabajos de investigación, han abordado el tema de múltiples maneras.

Britton^{1,2}, en 1974, en un trabajo sobre 384 autopsias, encontró que el diagnóstico confirmado como incorrecto fue del 30%, siendo las neoplasias las entidades de mayor equivocación.

Un dato importante de este trabajo, fue el de

* Médicos Residentes, Servicio de Medicina Interna. Hospital Central de las F.F.A.A. Caracas. Trabajo Especial de Investigación para optar al título de Especialista en Medicina Interna. UCV.

que, la realización de autopsias estuvo en el orden del 96%, (400 muertes consecutivas, 383 autopsias).

Prutting³, en 1978, en un artículo publicado en the American Journal Clinical Pathologist, expone la importancia de la autopsia y la necesidad de la correlación anatomopatológica, para el afinamiento del diagnóstico clínico.

Goldman y colaboradores⁴, en un estudio sobre 300 autopsias, encontraron un error promedio de un 24%, con las enfermedades cardiovasculares como las de mayor equivocación, seguidas de las neoplasias e infecciones.

Stevanovic y colaboradores⁵, en 1986, en una revisión de 2145 autopsias encontraron, que el error diagnóstico fue de un 29%, con las infecciones y neoplasias como las entidades nosológicas de mayor error. El tromboembolismo pulmonar fue la causa de muerte que menos se diagnosticó.

Battle y colaboradores⁶, en un trabajo publicado en Jama, sobre 2067 autopsias (multicéntrico), encontraron un error diagnóstico de 33,8%. Establecen discrepancias de resultados por hospital, teniendo menor error diagnóstico los hospitales universitarios.

Landefeld y colaboradores⁷, en 1988, sobre 233 autopsias, establecen igualmente comparación entre un hospital universitario y uno asistencial, encontrando menor equivocación en el primero. El error diagnóstico promedio fue del 25%.

En nuestro país, encontramos poco material relacionado con el tema, otro de los puntos que sirvió de motivación para la realización del presente trabajo.

Podemos ver la vigencia del problema, por lo que nos permitimos citar la frase, en latín, "Mortui vivos docent" (la muerte enseña a vivir).

POBLACION Y METODOS.

Se revisaron 3876 historias médicas de pacientes fallecidos, de los archivos del Hospital Central de la F.F.A.A., desde 1977 hasta 1988. Se excluyeron los pacientes menores de 12 años de edad.

Se consideró como Servicio tratante, al Servicio médico por donde inicialmente ingresó el paciente y fue responsable del diagnóstico de admisión, plan de estudio y tratamiento.

El diagnóstico clínico fue la entidad nosológica principal (es), que ameritó hospitalización y plan de estudio.

Como Diagnóstico clínico asociado, se consideró a la entidad o entidades que ya portaba el paciente o que presentó de "novo" durante su estadía hospita-

ria pero que no fue motivo de ingreso ni de plan de estudio.

Se consideraron además 3 criterios diagnósticos:

Diagnóstico clínico correcto: cuando hubo coincidencia completa con los hallazgos de la autopsia.

Diagnóstico clínico parcialmente correcto: cuando uno de los diagnósticos, principal o secundario o la causa de la muerte, no fue acertada clínicamente.

Diagnóstico incorrecto: cuando el diagnóstico fue erróneo, de gran importancia clínica y de consecuencias directas en la supervivencia del paciente.

RESULTADOS.

En la tabla Nº 1, señalamos el número de autopsias, por año y totalizado. Vemos que hubo 88.845 ingresos, 3.876 defunciones con 291 autopsias en pacientes fallecidos, mayores de 12 años. Esto representó un 7,5%.

TABLA Nº1
INGRESOS, MORTALIDAD Y AUTOPSIAS,
DISTRUIDAS POR AÑOS, 1977-1978
HOSPITAL CENTRAL DE LAS F.F.A.A.
CARACAS 1989

Años	Ingrsos	Defunciones	Autopsias (>12a)	%
1977	8002	314	27	8,6
1978	7552	354	19	5,4
1979	6885	342	18	5,3
1980	7295	316	26	8,2
1981	7912	300	24	8
1982	7434	369	26	7
1983	7215	310	23	7,4
1984	7075	340	27	7,9
1985	7787	320	25	7,8
1986	8013	328	25	7,6
1987	7046	295	23	7,8
1988	6629	291	28	9,6
	88845	3876	291	7,5

Fuente: Historias médicas. Archivos, Hospital Central de las F.F.A.A. Caracas

En la tabla Nº 2, se muestran los diagnósticos clasificados como correctos, parcialmente correctos e incorrectos, donde se expresan por año y totalizado. Encontramos que los diagnósticos correctos representaron el 66,6%, los diagnósticos parcialmente correctos fueron el 10% y los diagnósticos incorrectos estuvieron

en 23,4%. En el gráfico N° 1, observamos los diagnósticos incorrectos, distribuidos por entidad nosológica. Encontramos que las neoplasias fueron las de mayor equivocación con 16 casos (23,5%), seguido de las enfermedades cardiovasculares con 14 casos (20,5%) y de las patologías pulmonares con 11 casos (16,1%).

TABLA N° 2

DIAGNOSTICOS INCORRECTOS, PARCIALMENTE CORRECTOS Y CORRECTOS EN DEFUNCIONES CON AUTOPSIAS, DISTRIBUIDAS POR AÑOS DESDE 1977 HASTA 1988. HOSPITAL CENTRAL DE LAS F.F.A.A. CARACAS 1989

Años	DIAGNOSTICOS		
	Correctos	Parcialmente correctos	Erróneos
1977	12	4	11
1978	11	3	5
1979	10	3	5
1980	19	2	5
1981	16	2	6
1982	19	4	3
1983	13	3	7
1984	20	0	7
1985	20	3	2
1986	15	1	9
1987	17	3	3
1988	22	1	5
	194 66,6%	29 10%	68 23,4%

Fuente: Historias médicas. Archivos, Hospital Central de las F.F.A.A. Caracas 1989.

El resto de patologías lo conforman: infecciones; 9 casos con 13,5%, las enfermedades gastrointestinales, las discrasias sanguíneas y las clasificadas como "otras", presentaron 6 casos cada renglón, con el 8,8%. En el gráfico N° 2 se exponen las enfermedades cardiovasculares y pulmonares mencionadas en el gráfico N° 1.

En las primeras, vemos que la pericarditis fue la de mayor equivocación con 6 casos, seguida de insuficiencia cardíaca y las clasificadas como otras, con 3 casos cada una. Los aneurismas estuvieron en el último lugar con 2 casos.

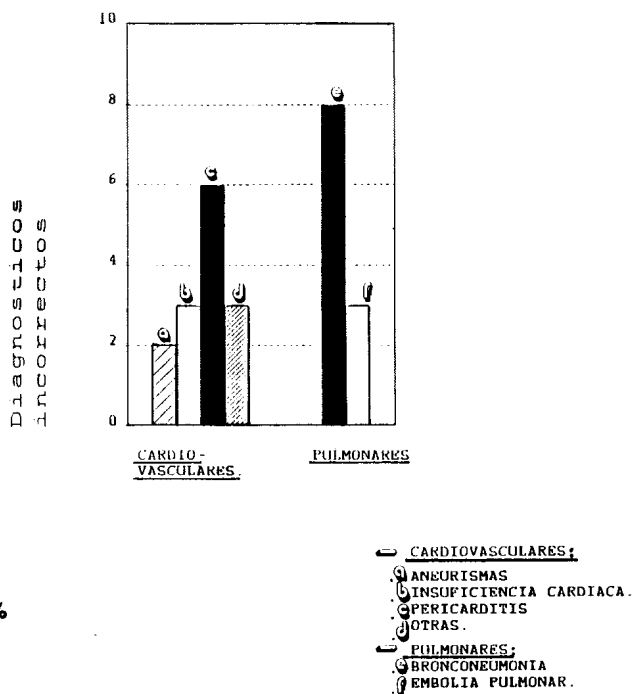
En las enfermedades pulmonares, las de mayor error fueron las bronconeumonías, representada por la barra de mayor altura. El tromboembolismo pulmonar se presentó en tres casos.

En la tabla N° 3, se presentan los diagnósticos parcialmente correctos por enfermedad. Las neoplasias se muestran con mayor casuística con 9 casos, enfatizando la dificultad diagnóstica de las mismas. Si-

guen el tromboembolismo pulmonar, cardiopatías y discrasias sanguíneas con 5; 4 y 3 casos respectivamente.

GRAFICO N° 2

DISCRIMINACION DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y PULMONARES DEL GRAFICO #1.



Fuente: La misma del gráfico #1.

TABLA N° 3

DIAGNOSTICOS PARCIALMENTE CORRECTOS, DISTRIBUIDOS POR PATOLOGIA EN FALLECIDOS CON AUTOPSIA; 1977-1988. HOSPITAL CENTRAL DE LAS F.F.A.A.

Entidad Nosológica	Frecuencia Absoluta
Cardiopatías	4
Embolia pulmonar	5
Neoplasias	9
Discrasias sang.	3
Hepatopatías	2
Bronconeumonías	2
Aneurisma aórtico roto	2
Otras	2

En la tabla N° 4, apreciamos los diagnósticos incorrectos, discriminados por departamentos, médico—clínico y quirúrgico.

TABLA N° 4

DIAGNOSTICOS INCORRECTOS, DISTRIBUIDOS POR DEPARTAMENTOS, MEDICO Y QUIRURGICO EN FALLECIDOS CON AUTOPSIA, 1977-1988 HOSPITAL CENTRAL DE LAS F.F.A.A.

	Departamento Médico	Departamento Quirúrgico	Total ^A
Diagnósticos Incorrectos	49	19	68
Autopsias Realizadas	210	81	291
%	23,3%	23,46%	23,4%

Fuente: Historias médicas. Archivos del Hospital Central de las F.F.A.A.

Se muestra que el error diagnóstico comparativo de los Servicios médicos y quirúrgicos guardan la misma proporción (23,3% y 23,4%). También se aprecia que los Servicios médicos solicitaron un número sustancialmente mayor de autopsias (210 Vs 81).

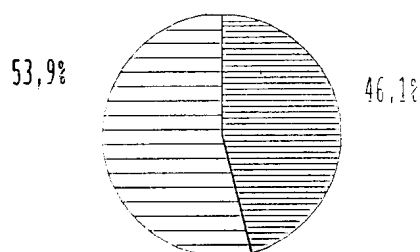
En la tabla N° 5, se denotan la forma de completación de los certificados de defunción. El 53,9% fueron bien completados y el 46,1% mal completados.

TABLA N° 5

CERTIFICADOS DE DEFUNCION EN PACIENTES FALLECIDOS CON AUTOPSIA, DESDE 1977 HASTA 1988. HOSPITAL CENTRAL DE LAS F.F.A.A. CARACAS 1989

BIEN COMPLETADOS	157 / 53,9%
MAL COMPLETADOS	134 / 46,1%
	291 / 100%

Fuente: Historias médicas. Archivos del Hospital Central de las F.F.A.A.



DISCUSION

Encontramos un porcentaje bajo en relación a las autopsias realizadas con 7,5%, comparándolo con las cifras publicadas mundialmente^{1,2}. Algo importante es que el error diagnóstico resultó ser del 23,4%. Dicha cifra es menor que lo publicado para diversos centros en Europa y Norteamérica^{1,2,4,5,6}.

Otro hecho de relevancia, es que se observa que el error diagnóstico disminuye a medida que se avanza en los años. Esto pudiera explicarse por nuevos y mejores métodos de diagnóstico.

El error comparativo de los Servicios médicos y quirúrgicos fue proporcionalmente igual, notándose que la solicitud de autopsias de parte de los segundos es bastante menor. Esto pudiera explicarse a que El Cirujano, tiene la posibilidad de poseer de forma directa, la etiología de la Enfermedad de sus pacientes y considere que no es necesaria la autopsia, para saber la Enfermedad principal o causa de la muerte.

El alto porcentaje de equivocación al llenar los certificados de defunción, sugiere la existencia de problemas en la comprensión del formato actual. Las enfermedades en donde hubo mayor error de diagnóstico fueron las neoplasias, seguidas de las enfermedades cardiovasculares, pulmonares e infecciones.

Si tomamos en cuenta que las patologías pulmonares, las bronconeumonías fueron la mayoría y que también son infecciones, estas últimas cobran gran relevancia. Resultados similares han sido reportados^{1,2,5,7}.

Las patologías con probabilidades de supervivencia, resultaron en un 36,7%. Esto lo podemos ver de manera más clara en la siguiente tabla:

PATOLOGIAS.

Aneurismas abdominales	2 casos
Infecciones respiratorias	8 casos
Infecciones en general	6 casos
Discrasias sanguíneas*	3 casos

19 casos (36,7%)

del total de 68 errores de diagnóstico.

Esto significa que, si se hubieran diagnosticado a tiempo y en forma correcta, con altas probabilidades se hubiera mejorado el pronóstico de estos pacientes.

Si establecemos una correlación entre las patologías de mayor equivocación (gráfico N° 1), encontramos la necesidad de afinar el diagnóstico, utilizando un buen margen de sospecha con la subsecuente búsqueda de la etiología.

RECOMENDACIONES.

- 1) Se deben de aumentar el número de autopsias ya que, es indispensable por lo antes expuesto.
- 2) Deben de implementarse mejores mecanismos de cooperación entre el Servicio de Anatomía Patológica y el resto de los Servicios.
- 3) Recomendamos recordar que la Historia Clínica es el arma diagnóstica más importante para el médico. Sugerimos el empleo del diagnóstico clínico por problemas¹², de esta forma se da una mayor cobertura de estudio al paciente y se disminuye de manera importante el error de diagnóstico.
- 4) Debemos de poner énfasis en las patologías más susceptibles de equivocación, dejando siempre un margen considerable de sospecha.
- 5) La nomenclatura internacional de las enfermedades deben de hacerse en forma obligatoria.
- 6) Sugerimos la modificación del formato del Certificado de Defunción de una manera tal, que su completación no sea motivo de dudas en cualquier circunstancia.
- 7) Sugerimos la realización de trabajos similares que abarquen otros Centros asistenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Britton, M. Diagnostic errors discovered at autopsy. *Acta med. scand.* 1974; 196: 203-10.
- 2 Britton, M. Clinical diagnostics; experience from 383 autopsied cases. *Acta med. scand.* 1974; 196: 211-219.
- 3 Prutting, J. Autopsies—benefits for clinicians. *A.J.C.P.* 1978; 69: 223-225.
- 4 Goldman, L. et al. The value of the autopsy in the three medical eras. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 1000-5.
- 5 Stevanovic, G. et al. Correlation of clinical diagnoses with autopsy findings: a retrospective study of 2145 consecutive autopsies *Hum Pathol* 1986; 17: 1225-30.
- 6 Battle, R. et al. Factors influencing discrepancies between pre-mortem and postmortem diagnoses. *Jama* 1987; 258: 339-44.
- 7 Landefeld, S. et al. Diagnostic yield of the autopsy in a university hospital and a community hospital. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1249-54.
- 8 McPhee, S. and Bottles, K. Autopsy: moribund art or vital science. *Am J. Med.* 1985; 78: 107-13.
- 9 Scottolini, A. and Weinstein, S. The autopsy in clinical quality control. *Jama* 1983; 250: 1192-4.
- 10 Hartveit, F. Clinical and postmortem assessment of the cause of death. *J. Pathol.* 1977; 123: 193-210.
- 11 Cabot, R. Diagnostic pitfalls identified during a study of three thousand autopsies. *Jama* 1912; 59: 2295-8.
- 12 Friedman, H. (ed) *Problem—Oriented Medical Diagnosis* 1983: 3ª edición Little Brown and Company (inc) U.S.A.
- 13 Jimenez, C. *Los métodos de exploración clínica y su valoración. El médico explorando a su enfermo.* 1954: Editorial Paz Montalvo, Madrid.
- 14 Kircher, T., Nelson, J. and Burdo, H. The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1263-9.
- 15 Anderson, R. et al. The autopsy: past, present and future. *Jama* 1979; 242: 1056.

PRESENTACION DE CASOS CLINICOS

PANICULITIS MESENTERICA

Mario Ogni(*)
Lempira Guevara y Carlos Peña(**)

RESUMEN

Se reporta el caso de un paciente de 37 años, quien consultó por dolor abdominal y otros síntomas inespecíficos, realizándose el diagnóstico de Paniculitis Mesentérica mediante el estudio histológico de un segmento de epiplón. Se revisan las características clínicas de la Paniculitis Mesentérica y su diferencia con la Enfermedad de Weber—Christian.

SUMMARY.

We report the case of a 37 years old male patient who presented with abdominal pain and other non specific symptoms having a histological diagnosis of Mesenteric Panniculitis. The clinical features of this entity and those of Weber—Christian disease are reviewed.

Palabras claves:

Paniculitis Mesentérica, Enfermedad de Weber—Christian; dolor abdominal; masa abdominal.

INTRODUCCION

La Paniculitis Mesentérica (PN), es un proceso inflamatorio no específico que afecta el tejido adiposo del mesenterio¹; en el transcurso del tiempo se han descrito manifestaciones similares con distintos nombres, como manifestaciones mesentéricas de la enfermedad de Weber—Christian, lipoesclerosis primaria, lipogranuloma y lipodistrofia aislada¹⁰, sin embargo, es más frecuente hallarla descrita como una variante de la enfermedad de Weber—Christian (EWC).

La EWC fue mencionada originalmente por Pfeifer en 1892^{4,5,8} en un paciente que presentó nódulos sub—cutáneos dolorosos de varios tamaños disemi-

nados en el tronco y extremidades; Weber en 1925 describió esta entidad como paniculitis nodular no superativa recurrente del tejido subcutáneo² y Christian enfatizó la característica de los episodios febriles recurrentes con nódulos inflamados dolorosos⁷. En 1924 Jura^{2,3} describió una condición caracterizada por engrosamiento focal y esclerosis del mesenterio introduciendo el término mesenteritis retractsil. En 1953 Steinberg¹¹ reportó dos casos de paniculitis nodular sistémica y Ogden, Bradburn y Rives⁶ en 1960 describieron siete pacientes con inflamación crónica no específica que afectaba sólo la grasa del mesenterio del intestino delgado llamando Paniculitis del mesenterio a este cuadro clínico.

Reportamos el caso de un paciente de 37 años que consultó al Hospital presentando dolor abdominal hallándose tejido del epiplón con histología característica de Paniculitis Mesentérica.

Resumen del caso

Paciente masculino de 37 años, raza blanca, sin antecedentes de patología previa, fue admitido con historia de dolor en epigastrio, náuseas y vómitos, en 6 horas localiza el dolor en fosa ilíaca derecha y aparece fiebre no cuantificada. Se le realizó ecsonograma abdominal con hallazgos compatibles con plastrón apendicular; es intervenido quirúrgicamente encontrándose múltiples lesiones tipo miliar en mesenterio, asas delgadas y epiplón mayor, granuloma no caseoso en yeyuno a 15 cm. con diagnóstico histológico de paniculitis mesentérica y Enfermedad de Weber—Christian; durante el post—operatorio reaparece el cuadro sintomático pero sin fiebre y es referido al Hospital Universitario de Caracas. Antecedentes de contacto con familiares con TBC Pulmonar; pérdida de 6Kg. de peso en tres meses sin hiporexia. Examen físico de ingreso: TA: 130-90; 98 ppm, 20 rpm, peso: 69 Kgs. Talla: 1,70 m. Buenas condiciones generales, afebril. Presencia de adenomegalias en cadena yugular anterior y posterior del cuello y uno de 0,3 cm. de diámetro supraclavicular, derecho, aumentado de consistencia, móvil, no doloroso. Presencia en ángulo externo de esclera del

* Médico Internista, Profesor Asistente de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "A", Escuela de Medicina, Luis Razetti, UCV, Caracas.

** Residente de 2º año, Postgrado de Medicina Interna. Hospital Universitario de Caracas, UCV.

ojo izquierdo de una lesión de aspecto mamelonada, color violáceo con extensión extraorbicular de 0,7 cm. Examen Cardiopulmonar normal. Bazo percutible en decúbito lateral izquierdo, no se palpan masas abdominales. Presenta en hemitórax izquierdo una masa de 2 cm. de diámetro, móvil, fluctuante, no dolorosa. El resto del examen normal.

Paraclínicos:

Leucocitos: 5.320. (a. 52; 141%; b 7%); VSG: 45 mm. Hb: 13,0 gr% dl; Hto: 43,9. VCM: 82,5 HCM: 24,4 Pla: 266.000. Creat: 0,8. Urea: 14. Glicemia: 96. Na: 130. K: 4,2. Calcio: 8,0. Pruebas Hepáticas; orina y heces normales.

RX de tórax: PA normal, salvo ganglio calcificado en fosa clavicular derecha de 1 cm. de diámetro, proyecciones lateral y oblicuas normales. Eco abdominal revela hepato—esplenomegalia, adenopatías y para—aórticas retroperitoneales. TAC Abdominal; esplenomegalia discreta, no adenomegalia. PPD: 25 mm. Biopsia y cultivos de médula ósea (BK, hongos, bacterias) neg. BK en orina, esputo y jugo gástrico negativos. ANA, C3, 04, crioglobulinas, crioglobulinas, Coombs directo e indirecto negativos, hemodisderina en orina negativa. RX de esófago, estómago y duodeno, y colon por enema normales.

Biopsia lesión en hemitórax izquierdo: fragmento de tejido adiposo y muscular con fibrosis, presencia de vasos ocasionales con trombosis recanalizada. Biopsia de ganglio supraclavicular: adenitis crónica inespecífica; cultivos negativos. Biopsia de epiplón mayor y peritoneo parietal: áreas de proliferación fibroblástica, infiltración del tejido adiposo por histiocitos espumosos, leucocitos mononucleares, plasmocitos, eosinófilos y células gigantes compatible con paniculitis lobular y septal, no se evidenciaron granulomas por TBC. Biopsia Hepática normal. Serología para hongos CMV y EBV negativas. El paciente presenta en forma intermitente, dolor en fosa ilíaca derecha por lo cual se realiza laparoscopia, evidenciándose múltiples lesiones de aspecto granulomatoso en intestino delgado, de 0,2—0,5 cm. de diámetro, blanquecinas. Se decide iniciar tratamiento para TBC con cuatro drogas por dos meses, con desaparición del dolor.

DISCUSION

La Paniculitis Mesentérica (PM) es definida por Soergel¹⁰ como una masa localizada en el mesenterio del intestino delgado, compuesta por tejido adiposo inflamado; Durst y col.¹ la definen como un proceso inflamatorio no específico que afecta el tejido adiposo del mesenterio; sin embargo, también se han descrito ca-

sos que afectan el tejido sub—cutáneo torácico, abdominal, perivisceral, intravisceral y epiplón^{2,11}.

La etiología de la PM es desconocida y es incierto si ella y la Enfermedad de Weber—Christian (EWC) son expresiones de un mismo proceso patológico⁷. La cirugía abdominal previa y la patología intra—abdominal asociada pueden influir en el desarrollo de una reacción inflamatoria no específica en el tejido graso^{1,4} también se ha hablado de la influencia de infecciones bacterianas produciendo necrosis y luego fibrosis³ y existen reportes de PM y EWC donde la patología asociada es tuberculosis pulmonar^{3,8}. La EWC se caracteriza clínicamente por nódulos sub—cutáneos dolorosos, únicos o múltiples, que afectan los miembros inferiores con mayor frecuencia; al principio la piel sobre los nódulos es roja; hay tendencia a coalescer. A medida que las lesiones evolucionan, la grasa afectada se atrofia y aparece depresión de la piel subyacente, puede haber necrosis y drenaje de material oleoso^{4,5,8}; existen formas sistémicas que cursan con dolor abdominal y afectación de vísceras (Hepato-esplenomegalia) de manera simultánea⁸, de allí que algunos autores asignen a la PM como variante de EWC.

En la PM lo más resaltante es la presencia de una masa abdominal y dolor abdominal, el cual a veces es poco definido; puede haber casos asintomáticos que se diagnostican al hacer una laparotomía o autopsia¹⁰; las tablas 1 y 2 resumen los aspectos clínicos más relevantes de la PM.

TABLA 1

Incidencia de los síntomas en la
Paniculitis Mesentérica

Edad: 7—82 años. Sexo: 1: 1,81. Masc.

Síntomas:	% (Nº 68)
Dolor abdomen:	68
Náuseas—vómitos:	32
Fiebre:	16
Anorexia:	16
Estreñimiento:	09
Diarrea:	07
Sang. rectal:	06

Modificado de Durst y col.¹.

TABLA 2

Incidencia de los signos físicos en la
Paniculitis Mesentérica

Signos:	% (Nº: 68)
Masa abdominal	50
Dolor a la palpación	35
Distensión abdominal	16
Irritación peritoneal	04

Modificado de Durst y colab.¹.

El estudio radiológico del tubo digestivo con contraste, en los casos no considerados como urgencia, puede aparecer normal o mostrar desplazamiento de asas intestinales por presión externa^{1,2}.

Los exámenes de Laboratorio generalmente son normales.

Al realizar la laparotomía los hallazgos macroscópicos consisten de nódulos, generalmente únicos, aunque puede haber varios, de consistencia gomosa, ubicados de preferencia en la raíz del mesenterio del intestino delgado; otras veces solo se observa engrosamiento del mesenterio y puede verse adhesión de asas intestinales^{1,2,3,7}.

El examen histológico puede mostrar fibrosis del peritoneo, infiltración por linfocitos, macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño así como histiocitos espumosos abundantes^{1,2,3,7}; la histiocitosis maligna que

podiera confundir en algunos casos el diagnóstico histológico se caracteriza por eritrofagocitosis, además de histiocitos atípicos⁹. El pronóstico de los pacientes con inflamación grasa confinada al tejido sub—cutáneo o al mesenterio es excelente; parece ser que la PM tiene dos formas de evolucionar: el proceso inflamatorio se resuelve y hay una recuperación total o casi total; o sigue un curso más tórpido con fibrosis y retracción del mesenterio, obstrucción parcial de las venas mesentéricas y linfáticos locales con resultados fatales^{1,2,7}. Puede haber recidiva en la sintomatología.

No existe tratamiento específico aunque se ha visto que el uso de esteroides puede ayudar en aquellos casos donde no hay mejoría espontánea¹.

El caso que presentamos tiene características clínicas similares a las descritas e histología compatible con el diagnóstico de paniculitis mesentérica, además existe la posibilidad de tener TBC aunque no conocemos el tiempo necesario para el desarrollo de la Paniculitis en pacientes tuberculosos, la coexistencia de estas dos patologías ya ha sido reportada^{3,8} y creemos que pueda estar presente en este paciente.

No se conoce la incidencia ni la prevalencia de la PM en Venezuela; la revisión de la lista de publicaciones biomédicas nacional (80—85) no registra ningún escrito sobre el particular en ese lapso de tiempo; pensamos que las manifestaciones inespecíficas de esta entidad hace que no se considere como alternativa en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal sobre todo si no se acompaña de manifestaciones del tejido sub—cutáneo; al ser autolimitada, quedarán muchos sin diagnóstico pues éste se puede realizar a través de la biopsia del tejido afectado.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Durst A, Freund H, Rosenmann E, et al Mesenteric Panniculitis; Review of the literature and presentation of cases. *Surgery* 81: 203, 1977.
- 2 Grossman L, Kaplan H, Preussh, et al Mesenteric Panniculitis. *JAMA*, 183: 318, 1963.
- 3 Handelsman J, Schelley W, Mesenteric Panniculitis. *Arch. Surg.* 91: 842, 1965.
- 4 Harper F, The masquerade of Weber—Christian disease. *Arch. Surg.* 93: 327, 1966.
- 5 Hauge B, Christiansen T. Weber—Christian disease. A Survey with repor of a case. *Acta Med. Scand* 150: 193, 1954.
- 6 Ogden W, Bradburn D, Rives J. Panniculitis of the Mesentery *Ann Surg.* 151: 659, 1960.
- 7 Ormiston M, Thomson H. Mesenteric Panniculitis *Postgrad Med. J.* 65: 67, 1980.
- 8 Panush R, Yonker R, Dlesk A, et al. Weber—Christian disease. Analysis of 15 cases and review of the literature. *Medicine*, 64: 181, 1985.
- 9 Scher R, Jacobson R, Lenes B, et al. Malignant huistiocytosis simulating granulomatous disease. *Am J. Clin. Pathol.* 74: 180, 1980.
- 10 Soergel K, Hensley G, Fatal Mesenteric Panniculitis. *Gastroenterology* 51: 529, 1966.
- 11 Steinberg B, Systemic Nodular Panniculitis. *Am. J. Pathol.* 29: 1059, 1953.

PRESENTACION DE CASOS CLINICOS

INFECCION DE PROTESIS VASCULAR AORTICA DEBIDO A SALMONELLA NO TYPHI DEL GRUPO A. PRESENTACION DE UN CASO CLINICO

Dra. María Gábríela Morales***

Dr. Pedro Adolfo Velasco***

Dr. Helmer Gámez**

Dra. Eva Essensfeld de Sekler*

INTRODUCCION

La infección de las prótesis vasculares es una de las complicaciones más temidas de la cirugía vascular, siendo su más seria complicación la infección de la prótesis aórtica.

El diagnóstico de la infección de una prótesis vascular se establece frecuentemente por la historia clínica y el examen físico del paciente. Fiebre de origen inexplicable, dolor abdominal y/o lumbar, septicemia, eritema y secreción en el sitio de la herida operatoria, son algunas de las manifestaciones más frecuentemente encontradas¹.

Los organismos patógenos que infectan los implantes de prótesis vasculares aórticos son en primer lugar Gram positivos, siendo menos frecuente la infección a Gram negativos².

En vista que la infección a *Salmonella* es reportada infrecuentemente en la literatura, presentamos un caso clínico de infección de una prótesis aorto—ilíaca bilateral a *Salmonella* no Typhi del grupo A.

PALABRAS CLAVES:

PROTESIS AORTICA, ANEURISMA, SALMONELLOSIS, INFECCION.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente masculino de 72 años de edad, natural de España y procedente de Caracas, diabético tipo II por 14 años e hipertenso tratado, con hábitos tabáquicos acentuados; quien consultó el 28/11/89 por intenso dolor en región lumbar izquierda, irradiado a la fosa ilíaca izquierda y de cuatro meses de evolución. El dolor se acentuó 24 horas antes de su ingreso. El paciente había perdido 14 Kg. de peso desde el comienzo de su enfermedad actual.

Al examen físico de ingreso se encontró un paciente con intenso dolor en región lumbar izquierda, afebril, sin taquicardia y con una presión arterial de 170/96 mmHg. En el fondo de ojo se apreciaron exudados alodinosos bilaterales. La auscultación cardiopulmonar fue normal; en el abdomen no había visceromegalia, era doloroso a la palpación profunda en la fosa ilíaca izquierda y los ruidos hidroaéreos estaban presentes. Los pulsos periféricos eran normales y había apalestesia en miembros inferiores.

Los resultados de laboratorio mostraron una leucocitosis con desviación a la izquierda, glicemia de 354 mg/dl, VSG a la segunda hora en 80 mm y una hipalbuminemia discreta.

La radiología del tórax mostró una aortoesclerosis + HVI. En el electrocardiograma había un bloqueo completo de la rama izquierda del Haz de Hiss. La tomografía computada de abdomen fue informada en la forma siguiente: Evidencia de aneurisma de la aorta abdominal, posiblemente abcedado y fisurado a intestino. (Fotos 1, 2 y 3).

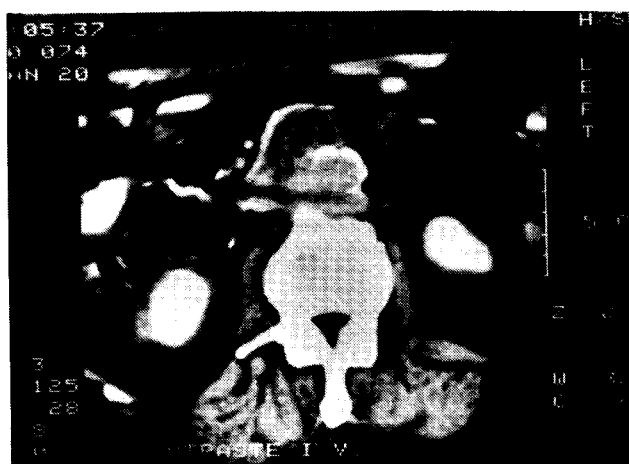
En la intervención quirúrgica practicada el 1/12/89 se encontró un aneurisma de la aorta abdominal por debajo de la emergencia de las arterias renales, fisurado a un asa delgada. Se practicó aneurismectomía

* Médico internista II, Departamento de Medicina, Hospital General del Oeste. Profesora de Clínica Médica, Universidad Central de Venezuela. Médico Internista, Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

** Residente del Postgrado de Medicina Crítica. Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

*** Médicos Internos. Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

y colocación de prótesis aorto—ilíaca bilateral. El postoperatorio evolucionó sin complicaciones y egresó el 08/12/89.



Se observa a 3 ó 4 cm. por debajo de ambos fleos renales la presencia de la Aorta marcadamente calcificada, con discontinuidad de esta en su cara lateral derecha y posterior (foto N° 1) compatible con disección de la Aorta, la cual se continúa con una gran colección heterógena (foto N°2), la cual presenta aire en su interior y que está en íntimo contacto con un asa delgada (foto N° 3).

Tres semanas después de su egreso consulta nuevamente por fiebre e intenso dolor lumbar bilateral irradiado a tórax. Una nueva tomografía computada de abdomen fue informada así: Aire alrededor de la prótesis y posible absceso periaórtico. El paciente fue reintervenido el 29/12/89 realizándose extirpación de la prótesis y puente axilo femoral bilateral.

Se inició tratamiento con Vancomicina, Amikacina y Clindamicina. Se obtienen los resultados de hemocultivo, cultivo de la prótesis y secreción de la pared abdominal: **SALMONELLA NO TYPHI DEL GRUPO A** (en las tres muestras). Se inicia tratamiento con Ampicilina, pero la evolución es mala, y además, ocurre una evisceración que fue resuelta con una tercera intervención.

El 11/1/90 presenta hemorragia digestiva superior y shock hemorrágico.

El paciente falleció dos horas más tarde.

DISCUSION

Las infecciones de las prótesis vasculares ocurren por la contaminación de la prótesis en el momento del implante, siendo este mecanismo la fuente más común de infección. Sin embargo, la pared arterial es otra fuente potencial de contaminación al momento del implante¹.

La terminología relacionada con la infección de las prótesis aórticas es confusa.

La clasificación de Bunt, parece ser la más útil².

El propone clasificar las complicaciones como:

- Infecciones de la prótesis.
- Erosión prótesis-entérica.
- Fístula prótesis-entérica.
- Sepsis de la prótesis aórtica.

Sin embargo y para una clasificación completa es necesario información adicional que incluya: localización, el material utilizado en la prótesis y el organismo patógeno.

Los cultivos rutinarios de la pared de un aneurisma aórtico en el momento de la reparación han llevado a resultados bacterianos positivos entre el 10,4% y el 19,6% de los casos. La positividad de los cultivos fue mayor en pacientes con ruptura del aneurisma, siendo el *Stafilococcus epidermidis* el organismo más frecuentemente cultivado (54% de los casos)^{3,4,5}.

Liekweg y Greenfield, notaron en su estudio que el *Stafilococcus aureus* era el patógeno principal en el 50% de los casos. También encontraron una incidencia baja de infección para organismos Gramnegativos: *Escherichia coli* 13,4%, *Pseudomonas* sp 6,1%, *Klebsiella* sp 5,4% y *Proteus* sp 4,8%. Sin embargo, repor-

tan un aumento en el número de organismos Gramnegativos cultivados cuando existe la presencia de erosiones y fístulas prótesis—entéricas, en estos casos las infecciones a Gramnegativos ocurrieron en el 38% de los pacientes. Bunt y colaboradores realizaron una revisión sobre este tema, en la cual encontraron que el *Stafilococcus aureus* fue el patógeno más frecuentemente identificado, correspondiendo al 43% del total de los casos, siguiendo *Escherichia coli* con el 35%, *Pseudomonas aeruginosa* con el 20% y *Proteus sp.* en el 16% de los casos^{2,9}.

En los estudios de Bandyk, se ha reconocido la importancia creciente del *Stafilococcus epidermidis* en el desarrollo de infecciones tardías de la prótesis vascular aórtica⁶.

Schwartz y colaboradores publican un estudio con los resultados bacteriológicos de los cultivos en 211 aneurismas de aorta abdominal que fueron intervenidos quirúrgicamente. Se obtuvieron resultados positivos en los cultivos de 22 pacientes (10,4%)⁵.

Los resultados bacteriológicos fueron los siguientes:

n = 22	Casos	%
- <i>Stafilococcus epidermidis</i> . . .	12	54%
- <i>Micrococcos</i>	3	14%
- <i>Difteroides</i>	2	9%
- <i>Stafilococcus aureus</i>	2	9%
- <i>Salmonella</i>	2	9%
- <i>Hemophilus influenzae</i> . .	1	5%

Se observa la presencia de cultivo positivo para *Salmonella* en 2 de los 22 pacientes con cultivos positivos.

Las infecciones endovasculares de la aorta arteroesclerótica son un riesgo substancial en pacientes mayores de 50 años de edad que tienen bacteremia a *Salmonella*. En este grupo etario, la presencia de bacteremia *Salmonella* y la evidencia clínica de infección antes de la hospitalización, los convierten en un grupo de alto riesgo para infección endotelial. En la literatura revisada, se encontró que únicamente tres casos entre 46 pacientes con arteritis a *Salmonella* eran menores de 50 años, dos de los cuales tenían cirugía vascular previa en el sitio de la infección y el tercer paciente era diabético^{7,10}.

Antes de 1962, las infecciones a *Salmonella* de la aorta abdominal eran reportadas como fatales. Hasta 1976 se conocían únicamente 4 sobrevivientes. En la actualidad, la rápida recuperación se atribuye a un cer-

tero diagnóstico y tratamiento agresivo^{8,9}.

El objetivo del tratamiento de los pacientes con prótesis vascular infectado es primordialmente la preservación de la vida y luego la preservación del (os) miembro (s) afectado (s). La mayoría de estos pacientes pueden ser operados electivamente después de una adecuada evaluación y preparación preoperatoria. Sin embargo, la cirugía de emergencia está indicada en pacientes con sangramiento activo secundario a erosión o fístula prótesis—entérica, ruptura de pseudoaneurisma o fuga de la anastomosis prótesis—arterial.

La infección de la prótesis aorto-femoral bilateral es más difícil de manejar, siendo necesaria la colocación de puentes axilo-popliteo bilaterales, sin embargo, el pronóstico a largo plazo en estos pacientes es muy malo¹.

La colocación de puente axilo-femoral bilateral combinado con la resección del segmento de la aorta involucrada es el procedimiento a realizar cuando el diagnóstico es conocido preoperatoriamente. En caso de diagnóstico no conocido y si se piensa que la prótesis está infectada, el puente axilo-femoral con resección del injerto es necesario para salvar a estos pacientes.

La experiencia en el tratamiento de infecciones de prótesis vasculares han enseñado que las drogas bacteriostáticas tales como el Clorafenicol, usualmente fallan en la erradicación de la *Salmonella*; mientras que las drogas bactericidas como la Ampicilina (o Amoxicilina) son superiores al Clorafenicol en las infecciones producidas por este microorganismo⁷.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente masculino de 72 años, portador de una prótesis vascular aórtica infectado por *Salmonella*. Este germen como causante de infecciones de prótesis vasculares es infrecuente.

El paciente reunía los factores de riesgo para la ocurrencia de tal infección: mayor de 50 años, diabético y fístula aortoentérica. Todo ello contribuyó en la mala evolución del paciente^{7,8,9,10}.

SUMMARY

A clinical case is presented of a 72 year old man, type II diabetic who had a *Salmonella* caused graft infection after the surgical correction of an aortic aneurysm complicated with enteric fistula.

This patient had the risk factors described in the literature, as are: over 50 years, diabetes and aorto—enteric fistula^{7,8,9,10}.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Golan J.F.: Vascular Graft Infections, En: Infectious Diseases Clinics of North America. W.B Saunders Company (Philadelphia), 1989; 2: 247-258.
- 2 Bunt T.J.: Synthetic Vascular Graft Infections. Graft Infections. Surgery 1983; 93: 733-746.
- 3 Ernst C.B., Campbell H.C., Daugherty M.E., et al: Incidence and Significance of Intraoperative Bacterial Cultures During Abdominal Aortic Aneurysmectomy. Ann. Surg. 1977; 185: 626-33.
- 4 Ilgenfrizt F.M., Jordan F.T.: Microbiological Monitoring of Aortic Aneurysm Wall and Contents During Aneurysmectomy. Arch Surg. 1988; 123: 504-508.
- 5 Schwartz J.A., Powell T.W., Burnham S.J., et al: Culture of Abdominal Aortic Aneurysm Contents: An Additional Series. Arch Surg. 1987; 122: 777-780.
- 6 Bandyk D.F., Berni G.A., Thiele B.L., et al: Aortofemoral Graft Infection due to Staphylococcus epidermidis. Arch Surg. 1984; 119: 102-108.
- 7 Parsons R., Gregory J. and Palmer D.L.: Salmonella Infections of the Abdominal Aorta en: Reviews of Infectious Diseases. 1983; 2: 227-131.
- 8 Sower N.D., Whelan T.J.: Suppurative Arteritis due to Salmonella. Surgery. 1962; 52: 851-859.
- 9 Liekweg W.G., Greenfield L.J.: Vascular Prosthetic Infections. Collected Experience and Results of Treatment Surgery. 1977; 81: 335-342.
- 10 Cohen P.S., O'Brien T.F., Schoenbaun S.C., Medeiros A.A.: The Risk of Endothelial Infection in Adults with Salmonella Bacteremia. Ann Intern. Med. 1978; 8: 931-932.

NOTICIAS DE LA SOCIEDAD

- 1.— Del 17 al 21 de Abril de 1990 se llevó a cabo el VI Congreso Venezolano de Medicina Interna, cuya sede en esta oportunidad correspondió a la Ciudad de Caracas.

Asistieron a este evento alrededor de 800 participantes y contó con la presencia de distinguidos conferencistas y expositores nacionales y extranjeros. Se presentaron 170 trabajos libres de investigación, realizados en su mayoría por miembros de la Sociedad.

El desarrollo del evento y su calidad científica han sido catalogadas como óptimas tanto por los miembros de la Sociedad como por el resto de la comunidad médica nacional y la industria Farmacéutica. Sin lugar a dudas, constituirá un punto de referencia obligado en la realización de los próximos Congresos de la Sociedad. Rendimos un merecido reconocimiento a la Dra. Eva Essensfeld de Sekler, Presidenta del Comité Organizador y al resto del mismo, por sus esfuerzos y dedicación en el logro de tan exitoso congreso. En asamblea realizada durante este evento científico, se eligió a la Ciudad de Puerto La Cruz como sede del VII Congreso Venezolano de Medicina Interna.

- 2.— El pasado mes de Marzo se eligió la nueva Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna para el período 1990—1992, la cual tomó posesión en asamblea, efectuada en Caracas durante el VI Congreso.

La Nueva Junta Directiva quedó integrada así:

Presidente:	Dr. Marcos Troccoli H.
Vice—presidente:	Dr. Luis López Gómez.
Secretario General:	Dr. Ramón Castro
Tesorero:	Dr. Mario Ogni
Secretario de Actas:	Dra. Judith Pérez Ojeda
Bibliotecario:	Dr. Rafael Vargas Arenas
Vocales:	Dra. Eva de Sekler

Dr. Carlos Moros Gheri
Dr. José Enrique López
Dr. Jesús Boanerge Ramírez
Dr. Rito Prado Pérez

- 3.— Durante el VI Congreso Venezolano de Medicina Interna, se juramentaron en Asamblea los presidentes de los siguientes capítulos, elegidos para desempeñar sus funciones durante el período 1990—1992:

Capítulo Tachirenses:	Dr. Armando Chacón
Capítulo Merideño:	Dr. José Alberto Alvarado Ramírez.
Capítulo Zuliano:	Dr. Humberto Valbuena
Capítulo Larense:	Dr. Kepler Orellana
Capítulo Anzoátiguense:	Dr. Efdal Mikati

En acto especial en sus respectivos capítulos ocurrió la Juramentación de la Dra. Miriam Marcano, Nueva Presidente del capítulo Carabobo (18/05/90) y el Dr. Valdemar Kiechle, nuevo Presidente del capítulo Bolivarense (30/06/90). En ambos casos asistió la Junta Directiva Nacional.

- 4.— Se recuerda a los miembros asociados o los anteriormente designados miembros agregados, que reúnan los requisitos estatutarios para pasar a la categoría de miembros titulares, enviarnos sus recaudos a la sede de la sociedad: Torre del Colegio Médico del Dtto. Federal, 2do. piso. Av. José María Vargas, Santa Fe, Caracas, Telef. (02) 9796397.
- 5.— El 10 de junio, como es de costumbre la Sociedad asistió al encuentro anual de ASEREME (Asociación de Editores de Revistas Biomédicas). Las resoluciones de este encuentro aparecerán próximamente en esta sección de la revista.