

MENSAJE DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD PERIODO 1992 - 1994

La nueva Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna comienza su labor desde el mes de Junio de 1992. Dicha labor constituye un verdadero reto, ya que a lo largo de los años, el trabajo de las diferentes directivas se ha reflejado en un crecimiento sostenido, hasta el punto que la Sociedad ocupa hoy un lugar prominente en el quehacer científico nacional; es una Sociedad sólida, con metas muy definidas y con una estructura y organización firmes. La misión de nuestros predecesores era alcanzar para la Sociedad ese lugar y creemos cabalmente que lo han conseguido; nos corresponde ahora iniciar una nueva etapa que consideramos tan importante como la anterior; ella es, la que hemos querido denominar la fase de expansión de la Sociedad. Es necesario hacer llegar la Sociedad, sus ideas, colaboración, actividades, al mayor número de Médicos Internistas y colegas de otras especialidades y no sólo a los médicos, sino a la colectividad en general. Para alcanzar ese objetivo nos hemos planteado continuar los cursos de Educación Médica Continua que tradicionalmente hemos llevado a cabo a lo largo de cada año. Así mismo, queremos incentivar la realización de cursos de actualización en el interior del país y trataremos de estimular la realización de jornadas intercapitulares y mantener un estrecho contacto con los Capítulos de la Sociedad para que desarrollen a nivel local su labor de expansión. Pensamos que el trabajo en equipo de los diferentes capítulos que integran la Sociedad debe conducir a resultados francamente positivos en estos aspectos.

Es el deseo de los integrantes de la Directiva el mantener viva la lucha para la creación definitiva de la División de Medicina Interna en el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, para lo cual estamos realizando los contactos necesarios. También lo estamos haciendo y continuaremos en ello, con el IVSS ya que creemos que es sumamente importante el contar con representación a ambos niveles para garantizar nuevos puestos de trabajo a los Internistas. Así mismo, tenemos proyectado continuar las campañas de educación tanto a la comunidad como al gremio médico en general, haciendo conocer el Perfil del Médico Internista, para que sea adecuadamente valorado y apreciado y se le pueda dar su lugar en los niveles de atención de la salud. Es muy importante que en cada capítulo se lleve a cabo con los recursos locales, campañas de tipo similar para obtener el éxito derivado del esfuerzo multiplicador.

Continuaremos las Jornadas de Egresandos de los Post-Grados de Medicina Interna del país y en el mes de Noviembre los días 27 y 28 llevaremos a cabo dichas jornadas en el Hospital José Gregorio Hernández de Los Magallanes de Catia (Hospital General del Oeste). Estamos tratando y para ello contamos con la colaboración de la Comisión de Estudios para graduados, de hacer una presentación conjunta de la tesis de grado con el jurado de la UCV y el jurado de la SVM. Para ello, hemos establecido contactos con las personas apropiadas; hay muchas probabilidades de que esto sea una realidad para el año en curso.

Nos preocupa el éxodo de los Internistas de la Especialidad; estamos conscientes que la realidad económica del país hace difícil el ejercerla en forma cabal y competitiva y es por eso, que debemos tratar de hacer más atractivo su ejercicio y para ello, debemos aumentar el campo de trabajo, ofreciendo nuevas oportunidades mediante su promoción a las autoridades rectores de la Salud en el país y a la colectividad en general. Recogiendo las proposiciones de la Ponencia Central del último Congreso celebrado en Puerto La Cruz, pensamos que es necesario crear el cuarto año del Post-Grado de Medicina Interna y en lo personal creemos que esto también contribuirá a la permanencia de los especialistas en la Medicina Interna.

Un aspecto que consideramos fundamental, es el de mantener al día nuestra revista y para eso, además del excelente trabajo del comité encargado de su redacción es necesaria la colaboración de los miembros de la Sociedad en el sentido de hacernos llegar sus trabajos para su publicación y mantenerse al día en la cancelación de las cuotas anuales; esto es sumamente importante pues la Sociedad se mantiene gracias al aporte anual de todos sus integrantes y sin ello, es imposible cumplir los objetivos que nos hemos planteado. En tal sentido, estamos estudiando además, actualizar el sistema de cobro mediante una gestión más efectiva, hacer un descuento o precio especial para los cursos y congresos a los miembros solventes y aplicar los estatutos a aquellos miembros que mediante comprobada gestión de cobro du-

rante dos cuotas anuales consecutivas permanezcan insolventes ya que no es lógico que solo por el aporte de unos pocos, se mantenga una Sociedad tan numerosa y disfruten de sus beneficios los que no colaboran para su sostenimiento. Estamos estudiando otros incentivos y queremos solicitar la colaboración de todos los miembros para que nos hagan llegar sus sugerencias al respecto.

Como mencionamos antes y a riesgo de parecer repetitivos, pensamos que la etapa de expansión de la Sociedad requiere de un esfuerzo de todos y para ello, requerimos y utilizaremos la colaboración de los miembros más jóvenes, tradicionalmente poco tomados en cuenta y para eso es necesario que nos hagan llegar a la Sociedad con su dirección actualizada los temas y aspectos con los cuales deseen colaborar en las actividades científicas programadas.

Pensamos que la Sociedad no sólo debe trabajar con la vista puesta en un Congreso sino que debe hacer un trabajo continuado y en tal sentido orientaremos nuestra labor, sin descuidar por ello, la organización del VIII Congreso a realizarse en 1994 en la ciudad de Puerto Ordaz y el cual esperamos resulte tan brillante o mejor que los realizados hasta ahora, para continuar así nuestra trayectoria ascendente.

Para terminar queremos reiterarles nuestra disposición a oír las opiniones y sugerencias ya que con ellas, podremos enriquecer nuestras ideas y mejorar nuestra labor y recordarles que si colaboramos todos, podremos obtener los mejores resultados.

DIABETES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Dr. Tomás J. Sanabria *

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte e incapacidad en la sociedad venezolana y en la mayoría de los países occidentales. Siendo la diabetes uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular es fácil entender que esta sea la primera causa de muerte en el diabético. Previo al descubrimiento de la insulina, la Ceto-acidosis era la primera causa de muerte en los pacientes diabéticos. Joslin analizó las causas de muerte antes y después del descubrimiento de la insulina y encontró que el coma diabético era causante de 63,8% en la era pre-insulina y bajó al 1,1% después de su introducción, por el contrario las causas cardíacas de muerte aumentaron de 6,1% en la era pre-insulina al 50,2% en la post-insulínica.^{1,2}

En EUA existen aproximadamente 10 millones de diabéticos, en Venezuela el número es cercano a 500.000.

En hombres la incidencia de enfermedad cardiovascular es 4,8 veces mayor en diabéticos que en no diabéticos. En mujeres la incidencia es 5,8 veces mayor en diabéticas que en no diabéticas.³

La **etiología** de la enfermedad cardiovascular en el diabético está relacionada especialmente con el proceso de:

1.- **Aterosclerosis.**

2.- **Miocardiopatía diabética.**

3.- **Hipertensión arterial.**

1.- La aterosclerosis acelerada del diabético afecta tanto a las arterias coronarias, de circulación cerebral y de las arterias periféricas. Es muy debatido si la progresión de aterosclerosis está relacionada o no con la duración de la enfermedad o con la severidad del proceso.^{2,4}

La aterogénesis del suero de diabéticos ha sido demostrada a nivel experimental induciendo acumulación de lípidos en cultivos de macrófagos y se ha especulado sobre la posibilidad de que ese suero de esos pacientes acelere el proceso de aterosclerosis en ellos.⁵

El infarto del miocardio ocurre con mayor frecuencia y las complicaciones como shock, arritmias y la insuficiencia cardíaca son también más frecuentes.³

Lo que es claro es la existencia más frecuente del fenómeno aterosclerótico: La microangiopatía específica causa engrosamiento de la

* Médico Cardiólogo del Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

membrana basal de los capilares y hay aspectos metabólicos importantes que estimulan este proceso como son aumento del colesterol total, de los triglicéridos y disminución del HDL (lipoproteínas de alta densidad). Parece también haber correlación entre el aumento de la hemoglobina glicosada y disminución del HDL.

Recientes estudios han tratado de establecer un valor pronóstico más certero con las diferentes subfracciones del HDL (HDL2 y HDL3) pero ningún valor parece ser más adecuado ni preciso que el de la relación colesterol total sobre HDL.⁶

En la mayor incidencia de fenómenos coronarios agudos no sólo afecta la progresión del fenómeno aterosclerótico per se sino también modificaciones en mecanismos de coagulación. Estos son aumento de viscosidad de la sangre y aumento de actividad plaquetaria, generada por el aumento de contenido de Tromboxano A2 en las plaquetas, lo que además de facilitar la formación del trombo plaquetario produce espasmo arterial, este efecto es parcialmente inhibido por aspirina.⁷

1.- Múltiples estudios han sugerido que la función ventricular es anormal en un porcentaje alto de diabéticos en ausencia de enfermedad isquémica, aterosclerótica o valvular.⁸ Es también evidente que el niño nacido de madre diabética tiene una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca al igual que los pacientes con diabetes tipo I tienen mayor tendencia a desarrollar insuficiencia cardíaca.⁹ Hay también evidencia experimental que en los pacientes diabéticos se observa disfunción del ventrículo izquierdo al analizarse la fracción de eyección con ejercicio, la cual en lugar de aumentar como normalmente ocurre, se encuentra disminuida en aproximadamente un tercio de los pacientes estudiados.¹⁰ La existencia o no de una miocardiopatía diabética primaria propiamente dicha es un punto que sigue sin ser aclarado,^{8,11} sin embargo desde el punto de vista práctico se puede considerar que sí existe como una patología independiente. La miocardiopatía diabética que ha sido demostrada experimentalmente no puede ser independizada totalmente de la etiología aterosclerótica de microcirculación.

En anatomía patológica cardíaca se ha demostrado la existencia de microaneurismas en la mitad de los diabéticos de larga duración, asimismo dilataciones fusiformes de los capilares, fibrosis intersticial y degeneración miocárdica.²

Sin embargo la disminución de contractibilidad miocárdica observada en diabetes experimental y su corrección con tratamiento parece deberse a actividad del ATP dependiente de los niveles de calcio.³

3.- La hipertensión arterial es más frecuente en diabéticos, posiblemente relacionada con enfermedad del parénquima renal, enfermedad vascular renal o por desajustes del sistema renina-angiotensina.

CLINICA

Las **manifestaciones clínicas** son las usuales, con modificaciones dadas por la presencia de neuropatía. La neuropatía afecta en forma importante las manifestaciones cardiovasculares en el paciente diabético y estas pueden ser del tipo periférico o autonómico. La **neuropatía periférica** es la más temprana y común de las complicaciones crónicas de la diabetes, normalmente detectable por disminución de la sensación vibratoria en miembros inferiores.¹²

La **neuropatía autonómica** es demostrable tan frecuentemente como en uno de cada 6 diabéticos, la mortalidad es mayor en los pacientes que la presentan y conlleva un pronóstico grave, con mortalidad reportada hasta del 56% a los 5 años.¹³ Sin embargo trabajos más recientes demuestran mortalidad algo menor: 27% a los 10 años en pacientes con neuropatía versus 10% en diabéticos sin ella. El método más específico y sensible para detectarla es la ausencia de variación de la frecuencia cardíaca, o modificación del R-R del electrocardiograma con respiraciones profundas.² Otras manifestaciones incluyen taquicardia de reposo, hipertensión sistólica, disminución de la presión del pulso, hipotensión postural y respuesta cronotrópica anormal al ejercicio. El acortamiento del QT asociado a la neuropatía puede generar arritmias severas así como la denervación simpática en ausencia de enfermedad aterosclerótica periférica puede llevar a incremento en formación de cortocircuitos arteriovenosos que deterioran el flujo capilar periférico.¹⁴

La neuropatía disminuye la sensibilidad y hace ocultar manifestaciones isquémicas, tanto cardíacas por denervación autonómica funcional (isquemia silente o infartos silentes) como periféricas con úlceras asintomáticas. La aparición de isquemia silente sin manifestaciones o signo de alarma para el paciente puede permitir que se continúe el ejercicio generando mayor isquemia y esto puede a la vez contribuir en la generación de arritmias y eventualmente en daño miofibrilar.¹⁵

La asociación con elevación de ácidos grasos libres genera mayor frecuencia de arritmias. Hay aumento de la frecuencia de HTA, dislipidemias, obesidad asimismo como aumento de adhesividad de plaquetas y de la viscosidad de la sangre.

El infarto del miocardio ocurre con mayor frecuencia y las complicaciones como shock, arritmias y la insuficiencia cardíaca son también más frecuentes.³

Algunas series han reportado presentación de infarto asintomático hasta en el 46% de diabéticos, mientras que en no diabéticos el infarto asintomático ocurrió sólo en 6% de los casos.²

El pronóstico desfavorable del paciente diabético que ha sufrido de un síndrome coronario agudo está dado en gran parte por una más rápida progresión del proceso aterosclerótico y por una asociación a una miocardiopatía de base.¹⁶

En relación con enfermedad vascular periférica, la expectativa de vida está reducida aproximadamente en 10 años en esos pacientes que presentan claudicación intermitente, pero esto debido a complicaciones de la diabetes o por enfermedad coronaria. El riesgo de amputación es del 5% en pacientes con síntomas isquémicos con claudicación. La mayoría de los pacientes mejoran su limitación funcional con planes de ejercicio dirigidos y por eso la tendencia actual en el tratamiento es cada vez más conservadora y el tratamiento invasivo (cirugía o angioplastia periférica) debe estar limitado a los pacientes que presenten síntomas isquémicos que pongan en peligro el miembro correspondiente.¹⁷

DIAGNOSTICO

A nivel cardíaco la detección de isquemia debe hacerse en forma agresiva desde el punto de vista diagnóstico, especialmente por la frecuencia en

que el diabético se mantiene asintomático a pesar de haber alteraciones isquémicas claras.

Las alteraciones del **electrocardiograma de reposo** pueden ser una primera manifestación de enfermedad orgánica aterosclerótica. Sin embargo la capacidad diagnóstica se ve notablemente incrementada al realizarse la **prueba de esfuerzo** según protocolos como el de Bruce u otros que permiten establecer claramente el nivel del ejercicio esperado para cada grupo etario.

Una adecuada monitorización electrocardiográfica en múltiples derivaciones es fundamental durante la prueba de esfuerzo en el diabético, ya que la aparición de manifestaciones anginosas está claramente retardada a pesar de que los cambios electrocardiográficos isquémicos aparecen más temprano en ese grupo de pacientes, esto es debido a lo que puede ser una temprana manifestación de neuropatía que afecta la inervación sensitiva del corazón.¹⁸

El añadir **estudios radio-isotópicos dinámicos** (Talio o Tecnecio) aumenta discretamente la sensibilidad de la prueba de esfuerzo, cuando los resultados del electrocardiograma no son concluyentes durante el ejercicio.

En pacientes limitados por enfermedad vascular periférica que no pueden ser sometidos a ejercicio, la utilización del gammagrama cardíaco después de la administración de Dipiridamol puede dar resultados similares a los obtenibles si el paciente es ejercitado, debido esto a la heterogénea distribución del isótopo al vasodilatarse las arterias coronarias sanas con el medicamento, y no lográndose la misma dilatación en las coronarias enfermas.

El **ecocardiograma** se ha convertido en un método invaluable en el estudio de cualquier tipo de patología cardíaca, especialmente útil en estudio de función ventricular, anomalías estructurales valvulares, congénitas o patología pericárdica. De gran utilidad en el paciente con infarto agudo, pero puede aparecer falsamente normal en pacientes con cardiopatía isquémica que mantienen función ventricular normal. Sin embargo su utilización reciente en asociación a la prueba de esfuerzo (eco de esfuerzo) puede permitir detectar en momento de ejercicio anomalías de la contracción ventricular que son transitorias y relacionadas con isquemia miocárdica reversible.

El ecocardiograma es el método de elección para evaluación y seguimiento del paciente con miocardiopatía, patología pericárdica (p. ej. en urémicos) e insuficiencia cardíaca.

En la evaluación de la enfermedad aterosclerótica la arteriografía sigue siendo el método ideal de análisis.

En la enfermedad coronaria la **arteriografía coronaria y el cateterismo cardíaco** es la única forma de definir la anatomía de esas arterias y por lo tanto hacer recomendaciones terapéuticas adecuadas.

Los avances tecnológicos en nuevos equipos de rayos X, en nuevos tipos de medios de contraste, las múltiples variedades de catéteres de bajo perfil, introductores y guayas han convertido a estos métodos "invasivos" en sistemas rutinarios de evaluación que son extraordinariamente seguros y de mínimo riesgo para el paciente y se llevan a cabo en forma ambulatoria.

En la enfermedad vascular periférica un porcentaje alto de casos pueden ser seguidos por métodos clínicos y no invasivos como el estudio de Duplex y/o doppler espectral tanto a nivel carotídeo como de extremidades, sin embargo cuando la clínica indica por severa claudicación, síntomas de reposo o riesgo de necrosis o gangrena, la necesidad de métodos terapéuticos agresivos como cirugía, estos tienen que ser necesariamente precedidos de estudio angiográfico para definir anatomía.

TRATAMIENTO

1.- Insuficiencia Cardíaca:

Además de las medidas convencionales con restricción sódica, utilización de diuréticos y digital, el tratamiento general de la insuficiencia cardíaca se ha visto modificado por la introducción de medicamentos que disminuyen la post-carga ventricular izquierda, especialmente el grupo de los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) del tipo captopril, enalapril y otros. Este grupo de medicamentos que se deben considerar como medicación de primera línea en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, no sólo mejoran las manifestaciones de congestión pulmonar si no que aumentan en forma importante el gasto cardíaco anterógrado y disminuyen en forma también importante

la insuficiencia mitral que frecuentemente se encuentra presente en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada a pesar de no tener soplos. Múltiples trabajos han demostrado la mejoría de la sobrevida en dichos pacientes con este tratamiento.

2.- Enfermedad Isquémica:

Debe idealmente ser tratada en etapas tempranas de la enfermedad y antes de que se hayan presentado lesiones irreversibles en el órgano afectado.

La utilización de medicación triple (betabloqueadores, calcio antagonistas y nitratos) ha permitido mejorar significativamente la calidad de vida y pronóstico en el paciente isquémico coronario.

En el diabético la situación no varía pero deben tomarse en cuenta una serie de factores adicionales cada uno de esos medicamentos: **los betabloqueadores** son el grupo de medicamentos que inequívocamente ha mejorado la sobrevida del paciente isquémico, pueden ser utilizados con cautela en el diabético. Debe considerarse que pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia, además la gluconeogénesis del hígado está reducida y la recuperación de hipoglicemia puede ser más lenta que en otras condiciones. Los **calcios antagonistas** no interfieren en forma importante con el tratamiento diabético. Los **nitratos y nitritos** son muy efectivos pero pueden producir hipotensión postural en los diabéticos con neuropatía autonómica.

Los otros métodos de tratamiento para la cardiopatía isquémica incluyen procedimientos de revascularización por cardiología invasiva (angioplastia, etc.) o por cirugía abierta, y pueden llevarse a cabo en diabéticos con discreto aumento del riesgo operatorio pero con igual mejoría pronóstica que para la población general.²

Ha quedado bien definido en base a muchos estudios analizados extensivamente en recientes trabajos de revisión cuáles grupos de pacientes se benefician con la cirugía coronaria:

- 1.- Pacientes con lesión de más del 50% en el tronco principal izquierdo.
- 2.- Pacientes con enfermedad de 3 arterias y disfunción ventricular izquierda.

3.- Con enfermedad de 2 arterias una de las cuales sea descendente anterior proximal y disfunción ventricular izquierda.

En pacientes en quienes no se puede controlar la sintomatología a pesar del óptimo tratamiento médico.

Angioplastia coronaria queda como tratamiento de elección en pacientes que presenten enfermedad de una o dos arterias, con lesión localizada, o quien se considera de alto riesgo para cirugía coronaria. En estos casos siempre con evidencia objetiva de isquemia.

Para aterectomía quedan los pacientes con lesiones de descendente anterior proximal y derecha muy proximal (ostium).

Para eximer Laser lesiones totalmente ocluidas no susceptibles de ser abiertas por catéteres convencionales de angioplastia.

La mayoría de los pacientes con síntomas controlables y estables pueden ser tratados médicamente con frecuencia con una adecuada supervida y calidad de la misma. La tendencia indica que mientras más serios son los síntomas isquémicos y mayor la evidencia de isquemia por electrocardiograma, mayor es el beneficio obtenible por medios de revascularización mecánica (intervencionismo o cirugía).^{19,20}

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Joslin E, Root H, White P, Marble A: The treatment of diabetes mellitus. 10th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 188, 1959.
- 2.- Hurst W, et al: The heart, arteries and veins. 6a edición McGraw Hill Editores, 1426, 1986.
- 3.- Parmley & Chatterjee Cardiology JB. Lippincott Company Philadelphia, 1988-91.
- 4.- Vigorita V, Moore G, Hutchins G: Absence of correlation between coronary artery atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. Am J Cardiol, 1980, 46: 535.
- 5.- Slavina E, Madanat A, Pankov Y, Syrkin A, Tertov V: Diabetes mellitus and atherosclerosis. N Engl J Med, 1987, 13: 836.
- 6.- Stampfer M, Sacks F, Salvini S, Willett W, Hennekens C. N Engl J Med 1991, 325: 373-381.
- 7.- Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, Patrono C: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1990, 322: 1769-74.
- 8.- Borow K, Jaspan K, Williams K, Neumann A, Wollinsky P, Lang R: Myocardial mechanics in young adult patients with diabetes mellitus: Effects of altered load, inotropic state and dynamic exercised. J Am Coll Cardiol 1990, 15: 1508-17.
- 9.- Kannel WB, Hjortland M, Castelli, WP: The role of diabetes in congestive heart failure: the framingham study. Am J Cardiol 1974, 34: 29-34.
- 10.- Vered Z, Battler E, Segal P, et al: Exercise induced left ventricular dysfunction in young diabetic patients. J Am Coll Cardiol 1984, 54: 633-7.
- 11.- Starling M: Does a clinical definable diabetic cardiomyopathy exist? Editorial J Am Coll Cardiol 1990, 15: 1518-20.
- 12.- Sundkvist G: Autonomic nervous function in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy Diabetes Care. 4: 529, 1981.
- 13.- Ewing D, Campbell I, Clarke B: Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. Ann Intern Med 92: 308, 1980.
- 14.- Watkins PJ: Diabetic autonomic neuropathy. Editorial N Engl J Med 1990, 322: 1078-79.
- 15.- Kulasegaram R, Umachandran V, Ambepitya G, Opelman P, Mills P, Timmis A: Prolonged anginal perceptual threshold in diabetes: Effects on exercise capacity and myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 1990, 16: 1120-24.
- 16.- Stone P, Muller J, Hartwell T, York BJ, Ruthenfort J, Parker C, Turi Z, Strauss W: The effects of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of prognosis. J Am Coll Cardiol 1989, 14: 49-57.
- 17.- Coffman J Editorial: "Intermittent claudication, be conservative". N Engl J Med 1991, 325: 577-578.
- 18.- Ambepitya G, Kopelman P, Ingram D, Swash M, Mills P, Timmis A: Exertional myocardial ischemia in diabetes: A quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. J Am Coll Cardiol 1990, 15: 72-77.
- 19.- Gunnar R: Decision analysis in the evaluation of revascularization. Annals of Int Medic 1990, 113: 817-818.
- 20.- Kirklin J: Guidelines and indications for coronary bypass graft surgery. J Am Coll Cardiology 1991, 17: 543-589.

GLOSARIO DE TERMINOS DE LAS CATEGORIAS DE ARTICULOS CIENTIFICOS Y OTRAS PUBLICACIONES EN EL AREA BIOMEDICA

Dr. Rafael E. Vargas-Arenas *

La conversión de un estudio científico en un texto digno de publicación es un proceso complejo que requiere, no solo de la mayor o menor facilidad que tenga el investigador para expresarse y de su voluntad para efectuar el trabajo, sino de cierto grado de conocimientos de la metodología mas o menos estándar y de los medios para darlo a conocer. En el área biomédica se publican de manera constante resúmenes, tesis, comunicaciones a congresos y muchos otros tipos de escritos científicos, que según Day¹ no pasan en su mayoría la prueba de la publicación válida. Un artículo científico es un informe escrito que describe resultados originales de investigación, que para ser válido debe estar no sólo adecuadamente redactado, sino adecuadamente publicado. Los medios más adecuados o apropiados de publicación, son las revistas científicas primarias,¹ por ser susceptibles de percepción sensorial, esencialmente permanentes, estar a la disposición de la comunidad científica sin restricciones y estar disponible también para su examen periódico por uno o más de los principales servicios secundarios reconocidos en los Estados Unidos y servicios análogos en otros países.^{2,3,4} La mayoría de los informes oficiales y de los documentos de conferencias, así como los boletines de instituciones y otras publicaciones efímeras, no pueden considerarse como publicaciones primarias.

Las revistas científicas primarias tanto en Venezuela como en el extranjero, son cada vez más exigentes en los requisitos que debe cubrir un

determinado manuscrito científico al momento de ser ofrecido para publicación.^{5,6} Es por eso, que en el Comité de Redacción de la Revista Medicina Interna hemos considerado de interés, tanto para médicos internistas como para otros involucrados en el campo de las ciencias biomédicas, la publicación de este "Glosario de términos de las categorías de artículos científicos y otras publicaciones en el área biomédica".

1.- TRABAJOS O ARTICULOS PARA PUBLICACIONES PERIODICAS

1.1 Trabajos o Artículos Originales (5.000 palabras o menos):

Son artículos sobre tema inédito o método propio, en una parte o en el todo, en el fondo del problema o en métodos utilizados para resolverlo. Constituyen trabajos completos que contienen toda la información relevante para el lector que desea repetir el trabajo del autor o evaluar sus resultados y conclusiones.^{7,8,9}

El artículo original o trabajo original es un escrito científico organizado para satisfacer los requisitos exigidos por la publicación válida (es decir, indizada). La forma más corriente de esta organización es la dada por el llamado método IMRYD: I: Introducción, M: Material y métodos, R: Resultados y D: Discusión.^{1,5-6}

1.2 Experiencias Personales (5.000 palabras o menos):

Son artículos sobre temas no inéditos que recogen una casuística propia de una unidad, servicio, departamento o institución; tienen una extensión y organización (IMRYD) similar a la de un trabajo o artículo original, pero menor valor científico que este.⁷

* Presidente (1990-1992) de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME). Ex-Editor y Miembro del Comité de Honor de la Revista Archivos del Hospital Vargas. Ex-miembro del Comité de Redacción de la Revista de la Facultad de Medicina. (Caracas). Miembro del Comité de Redacción de la Revista Medicina Interna.

1.3 Artículo de Revisión (6000 palabras o menos):

En su forma más típica revisa los trabajos recientes en un campo determinado o los trabajos de un autor o de un grupo. Tiene por objeto resumir, analizar, evaluar o sintetizar información ya publicada en revistas científicas primarias.¹ Este tipo de artículo recoge y analiza más de 45 referencias bibliográficas sobre el tema, siendo usualmente redactados por expertos en la materia, invitados a realizar tal trabajo por el comité de redacción de una publicación periódica acreditada. La finalidad de este tipo de artículo es meramente informativa,¹⁰ por lo que tiene un valor como publicación científica inferior al de un artículo original o experiencia personal.

1.4 Reporte de Casos Clínicos (2000 palabras o menos):

Son artículos de menor valor que los anteriores; se reservan para nuevas entidades de importancia clínica o informaciones relevantes en el conocimiento médico (discusiones clinicopatológicas). Tienen una organización diferente a los artículos originales y a aquellos sobre experiencias personales. En ellos, usualmente, la introducción va seguida de la descripción del caso clínico y de una discusión apoyada en la información compilada en la investigación bibliográfica realizada. Se deben evitar, extensas "revisiones de la literatura" sobre el caso en cuestión, para no transformarlo en artículo de revisión.¹¹

1.5 Observaciones breves (1000 palabras o menos):

Se incluyen en este aparte las notas breves, comunicaciones cortas preliminares, las cartas al editor y los editoriales.

- Las **notas breves** son artículos cortos sobre resultados de investigación (tales como mejoría de métodos previamente descritos o material suplementario a una comunicación previa) que no justifican la redacción de un artículo completo; pueden eventualmente, si alcanzan la suficiente extensión, transformarse en artículos completos.⁹
- Las **comunicaciones cortas preliminares** son reportes en avance de los primeros resultados de una investigación,

que constituyen una novedad o que tienen una importancia fundamental, y es de interés la rápida diseminación de la información.⁹ Las comunicaciones que describen trabajos experimentales, deben ser lo suficientemente detalladas para permitir que el experto o los interesados, reproduzcan el trabajo.

- Las **cartas al editor** son comunicaciones breves relativas a observaciones sobre artículos publicados previamente en una revista; las observaciones dirigidas a los autores del artículo, a través del editor de la revista, deben estar apoyadas por experiencia personal previamente publicada en revistas reconocidas y por fuentes bibliográficas accesibles a la consulta.
- Los **editoriales** son comunicaciones breves de editores, directores de revistas o de autores invitados por el Comité de Redacción de una publicación periódica, sobre tópicos de interés particular para dicha publicación; usualmente no llevan referencias bibliográficas.

2.- MONOGRAFÍAS

La monografía es un trabajo escrito, que estudia en forma exhaustiva, un tema claramente delimitado, desarrollándose en forma lógica y teniendo como objetivo final transmitir una **interpretación personal** del autor que permita una nueva o más completa explicación de los fenómenos allí analizados. Se diferencia de los trabajos relacionados de publicaciones periódicas, cualesquiera sea su tipo, en que trata de agotar el tema tratado, aunque no siempre lo logre; se diferencia de los trabajos de actualización o revisión, en que estos últimos están constituidos por la reunión ordenada, revisada y debidamente sistematizada de los datos obtenidos de la consulta bibliográfica más reciente, con una finalidad meramente **Informativa**. En la monografía, el autor, a través de un estudio crítico de la información obtenida personalmente, realiza un análisis y una nueva síntesis de los conocimientos, interpretando e incorporando los **datos que dispone**.¹⁰ Aunque no tiene características editoriales absolutas, ya que puede ser un material impreso o no impreso, con depósito legal, generalmente contiene más de 100 páginas y de 100

referencias bibliográficas procedentes de índices internacionales reconocidos.^{2-4,7} Los prototipos de las monografías los constituyen en la vida académica de la universidad: las tesis de grado, las tesis de ascenso en el escalafón universitario y los trabajos especiales de investigación (TEI) de los egresandos de postgrado.

3.- LIBROS O TEXTOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

"Las recomendaciones acerca de los índices internacionales que caracterizan la publicación de libros y publicaciones periódicas", aprobadas por la UNESCO en 1964¹² definen al libro como "una publicación impresa, no periódica, de no menos de 49 páginas, excluyendo las cubiertas y las páginas de títulos". Se diferencian de los folletos en que estos son publicaciones impresas no periódicas, con no menos de 5 páginas y no más de 48.

La ventaja de los libros sobre otros manuscritos incluyendo las monografías, es que la impresión permite reproducir cualquier número requerido de copias exactamente idénticas al original. El libro está sujeto a un número de depósito legal¹³ y de registro internacional (International Standar Book Number; ISBN). Los libros pueden ser reimpresos en años posteriores o salir en nuevas ediciones una vez corregidos, ampliados y actualizados (Ediciones Revisadas).

Los libros contienen las siguientes partes¹⁴: I. Cubierta o tapa; II. Anteportada; III. Portada o página de título (con título, autor, editores, ediciones y reimpressiones, pie de imprenta, depósito legal, ISBN); IV. Prefacio o prólogo; V. Tabla de contenido; VI. Lista de las ilustraciones; VII. Introducción; VIII. Texto (que es lo fundamental dividido en capítulos, partes o secciones); IX. Glosario; X. Apéndices; XI. Referencias Bibliográficas; XII. Índice analítico o simplemente índice.

El libro puede ser publicado por una sola persona que funge de autor y editor al mismo tiempo. El editor científico de un libro dirige la publicación de una obra o colección, supervisando y revisando el texto, y contribuyendo, a veces, con trabajos propios; a él se debe por lo general, el prólogo y la introducción. La mayor parte de los libros en Ciencias de la Salud publicados en la postguerra, son colecciones de artículos científicos escritos por dife-

rentes autores, que escriben uno o más capítulos en la obra.

Los Textos, son libros que describen solo los hechos y cuestiones principales y están destinados más que todo a la enseñanza.¹²

4.- TRABAJOS O CARTELES PRESENTADOS EN JORNADAS CIENTIFICAS O CONGRESOS MEDICOS INSTITUCIONALES:

Los trabajos o carteles presentados en Jornadas Científicas o Congresos Médicos Institucionales, generalmente son publicados en actas o memorias, pero no constituyen publicación primaria.¹ Estas comunicaciones son informes preliminares que no pueden considerarse artículos científicos, a menos que sean redactados detalladamente según las normas establecidas y publicados en alguna revista científica indizada (Publicación Primaria). La publicación definitiva en este caso, no es una "duplicación" al resumen que aparece en las actas o memorias de la Jornada o Congreso.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Day RA: Comunicación Biomédica: Como escribir y publicar trabajos científicos. Parte II. Bol Of Sanit Penam 1990, 109(2): 152-71.
- 2.- Index Medicus. National Library of Medicine. Maryland, USA.
- 3.- Indice Médico Latinoamericano (IMLA). Biblioteca Regional de Medicina y Ciencias de la Salud (BIREME). Sao Paulo, Brasil.
- 4.- Science Citation Index (SCI). Institute for Scientific Information Inc (Philadelphia, USA). ISSN 0036-827 X.
- 5.- Guidelines for writing papers. Br Med J 1988, 296: 48-50.
- 6.- International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1988, 108: 258-65.
- 7.- Matínez Iturriza L: Glosario de términos de publicaciones biomédicas. Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME) 1990.
- 8.- UNESCO: Normas que deben aplicarse en materia de publicaciones científicas. Bol Unesco Bibl 1963, 17: 28-32.
- 9.- UNISIST: Guidelines for editors of scientific and technical journals. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. PGI-79/Ws/8. Paris, May 1979.
- 10.- Wikinski JA, Usubia JE, Hernández HH: ¿Qué es una monografía? En: El trabajo científico. Editorial Diagrama (Buenos Aires). 2da. Edición. Apéndice IV; 279-81, 1977.
- 11.- Revista Medicina Interna: Información para los autores. Med Intern (Caracas) 1991, 7(1-2): 6-7.
- 12.- Mijáilov AI, Guiliarevskii RS: Curso introductorio de informática/documentación. Ediciones del Centro de Documentación e Información Técnica. Fundación Instituto Venezolano de Productividad. Editora San José (Caracas). Edición Revisada y ampliada, 238, 1974.
- 13.- Depósito Legal. Gaceta Oficial de la República de Venezuela, Caracas; 106, Julio 27, 1979.
- 14.- Bonfanti C: La investigación bibliográfica y la comunicación técnica. Rev Fac Agron (Maracay) 1965, Alcance N° 8: 5-281.

PREECLAMPSIA SEVERA TRATAMIENTO PROFILACTICO CON DIFENILHIDANTOINA SODICA Y SULFATO DE MAGNESIO

Dra. Nancy T. González Sánchez *

Dra. Iraida M. Pérez Dupuy **

Dr. Paulo Fernández ***

INTRODUCCION

El embarazo normal está asociado a una disminución más que a un aumento de la presión arterial. Cuando la presión arterial diastólica excede los 90 mmHg en el embarazo, existe una evidencia de riesgo para el feto. Con elevaciones severas de la presión sanguínea (sobre los 170/110 mmHg), el bienestar tanto del feto como de la madre se pueden ver seriamente comprometidos.¹

Los trastornos hipertensivos del embarazo son complicaciones comunes de la gestación (8,3% en Venezuela, 7% en EEUU), y una de las tres causas principales de muerte materna; infección, toxemia, hemorragia, en Venezuela y hemorragia, HTA, sepsis, en EEUU,^{2,3} siendo aún más importante causa de mortalidad perinatal.

El crecido tributo en vidas maternas e infantiles, que puede ser determinado por la hipertensión muy a menudo es evitable. Una buena super-

visión perinatal, el diagnóstico precoz de preeclampsia y un tratamiento adecuado conseguirán en muchos casos la mejoría suficiente y/o la acción oportuna para que la evolución del feto y de la madre sea casi siempre satisfactoria.³

MARCO TEORICO

Preeclampsia-Eclampsia: Definición. Clasificación. Criterios.

Es un trastorno propio del embarazo, de etiología no precisada que se presenta después de la semana 20 de la gestación y se caracteriza por: hipertensión de novo, proteinuria y/o edema. Cuando se asocia a fenómenos convulsivos se define como eclampsia.⁴

La hipertensión arterial es definida como un aumento en la presión sistólica mayor a 30 mmHg, o presión diastólica mayor a 5 mmHg de sus valores previos; o mayor de 140/90 mmHg en más de dos ocasiones con un intervalo mínimo de 6 horas entre las tomas.

Clasificación recomendada por el American College of Obstetricians and Gynecologists.⁶

- 1.- Preeclampsia-eclampsia o hipertensión inducida por el embarazo.
- 2.- Hipertensión crónica.

* Residente tercer año del curso de postgrado de Medicina Interna del Hospital Central de las FFAA "Dr. Carlos Arvelo".

** Residente tercer año del curso de postgrado de Medicina Interna del Hospital Central de las FFAA "Dr. Carlos Arvelo".

*** Adjunto Servicio de Medicina Interna, Maternidad Concepción Palacios.

3.- Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada.

4.- Hipertensión tardía o transitoria.

Esta clasificación define en una forma precisa los trastornos hipertensivos del embarazo, reemplazando el antiguo término de toxemia que los agrupaba sin definición propia.

La hipertensión inducida por el embarazo se subdivide en tres tipos definidos según criterios diagnósticos.⁵

***Criterios diagnósticos para Pre-eclampsia leve**

Deben ser etiquetadas como pre-eclampsia leve, todas aquellas pacientes que presenten una o varias de las siguientes manifestaciones clínicas o de laboratorio:

- 1.- Presión arterial de 140/90 o mayor, o excedente de los valores basales en 30 mmHg para la sistólica o 15 mmHg para la diastólica debidamente comprobado en al menos dos tomas, con 6 horas de intervalo.
- 2.- Presencia de edema grado I a II (I: en pies o áreas pretibiales. II: marcado en extremidades inferiores). La interpretación de este edema, debe limitarse a las zonas declives del cuerpo. Se debe recordar que el edema, aún en cara y manos, es considerado por muchos autores como fisiológico durante el embarazo.
- 3.- La proteinuria es un signo muy importante de la enfermedad, y la definimos como la presencia de 500 mg o más de proteína en una muestra de orina de 24 horas o una medición de 2+ o más de una muestra de orina tomada al azar.

Todos estos criterios son válidos siempre que se presenten después de la semana veinte (20) de la gestación, a excepción de los trastornos del trofoblasto.

Criterios diagnósticos para Pre-eclampsia grave

Deben ser etiquetadas como pre-eclampsia grave, todas aquellas pacientes que presenten uno o más de los siguientes hechos clínicos o de laboratorio:

- 1.- Presión arterial, cuando menos de 160 mmHg para la sistólica o 110 mmHg para la diastólica, con seis (6) horas de intervalo cuando la paciente está en reposo en cama.

2.- Presencia de edema grado III a grado IV (III: de la cara, manos, pared abdominal inferior y sacra. IV: anasacra y ascitis). Es necesario recordar las consideraciones hechas con respecto al edema en la pre-eclampsia leve.

3.- La presencia de proteinuria cuando menos de 5 g o más en una muestra de orina de 24 horas o una medición de 3 a 4+, en una muestra tomada al azar.

4.- Trastornos cerebrales o visuales; esta definición debe incluir: cefalea persistente, escotomas centelleantes, fosfenos, acúfenos, visión borrosa, reflejos osteotendinosos exaltados y alteraciones de la conciencia.

5.- Dolor persistente y severo en epigastrio y/o hipocondrio derecho. Este signo, es quizás la indicación más importante de una de las complicaciones más temidas como es la ruptura hepática.

6.- Edema agudo de pulmón.

7.- Cualquier evidencia clínica o de laboratorio de coagulación intravascular diseminada.

8.- Oliguria: interpretada como menos de 600 cc de orina en 24 horas, o menos de 30 cc en 1 hora.

Todos estos criterios son válidos al igual que en la pre-eclampsia leve, siempre que se presenten después de la semana 20 de la gestación, a excepción de los trastornos del trofoblasto.

Criterios diagnósticos para Eclampsia

La aparición de convulsiones y/o coma, no atribuibles a ninguna otra causa subyacente, (epilepsia, accidente cerebro vascular, lesión de ocupación de espacio, necrosis, etc) en pacientes embarazadas, parturientas o puerperas en su fase inmediata, debe ser considerado suficiente para el diagnóstico de eclampsia.

Siempre después de la semana 20 de la gestación, a excepción de los trastornos del trofoblasto."

La preeclampsia-eclampsia (PE-E), es responsable por lo menos del 50% de los trastornos hipertensivos del embarazo. La preeclampsia severa (PES), está asociada a una elevada morbilidad y mortalidad perinatal; cuando se presenta en el segundo trimestre del embarazo alcanza cifras que oscilan entre el 87 y 100% de mortalidad pe-

rinatal.^{6,7} La mayoría de las complicaciones perinatales son: retardo del crecimiento intratuterino, prematuridad y asfixia perinatal. Igualmente, estos embarazos están asociados a una elevada morbi-mortalidad materna.⁶

Las convulsiones eclámpicas frecuentemente son precedidas por signos y síntomas premonitorios, como: cefalea, hiperreflexia y epigastralgia severa; pero también pueden presentarse de forma súbita, ocurren en el 16.7% de pacientes con PES que reciben tratamiento convencional,⁸ y constituye una emergencia médica en la cual, tanto la madre como el niño tienen un riesgo inminente de morir o de quedar con un déficit neurológico severo irreversible. Es la segunda causa de muerte materna en nuestro país alcanzando cifras de 21,88% para 1987, con una tasa de 3,6/1000 durante el período 1979-1987.²

La PE-E debe ser comprendida como un desorden grave con daño de múltiples órganos. Sibai en un estudio donde evalúa 303 casos con PES encontró como principales complicaciones maternas; coagulación intravascular diseminada (7,3%), desprendimiento prematuro de placenta (DPP) (5,6%) y edema agudo de pulmón (1,7%).⁷ El mismo autor cita el síndrome de distress respiratorio, hemorragia pulmonar y hemorragia cerebral entre las 3 primeras complicaciones perinatales.⁶

El sulfato de magnesio ($MgSO_4$) ha sido la droga de elección para tratar la PE-E en EEUU y ha probado ser efectiva en la prevención y tratamiento de las convulsiones eclámpicas desde hace 80 años. Fue inicialmente usada para este propósito en 1906 por Horn en Alemania quien la inyectó intratecalmente. Veinte años más tarde los norteamericanos, Lazard quien la administró IV, y Dorsett quien la usó IM, la recomendaron. Luego han sido probados varios regímenes para su administración.⁹

Las propiedades y acciones del $MgSO_4$ no son totalmente conocidas y su efecto anticonvulsivante se presta a considerables controversias. El $MgSO_4$ deprime la excitabilidad de los focos epilépticos inducidos por la administración cortical de penicilina en animales de experimentación. Inhibe la liberación de la acetilcolina, potencia los efectos de drogas como la succinilcolina y su efecto anticonvulsionante está presente a concentraciones séricas por debajo de las necesarias para producir bloqueo neuromuscular.¹⁰ Las concentraciones

séricas de magnesio disminuyen durante el embarazo, posiblemente por disminución en la concentración de las proteínas plasmáticas. Algunos estudios refieren que su acción es sólo periférica, interfiriendo con la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y que su efecto en el SNC no deprime la fase irritativa, manteniéndose los EEG anormales.⁹ La distribución y excreción del $MgSO_4$ en las embarazadas depende del volumen de distribución (Vd) y su excreción renal. El Vd está generalmente aumentado durante el embarazo y especialmente en PE quienes aumentan su volumen extracelular con deterioro del volumen intracelular. La depuración renal en PES frecuentemente está disminuida, llegando hasta la oliguria. En tales casos debe monitorearse frecuentemente las concentraciones de $MgSO_4$ para prevenir la toxicidad.⁹

La difenilhidantoína sódica (DHS) ejerce su actividad antiepiléptica sin causar depresión general del SNC. Las propiedades más fácilmente demostrables de la DHS son su capacidad para limitar el desarrollo de la actividad máxima de las crisis y para reducir la difusión del proceso de las crisis desde un foco activo. Un efecto estabilizador de la DHS es evidente en todas las membranas neuronales y probablemente en las membranas inexcitables. Este efecto es debido al movimiento de iones a través de las membranas celulares.¹¹

En pacientes con función renal normal la DHS está unida a proteínas en el 95%. En la embarazada las concentraciones de proteínas plasmáticas está disminuida y la intoxicación con DHS puede ocurrir a concentraciones séricas menores a las usuales. La principal vía metabólica es hepática y aproximadamente 60 a 75% de la dosis diaria de la droga es excretada por filtración glomerular y secreción tubular.¹²

El anticonvulsionante ideal para la PE-E debe ser rápidamente efectivo, tener una duración de acción predecible y real, un amplio margen de seguridad y que no cause depresión ni sea tóxico para la madre y el niño. Ninguna de las drogas en uso -diazepam y clorometiazol en el Reino Unido y $MgSO_4$ en EEUU- llenan todos estos criterios.¹³

OBJETIVOS

Llama la atención el hecho de que distintas especialidades médicas adopten conductas con respecto a la terapéutica anticonvulsiva totalmente

diferentes en el tratamiento de la PE-E. El arsenal farmacológico para la profilaxis y tratamiento de las convulsiones y el status epiléptico por neurólogos, neurocirujanos e internistas no incluye frecuentemente al $MgSO_4$ ha sido por largo tiempo la droga de elección en el tratamiento de la PE-E.¹⁴

Por tal motivo nuestros objetivos son:

- 1.- Estudiar la acción anticonvulsivante del $MgSO_4$ y la DHS en la hipertensión inducida por el embarazo.
- 2.- Determinar la morbilidad y mortalidad de la madre y del recién nacido (RN), con cada droga.
- 3.- Evaluar el estudio de salud del RN de madres preeclámpticas o eclámpticas tratadas con $MgSO_4$ y DHS.

PACIENTES Y METODOS

Para el presente estudio prospectivo se contó con la aprobación de la Dirección y el Comité Ético de la Maternidad "Concepción Palacios" (MCP).

Se tomó una muestra aleatoria y representativa de 40 embarazadas con una edad comprendida entre los 13 y 45 años, quienes reunían criterios de PES o E, que ingresaron a la MCP entre los meses de abril a julio de 1990.

Como criterio de inclusión se tomó edad gestacional comprendida entre las 21 y 40 semanas de gestación, con tensión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg o elevación de sus cifras tensionales previas, mayor o igual a 30 mmHg la presión arterial sistólica y/o 15 mmHg en la presión arterial diastólica y síntomas clínicos asociados como cefalea, vértigos, trastornos visuales, tinnitus, epigastralgia, hiperreflexia, convulsión y/o edema. Los criterios de exclusión fueron: hipertensión arterial crónica, EBOPC y trastornos convulsivos no eclamptogénicos.

Las pacientes fueron hospitalizadas en la Unidad de Gestosis con evaluación clínica horaria hasta su egreso y laboratorio de ingreso que incluía hematología completa, glicemia, urea y creatinina, transaminasas, fibrinógeno, plaquetas, PT y PTT.

El criterio de egreso de la Unidad de Gestosis fue la desaparición de los trastornos neurológicos.

Las pacientes fueron incluidas en dos grupos de 20 cada uno, escogidas al azar. Ambos grupos

recibieron tratamiento convencional para la HTA base de hidralacina LP 50 mg VO c/12 hs; a metildopa 500 mg VO c/6 hs y nifedipina 10 mg SOS asociado a medidas generales como reposo en cama e hidratación.

El grupo A recibió tratamiento profiláctico con DHS y el grupo B con $MgSO_4$.

La DHS fue administrada de acuerdo a esquemas habituales con dosis de impregnación de 250 mg/kg diluidos en 150 cc de solución NaCl al 0,9% a razón de 19,5 a 26 mg/min, IV y dosis de mantenimiento de 100 mg diluidos en 20 cc de solución NaCl al 0,9% a razón de 15 a 20 mg/min, c/8 h.

El $MgSO_4$ al 50% fue administrado por el personal de la MCP adscrito a la Unidad de Gestos con diferentes esquemas:

- 1.- Dosis de impregnación de 2,5 g diluidos en 100 cc de solución dextrosa al 5% IV, en bolo, en el 20% de las pacientes.
- 2.- 5 g a igual dilución en el 10% de las pacientes. Todas recibieron 5 g diluidos en 500 cc de solución dextrosa al 5% a XX gotas/min (60 mg/hora) en infusión continua.

Se determinaron concentraciones séricas de cada droga a los 30 minutos y a las 3, 6 y 12 horas.

Los RN fueron examinados clínicamente al momento de nacer por el personal del servicio de pediatría, evaluando medidas antropométricas: puntuación de apgar a los minutos 1, 5 y 10, otros reflejos neurológicos como moro, búsqueda, marcha automática; tono muscular y respiración espontánea.

Las complicaciones perinatales que se presentaron fueron registradas para comparación con estadísticas generales.

Se tomó una muestra de sangre del cordón para determinar concentraciones séricas de la droga en el 42,5% de los RN.

ANALISIS ESTADISTICO

Los métodos utilizados incluyen medidas de tendencia central y dispersión para corroborar la homogeneidad de los grupos estudiados y porcentajes para la comparación de las variables cualitativas.

RESULTADOS

Los grupos presentaron características similares en lo referente a edad, edad gestacional, peso y cifras tensionales al momento del ingreso y post-tratamiento convencional.

La tensión arterial inicial en el grupo A fue de 163/110 +/- 14/11 vs 165/109 +/- 32/14 en el grupo B, cumpliendo los criterios de hipertensión inducida por el embarazo; las cifras tensionales finales en los dos grupos no mostraron diferencias estadísticas significativas (134/87 +/- 15/12 vs 138/90 +/- 23/15. (Ver Cuadro N° 1).

CUADRO N° 1

Caract. de las Embarazadas	DHS $\bar{X} + 1DS$	MgSO ₄ $\bar{X} + 1DS$
Edad	25 +/- 8	27 +/- 7
Edad gestac.	35 +/- 5	37 +/- 3
Peso	65 +/- 9	75 +/- 14
TASi	163 +/- 14	165 +/- 32
TADi	110 +/- 11	109 +/- 14
TASf	134 +/- 15	138 +/- 23
TADf	87 +/- 12	91 +/- 15

El edema se expresó en términos porcentuales. Para su interpretación realizamos una analogía cualitativa donde 1+ es igual al 25%. El porcentaje de pacientes que presentaron al ingreso edema de 3+ o más fue de 30% en cada uno de los grupos, persistiendo el edema en el 20% de el grupo B vs 10% en el grupo A.

La proteinuria se presentó en el 36,8% de las pacientes en el grupo A y en el 31,6% del grupo B. En forma global hubo en más del 50% proteinuria mayor o igual a 2+.

Las manifestaciones neurológicas como cefalea, trastornos visuales, vértigos, tinnitus e hiperreflexia mostraron en forma global que estaban presentes en el 50,42% de las pacientes al ingreso y sólo en el 16,45% al final del tratamiento, no mostrando diferencias estadísticas significativas intergrupos. (Ver Cuadros N° 2 al 7).

CUADRO N° 2

CEFALEA

Grupo	Pre-tratamiento		Post-tratamiento	
	Total N°	%	Total N°	%
A+B	40	38	95	39
A	20	19	95	20
B	20	19	95	19

CUADRO N° 3

TRASTORNOS VISUALES

Grupo	Pre-tratamiento		Post-tratamiento	
	Total N°	%	Total N°	%
A+B	40	24	60	38
A	20	11	55	20
B	20	13	65	18

CUADRO N° 4

VERTIGO

Grupo	Pre-tratamiento		Post-tratamiento	
	Total N°	%	Total N°	%
A+B	40	19	47,5	38
A	20	12	60	20
B	20	7	35	18

CUADRO N° 5

VERTIGO

Grupo	Pre-tratamiento		Post-tratamiento	
	Total N°	%	Total N°	%
A+B	38	11	29	36
A	20	7	35	20
B	18	4	22,2	16

CUADRO N° 6
HIPERREFLEXIA

Grupo	Pre-tratamiento			Σ		Post-tratamiento			Σ	
	Total	N°	%			Total	N°	%		
A+B	40	26	65	108	67,5	40	9	22,5	73	45,6
A	20	15	75	57	71	20	4	20	38	47,5
B	20	11	55	51	63,75	20	5	25	35	43,75

CUADRO N° 7
TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Grupo	Pre-tratamiento			Post-tratamiento		
	Total	N°	%	Total	N°	%
A+B	238	120	50,4	231	38	16,5
A	120	66	55	120	21	17,5
B	118	54	45,8	111	17	15,3

La epigastralgia estuvo presente en el 70% de las pacientes al ingreso y en el 5,1% al finalizar el tratamiento, no presentándose en ninguna paciente del grupo B. (Ver Cuadro N° 8).

CUADRO N° 8

Grupo	Pre-tratamiento			Post-tratamiento		
	Total	N°	%	Total	N°	%
A+B	40	28	70	39	2	5,1
A	20	15	75	20	2	10
B	20	13	65	19	0	0

Los exámenes de laboratorio practicados al ingreso tenían la finalidad de establecer disfunción renal, hepática y trastornos de la coagulación.

Los valores de creatinina fueron de 0,94 +/- 0,21 para el grupo A y 0,87 +/- 0,23 para el grupo B, con BUN de 13,83 +/- 0,29 y 11,34 +/- 6,12, respectivamente; evidenciándose una elevación con respecto a los valores esperados en el embarazo.¹⁵

En el grupo A el promedio de la TGO y TGP fue de 43,8 y 35 UI, respectivamente y de 206,86 y 126,24 UI para el grupo B. Estos valores muestran diferencias intergrupo significativas que no pudieron ser comparados por carecer de controles post-tratamiento.

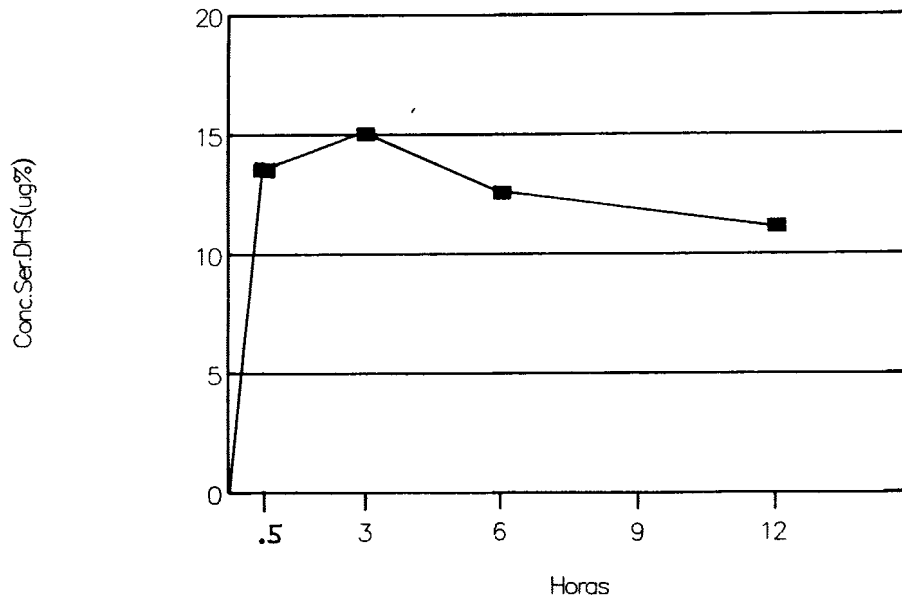
Las pruebas de coagulación se mantuvieron normales durante el estudio y la plaquetopenia se reportó en una paciente de cada grupo.

El promedio en horas con tratamiento anticonvulsivante (AC) en las pacientes del grupo A fue de 26,19 +/- 22,27 y para el grupo B de 15,9 +/- 11,25.

La mortalidad perinatal fue del 12,5% en ningún caso se pudo relacionar los obitos fetales con las drogas administradas, ya que en los dos casos las pacientes ingresaron sin foco fetal audible; en una paciente hubo DPP y en las dos restantes no fue posible controlar la hipertensión inducida por el embarazo.

El gráfico N° 1 compara las concentraciones séricas maternas de DHS (mg%) en el eje de las Y contra el tiempo (horas) en el eje de las X, observándose la máxima concentración a las 3 horas y la mínima concentración a las 12 horas, manteniéndose en rango terapéutico durante todo el estudio.

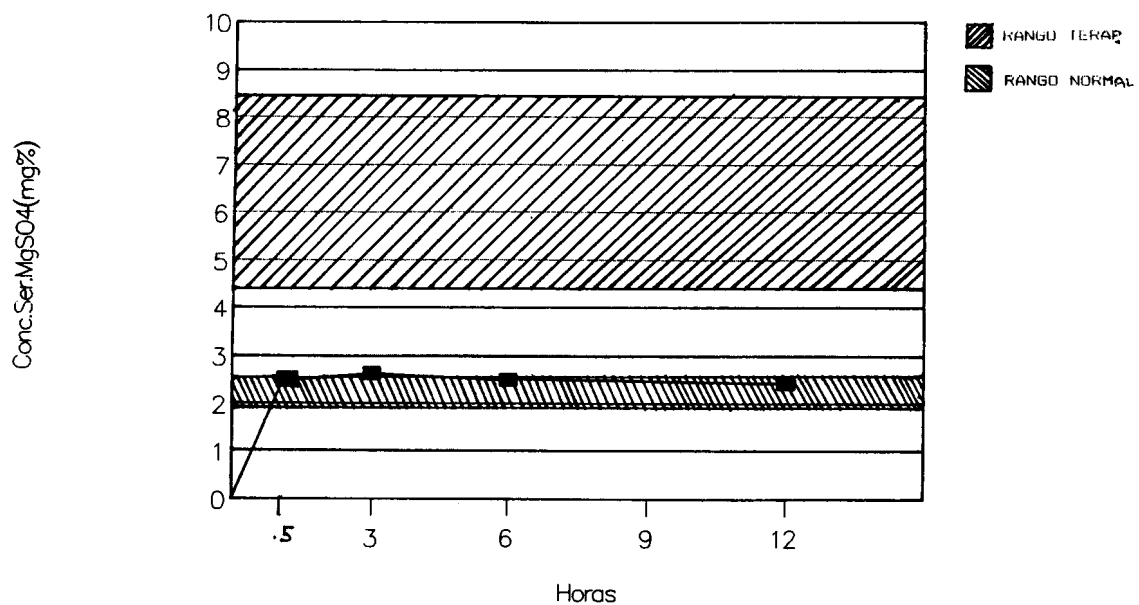
GRAFICO N° 1
CONCENTRACIONES MATERNAS DHS



El gráfico N° 2 compara en el eje de las Y las concentraciones séricas maternas de magnesio (mg%) contra el tiempo (horas) en el eje de las X,

obteniéndose concentraciones séricas en las pacientes estudiadas que escasamente sobrepasan el límite superior de los valores normales en individuos sin MgSO₄.

GRAFICO N° 2
CONCENTRACIONES MATERNAS MgSO₄



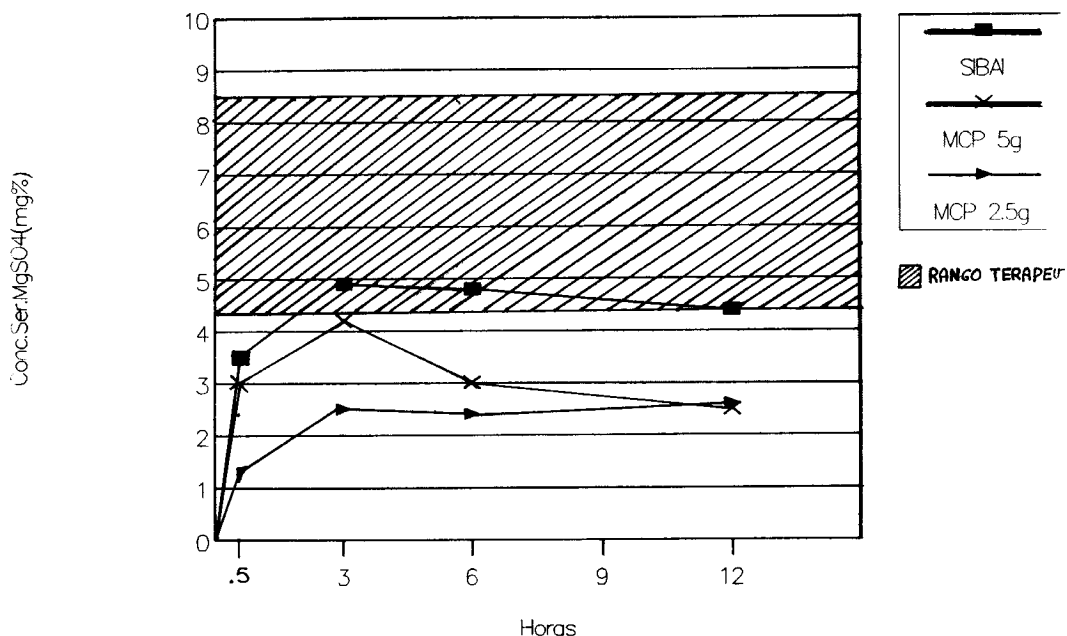
En el gráfico N° 3 se comparan las curvas obtenidas de los dos esquemas de impregnación con MgSO₄ utilizados en el estudio con la curva alcanzada por Sibai administrando una dosis de impregnación de 6g IV en bolo, en 15 min seguidos por una dosis de mantenimiento de 2 g/h en infusión continua. El análisis de las curvas demuestra que a dosis menores de 6 g no se alcanzan concentraciones terapéuticas de la droga y que aún manteniendo dosis de 2 g/h las concentraciones séricas se mantienen muy por debajo de las tóxicas.

Con respecto a la resolución del embarazo en el universo estudiado el 37,5% correspondió a cesárea y el 62,5% a parto sin diferencias significativas intergrupos. (Ver Cuadro N° 10).

CUADRO N° 10

Grupo Variables	A		B		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Cesárea	8	40	7	35	15	37,5
Parto	12	60	13	65	25	62,5
Totales	20	100	20	100	40	100

GRAFICO N° 3



Los RN del grupo A estuvieron expuestos a la acción de la droga AC, entre 7 a 12 horas en el 46,6% a diferencia del grupo B donde el mayor porcentaje (56,25%) recibió por 6 horas o menos MgSO₄. (Ver Cuadro N° 9).

Los grupos fueron homogéneos con respecto a edad gestacional, peso, talla y circunferencia cefálica. (Ver Cuadro N° 11).

CUADRO N° 9

Grupo Total	N°	≤ 6h		7-12h		13-18h	
		N°	%	N°	%	N°	%
A+B	31	13	41,9	12	38,7	6	19,4
A	15	4	26,7	7	46,6	4	26,7
B	16	9	56,3	5	31,3	2	12,5

CUADRO N° 11

Grupo Variable	A	B
Capurro (sem)		
X + 1S	36,57 +/-1,32	38,15 +/-1,93
Peso (Kg)		
X + 1S	2,38 +/-0,55	2,88 +/-0,53
Talla (cm)		
X + 1S	47,13 +/-2,98	48,75 +/-3,42
C.C. (cm)		
X + 1S	32,47 +/-2,17	33,2 +/-1,97

La muestra total fue de 31 RN debido a que hubo 5 obitos fetales y 4 RN no estaban bajo efecto del tratamiento AC al momento de nacer.

El 100% de los RN del grupo A respiró espontáneamente al nacer contra el 62,5% del grupo B, esta diferencia podría ser explicada por las condiciones maternas debido a la patología de base sin olvidar los efectos del magnesio en el RN, aún a concentraciones séricas normales.(Cuadro N° 12).

CUADRO N° 12						
Grupo Variables	A		B		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Si	15	100	10	62,5	15	48,4
No	0	0	6	37,5	16	51,6
Total	15	100	16	100	31	100

Con respecto al apgar en términos porcentuales se aprecia una diferencia intergrupo significativa en el minuto 1, sin relevancia estadística. Sin embargo, es de hacer notar que los límites de las muestras fueron muy amplios, lo que modifica la desviación estandar. A los minutos 5 y 10 la puntuación se acercó a 9 puntos en ambos grupos. (Ver Cuadro N° 13).

CUADRO N° 13								
Grupo	1 min.			5 min.			10 min.	
	N°	%	X+/-1S	N°	%	X+/-1S	N°	%
A+B	32	100		32	100		28	87,5
A	16	100	7,8+/-1,3	16	100	8,9+/-0,8	16	100
A	16	100	5,3+/-3,2	16	100	7,8+/-1,4	12	75
								8,8+/-0,8

El cuadro N° 14 agrupa otros reflejos neurológicos que fueron evaluados, en más del 85% de la muestra los reflejos estaban en la normalidad, no apreciándose diferencia intergrupo.

CUADRO N° 14						
Grupo	Moro		Búsqueda		Marcha aut.	
	N°	%	N°	%	N°	%
A+B	32	100	30	100	30	100
A	14	87,5	15	93,8	15	93,8
A	14	87,5	15	93,8	15	93,8

En el grupo B el 31,25% de la muestra presentó hipotonía muscular contra el 13,33% en el grupo A. (Ver Cuadro N° 15)

CUADRO N° 15						
Grupo Variables	A		B		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Si	13	86,66	11	68,75	24	77,42
No	2	13,33	5	31,25	7	22,58
Total	15	100	16	100	31	100

Las complicaciones perinatales se presentaron en el 19% de el grupo A y en el 50% del grupo B, las más frecuentes fueron; hipoxia y síndrome de dificultad respiratoria, a pesar de que el mayor porcentaje de prematuridad (80%) ocurrió en el grupo A. (Ver Cuadro N° 16).

CUADRO N° 16				
Grupo Variables	A		B	
	N°	%	N°	%
RNAT	7	44	3	20
RNPT	9	56	12	80

El Cuadro N° 17 muestra el estado clínico de los RN del grupo A, concentraciones séricas neonatales y maternas de DHS, tiempo de administración de la droga AC antes del parto, evaluación del estado respiratorio al nacer y complicaciones perinatales.

CUADRO N° 17

N°	Capurro (sem)	Horas adm. Ac previo Res.embar.	[DHS]m (ug%)	Apgar 1 min (ptos)	[DHS]rm (ug%)	Resp. espon-tánea	Complic.
13	39	3	10,5	9	7,3	si	no
17	39	9	15,01	8	14,9	si	no
20	36	4	15,4	9	19	si	no
34	38+5	6	17,3	5	14,7	si	no
40	34	18	14	6	8,47	si	no
42	37	11	19,2	9	10,5	si	no
43	38	10	9,11	8/5	11,4/11	si/no	no/si

En ocho RN a quienes se les determinó concentraciones séricas de DHS, tres presentaron apgar al minuto 1 de 5 o 6 puntos incluyendo un RN producto de embarazo gemelar. El resto de las muestras presentaron puntuaciones de apgar al minuto de 8 y 9 puntos. El 85% de los RN respiraron al nacer correspondiendo el 12,5% restante, al producto del embarazo gemelar. Todas las concentraciones séricas neonatales se mantuvieron dentro del rango terapéutico de DHS para este grupo etario (7,5 a 20 ug) y sólo en 2 RN (incluyendo al producto del embarazo gemelar), se presentaron complicaciones perinatales.

No se pudo relacionar el tiempo de administración de la droga previo a la resolución del embarazo con el estado clínico de los RN determinado por el apgar al minuto 1, porque algunos presentaron apgar mayor o igual a 6 puntos recibiendo la

droga por más de 10 horas y otros, apgar menor de 6 puntos con menor tiempo de administración.

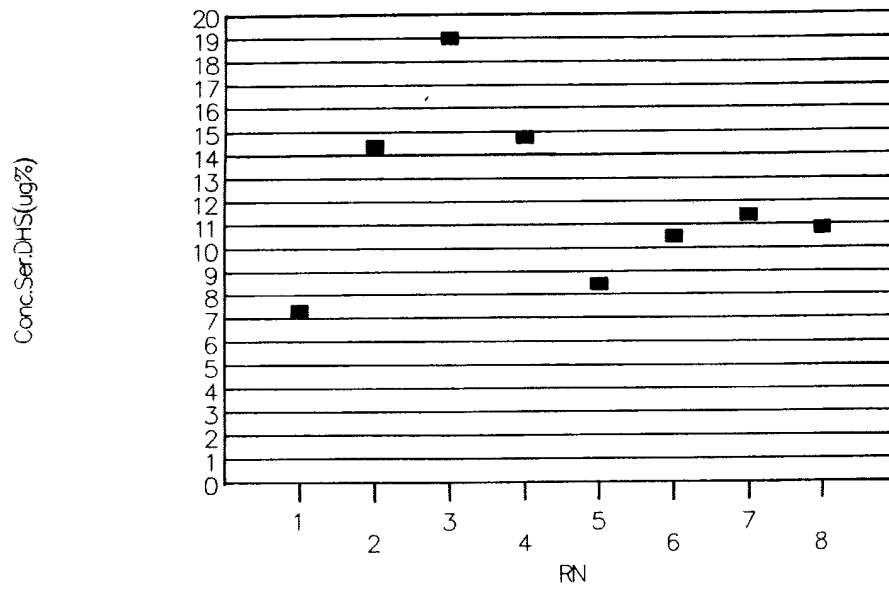
En el Gráfico N° 4 se agrupan las concentraciones séricas de DHS en los RN del grupo A.

Quando analizamos los resultados de las concentraciones séricas de magnesio obtenidas en 9 RN del grupo B, se observa que el promedio de magnesemia fue de 2,34 mg% con límites entre 1,78 y 3,53 mg% manteniéndose en el valor inferior normal para ese grupo etario (2,3 - 3,6 mg%).¹⁶ En 3 de los RN se reportaron complicaciones perinatales que ameritaron asistencia ventilatoria con apgar al minuto 1 de 6 puntos en 2 de los casos y 1 punto en el otro. No hubo correlación entre tiempo de duración de la droga AC previa a la resolución del embarazo y apgar al minuto 1. (Ver Cuadro N° 18).

CUADRO N° 18

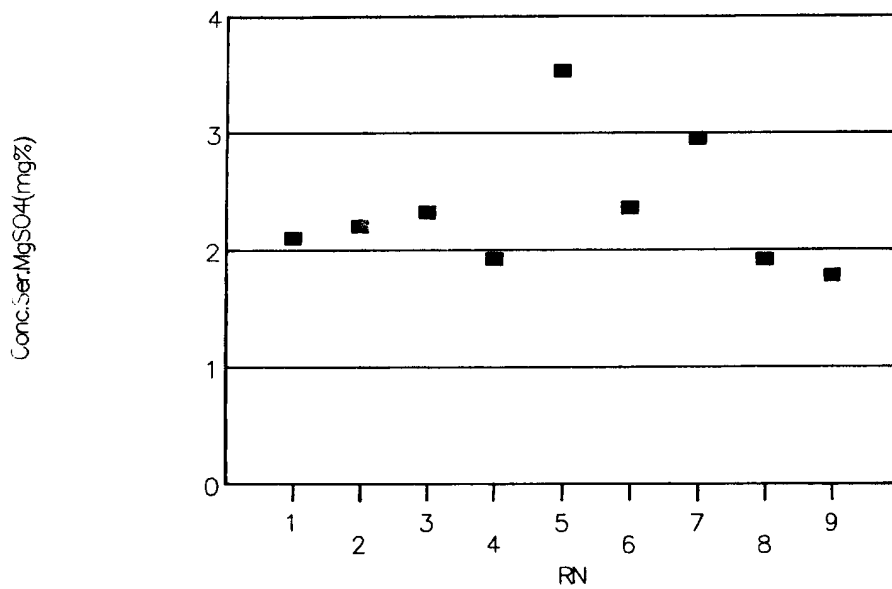
N°	Capurro (sem)	Horas adm. Ac previo Res.embar.	[MgSO4]m (mg%)	Apgar 1 min (ptos)	[MgSO4] RN (mg%)	Resp. espon-tánea	Complic.
12	40	14	3,9	9	2,1	si	no
14	40	6	2,6	8	2,2	si	no
16	36	9	3	7	2,3	si	no
18	40	4	2,1	6	1,9	no	si
25	39	1	5,7	8	3,5	si	no
26	39	4	1,5	8	2,4	si	no
31	39	8	2,9	6	2,9	si	no
32	40	2	2,2	6	1,9	no	si
36	36+3	3	2,4	1	1,8	no	si

GRAFICO N° 4
CONCENTRACIONES SERICAS DHS RECIEN NACIDOS



El gráfico N° 5 muestra las concentraciones séricas neonatales de magnesio en el grupo B.

GRAFICO N° 5
CONCENTRACIONES SERICAS MgSO4 RECIEN NACIDOS



DISCUSION

Es importante distinguir entre hipertensión arterial crónica y PE-E, ya que su pronóstico difiere tanto en la continuidad del embarazo como en el tratamiento. Mientras que en la PE leve el tratamiento conservador es la regla, debe asociarse al tratamiento antihipertensivo la profilaxia de los fenómenos convulsivos y considerar la resolución pronta del embarazo en los casos severos.⁴

Existe en la literatura múltiples estudios individuales y controversiales sobre el uso preventivo de AC tipo DHS y MgSO₄ en la PE-E, pero no se ha realizado en nuestro país un estudio prospectivo y comparativo de la efectividad de estas drogas en un grupo estadísticamente homogéneo.

En nuestro trabajo de investigación no se evidenció la presencia de convulsiones (0% en ambos grupos); es de hacer notar que las concentraciones séricas maternas de magnesio no llegaron a alcanzar el rango terapéutico y por lo tanto no se puede inferir que la droga actuó como AC, sin embargo la experiencia realizada no carece de valor científico porque evalúa y demuestra la efectividad y poca toxicidad para la madre y RN de la DHS como tratamiento profiláctico AC en la PE-E coincidiendo nuestros resultados con estudios de otros autores.¹³

Los regímenes con MgSO₄ comúnmente usado en PE-E, difieren significativamente en lo que respecta a dosis, métodos de administración y concentraciones séricas. A comienzos de la década de los 50 Eastman, Pritchard y otros popularizaron el uso del MgSO₄ en esta patología. La mayoría de los clínicos han utilizado los 2 regímenes IM de Pritchard y el IV de Zuspan, con resultados satisfactorios.⁹

A comienzos de 1979 Sibai y col. determinaron concentraciones séricas de magnesio en 3 grupos de pacientes PE tratadas con MgSO₄ a dosis de carga de 4 g en bolo IV y dosis de mantenimiento de 1, 2 y 3 g/hora. En pacientes que recibieron dosis de 1 g/hora (Zuspan), las concentraciones séricas de magnesio se mantuvieron en el rango subterapéutico. Estos resultados fueron comparados con aquellos obtenidos usando ambos regímenes de Pritchard donde se alcanzan mayores concentraciones séricas. Sin embargo, cuando la dosis de mantenimiento es de 2 g/hora, se logran concentraciones terapéuticas de magnesio con un amplio margen de seguridad.

Las concentraciones séricas de magnesio durante el embarazo están en el rango de 1,8 y 2,5 mg% y las concentraciones "terapéuticas" entre 4,3 y 8,4%. La arreflexia patelar ocurre a concentraciones de 10 a 12 mg%. El paro respiratorio a concentraciones de 15 a 17 mg%. La parálisis total y el paro cardíaco con concentraciones de 30 a 35 mg%.⁹

Estudios realizados muestran que el magnesio administrado a la madre atraviesa la barrera placentaria. Pritchard, en un reporte del uso de MgSO₄ en el tratamiento de la HIE encontró un retardo de 2 horas en el establecimiento del equilibrio entre el plasma fetal y materno. Su estudio también indicó que el magnesio parenteral se distribuye más allá del espacio extracelular. El estudio de Aikawa y Bruns sugiere que en el embarazo, después de una dosis única IV de magnesio, la concentración tisular fetal se aproxima a un valor constante a las 24 horas. La repetitiva administración de magnesio antes del parto podría llevar a una mayor concentración intracelular en el RN. Además, una infusión IV continua de magnesio puede aumentar la concentración tisular. La discrepancia entre los valores séricos de magnesio y la sintomatología clínica podría sugerir que el contenido total corporal o el intracelular de magnesio es decisivo en determinar su aparición.¹⁵

Stone y Pritchard no pudieron demostrar ningún efecto deletéreo de la administración IM de magnesio en la madre sobre el RN ni pudieron relacionar la concentración sérica neonatal de magnesio a la puntuación de apgar ni a la mortalidad neonatal.¹⁶

Lipsitz en un estudio donde compara dos regímenes de tratamiento con MgSO₄ en la madre PE y su RN confirma la opinión expresada por Stone y Pritchard.¹⁶

Slater y col. realizaron un estudio donde utilizan DHS como terapia AC en PES y mostraron que altas dosis de DHS pueden ser administradas IV a mujeres con riesgo de sufrir convulsiones eclámpicas, sin alteración de la conciencia ni otras complicaciones y que las concentraciones terapéuticas plasmáticas se alcanzan en un período de 24 horas.¹³ Nosotros evidenciamos concentraciones terapéuticas maternas a las 3 horas sin trastornos del sensorio.

La hipotensión es la complicación más comúnmente reportada de la infusión de DHS. Sin embargo, su ocurrencia depende de la velocidad de infusión más que de la dosis total.¹³ En nuestro estudio esta velocidad no excedió de los 25 mg/min, lo cual está por debajo de la velocidad máxima de infusión recomendada en 50 mg/min.¹³

En el estudio de Slater no se vieron anomalías electrocardiográficas a pesar de las propiedades estabilizadoras de membrana atribuidas a la droga. La cardiotoxicidad que ha sido reportada por la infusión de DHS manifestada como disturbios de la conducción, se relacionan a enfermedad cardíaca preexistente más que a la cantidad de droga administrada.¹³

Una dosis única de 500 mg a las 12 horas de la infusión fue suficiente para mantener las concentraciones terapéuticas en sangre en el estudio de Slater. Debido a que la DHS se une altamente a proteínas plasmáticas y la PE-E cursa con hipoalbuminemia, puede haber una mayor concentración de droga libre, lo cual se puede controlar con determinaciones periódicas en sangre. La penetración al SNC después de la infusión IV de DHS ocurre rápidamente y excede las concentraciones plasmáticas a los 20 minutos de la infusión. Esta distribución se mantiene durante la terapia crónica. Se ha estimado que la primera convulsión ocurre después del parto aproximadamente en el 25% de las pacientes eclámpicas. La profilaxis AC en casos de alto riesgo, está indicada por lo menos 24 horas antes.¹³ Los RN expuestos a la DHS pueden tener tendencias hemorrágicas durante el primer día de vida, debido a disminución de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K. Esto puede ser prevenido con la administración parenteral de vitamina K al nacer. Ningún otro problema neonatal ha sido encontrado cuando se usa DHS IV en status epiléptico durante el embarazo. Depresión respiratoria con concentraciones terapéuticas maternas de DHS no parecen representar ningún peligro, ya que muy bajas concentraciones de la droga se han encontrado en el RN.¹³

En nuestro estudio el porcentaje de RN con trastornos respiratorios fue significativamente menor en el grupo A y no se reportaron fenómenos hemorrágicos.

Las muertes fetales no pudieron relacionarse con el tratamiento AC, pues 2 embarazadas

ingresaron con feto muerto y las otras 3 presentaron complicaciones de la PE-E tipo DPP, inmadurez fetal y PES refractaria al tratamiento.

Los RN mostraron mayor deterioro clínico determinado por el apgar al minuto 1 y depresión respiratoria en el grupo B. La determinación de concentraciones séricas neonatales de magnesio resultaron dentro de límites normales, no pudiendo relacionarse con la alteración de los parámetros clínicos, aún cuando no debe olvidarse que autores como Lipsitz,¹⁶ han demostrado la presencia de signos clínicos de hipermagnesemia como flacidez, depresión respiratoria y llanto débil o ausente en RNs de madres que han recibido MgSO₄, con concentraciones neonatales de magnesio normales.

RECOMENDACIONES

- 1.- Como la ausencia de convulsiones en el grupo B puede ser explicado por el azar, recomendamos el uso de MgSO₄ como tratamiento profiláctico AC en la PE-E siguiendo regímenes ya establecidos con los cuales se alcanzan concentraciones terapéuticas con un amplio margen de seguridad.
- 2.- Creemos que la DHS es una droga efectiva y segura por su acción central, con poco riesgo de toxicidad tanto para la embarazada con PE-E como para el RN, si se administra a dosis habituales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lubbe WF: Hypertension in pregnancy. Pathophysiology and management. *Drugs* 1984, 28: 170-88.
- 2.- Boletín Estadístico 1988. Servicio de Estadística y Archivo. Maternidad Concepción Palacios.
- 3.- Cunningham F, McDonald P, Gant N: Williams Obstetric. Eighteenth Edition. Editorial Appleton & Lange; 653, 1989.
- 4.- Silver HM: Crisis hipertensiva aguda durante el embarazo. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1989, 3: 677-91.
- 5.- Pautas en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial durante el embarazo (Toxemia). Maternidad "Concepción Palacios". Fundamater. 1986.
- 6.- Sibai BM, et al: Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 152: 32-7.
- 7.- Sibai BM, et al: Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1984, 64: 319-25.
- 8.- Derham RJ, et al: Outcome of pregnancies complicated by severe hypertension and delivered before 34 weeks;

-
- stepwise logistic regression analysis of prognostic factors. Br J Obstet Gynecol 1989, 96: 1173-81.
- 9.- Sibai BM: Seeking the best use for magnesium sulfate in preeclampsia-eclampsia. Contemporary OB/Gyn. Pharmacology 1987, 1: 155-65.
- 10.- Dinsdale HB: Does magnesium sulfate treat eclamptic seizures? Yes. Arch Neurol 1988, 45: 1360-61.
- 11.- Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Séptima Ed. Edit Médica Panamericana; 834, 1986.
- 12.- AHFS Drug Information. 1989, 1091-94.
- 13.- Slater RM, et al: Phenytoin infusion in severe preeclampsia. The Lancet 1987, 20: 1417-21.
- 14.- Kaplan P, et al: No, magnesium sulfate should not be used in treating eclamptic seizures. Arch Neurol 1988, 45: 1361.
- 15.- Burrow-Ferris: Complicaciones médicas durante el embarazo. Segunda Ed. Edit Médica Panamericana 1989, 31.
- 16.- Lipsitz PJ: The clinical and biochemical effects of excess magnesium in the newborn. Pediatrics 1971, 47: 501-9.
- 17.- Cloherty J: Medicaciones utilizadas en el neonato. Manual de cuidados neonatales. Editorial Salvat; 399, 1986.

DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE: HLA Y NEUROPATIA DIABETICA

Dr. Vladimir Fuenmayor Arcia *

Genes que regulan la resistencia o susceptibilidad a ciertas enfermedades han sido localizados en el sistema de antígeno leucocitario humano (HLA) denominado por algunos Complejo Principal de Histocompatibilidad (CPH). El sistema HLA es una familia de loci estrechamente ligados, ubicados en el brazo corto del cromosoma seis en la porción distal de la banda 6p21,3 y representa una milésima parte del genoma humano. Este sistema codifica para glicoproteínas de la superficie celular que se denominan antígenos de histocompatibilidad, también llamadas moléculas clase I, clase II y moléculas clase III.

Dichas moléculas constan de exones e intrones (ADN transcritor y regulador respectivamente), secuencia líder, dominios, porción transmembrana, porción citoplasmática y secuencia terminal. Moléculas clase I serían B, C, E, y A, mientras las clase II estarían dadas por DP, DZ, DN, DO, DX, DR y DQ.

Conocemos mecanismos fisiopatológicos inductores de neuropatía diabética, haciendo mención en un plano metabólico los procesos de glicosilación enzimática. En la vertiente enzimática la alteración de la ruta de los polioles con dos y la

depleción del mioinositol juegan papeles fundamentales; en la ruta no enzimática los productos finales de glicosilación avanzada son críticos y sobre todo inmunógenos. En el plano vascular se sabe la alteración del flujo sanguíneo endoneurial con la concomitante caída de la tensión de oxígeno. En la relación HLA-Neuropatía Diabética nos adentramos en un plano de aproximación inmunogenético, estableciendo como objetivo de trabajo precisar entonces una posible relación entre los antígenos (loci) del HLA y una de las complicaciones frecuentes en Diabetes Mellitus como lo es la neuropatía diabética; enfocamos nuestro problema en visualizar eventuales marcadores antigénicos y sus variaciones alélicas en relación con manifestaciones neuropáticas (somática, autonómica o mixta). Como premisa ya se ha demostrado el componente inmunogenético en la patogenesis de la Diabetes Mellitus insulino-dependiente mediado esto a través de la interacción de moléculas clase I, clase II y clase III del sistema HLA.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 24 pacientes diabéticos insulino-dependientes con un grupo etario promedio de 42 años y con un promedio de duración de enfermedad igual o mayor a 10 años distribuyéndose por sexo de la siguiente manera:

* Residente del 3er año. Postgrado de Medicina Interna Hospital General del Oeste. Los Magallanes, Caracas.

- 1.- Trece pacientes del sexo femenino
- 2.- Once pacientes del sexo masculino.

Como criterios de exclusión se tomó en consideración que dichos pacientes no fueran sospechosos o portadores de enfermedad autoinmune y por otro lado no conocidos portadores de otro tipo de neuropatía.

Para catalogar a nuestros pacientes como neuropáticos se siguió la clasificación de la American Diabetes Association in Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy (1988). A dichos pacientes se le extrajeron 30 cc de sangre venosa periférica, recogida en jeringas conteniendo 0,3 cc de heparina sódica. Después, separación de linfocitos en un gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque al 50%, con ulterior lavado en solución salina buffer

y resuspensión en suero fetal bovino. Luego lavado con SSB y resuspensión final en suero fetal bovino con Dimetil-Sulfoxido para luego congelar a -70 grados por 24 horas y ulterior traslado a un tanque de nitrógeno líquido, entonces separación de linfocitos T y B a través del método de trombina y el pasaje por la columna de fibra de nylon. Finalmente ensayo de microcitotoxicidad siguiendo el método de Terasaki, a saber incubación con sueros tipificadores, complemento y coloración con azul de Tripan o solución de eosina.

RESULTADOS

Se obtuvieron los fenotipos HLA de 24 pacientes de estudio, visualizándose las especificaciones antigénicas: A, CW, BW, DR, DRW y DQW, evaluándose de esta manera 55 antígenos clase I y clase II (Tabla N° 1).

TABLA N° 1

FENOTIPOS HLA EN DID

PAC.	G. S.	A	CW	B	BW	DR	DRW	DQW
1	O+	1,24	7	7,W41	6	3,W11	52	1
2	O+	30,W68	4,6	13,W53	4	7,10	53	1
3	A+	2	4,7	49,W52	4,6	n.d.	n.d.	n.d.
4	O+	30,33	2,7	W50,W70	4,6	2,W12	52	1,4
5	A+	2,29	7	44	4,6	7	52,53	2,7
6	O+	2,28	1,9	W60	6	4,W16	53	7
7	A+	23,33	7	7,W63	4,6	3	52	1,2
8	B+	1,31	5	44,51	4	2,4	53	1,3
9	A+	11,24	6,11	51,W70	4,6	4,10	53	1,3
10	A+	23,29	7	44,49	4	3,11	52,53	2,7
11	A+	3,24	2,7	27,W70	4,6	n.d.	n.d.	n.d.
12	O+	11.1,W68	10	45	6	3,8	52	2
13	A+	1,11.1	4,5	35,44	4,6	7,13	52,53	1
14	O+	29,33	6	14,45	6	3,4	52,53	2,3
15	O+	2	1,9	W60	6	4,W16	53	7
16	A-	2,24	7,10	W60	6	n.d.	n.d.	n.d.
17	A+	1,26	n.d.	14,38	4,6	11	52	7
18	B+	2,W36	4	14,5.35	4,6	1,9	53	1
19	A+	2,3	7	18,44	4,6	11	52	7
20	O+	2,30	7	8,44	4,6	3,2	52	1,2
21	O+	2,24	4,9	35,62	6	4	53	n.d.
22	O+	24,36	1,9	35,53	4,6	n.d.	n.d.	n.d.
23	A+	1,W33	7	14,49	4,6	2,7	53	1
24	O+	2,32	6,7	37,39	4,6	1,4	53	1

Establecida la separación de diabéticos insulino dependientes neuropáticos y no neuropáticos sobre un soporte clínico, obtuvimos las frecuencias antigénicas de 12 pacientes DID

neuropáticos caracterizadas por: DR3, DR4 y BW4. DID no neuropáticos arrojaron especificidades antigénicas dadas por DR7 y BW4 (Tablas N° 2 y 3).

TABLA N° 2
FRECUENCIA ANTIGENICA EN DID

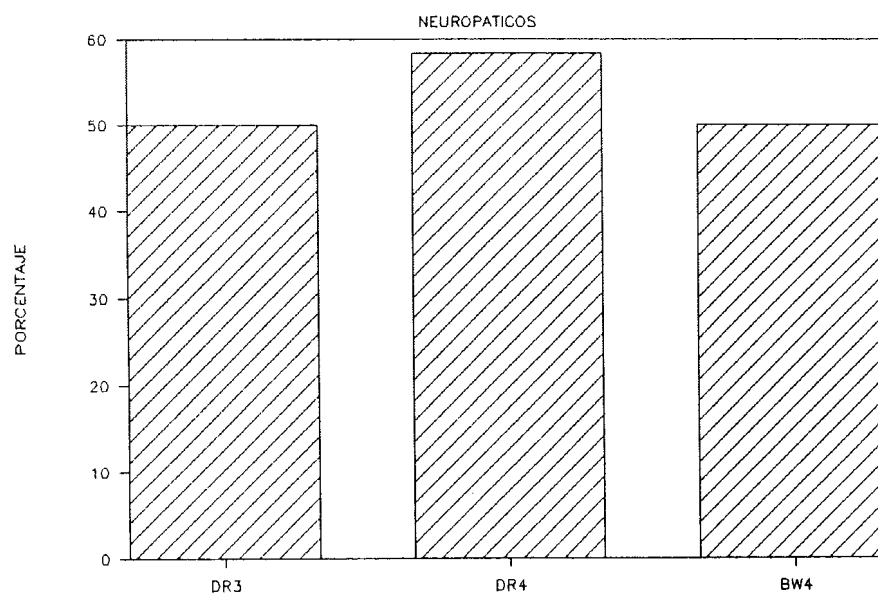
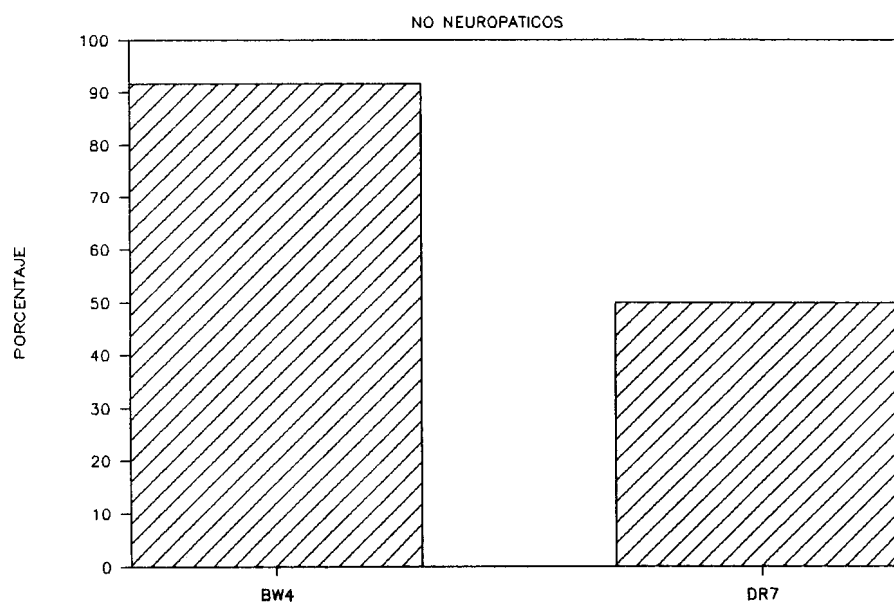


TABLA N° 3
FRECUENCIAS ANTIGENICAS EN DID



Tres pacientes exhibieron neuropatía autonómica predominante y su fenotipo HLA se observa en la Tabla N° 4. Por otro lado evidenciamos asociación entre especificidades neuropáticas (oftalmoplejia diabética, Síndrome de Max-Elleberg, Plexopatía Lumbosacra) y ciertas moléculas clase I y clase II. (Tabla N° 5).

DISCUSION Y ANALISIS

Valorado el espectro antigénico de DID neuropáticos, planteamos dos vertientes de aproximación inmunogenética para la génesis de estado mórbido de estudio a saber: Genes físicamente cercanos o en desequilibrio de enlace con DR3 y DR4 pudieran codificar para actividades enzimáticas alteradas (Km) en lo que respecta a Aldosa Reductasa y Sorbito Deshidrogenasa en el sentido de actividad enzimática incrementada con mayor edema endoneural y mayor daño del esqueleto endoaxonal; pudieran existir genes en igual situación que codifican para ATPasa de membrana del nervio alterada con una rata funcional deprimida y de allí mayor disfunción axoglial y del nodo de Ranvier. Conocido el daño microvascular asociado a DR4 (Retinopatía Proliferativa), no descartamos patología de la vasa nervorum en estos pacientes, con daño aditivo. Esto sumado a la glicosilación no enzimática pudiera inducir una modificación intrínsecamente importante de la conformación neuronal (Fig. N° 1) generando probables neo-antígenos o modificación de antígenos ya presentes en el nervio, inclusive en el terreno del secuestro antigé-

nico, la modificación de los mismos. Estos neo-antígenos o auto-antígenos modificados actuarían como una señal para el macrófago el cual lo captaría, procesaría y ejecutaría una presentación antigénica adecuada con su autólogo HLADR3, DR4 a linfocitos T ayudadores los cuales a través de citokinas mediarían la respuesta inmune contra estructuras nerviosas. Pudiera existir inclusive una activación policlonal ulterior de linfocitos B. Otros mecanismos propuestos involucran disfunción de células T, disregulación idiotipo-anti-idiotipo, expresión inapropiada probable de moléculas clase II en la glia o hiperexpresión de moléculas clase I, como por ej. BW4. En DID no neuropáticos BW4 y DR7 pudieran ser protectivos para neuropatía o inductores de menor susceptibilidad, a través quizás de presentación inadecuada del antígeno. DID con neuropatía autonómica predominante (hipotensión postural, trastornos sudomotores, disfunción genitourinaria y gastrointestinal) mostraron semejanza notable en sus especificidades antigénicas, siendo estas: A2, CW1CW9, BW60, BW6, DR4W16, DRW53 y DQW7. Observamos asimismo tres pacientes con especificidades neuropáticas (oftalmoplejia, caquexia neuropática, plexopatía lumbosacra) donde lo resaltante de su fenotipo HLA fue la correlación a nivel antígeno clase II altamente polimórfico DQW3 y las especificidades supratípicas DRW52, DRW53. Es conocida la variación aminoacídica (aspartato o no aspartato) en la posición 57 de la cadena beta del antígeno DQW, en los mecanismos de resistencia o susceptibilidad a DID.

TABLA N° 4

NEUROPATIA AUTONOMICA PREDOMINANTE

1	A2,A28	CW1,CW9	BW60	BW6	DR4,DRW16	DRW53	DQW7
2	A2	CW1,CW9	BW60	BW6	DR4,DRW16	DRW53	DQW7
3	A2,A30	CW7	B8,B44	BW4,BW6	DR3,DR2	DRW52	DQW1,DQW2

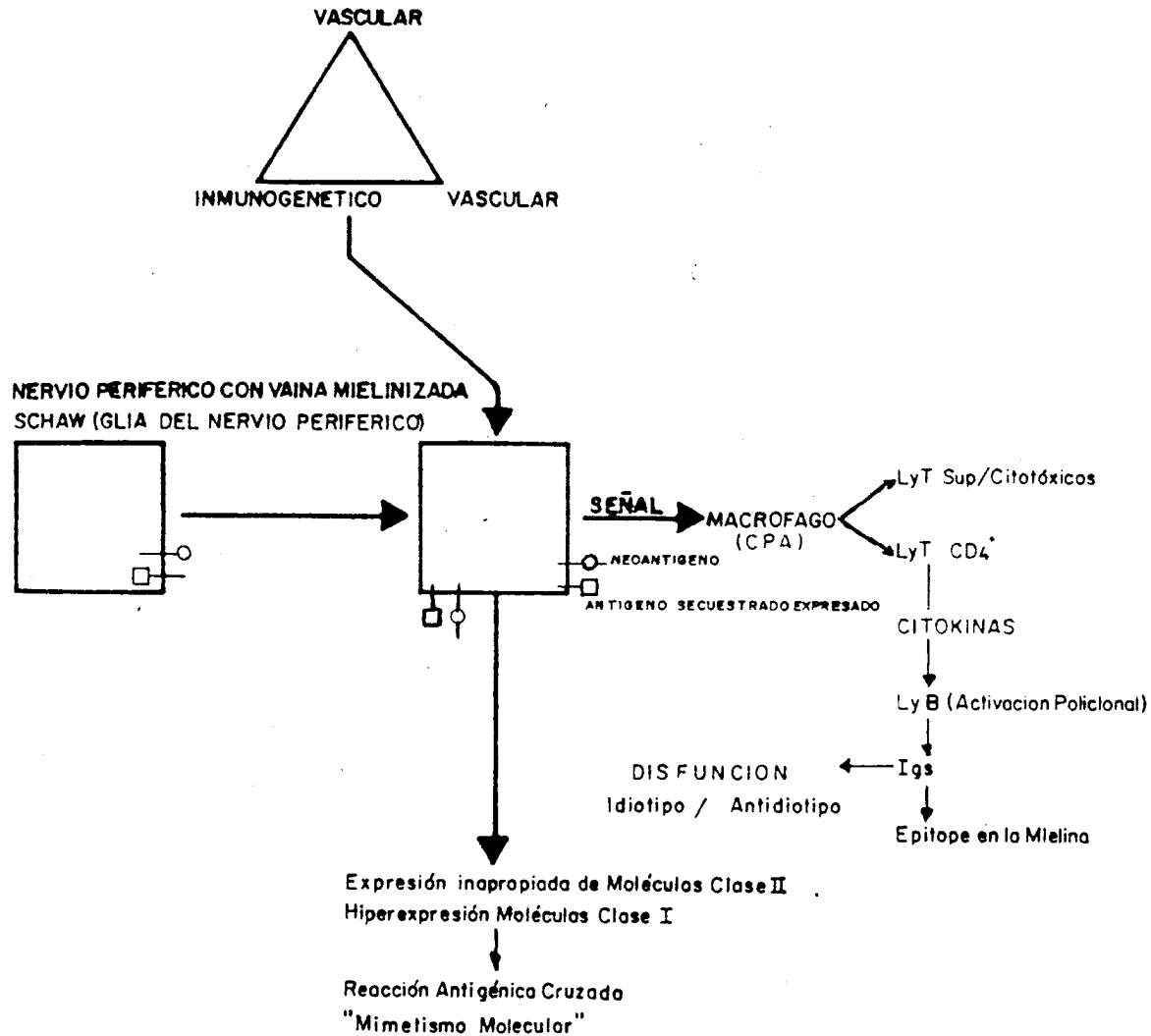
TABLA N° 5

ESPECIFICIDADES NEUROPATICAS Y ANTIGENOS HLA

OFTALMOPLEJIA	A1,A31	CW5	B44,B51	BW4	DR4,DR2	DRW53	DQW1,DQW3
CAQUEXIA							
NEUROPATICA	A11,A24	CW11,CW6	B51,BW70	BW4,BW6	DR4,DR10	DRW53	DQW1,DQW3
PLEXOPATIA							
LUMBOSACRA	A29,A33	CW6	B14,B45	BW6	DR3,DR4	DRW52,DRW53	DQW2,DQW3

FIGURA Nº 1

MECANISMO PROPUESTO POR FUENMAYOR-LAYRISSE



CONCLUSIONES

- 1.- El fenotipo de la muestra estudiada arrojó cuatro antígenos significativos, siendo estos: DR3, DR4, DR7 y BW4.
- 2.- La frecuencia antigénica en diabéticos insulino-dependientes neuropáticos estuvo representada por las moléculas clase II DR3, DR4 y por el antígenos clase I BW4.
- 3.- La frecuencia antigénica en diabéticos insulino-dependientes no neuropáticos estuvo representada por la clase I BW4 en un alto porcen-

taje y por el antígeno clase II DR7. Atribuimos a estos un probable papel protector en neuropatía diabética.

- 4.- Planteamos un probable papel inductor o de susceptibilidad para neuropatía diabética mediado por los antígenos DR3, DR4 y en menor proporción BW4.
- 5.- El antígeno BW4 pudiera tener un estado polimórfico que estaría en relación con los mecanismos de resistencia y susceptibilidad a neuropatía diabética.

- 6.- Pensamos que la diferenciación en neuropatía somática y autonómica no obedece a ningún mecanismo inmunogenético específico.
- 7.- El polimorfismo de la cadena DQW, en relación a la presencia o no de aspartat pudiera condicionar especificidades neuropáticas como las objetivizadas en tres de nuestros casos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Márquez L, Layrisse Z: Inmunogenética de la Leishmaniasis en Venezuela. Publicaciones IVC, 1989.
- 2.- Segall M: HLA and genetics of IDDM. Holism vs reductionism? Diabetes, Vol 37 August, 1988.
- 3.- Batchelor R, McMichael AJ: Progress in understanding HLA and disease associations. British Medical Bulletin 1987, Vol. 43, Nº 1, 156-183.
- 4.- Bottazzo GF, Bosi E, Bonifacio E, Mirakian R, Todd I, Pujol-Borrell R: Pathogenesis of type I (insulin-dependent) diabetes: Possible mechanism of autoimmune damage. British Medical Bulletin 1989, Vol 45, Nº 1, 37-57.
- 5.- Erlich HA, Bugawan TL, Scharf S, Nepom GT, Tait B, Griffith RL: HLA-DQB sequence polymorphism and genetic susceptibility to IDDM. Diabetes, Vol 39, January 1990.
- 6.- Todd JA, Bell JL, McDevitt HO: HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. Nature Vol 329, Nº 15, October, 1987.
- 7.- Ebringer R, Cooke D, Cadwell D, Cowling P, Ebringer A: Ankylosing spondylitis: Klebsiella and HLA B27. Rheum Rehab 1977, 16: 190-195.
- 8.- McMichael AJ, Ting A, Zweerink HJ, Askonas BA: HLA restriction of cell mediated lysis of influenza virus-infected human cells. Nature 1977, 270: 524-526.
- 9.- Rotter JL, Rimo DL: The genetics of diabetes. Hospital Practice, May 15, 1987.
- 10.- Demaine AG: The molecular biology of autoimmune disease. Immunology Today, Vol 10 Nº 11, 1989.
- 11.- Diabetes Mellitus. The medical clinics of north america. November, 1988.
- 12.- Brownlee M, Cerami A: The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. Ann Rev Biochem 50: 358, 1981.
- 13.- Harati Yarollah: Diabetic peripheral neuropathies. Am Intern Med 1987, 107: 546-559.
- 14.- Richie JM: A note on the mechanism of resistance to anoxia and ischaemia in pathophysiological mammalian myelinated nerve. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985, 48: 274-277.
- 15.- Sima AA, Brill W, Green DA: A new characteristic ultrastructural abnormality and morphological evidence for pathogenic heterogeneity in human diabetic neuropathy. Clin Res 1986, 34: 688A.
- 16.- Sima AA, Lattimer SA, Yagihashi S, Green DA: Axo-glial dysfunction: a novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve conduction in the spontaneously diabetic bio-breeding rat. J Clin Invest 1986, 77: 474-84.
- 17.- Ward JD: Diabetic Neuropathy. British Medical Bulletin 1989, Vol 45, Nº 1, 111-126.
- 18.- Tuck RR, Schemelzer JD, Low PA: Endoneurial Blood Flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. Brain 1984, 107: 935.
- 19.- Chacín LF, Apostol NC, Romero IA, Arteta F, Garrido L, Villegas A, Wuani H: Caquexia neuropática diabética. Archivos del Hospital Vargas, Vol XXIII, Nos. 1-2, Enero-Junio, 1981.
- 20.- Brownlee M, Vlassara H, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. Annals of Internal Medicine 1984, 101: 527-537.
- 21.- Vlassara H, Brownlee M, Cerami A: Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. Diabetes, Vol 32, July 1983.
- 22.- Vlassara H, Brownlee M, Cerami A: Accumulation of diabetic rat peripheral nerve myelin by macrophages increases with the presence of advanced glycosylation endproducts. J Exp Med 1984, Vol 160, 197-207.
- 23.- Rabinowe SL, Brown FM, Watts M, Kadrofske MM, Vinik AI: Anti-sympathetic ganglia antibodies and postural blood pressure in IDDM subjects of varying duration and patients at high risk of developing IDDM. Diabetes Care, Vol.12 Nº 1, January 1989.
- 24.- Melton JL, Dyck PJ: Epidemiology in diabetic neuropathy. Philadelphia WB Saunders, 27-35, 1987.
- 25.- Eng GD, Hung W, August JP: Nerve conduction velocity determinations in juvenile diabetes: Continuing study of 190 patients. Arch Phys Med Rehabil 1976, 57: 1.
- 26.- Dysberg T, Benn J, Sandahl-Christiansen J: Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside test. Diabetologia 1981, 20: 190.
- 27.- American diabetes association, american academy of neurology: report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. February, 8-10, 1988.
- 28.- Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ: Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. Brain 1985, 108, 861-880.
- 29.- Trucco M, Dorman JS: Immunogenetics of insulin-dependent diabetes mellitus in humans. Critical Reviews in Immunology 1989, Vol 9, Issue 3.
- 30.- Rotter J, Vadhaim C, Maclaren N: Different HLA haplotypes in mexican americans with IDDM. Diabetes Care 1989, Vol 12, Nº 7, July-August.
- 31.- Algan M, Gehin P: Visual evoked potentials in diabetic patients. Diabetes Care 1989, Vol 13, Nº 3, March.
- 32.- Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Clarke B. Diabetes 1990, Vol 39, August.

PRESENTACION DE CASOS CLINICOS

ENFERMEDAD DE ADDISON POR PARACOCCIDIOIDOMICOSIS PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA

Dr. Gerardo Della-Fera *
Dr. Germán Angeli **

RESUMEN

La PB (Blastomycosis Sudamericana) es la micosis sistémica más frecuente en América Latina. Afecta primariamente los pulmones (67%) y se disemina a ganglios linfáticos (64%), suprarrenales (48%), bazo (39%), piel y mucosas (39%) y otros tejidos. A continuación presentamos un paciente masculino de 42 años quien presentó año y medio antes de su ingreso astenia, fatigabilidad, pérdida de peso, hiperpigmentación cutánea, impotencia coeundi y disminución de la libido. Antecedentes de infección por Paracoccidioidomicosis en 1983 tratada durante 2 años con sulfas. El estudio serológico reportó títulos de 1:8 (inmunodifusión en gel) que se consideró cicatriz inmunológica. La ecografía reveló aumento de tamaño de la suprarrenal izquierda. La TAC reportó aumento de tamaño adrenal izquierdo y las pruebas de funcionalismo corticosuprarrenal basales y estimulados con Synacthen revelaron insuficiencia adrenal primaria. La biopsia dirigida de la glándula reveló células inflamatorias gigantes sin lograr la identificación del hongo. Recibe tra-

tamiento a base de Itraconazol (100 mg/día) por 6 meses y terapia sustitutiva con Prednisona. En su última evaluación el paciente se encontraba recibiendo tratamiento, con aumento de 9 Kg, normotenso, la serología fue negativa para PB (sin diluir). Por la alta incidencia de PB y la común afección adrenal concomitante, se presenta el caso y se discute la necesidad de exploración del eje adrenal en todos aquellos pacientes sospechosos del padecimiento.

Palabras Claves: Insuficiencia suprarrenal primaria (ISRP), Paracoccidioidomicosis (PB).

HISTORIA CLINICA

Paciente J.C., masculino de 42 años de edad, comerciante y caballero, natural del Edo. Monagas y procedente del Dto. Federal, acude al Hospital Vargas por presentar astenia y pérdida de peso, el 2-3-90.

Refiere inicio de su enfermedad actual año y medio antes con astenia progresiva, fatigabilidad, pérdida de aproximadamente 20 kg. desde entonces, e hiperpigmentación cutánea progresiva. Quince días antes de su admisión refiere epigastria continua y pirosis que se acentuaba con el ayuno. El apetito se encontraba disminuido desde el inicio de su enfermedad. Entre los antecedentes

* Residente de tercer año de postgrado de Medicina Interna. Hospital Vargas, U.C.V.

** Médico Internista. Adjunto Servicio de Medicina N° 3. Hospital Vargas, Caracas.

personales, familiares y examen funcional destaca, infección por Paracoccidioidomicosis en paladar en 1983, tratada con Sulfas durante dos años. El paciente negó contactos con Tuberculosis. Fumador de 2 cajetillas diarias de cigarrillos desde los 18 años de edad. Impotencia coeundi y disminución de la libido de un año de evolución.

Examen Físico

Para el momento de admisión, el paciente lucía en regulares condiciones generales. Llamaba la atención la hiperpigmentación cutánea generalizada aún en áreas no expuestas de la piel (Ver foto N° 1). T.A.: 100/60, pulso de 90/min., 12 respiraciones/min. Al examen cardiovascular no se apreciaban alteraciones. El examen pulmonar se encontraba dentro de límites normales. Abdomen doloroso a la palpación profunda en el área epigástrica sin visceromegalias. Percusión lumbar izquierda dolorosa con puntos pieloureteral y ureteral superior dolorosos. Desde el punto de vista neurológico no se encontraron alteraciones.

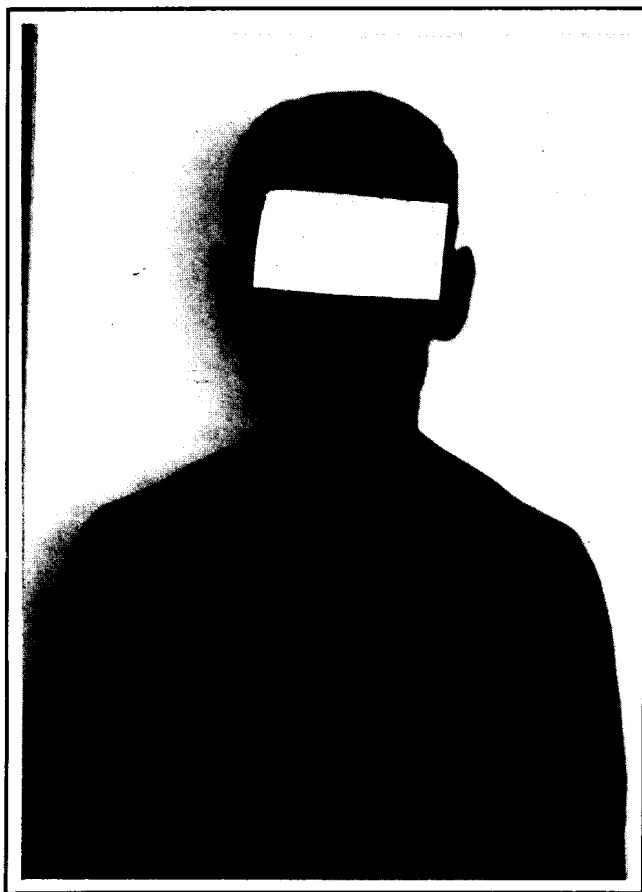


Foto N° 1: Hiperpigmentación cutánea generalizada, en áreas cutáneas expuestas y no expuestas.

Exámenes Complementarios

Al ingreso: Hb=13,6; Hcto=41,6. Leucocitos=6.900 (seg=33%; linf=64%; Eos=3%). Durante toda su permanencia en el hospital se mantuvo con anemia microcítica e hiprocómica leve, linfocitosis relativa y plaquetas normales. Glicemia en ayunas, entre 60 y 90 mg%. Urea y creatinina en rangos normales. Transaminasas y electrolitos normales. Hipercolesterolemia de 326 mg%. Calcio, fósforo, PT y PTT normales. Citología seriada de esputo negativas. BK y cultivos seriados de esputo negativos. Títulos de serología para Pb del 13-2-90 de 1:8 considerada "cicatriz" inmunológica. La radiología de tórax no reveló alteraciones hiliares y/o parenquimatosas (Ver Foto N° 2). Se evidenció gastritis crónica hiperplásica a la endoscopia digestiva superior. La Ecografía reportó suprarrenal izquierda aumentada de tamaño sugestiva de hiperplasia. La TAC abdominal reveló suprarrenal izquierda aumentada con área central hipodensa, de 4 x 2 cm (Ver Foto N° 3). Los estudio

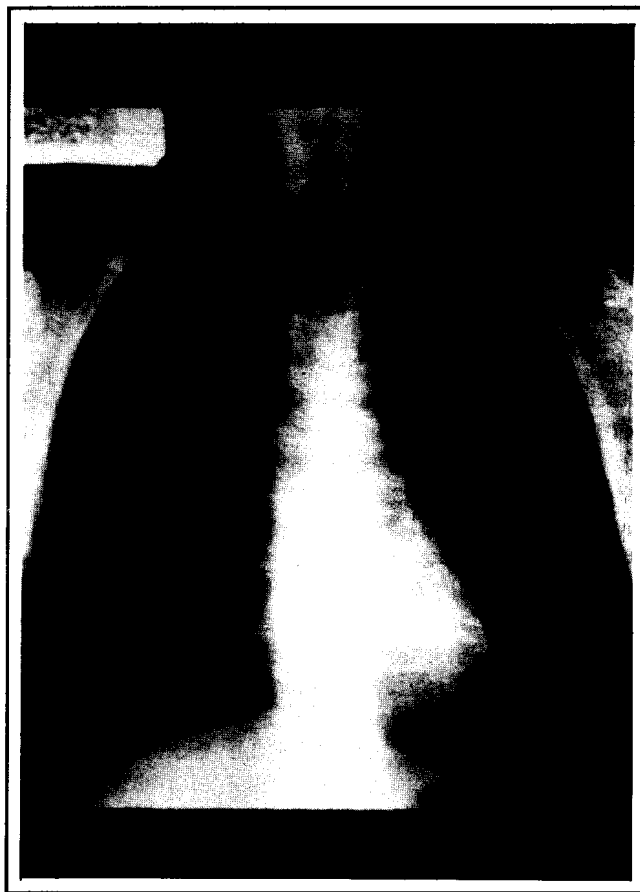


Foto N° 2: Radiografía de tórax donde no se aprecian alteraciones pleuropulmonares.

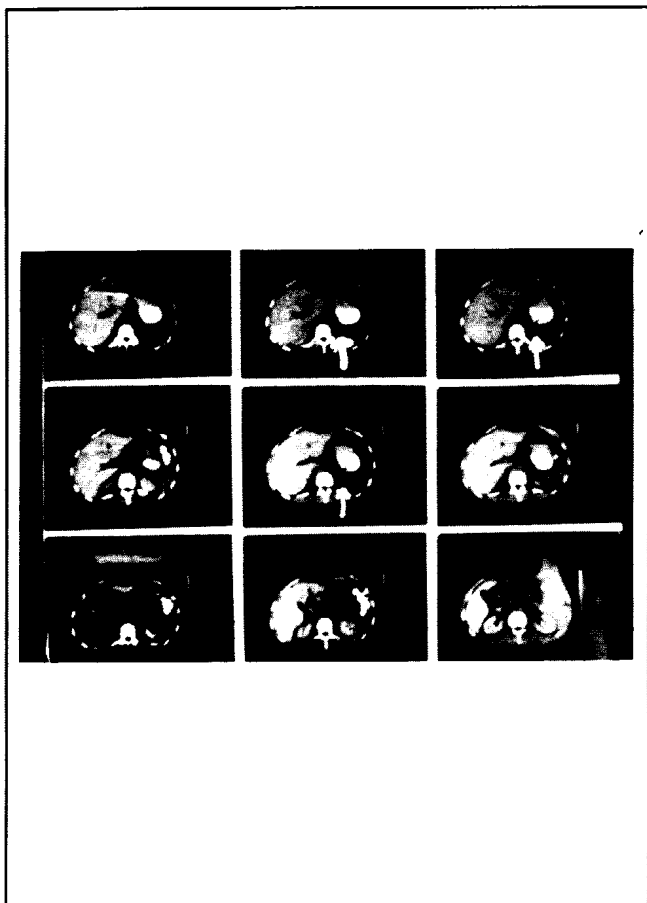


Foto N° 3: Obsérvese (flechas) la hipertrofia de la glándula suprarrenal izquierda.

serológicos de inmunodifusión en gel para PB del 19-3-90 señalaron la aparición de una "banda" débil a la dilución de 1:32. Cortisol basal 0800h=2,9 microgm%. Se practicó estimulación adrenal con Synacthen-depot (1 mg) por tres días consecutivos (prueba "larga"), obteniendo los siguientes resultados del cortisol medido 6 horas después de la primera y tercera dosis: 1ra.=1,6 microgm%. 3era.=1,7 microgm%. ACTH plasmático a las 0800h=93 pgr%. La biopsia dirigida de la suprarrenal reveló la presencia de células inflamatorias gigantes sin identificar la presencia del hongo en las tinciones de Gomori-Grocott.

El paciente egresa del hospital con tratamiento sustitutivo con Prednisona (7,5 mgm/día en dosis divididas), e Itraconazol (100 mgm/día) para completar 6 meses de tratamiento.

En su última evaluación de agosto 90, el paciente lucía en buenas condiciones generales, con

ganancia de 9 kg en los 5 meses de evolución, T.A. de 120/80 y cifras de ACTH 0800h=58,6 pgm%. La química sanguínea se encontraba dentro de la normalidad y la prueba de Inmunodifusión en gel para PB fue negativa (en suero sin diluir).

COMENTARIOS

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISRP) o Enfermedad de Addison resulta de una producción deficiente de gluco y/o mineralocorticoides por destrucción de la glándula suprarrenal (SR). Se diferencia de la insuficiencia secundaria en que, esta última, ocurre por déficit en la secreción de ACTH por la hipófisis. La ISRP es un trastorno raro y se desconoce la incidencia exacta, pero se debe considerar en el diagnóstico diferencial de muchas afecciones que cursan con manifestaciones no específicas, como debilidad, pérdida de peso, lasitud, anorexia, síntomas gastrointestinales vagos, etc. La ISR secundaria por causas naturales es una afección rara, siendo la más común la iatrogénica debida a supresión de ACTH por la administración de esteroides exógenos. Las causas de ISRP se enumeran en la tabla N° 1.¹ Algunas series indican como más frecuente el tipo idiopático,^{2,3} mientras otras implican las causas infecciosas como responsables de la mayoría de los casos,⁴ entre ellas la TBC. Los datos de prevalencia de la enfermedad han sido subestimados probablemente debido a la muerte del paciente en una Crisis Adrenal no diagnosticada. La enfermedad invasiva ocurre con mayor frecuencia en hombres, mientras que la idiopática predomina en las mujeres. Entre el 60% - 70% de los casos ocurren entre los 30 y 50 años.

TABLA N° 1

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA. CAUSAS

- * IDIOPATICA
- * TUBERCULOSIS
- * MISCELANEAS: Vascular. Micótica. Enfermedad de depósito. Cirugía. Neoplasia. Fármacos. Congénitas.

1.- Enfermedad Idiopática:

Clínicamente es indistinguible de la forma invasiva, salvo por los elementos asociados propios de la causa que la produjo. Los trastor-

nos asociados se enumeran en la tabla N° 2.¹ Uno o más de estos trastornos se encuentran en 40-50% de los pacientes con la variedad idiopática. La asociación de Enfermedad de Addison con una o más de estas condiciones se ha llamado Síndrome de Schmith. En la forma idiopática se encuentran anticuerpos circulantes contra la SR y otros tejidos¹ y también existe una relación importante con el sistema HLA (DW3, A1 y B8). Desde el punto de vista histológico se encuentra infiltración linfocítica de la corteza (adrenalitis difusa linfocítica), con glándulas pequeñas y atroficas.

TABLA N° 2

**TRASTORNOS ASOCIADOS.
VARIEDAD IDIOPATICA**

* Insuficiencia ovárica	23%
* Tiroides	
Tirotoxicosis	7%
Hipotiroidismo/tiroiditis	9%
* Diabetes Mellitus	12%
* Vitiligo	9%
* Hipoparatiroidismo	6%
* Anemia perniciosa	4%

2.- Variedad Invasiva:

Se presenta como consecuencia de la destrucción total o casi total de la SR y se acompaña a menudo de enfermedad sistémica avanzada o diseminada. Se puntualiza que debe destruirse más del 90% de la glándula para que se manifieste el trastorno.⁴ Sin embargo, entre 23% y 44% de los pacientes afectados de Paracoccidioidomicosis diseminada, presentan solamente una disminución de la reserva funcional.^{5,6} Aunque en la mayoría de los casos se evidencia enfermedad infecciosa en otro sistema orgánico, se reporta invasión única de la SR en 30% de los casos de TBC.⁴ En la literatura extranjera, la causa más común de ISR invasiva es la TBC,^{1,2,3,4,7} mientras que en Venezuela y otros países latinoamericanos la PB ocupa un lugar relevante.⁸ Un reporte de nuestro país, realizado en base a autopsias de portadores de PB, reveló una frecuencia de invasión SR tan alta como 81,8%,⁹ y en los países extranjeros, una frecuencia de invasión

entre 20% y 80%.^{5,6,8,10} No obstante, la enfermedad -clínicamente reconocible- se ha reportado en 14% de los casos de infección diseminada por PB.⁵ Otras causas como la hemorragia (anticoagulantes, sepsis a meningococo), infiltración granulomatosa, fármacos, etc., son más raras. La mayoría de las veces la destrucción es gradual hasta comprometer el 90% de ambas glándulas, estableciéndose así ISRP crónica, pero un tercio de los casos pueden presentar síntomas de menos de tres meses de evolución, y de ellos hasta el 25% se puede presentar como una crisis adrenal al momento del diagnóstico.¹¹ En las fases iniciales de invasión sólo se manifiesta la incapacidad para responder al stress, lo que se entiende como reserva adrenal reducida.^{8,12} A la caída de los niveles de Cortisol, la retroalimentación negativa sobre la hipófisis cesa, y aumenta en consecuencia la liberación de ACTH y B-LPH (que contienen la secuencia aminoacídica de la MSH), lo que explica la hiperpigmentación observada en la ISRP. La alteración en la vía de los mineralocorticoides produce pérdida de Na y retención de K. Sin embargo, los niveles de estos pueden aumentar o disminuir según se presente vómito o diarrea.

3.- Clínica:

El rasgo clínico más sobresaliente y específico de ISRP es la hiperpigmentación, que en asociación con cualquiera de los otros síntomas que se muestran en la Tabla N° 3, hacen fuertemente sospechoso el diagnóstico de ISRP.¹ La hiperpigmentación aparece en forma generalizada, más acentuada en las zonas expuestas, pliegue de flexión y sitios de presión; así como en mucosas, periné, vulva y areolas. Es también posible amenorrea, bien por la disminución de peso y enfermedad crónica, o por insuficiencia ovárica asociada a la enfermedad idiopática.

TABLA N° 3

CLINICA

*Debilidad y fatiga	*Pérdida de peso
*Anorexia	*Hiperpigmentación
*Hipotensión	*Síntomas gastrointestinales
*Deseo de sal	*Síntomas posturales

4.- Paracrínicos:

El diagnóstico depende de la demostración de cortisol bajo y respuesta deficiente de la estimulación por ACTH o sus derivados sintéticos (Tetracosactrín). A la radiología, la silueta cardíaca puede ser pequeña y vertical. Pueden haber calcificaciones de las SR, como en la TBC. El EKG puede ser de bajo voltaje y presentar alteraciones propias del trastorno electrolítico que esté asociado. En la ecografía es factible encontrar SR atróficas o hiperplásicas, de acuerdo al trastorno primario, y la TAC demuestra calcificaciones más precozmente que la radiología simple^{4,7} el tamaño de la SR y su relación temporal con la enfermedad,⁷ así como infiltración, metástasis o hipoplasia.⁴ La biopsia SR puede revelar lesión granulomatosa con reacción de células gigantes de tipo histiocitario, combinada con necrosis caseosa,⁸ así como la presencia del hongo dimórfico en forma de "timón de barco".^{8,9}

5.- Paracoccidioides y Enfermedad de Addison:

La PB es una micosis profunda endémica en Venezuela y otros países de suramérica (Brasil y Colombia). Es una enfermedad crónica, progresiva y granulomatosa que afecta primariamente pulmones, mucosas, linfáticos, piel y SR, con localizaciones más raras en hueso, bazo, SNC y tracto gastrointestinal.⁸ La mayoría de los casos ocurre en hombres entre la cuarta y quinta década de la vida.¹³

La patogénesis de la enfermedad no se conoce con exactitud, aunque en la literatura aparece como puerta de entrada más común la mucosa orofaríngea, como consecuencia de vegetales contaminados que se introducen en la boca,^{8,14} pero actualmente se ha demostrado que el sitio de invasión más común son los pulmones, desde donde se disemina en forma hematógena al resto del organismo.^{8,15}

6.- Características:

Dependen del sitio de la localización de la severidad y tiempo de la infección. Tos, disnea y hemoptisis se presentan en la invasión del tracto respiratorio. Lesiones granulomatosas y/o ulcerosas en mucosa oral y faríngea, adenopatías, fiebre, pérdida de peso y fatiga son todas manifestaciones frecuentes. Las úlceras ocurren en carrillos, piso de la lengua, faringe,

amígdalas y pueden tomar formas muy variadas. La invasión mediastinal se presenta con baja frecuencia en las radiologías. Cuando hay invasión intestinal, se produce enteropatía perdedora de proteínas, malabsorción o perforación intestinal.⁹ Los linfáticos invadidos se encuentran aumentados de tamaño, móviles y de consistencia blanda, que pueden fistulizarse.¹⁴ Hepatomegalia y esplenomegalia son poco frecuentes. La invasión a SR es muy frecuente (hasta 80%).^{5,6,8,9} La invasión a SNC se presenta con poca frecuencia como meningitis, LOE, compresión medular.¹⁴ La radiología torácica revela infiltrados micronodulares, bronconeumonía o cavitación, característicamente bilateral, simétrica y de lóbulos inferiores.⁸

El diagnóstico se establece demostrando el hongo en "timón de barco" con KOH en esputo, LCR, biopsias o raspado de úlceras. La muestra de cultivos se realizan en medios de Agar-Sabureaud con una positividad de 86%. La tinción directa reporta una positividad de 94% y la biopsia un 95%.⁸ La confirmación serológica por fijación de complemento alcanza una sensibilidad de 98,4% y una especificidad de 96,7%.⁸ Las pruebas de inmunodifusión en gel reportan valores más bajos (88,4% y 82%, respectivamente), pero han demostrado su eficacia en el seguimiento serológico, correlacionándose bien con la severidad y curso de la infección.^{8,14,16} Como se dijo antes, la SR es el órgano afectado con mayor frecuencia en la PB extrapulmonar; sin embargo, y debido a que debe destruirse más del 90% de la glándula para que ocurra enfermedad de Addison, la primera alteración es la respuesta disminuida a la estimulación con ACTH y en sólo una minoría se manifiesta el cuadro establecido de ISRP. Así, la sospecha de invasión SR debe estar presente en alto grado en aquellos pacientes a quienes se diagnostique PB.^{5,6,8,9} Esto fue observado por Marsiglia y Pinto¹² en 1966, en 6 pacientes con PB diseminada, encontrado 2 de ellos con baja reserva adrenal y 2 con enfermedad de Addison establecida. En nuestro paciente se sospechó ISR debido a que mostraba las características propias de la enfermedad, lo cual fue posteriormente demostrado por las pruebas de estimulación adrenal. Sin embargo, no siempre es posible el diagnóstico, debido a que en ocasiones el paciente muere

por otras complicaciones debidas a las micosis, o la ISR está enmascarada por síntomas atribuidos a la enfermedad infecciosa, desequilibrios homeostáticos inducidos por una enfermedad intercurrente en pacientes con función adrenal limitrofe, etc. A la inversa, algunos pacientes sometidos a terapia antifúngica para PB, pueden desarrollar ISR, como ocurre con el Ketoconazol, que inhibe en forma persistente las enzimas dependientes del citocromo P₄₅₀ (11-B-OHasa, conversión de colesterol en pregnenolona, y formación de androstenediona a partir de 17-a-hidroxiprogesterona),^{5,17} lo cual lo hace poco recomendable para el tratamiento y seguimiento de pacientes con PB diseminada en los que se sospeche invasión SR. Luego de concluido el tratamiento antimicótico y haber descontinuado la terapia de reemplazo esteroideo, se reevalúa la función adrenal mediante las pruebas funcionales del eje adrecon cortical,¹⁰ y la comprobación serológica de inactividad a través de inmunodifusión en gel.¹⁸

En síntesis, se puede afirmar que es necesario descartar invasión adrenal en todos aquellos casos con diagnóstico de PB, y confirmar la indemnidad o enfermedad suprarrenal por estudios de estimulación adrenal, aunque la clínica que muestre no sea característica de ISR. Aquellos que muestren alteración de las mismas, deben ser sometidas a pruebas auxiliares como TAC, biopsias, etc. De igual manera, emplear terapéuticas que no empeoren el cuadro o desencadenen ISR, como es el caso del Ketoconazol.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Baxter J, Blake T: Corteza suprarrenal. En *Endocrinología y Metabolismo*. Felig P y otros. Cap 12. Mc Graw-Hill, 1ra Edición, 1981.
- 2.- Irvine W, Barnes E: Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocr & Metab* 1972; 1: 549-594.
- 3.- Dunlop D: Eighty-six cases of Addison disease. *Br Med J* 1963, 2: 887-891.
- 4.- Huebener K, Trengut H: Adrenal cortex dysfunction: CT findings. *Radiology* 1984; 150: 195-199.
- 5.- Abad A, Gómez V, Vélez P, Restrepo A: Adrenal function in Paracoccidioidomycosis: A prospective study in patients before and after Ketoconazole therapy. *Infection*, 1986; 14(1): 22-26.
- 6.- Del Negro, Melo E, Rodbard D, Melo M, Layton J, Wachslicht R: Limited adrenal reserve in Paracoccidioidomycosis: Cortisol and aldosterone responses to 1-24 ACTH. *Clin Endocr Oxf* 1980, 13(6): 553-559.
- 7.- Vita J, Silverberg S, Goland R, Austin J, Knowlton A: Clinical clues to the cause of Addison disease. *Am J Med* 1985, 78: 461-466.
- 8.- Murray H, Littman M, Roberts R: Disseminated Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis) in the US. *Am J Med* 1974, 56: 209-220.
- 9.- Malpica C: Comentarios sobre los hallazgos anatomopatológicos del caso discutido. IV Congreso Venezolano de Medicina Interna, Valencia 1986. *Medicina Interna (Caracas)* 1986, 2(2): 105-107.
- 10.- Osa S, Peterson R, Roberts R: Recovery of adrenal reserve following treatment of disseminated Paracoccidioidomycosis. *Am J Med* 1981, 71: 298-301.
- 11.- Nerup J: Addison disease. Clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol* 1974, 76: 127-141.
- 12.- Marsiglia I, Pinto J: Adrenal cortical insufficiency associated with Paracoccidioidomycosis. Report of four patients. *J Clin Endocr* 1966, 26: 1109.
- 13.- Londero A, Ramos C: Paracoccidioidomycosis. A clinical and mycologic study of forty-one cases observed in Santa María. Brazil. *Am J Med* 1972, 52: 771.
- 14.- Drutz D, Paracoccidioidomycosis. En Cecil, Tratado de Medicina Interna. Wyngaarden J y Smith L (Eds) WB Saunders Company, Philadelphia. 12 Ed. (Español), pp 1971, 1986.
- 15.- Restrepo A, Greer D, Vasconcellos M: Paracoccidioidomycosis. A review. *Rev Med Vet Mycol* 1973, 8: 97.
- 16.- Valor predictivo de las pruebas serológicas para diagnóstico y seguimiento de Paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1987, 29(5): 276-283.
- 17.- Best T, Jenkins J, Murphy F, Nicks S, Bussel K, Vesely D: Persistent adrenal insufficiency secondary to low-dose Ketoconazole therapy. *Am J Med* 1987, 82: 676-680.
- 18.- Liddle G: Suprarrenales. En R H Williams. Tratado de Endocrinología. W B Saunders Company, Philadelphia. 5ta. Ed (Esp). 1984. pp 295.
- 19.- Helfer E, Rose L: Corticosteroids and adrenal suppression. Characterizing and avoiding problems. *Drugs* 1989, 38(5): 838-845.