

DOS NUEVOS CAPITULOS EN LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

Venezuela es uno de los países en América Latina donde se ha profundizado más, tanto en los aspectos doctrinarios como en la aplicación práctica de nuestra especialidad Medicina Interna.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, fundada el 18 de abril de 1956, tiene en la actualidad 1100 miembros y no hay duda del reconocimiento de la que es objeto actualmente, tanto por esa representatividad como por su historia, íntimamente vinculada al desarrollo cabal de la medicina en Venezuela.

Hasta el año de 1991, la Sociedad estuvo integrada por nueve Capítulos: Carabobo, Trujillo, Mérida, Zulia, Anzoátegui, Bolívar, Lara, Nor-Oriental y Táchira.

En el presente año, se han creado dos nuevos: Aragua y Falcón, lo cual evidencia un decidido interés de los Internistas venezolanos en el progreso de la especialidad y denota también una muy significativa motivación por parte de nuestros miembros, para la consolidación y avance de la misma en todas las regiones del país.

Para la Junta Directiva Nacional y para el Comité Editor de esta revista, tales hechos constituyen sucesos de gran relevancia en el quehacer de la SVMl, porque existe un total convencimiento de que es fundamental una participación de todos los Internistas de Venezuela para expandir de una manera organizada la influencia de la Medicina Interna en el sistema nacional de salud, de manera que se aproveche debidamente el potencial que

representamos en la solución de problemas de la atención de la salud.

En los albores del año 2000, la Sociedad tiene efectivamente importantes tareas por cumplir. Entre ellas, se pueden citar las siguientes:

- 1.- Es prioritario aumentar sustancialmente los esfuerzos para que sea percibida en toda la amplitud que le imprimen sus fundamentos doctrinarios. Para ello es vital, que en cualquier circunstancia existan en todas las entidades de la nación, las estructuras que propicien la realidad de su pertinencia como especialidad clave en el desarrollo científico y social de la medicina.
- 2.- Ante problemas no totalmente resueltos como la tardanza en la designación del Director de la División de Medicina Interna del MSAS, es esencial una integración de esfuerzos para que se transforme esa aspiración en una realidad concreta. La intempestiva e irrita clausura de la sección en la década del 70, producto de una errada visión sobre los problemas asistenciales del país y que tanto daño ha causado a nuestra sociedad, es una experiencia que nos lleva a un combate sin descanso para obtener la anhelada reivindicación que hemos mencionado.
- 3.- Es verdaderamente relevante, incrementar el auge que mantienen las actividades de la Sociedad: los cursos de educación continua que son sin duda, en procesos de enseñanza-aprendizaje, de gran impacto en la medicina

nacional; el desarrollo de esta revista que está culminando su octavo año de fructífera existencia y la realización de los Congresos, eventos que se han erigido en uno de los más importantes del acontecer médico del país, como lo evidencia el sustancial incremento de las inscripciones que ha ocurrido en forma progresiva. El VII, que se llevó a cabo en Mayo, de este año en la ciudad de Puerto La Cruz, contó con la participación de 1.200 asistentes. Igualmente las Jornadas de Egresandos que se realizan bajo los auspicios de la Junta Directiva Nacional todos los años y en las cuales los cursantes de postgrado presentan las tesis especiales de investigación requeridas para la obtención de los títulos universitarios de Internistas.

Un hecho digno de destacar es la iniciativa percibida a nivel de capítulos en el diseño de actividades continuas de similar naturaleza, que han dado gran vigor a la expansión de la especialidad y por consiguiente a la comprensión de los planteamientos concretos sobre los beneficios de sus cualidades en la perspectiva de las necesidades de la atención de la salud.

La meta que se aspira para la Sociedad es un esfuerzo conjunto, integrado y eficaz que facilite el análisis de las características de la práctica de la Medicina Interna en el contexto de una conceptualización compartida por todos. Es el camino para allanar los obstáculos y la vía de la creatividad en

lo tocante a los planes y programas de los postgrados, de la inserción plena de la especialidad en los servicios de salud, en la investigación científica requerida, en la búsqueda de nuevos horizontes ante los cambios que hoy se dan en todos los órdenes a nivel del desarrollo de la propia medicina.

Por estas razones, felicitamos a los Internistas de los Estados Aragua y Falcón por la decisión de crear los capítulos correspondientes y muy en especial a los Presidentes electos de esos dos capítulos, Drs. Héctor Yépez (Aragua) y José Jatem (Falcón), así como a los demás integrantes de las Juntas Directivas.

Es nuestro deseo que efectivamente nos integremos en un conjunto dinámico y estusiasta, decidido a enfrentar los retos del futuro. Esta ha sido la posición permanente de la Medicina Interna. Así lo expresó J.R. Ball, directivo del American College of Physicians en el Simposio de Roma efectuado en 1986 sobre el Presente y el Futuro de la Medicina Interna, al puntualizar lo siguiente: "Al mismo tiempo que la estructura del sistema de salud está cambiando, la base de la medicina - conocimientos, demografía y enfermedad - también está cambiando. Los Internistas son -citando una frase de Rosemary Stevens- "expertos en tratar con la incertidumbre". Debemos ser optimistas por lo tanto de que podemos enfrentar los desafíos del cambio".

ASTENIA: DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y TRATAMIENTO

Dr. Ramón Castro A.*

DEFINICION

En la práctica clínica de definición de Astenia no ha resultado fácil, y por ello se le han atribuido múltiples sinónimos. Etimológicamente su raíz deriva del griego y significa debilidad, es decir una falta considerable de fuerza.¹

OTRAS DEFINICIONES: ASTENIA

Sensación de lasitud, usualmente subaguda o crónica, en la cual, la persona afectada, se siente débil antes de iniciar un esfuerzo similar al requerido normalmente para un acto cualquiera. Algunas veces refleja una debilidad motora clínicamente no detectable, como en el caso de miastenia gravis ligera o en el curso inicial de una polineuropatía aguda; puede ser también síntoma temprano de tirototoxicosis y de diversos trastornos psicológicos u orgánicos.²

NEURASTENIA - SINDROME DE ESFUERZO ASTENIA NEUROCIRCULATORIA

Condición mal definida, subaguda o crónica, generalmente de naturaleza psicológica, que cur-

sa con taquicardia, sudoración, bochorno facial, etc. y que habitualmente es la expresión de un estado de ansiedad o depresión.²

FATIGA

Grado de cansancio anormal, durante o después de cierta actividad motora; puede ser local o generalizada, subaguda o crónica. Se presenta en infecciones bacterianas o virales, hepatitis, mononucleosis infecciosa, Infarto Miocárdico, enfermedad de Addison, hipotiroidismo, hipertiroidismo, anemia severa, desnutrición, estados de malignidad generalizada, parkinsonismo, esclerosis múltiple, miastenia, neuropatía motora periférica.²

DEBILIDAD

Pérdida específica de movimiento muscular voluntario que dificulta la realización de un acto cotidiano; puede reflejar enfermedad o disfunción a cualquier nivel del Sistema Nervioso, histeria, malignidad, hiponatremia, intoxicación por drogas, etc.²

La debilidad es uno de los síntomas o motivos de consulta más frecuentes que se presentan al médico en su consulta y ocurre en la mayoría de las enfermedades agudas o crónicas de cualquier etiología; es menos frecuente cuando se presenta como motivo de consulta aislado o principal.

* Médico Internista. Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas, Venezuela.

CAUSAS DE DEBILIDAD^{3,4}

1.- S.N.C.

- Emocional Vascular, infección, tumor,
- N. Mot. Sup. trauma, desmielización,
- S. Mot. Extrap. hereditaria.
- Cerebelo

2.- N. MOT. INF.

- Cel. Asta Ant. Polio, atrof. musc. prog.,
- Nervios siringomielia, mielitis,
- tumor, discopatía, trauma.
- Neuritis perif. (infecc.: mononucleosis, polineuritis, herpes; tóxicos: difteria, plomo, arsénico; deficiencias: tiamina, B12; metabólicas: porfiria, amiloidosis; vascular; periarteritis).
- Tumor, discopatía, trauma.

3.- UNION NEURO-MUSC.

- Ag. químicos: Despolarizantes (acetilcolina, anticolinesterasa, succinilcolina). Competitivos (D-tubocurarina), Alt. Elect. Plasmáticos: (Hipo K, Ca, Na, Mg).
- Toxinas: Botulismo, tétanos, venenos.
- Enfermedades: Miastenia gravis.

4.- MUSCULO

- Enf. Infecc. Debilitantes: Triquinosis, neuromiastenia, mialgia epidémica, otras.
- Colagenosis: DM, ESP, LES, PAN.
- Endocrinopatías: Hipot., Hipert., Addison, etc.
- Causa desconocida: Distrof. musc. dist. miotónica, mioglobulinuria.

EL SINDROME DE FATIGA CRONICA

Fue descrito y definido en 1988. Se caracteriza por fatiga de etiología incierta en los últimos 6 meses. Se invocan diversos factores etiopatogénicos (virales, inmunológicos, etc.). La definición de un caso de fatiga crónica correspondería a la asociación o presencia de un criterio mayor y los siguientes criterios menores:

- a) seis o más de los once criterios sintomáticos y
- b) dos o más de los tres criterios físicos u ocho o más de los once criterios sintomáticos.^{5,6}

CRITERIOS MAYORES DEL SINDROME DE FATIGA CRONICA

- 1.- Fatiga presente en los últimos seis meses.
- 2.- Exclusión de otras causas de fatiga crónica (malignidad, enfermedades autoinmunes, infecciones, enfermedades psiquiátricas crónicas, enfermedades neuromusculares, enfermedades endocrinas, drogadicción, enfermedades pulmonares crónicas, cardiopatías, enfermedades gastrointestinales, hepáticas, renales o hematológicas).

CRITERIOS MENORES DEL SINDROME DE LA FATIGA CRONICA

- A) **Criterios Sintomáticos:** Deben estar presentes antes o después del incremento de la fatiga y deben persistir u ocurrir en lapso de los últimos 6 meses; ellos son:
1. Fiebre entre 37,5 y 38,5 °C.
 2. Dolor faríngeo.
 3. Ganglios linfáticos cervicales o axilares dolorosos.
 4. Debilidad muscular general inexplicable.
 5. Mialgias.
 6. Fatiga generalizada prolongada (después de 24 horas) luego de ejercicios fácilmente tolerados por el paciente antes de enfermarse.
 7. Cefalea generalizada con patrón diferente de otras cefaleas sufridas por el paciente antes de enfermarse.
 8. Artralgia migratoria sin aumento de volumen o eritema.
 9. Trastornos neuropsicológicos (fotofobia, escotomas transitorios, irritabilidad, confusión, incapacidad para concentrarse, depresión).
 10. Trastornos del sueño (hipersomnio o insomnio).
 11. Descripción del complejo sintomático incompleto como se desarrolla inicialmente en pocas horas o días.

B) Criterios Físicos: Deben ser documentados por un médico por lo menos en dos ocasiones y en un mes:

1. Febrícula (37,6°C a 37,9°C).
2. Faringitis no exudativa.
3. Ganglios linfáticos cervicales o axilares palpables (< 2 centímetros de diámetro).

EL SISTEMA MOTOR

La debilidad puede producirse por una alteración a cualquier nivel del sistema motor. Es útil para el clínico determinar o localizar anatómicamente la causa, y luego tratar de establecer la etiología. La localización anatómica se orienta por la vía del estímulo motor: de los lóbulos frontales a la neurona mot. sup. (corteza motora y haz corticoespinal), a la motora inf. (células anteriores de la médula y nervio motor) hasta la unión neuromuscular y el músculo.

Las lesiones de N. Mot. Sup. se caracterizan por debilidad con espasticidad, heperreflexia, clonus y Babinski, sin atrofia; sólo puede haber atrofia crónicamente por desuso.

Las lesiones de N. Mot. Inf. y la mayoría de los trastornos musculares cursan con debilidad; atrofia, flacidez e hiporreflexia osteotendinosa.

Algunas enfermedades neuromusculares producen debilidad con dolor y otras producen debilidad con trastornos del tono o de los movimientos.

La localización anatómica de la debilidad es más difícil cuando su comienzo es agudo. Los signos de lesión de motoneurona sup. pueden tardar horas o días en aparecer.

La atrofia muscular no es evidente sino después de varias semanas de iniciada la debilidad por lesión de motoneurona inferior, o meses en el caso de una enfermedad muscular causal de la atrofia. Si no hay atrofia después de una debilidad de esta duración es muy poco probable que la lesión de motoneurona inferior sea la causa de la debilidad.

Cuando la debilidad de una extremidad se desarrolla en minutos es muy probable que se deba a lesión de neurona motora superior, de cerebro o de tallo cerebral, si se trata de una hemiplejia o monoplejia, o de la médula espinal en el caso de una paraplejia, o de ambos en la cuadriplejia.

La debilidad de una extremidad que se produce en horas o días se debe a lesión de neurona motora inferior y termina acompañándose de atrofia. La parálisis sensorial o vesical indica lesión medular; la parálisis sensorial y motora distal indica lesión de nervios periféricos. Las alteraciones de la unión neuromuscular o de los músculos, raramente producen debilidad de comienzo agudo, pero debe tomarse en cuenta en ausencia de signos de neurona sup. atrofia y trastornos sensoriales y más aún si hay el antecedente de episodio previo de debilidad.^{3,4,7,8}

HISTORIA CLINICA

Ha de tenerse particular interés al realizar la historia en el hecho de que la debilidad muscular, sobre todo cuando es de comienzo gradual, puede ser imperceptible o no reconocida por el paciente; esta circunstancia es la que le da utilidad al axioma que dice: "Los signos de debilidad muscular preceden a los síntomas". El paciente, familiares o amigos para relatar su problema pueden utilizar términos como "entumecido, cansado, entorpecido, desolado, muerto, fatigado".

Por otra parte, la debilidad puede ser manifestación de otra enfermedad más que de enfermedad neuromuscular; al paciente con fatiga debe interrogársele para distinguir entre debilidad verdadera y síntomas menos específicos como lasitud y astenia. Si el paciente es incapaz de realizar una actividad común es muy probable la debilidad verdadera. La presencia de visión doble, ptosis palpebral, trastornos deglutorios, aspiración de alimentos o líquidos a la vía aérea son evidencias más objetivas que la eventual dificultad para levantar o transportar un objeto.

Investigar el grado de dificultad para levantarse de una silla, levantarse estando agachado, tropiezos o caídas frecuentes, dificultad para peinarse, abotonarse o levantar objetos.

Síntomas sensoriales sugieren enfermedad de nervio periférico, aunque acompañados de debilidad las anormalidades sensoriales pueden ocurrir con enfermedades a cualquier nivel del Sistema Nervioso. Contrariamente a la debilidad aquí el axioma es que "los síntomas sensoriales preceden a los signos objetivos".

El dolor muscular puede sugerir enfermedad muscular inflamatoria o metabólica, pero es mucho más común en enfermedades del hueso, articula-

ción y nervio. El dolor muscular persistente con fuerza normal generalmente se debe a enfermedad distinta a miopatía. El dolor muscular intermitente, sobre todo cuando es precipitado por el ejercicio, sugiere defecto en la utilización de un sustrato como en la miopatía por almacenamiento de glicógeno o lípidos; puede sugerir también alteración del ciclo purinanucleótido o de mioadenilato de aminasa; importa también determinar si la fatiga precipita dolor y si esto se asocia con orinas oscuras, lo que ocurre en la mioglobinuria.

De la disfunción autonómica la molestia más común es el vértigo que puede precipitarse por la estación de pie. También puede ocurrir impotencia, diarrea explosiva, ciclos de diarrea - constipación y retención parcial de orina.^{2,7,8}

EXAMEN FISICO

- 1.- **Prueba de fuerza:** Capacidad del paciente para caminar en los talones o en puntas, levantarse de una silla observando si hay necesidad de usar los brazos, levantarse luego de agachado, incapacidad para extender la pierna contra gravedad, lo cual es un signo indicativo de debilidad del cuádriceps. Los músculos del cuello y del tronco pueden explorarse invitando al paciente a incorporarse extendiendo la cabeza sobre el borde de la mesa de examen. Inspeccionar los hombros y escápulas y observar los movimientos de los brazos sobre la cabeza. Evaluar fuerza en las manos.
- 2.- **Volumen muscular:** Tanto la atrofia como la hipertrofia muscular pueden ser difíciles de evaluar por las variaciones individuales. La atrofia es fácil de apreciar cuando es asimétrica. La hipertrofia es un acompañante normal del entrenamiento físico y en ocasiones es un signo de enfermedad en pacientes con espasticidad prolongada o desórdenes miotónicos.
- 3.- **Agrandamiento muscular localizado:** El aumento de volumen muscular localizado puede deberse a infiltrados inflamatorios, depósitos de calcio, ruptura de tendones. En la atrofia muscular espinal y en algunas formas de distrofia puede presentarse áreas de atrofia con áreas musculares normales. La presencia de una o más masas musculares en un paciente sin debilidad, puede indicar proceso maligno. Otras causas son miositis focal, sarcoidosis, osificación ectópica y rupturas de tendón.

4.- **Fatiga patológica:** La mirada fija hacia arriba sostenida puede producir ptosis palpebral gradual en pacientes con miastenia gravis. La voz puede hacerse ronca o nasal cuando se habla prolongadamente.

5.- **Pruebas autonómicas:** Una disminución de la tensión arterial mayor de 20 mm Hg al pararse indica un inadecuado control autonómico de los vasos sanguíneos. La frecuencia del pulso no puede incrementarse normalmente, en respuesta a esta hipotensión si hay una neuropatía autonómica.

6.- **Otros hallazgos:** Miotonía, fasciculaciones y otras actividades espontáneas deben ser vigiladas. Algunas alteraciones como distrofia miotónica y distrofia facioes capulohumeral tienen hallazgos faciales patognomónicos. Una debilidad facial menos característica pero significativa se encuentra en otras miopatías y en la miastenia gravis.^{2,7,8,9,10}

DEBILIDAD CON SIGNOS DE LESION DE N. MOT. SUP.

- 1.- **Hemiplejia:** Causa más frecuente de debilidad o parálisis; por trombosis cerebral 72%, hemorragia intracerebral 12%, hemorragia subaracnoidea 10%, embolia cerebral 6%.
- 2.- **Paraplejia:** De comienzo agudo es rara y se debe a lesión de haces corticoespinales por debajo de la médula cervical (necrosis traumática o vascular de médula por fractura o luxación de columna vertebral, hemorragia intratumbal, malf. vascular, diat. hemorrágico, hipertensión, aneurisma disecante, etc. De comienzo progresivo: Esclerosis diseminada, mielitis transversa, sífilis meningovascular, compresión medular.
- 3.- **Cuadriplejia:** La lesión afecta ambos haces corticoespinales o está por encima de la médula cervical. Causas frecuentes: ACV, repetición, insuficiencia vertebrobasilar, las que producen paraplejia. etc.^{3,4,8,10}

DEBILIDAD CON ATROFIA^{3,4}

La debilidad con atrofia, flacidez e hiporreflexia se debe a lesión de N. Mot. Inf. y a la mayoría de enfermedades musculares. Si la debilidad se desarrolla en horas o días y la atrofia después de varias semanas hay que pensar en poliomielitis,

polineuritis si estuvo precedida de enfermedad febril. Si la debilidad ocurre en semanas, con atrofia y sin trastornos sensoriales hay que pensar en enfermedad muscular.

con o sin neuropatía motora asociada; más afectado tercer par craneal. Puede producir mononeuritis múltiple y amiotrofia diabética, también afecta el simpático, originando disminución de sudoración en áreas afectadas, diarrea nocturna, hipotensión, impotencia.

DIFERENCIAS ENTRE DEBILIDAD POR ENFERMEDAD DE N.M.I. (NEUROPATIA) Y ENFERMEDAD DE MUSCULO (MIOPATIA)

DIFERENCIAS	NEUROPATIA	MIOPATIA
Localiz. debilidad	Distal	Proximal
Refl. tendinosos	Dism. Precoz	Dism. tardíamente
Resp. musc. a perc.	Presente	Dism. salvo miotonía e hipotir.
Pérdida sensorial	Puede existir	Ausente
Fasciculaciones	Puede existir	Ausente
Parálisis completa	Puede ocurrir	Rara, salvo paral. periódica
E.L.M. cond. nerv.	Retardada	Normal
Fibril. y fascicul.	Puede existir	Raras
Biopsia: atrof. fib. musc.	Agrupada	Difusa
Enzimas: Aldolasa -CPK- TGO - TGP - LDH	Normales	Gen. aumentadas

Fuente: D. GROB. CMNA. 1981; 1: 189.

NEUROPATIA PERIFERICA PREDOMINANTEMENTE MOTORA

Comienzo más brusco (minutos a horas), sugiriendo oclusión vascular, puede observarse en diabetes, periarteritis nodosa o neuritis isquémica; el comienzo más gradual (varios días a dos semanas) y la mejoría progresiva durante varios meses se ve en el Síndrome de Guillain-Barré con mayor frecuencia que en exposición a toxinas, difteria, acción de metales pesados.^{3,4,9,10}

NEUROPATIA PERIFERICA PREDOMINANTEMENTE SENSORIAL

Las causas más frecuentes son alcoholismo, diabetes y traumatismos.

- 1.- Alcoholismo:** Sensación, quemaduras y punzadas en manos y pies, dolor muscular, debilidad, atrof. y arreflexia.
- 2.- Diabetes:** Dolor agudo en pantorrillas - parestesias. Hiper o hipoestesia distal, dismin. sensibil. vibratoria y propioceptiva. Puede cursar

3.- Traumatismos de nervio periférico o de raíz:

Por fractura ósea, luxación articular, protusión de disco cervical o lumbar, compresión de túnel carpiano, compresión del nervio radial o ciático popliteo externo.^{3,4,9}

ENFERMEDADES MUSCULARES

- 1.- Primarias:** Polimiositis (adultos) y distrofia muscular (niños).
- 2.- Secundarias:** Miopatía del hipertiroidismo (generalizada y localizada, de comienzo gradual y encefalomiopatía tirotóxica; de comienzo agudo), miopatía de hiperadrenocorticismismo (Sínd. de Cushing), miopatía esteroidea, miopatía de hipoadrenocorticismismo.^{3,4,11}

DEBILIDAD SIN LESION DE N.M.S. NI ATROFIA

Si la debilidad ocurre en breve plazo (minutos u hora) sin signos de N.M.S. no solamente hay que pensar en neurona inf. sino también en trastornos tóxicos y metabólicos de la unión neuromuscular o

del músculo que no producen atrofia, tal es el caso del botulismo, insecticidas anticolinesterásicos organofosforados (paratión - malatión), antibióticos, hipopotasemia, hiperpotasemia, parálisis periódica normopotasémica, miastenia gravis.^{3,4}

BOTULISMO

Grave afección, afortunadamente rara en nuestro medio, que produce debilidad por efecto de la toxina del *C. botulinum*, la cual determina una insuficiente liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas motoras; 12 o 48 horas después de ingerido el alimento contaminado comienzan las náuseas, vómitos y diarrea, aunque aproximadamente la mitad (50%) de los enfermos pueden tener estreñimiento y retención urinaria; se afectan músculos oculares, músculos del bulbo (trast. deglución y masticación), músculos esqueléticos y respiratorios. Amerita tto. precoz, antitoxina específica, reposición de líquidos, antibióticos y soporte respiratorio (ventilación mecánica).

INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS

Al unirse con la acetilcolinesterasa forman un complejo enzimático estable de tal manera que la acetilcolina no puede ser desdoblada y sus efectos se hacen tóxicos, produciendo miosis, cefalea, rinorrea - broncorrea, sudoración profusa, náuseas, dolor abdominal, fasciculaciones musculares, gran debilidad, incluyendo músculos respiratorios, etc. El tto. se hace con dosis elevadas de atropina (2 mg. I.M. cada 10 minutos hasta revertir la broncorrea), eliminar el tóxico, baño, ventilación mecánica, etc.

ANTIBIOTICOS

Algunos antibióticos producen debilidad muscular por bloqueo neuromuscular, entre ellos polimixina B o E (colistimetato, colistina), neomicina, kanamicina, estreptomycin; esto se ha observado con dosis terapéuticas por vía I.M. a pacientes con insuficiencia renal. También se han descrito parestias, ptosis palpebral, diplopia, disartria, disnea, insufic. respiratoria.

HIPOPOTASEMIA

Se origina por ingreso deficiente, absorción deficiente, pérdida excesiva por vómitos, heces u orina (diuréticos, disfunción tubular renal, hiperaldosteronismo) y por desplazamiento intracelular excesivo del ión, penetrando en el hígado después

de administrar glucosa o insulina para tratar la acidosis diabética, o en el músculo en la parálisis periódica hipopotasémica; esta entidad, generalmente familiar, se caracteriza por crisis periódicas de debilidad; comienzo generalmente en la pubertad, se producen a predominio nocturno, 4-8 horas después de la cena, sobre todo después de comidas ricas en carbohidratos. Tto: 20 - 40 meq. de sales de pot. V.O., en solución, preferentemente después de cada comida: en pacientes con paral. periódica esta dosis se administra cada hora hasta superar la debilidad. La vía venosa sólo cuando sea necesaria.

HIPERPOTASEMIA

También es capaz de producir debilidad.

Tratamiento de Urgencia:

1.- Para invertir anormalidades de membrana:

Gluconato de calcio: 10 - 30 cc. de la solución al 10% en 4 - 5 minutos I.V.

Soluciones hipertónicas de sodio.

2.- Para restablecer el gradiente transcelular:

Glucosa al 50%: 50 cc. (25 gr. de gluc.) I.V. + insulina cristalina: 10 unidades S.C. (1 unidad de insulina por cada 2 o 3 gramos de glucosa);

Bicarbonato de sodio: 44 meq. I.V.; se usa en pacientes acidóticos para evitar que la acidosis estimule la transferencia de potasio fuera de la célula.

3.- Para eliminar potasio del cuerpo:

Diuréticos: Tiacidas - furosemida - ácido etacrínico (aumentan flujo tubular distal y el aporte de sodio, mejorando así el gradiente de concentración celular a luz y los gradientes eléctricos para secreción de potasio).

Resinas de intercambio catiónico: Sulfonato sódico de polistireno (kayexalate); 20 grs. de Kayexalate con 100 cc. de solución de sorbitol al 20% V.O. cada 4 horas; 50 - 100 gr. de kayexalate en 50 - 100 cc. de sorbitol al 70% en enema rectal.

PARALISIS PERIODICA NORMOPOTASEMICA

Se parece a la hipopotasémica por iniciarse durante el sueño, y al hiperpotasémico por su comienzo, luego de administrar potasio. Difiere de ambas por el valor normal de potasio sérico du

rante la crisis y por la mejoría con cloruro de sodio.

MIASTENIA GRAVIS

La debilidad puede ser pasajera o persistente y existe agotamiento o fatiga anormal; síntoma inicial: ptosis (25%), diplopia (24%), debilidad piernas (13%), también visión borrosa, dificultad de deglución y masticación, palabra nasal o farbullante, debilidad en brazos, manos, cuerpo, cara, tronco, piernas, músculos respiratorios hasta insuficiencia respiratoria (rara). Diagnóstico: se confirma por la mejoría observada luego de administrar edrofonio (tensilón) 10 mg. I.V., o neostigmina (prostigmina) 1,5 mg. I.M.

Tratamiento: Si el paciente puede deglutir: piridostigmina (mestinón) 60 - 120 mg. V.O. cada 3 - 4 horas durante el día y piridostigmina de acción prolongada 180 mgs. al acostarse; si no se puede deglutir se usa neostigmina 0,5 - 1 mg. I.M. cada 2 o 3 horas. Esteroides: cuando hay poca mejoría con lo anterior. Plasmaferesis + inmunosupresores (azatioprina - ciclofosf.). Timectomía.^{8,12}

SINDROME MIASTENICO (EATON - LAMBERT)^{7,8,13}

Simula una miastenia, la debilidad suele afectar músculos de pelvis, muslos y hombros, pero respeta los oculares y bulbares; es un síndrome paraneoplásico generalmente relacionado con carcinoma pulmonar. Otros síndromes paraneoplásicos relacionados con debilidad han sido descritos.

DEBILIDAD CON DOLOR^{3,4,14}

1.- Trast. de N.M.S. raramente producen dolor:

Síndrome talámico, trastornos vasomotores.

2.- Trast. de N.M.I. más frecuentemente producen dolor:

Células asta ant. medular: Poliomieltitis.

Raíces nerviosas: disco, tumor, espondilosis, tabes.

Nervios: neuropatía periférica sensorial y motora.

3.- Trast. del músculo:

Enfermedades virales, brucelosis, leptospiro-

sis, triquinosis, mioglobulinuria parox., defic. de fosforilasa, polimiositis, miopatía alcohólica, miopatía por clofibrato, polimialgia reumática, ansiedad.

DEBILIDAD CON AUMENTO DE TONO O MOVIMIENTOS ANORMALES^{3,4,15,16}

N.M.S. Espasticidad, mov. clónicos, convuls.

S. mot. extrap. Rigidez.

Ganglios basales Temblor de reposo, corea, atetosis, hemibialismo.

Cerebelo Temblor intencional.

N. Olivar y conec. Mioclonos.

N.M.I. Espasmo refl. (irrit. cel. asta ant. en tétanos y polio; irrit. raíces nerv. en disco, tumor o espondilosis; de nervios en la tetania; de músculo en la mialgia y traumatismos); Fascicul. (lesión lenta cel. asta ant. en atrof. muscul. prog. o siringomielia; de raíces en disco, tumor o espondil.; de nerv. perif. en neuropatía crónica).

Unión neuromusc. Fascicul. (intox. con anticolinesterásicos).

Músculo Calamb. (hiponat. insuf. vascular. hipotir., mioglob. noct. def. fosforil.); rigidez (E.S.P. mioesclerosis, traumatismo, etc.); temblor o subsaltos (uremia, hipocalc., alcalosis, hipertir., alcoholismo, drogas, ansiedad); miotonia (dístrof. miotónica, hipertir., paral. periódica hiperpotasémica).

DEBILIDAD SUBJETIVA^{3,4}

Dismin. riego sang. Hipot. postural, taquiarrit., I.M.

Cerebral y muscul. Isquemia: Producen vértigo, síncope, grados variables de pérdida de conocimiento hasta convulsiones.

Hiperventilación	Alcalosis: produce vértigo, parestesia, tetania.
Hipoglicemia	Cefalea, vértigo, confusión, visión borrosa, diplopia, coma, convulsiones.
Ins. arterial perif.	Debilidad con dolor o sin él, en las piernas, que se reproduce al caminar y alivia con reposo.
Histeria	Debilidad local o parálisis.
Neurastenia	Debilidad generalizada y fatiga.
Esquizofrenia	Debilidad con catatonía.
Anorexia nerviosa	Debilidad con atrofia por inanición

EXAMENES COMPLEMENTARIOS^{2,3,7,8}

1. Electromiograma: La medición de la actividad eléctrica en las fibras musculares se hace insertando una aguja-electrodo percutánea en el músculo para luego mostrarla en la pantalla en un osciloscopio de rayos catódicos; dicha actividad puede también hacerse audible intercalando una corneta en el circuito. La actividad de inserción inicial producida por el trauma de colocación de la aguja es silente, el electrodo no recoge pot. de acción. Cuando se contrae un músculo voluntario aparecen los pot. de acción y al incrementarse la fuerza de contracción se reclutan más unidades motoras hasta un máximo de contracción que genera potenciales que varían entre 20 y 50 Hz. En enfermedades del S.N.C. o perif. el patrón de reclutamiento producido por esfuerzo voluntario máximo está disminuido, debido a que, unidades motoras son activadas con dicho esfuerzo. En pacientes con enfermedad muscular el patrón de reclutamiento con máximo esfuerzo es completo, pero la amplitud del pico del patrón está disminuida.

Anormalidades Electromiográficas

- Presencia de actividad espontánea durante la relajación (fibrilación, ondas positivas agudas, fasciculaciones).
- Anormalidades en la amplitud, duración y forma de los pot. de unidad motora simple.

- Disminución en número de unidades motoras que pueden ser reclutadas.
- Demostración de miotonía, acoplamiento, potenciales repetitivos bizarros o la ocurrencia de silencio eléctrico durante el acortamiento o contractura muscular.

2. Conducción nerviosa: La estimulación de nervio motor periférico largo, permite recoger su pot. de acción y cuantificar la latencia y velocidad de conducción. El tiempo de conducción desde el electrodo más distal, medido en milisegundos, del estímulo aplicado, al comienzo de la respuesta se llama latencia distal o periférica. Si se aplica un segundo estímulo a nervio mixto más proximal (o si los electrodos son colocados más proximales en el caso de fibras sensoriales) se puede medir un tiempo de conducción más largo. Cuando la distancia en milímetros entre los dos sitios de estimulación de fibras motoras, o de fibras sensoriales recogidas, es dividida entre la diferencia en los tiempos de conducción máxima en mts/seg.

El valor normal de la velocidad de conducción varía, dependiendo del nervio estudiado, entre 40 - 45 mts/seg. Existen tablas para valores normales de la velocidad de conducción y latencias distales. La velocidad de conducción está relacionada con el diámetro de las fibras y con su grado de mielinización; así las fibras de pequeño diámetro y desmielinizadas conducen más lentamente que las fibras largas mielinizadas.

El axión es el sitio primariamente afectado en la neuropatía alcohólica, nutricional, urémica y diabética. Los axones que permanecen intactos conducen impulsos normalmente; cuando las fibras largas son afectadas las fibras de diámetro menor remanentes, con una conducción normal más lenta, tienen un ligero enlentecimiento de la velocidad de conducción motora. Algunas entidades (sínd. de Guillain - Barré, difteria) causan disminución de la velocidad al afectarse primariamente las células de Schwann y producir desmielinización segmentaria.

3. Prueba de estimulación repetitiva: En enfermedades de la unión neuromuscular el tamaño del componente inicial de pot. de acción pro-

ducido por un estímulo supramáximo es normal; después de pocos estímulos de 2 o 3 Hz. la amplitud de dicho componente disminuye y luego aumenta de nuevo al 4to. o 5to. estímulo. Este patrón de disminución y luego aumento, es característico de la miastenia, refleja una alteración postyuncional de la función sináptica, y es revertido por edrofonio (5 - 10 mg. I.V.). Una disminución progresiva del componente del potencial de acción con estimulación repetida se ve en polio, esclerosis lat. amiotrófica, miotonía, etc.

4. Biopsia muscular: Util para:

- a) Diferenciar proceso neurogénico y miopático.
- b) Diferenciar procesos musculares, como la distrofia muscular o las miopatías congénitas.
- c) Identificar defectos metabólicos específicos por técnicas histoquímicas y bioquímicas, y;
- d) Diagnosticar enfermedad del tejido conectivo y vasos sanguíneos (P.A.N. triquinosis, toxoplasmosis).

5. Biopsia de nervio: Util en limitado número de patologías. Microscopía de luz muestra cambios por vasculitis, inflamación, infiltración por granuloma o amiloidosis, pérdida de axones y degeneración axonal. Microscopio electrónico ofrece mayor información; algunas enfermedades afectan determinadas fibras: fibras largas mielinizadas se afectan en ataxia de Friedreich. La deposición de Igm. sobre la mielina asociada a glicoproteína en gammopatías Igm., puede detectarse por inmunofluorescencia.

6. Estudio bioquímico: CPK o CK: Más sensible y más específica. Usualmente normal en neuropatías periféricas y enfermedad de unión neuromuscular; moderadamente elevadas y otras enfermedades de N. motora. La CK tiene 3 isoenzimas: MM, MB y BB. MM predomina en músculo esquelético. MB en músculo cardíaco y BB en cerebro.

TGO: Predomina en hígado sobre corazón y en éste sobre músculo esquelético.

TGP: Predomina en el hígado sobre músculo esquelético.

LDH 1 y 2: Corazón > pulmón > eritrocitos > cerebro > riñón.

LDH 3: Pulmón > toroides > páncreas > ganglios.

LDH 4 y 5: Músculo > hígado > pulmón.

Aldolasa: Hígado > músculo > corazón.

7. TAC y Resonancia Magnética Nuclear: Pueden diferenciar fibras musculares de grasa y tejido conectivo y pueden mostrar diferencias significativas entre distrofia muscular y otras formas de enfermedad muscular. Tienen limitaciones de costo e inespecificidad de algunos hallazgos.

8. Estudios metabólicos y endocrinos: la hipo e hiperkalemia, hipernatremia, hipo e hipercalcemia, hipofosfatemia e hipermagnesemia pueden causar debilidad (usualmente aguda); también hiper o hipof. toroidea, adrenal o paratiroidea; de allí la importancia de todas estas determinaciones.

9. Prueba de esfuerzo: Los pacientes con defectos en las vías enzimáticas de glicólisis tienen una falla muscular para generar ATP del glicógeno y una disminución en la producción de ácido láctico; esto se puede valorar con un test de ejercicio del antebrazo evaluando los niveles de ácido láctico venoso.

10. Mioglobulinuria: La mioglobulinuria paroxística, miopatía alcohólica y trauma muscular producen intensa mioglobulinuria; grados menores de ella se encuentran en polio y distrofia muscular.

11. Otros estudios: Hematología, creatinina, glicemia, pruebas de función hepática y renal, electrolitos, etc. se practicarán de rutina o en forma especial, según sospecha clínica de la enfermedad de base. Electrocardiograma, ecocardiograma, pruebas de función pulmonar, etc.

CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS GENERALES^{3,4,7}

1.- Medidas de soporte cardiovascular y respiratorio.

2.- Terapia física: Para mejorar debilidad, contractura articular e inmovilidad.

3.- Dieta balanceada: Para mantener peso ideal en lo posible. Las vitaminas no tienen papel

específico en tratamiento de enfermedad neuromuscular.

4.- Aparatos ortopédicos: Según el tipo y sitio afectado por la debilidad.

5.- Corrección de la escoliosis (distrofia de Duchenne, atrofia muscular espinal) por cirugía cuando no esté contraindicada por alteraciones de la función pulmonar.

6.- Evaluación y consejo genético.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española. Vigésima edición 1984; 142.
- 2.- Plum F: Disorders of motor function. Asthenia, fatigue and weakness. In Cecil - Textbook of Medicine, 19 Edition 1992; 454(1): 2112-2113.
- 3.- Grob D; Weakness, In Barondess, J.A., ed.: Diagnostic approaches to presenting syndromes. Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins 1971; 197-300.
- 4.- Grob D: Trastornos neuromusculares agudos. C.M.N.A. 1981; (1): 185-202.
- 5.- Stephen D. Shafram: The chronic fatigue syndrome. Am J Med 1991 june; 90: 730-9.
- 6.- Theologides A. Anorexins, asthenia and cachectus in cancer. Am J Med 1986 oct; 81(4): 696-8.
- 7.- Griggs R, Bradley W, Shahani B: Approach to the patient with neuromuscular disease. In Harrison, Principles of Internal Medicine 1991; 362: 2088-2122.
- 8.- Rowland L: Diseases of muscle and neuromuscular junction. In Cecil-Textbook of Medicine, 17 Edition 1985; 537: 2198-2216.
- 9.- Newrick PG, Langton-Hewer R: Motor neurone disease: Can we do better? A study of 42 patients. Br Med J 1984 sept 1; 289(6444): 539-42.
- 10.- Shaikh B, et al: Motor neurone disease presenting as respiratory failure. Br Med J 1986 may 17; 292(6531): 1325-6.
- 11.- Riggs JE, et al: Exercise induced weakness in paramyotonia congenita: exacerbation with thyrotoxicosis. Neurology 1984 feb; 34(2): 233-5.
- 12.- Stoll DB, et al: Association of subacute motor neuropathy with thymoma. Cancer 1984 aug 15; 54(4): 770-2.
- 13.- Berkovic SF, et al: Proximal motor neuropathy, dermatomyositis and IgM kappa paraproteinemia. Arch Neurol 1986 aug; 43(8): 845-8.
- 14.- Dalakas MC, et al: A long term follow-up study of patients with post-poliomyelitis neuromuscular symptoms. N Engl J Med 1986 apr. 10; 314(15): 959-63.
- 15.- Paulson G: Disorders of the central nervous system in the aged. M.C.N.A. 1983 march; 67(2): 345-359.
- 16.- Bertorini T, et al: Benign focal amyotrophy (letter). Arch Neurol 1986 may; 43(5): 432.

PAPEL DEL INTERNISTA EN LA JEFATURA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA: A PROPOSITO DE UNA EXPERIENCIA

Dr. Gonzalo Pérez Delgado*

El Hospital General del Oeste (H.G.O.) Dr. José Gregorio Hernández inicia sus actividades hace 17 años, definiéndose como un Hospital General con capacidad aproximada de 500 camas, ubicado en una zona francamente marginal y con un área de influencia para entonces de un millón y medio de habitantes.

Su esquema organizativo se identifica con el proyecto de la atención médica Departamentalizada, y por ello existen los 4 Departamentos Básicos (Medicina, Cirugía, Pediatría y Gineco-Obstetricia), además de los otros Departamentos y Servicios Auxiliares.

La programación del Departamento de Medicina en su inicio estuvo a cargo del Dr. Simón Beker, eminente médico venezolano quien después de dos años de dedicación se retiró, y a partir de ese momento hemos tratado de cumplir nuestra labor identificados siempre con esas metas y objetivos que tanto preocuparon al Dr. Beker y que se referían a lograr una asistencia médica humanizada, una docencia efectiva y participativa y una investigación permanente que motivara a nuestro personal y redundara en beneficio para nuestros pacientes.

Dentro de mis objetivos como Jefe del Departamento de Medicina me he propuesto insistir en lo siguiente:

- 1.- Una asistencia médica integral, óptima en calidad y cantidad, sin que uno de ellos sea obstáculo para el otro.

Este propósito con frecuencia se opone a las aspiraciones de muchos empleados del sector salud quienes en sus metas estadísticas, resaltan solamente el aspecto cantidad y es allí donde el médico clínico debe insistir para que se logre ese entendimiento básico que acepte a la calidad como el objetivo fundamental del acto médico.

- 2.- Docencia médica y para-médica que conduzca a mejorar la calidad de la atención médica en cualquiera de sus niveles.

En este sentido quisiera insistir en que la docencia a la cual me refiero no tiene necesariamente que tener una relación directa con la Facultad de Medicina, si ello existiera, mucho mejor, pero la falta de esta relación no justifica su ausencia por cuanto ella es más de tipo conceptual en el sentido de pensar que haciendo docencia, mejoramos la asistencia y que este mecanismo facilita que el proceso se retroalimente en las dos vías.

* Médico Internista. Jefe del Departamento de Medicina del Hospital General del Oeste. Caracas. Profesor de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UCV.

3.- La investigación que dependerá y variará según los recursos con que se cuenten; en este sentido quisiéramos transcribir el pensamiento tantas veces expresado por A. Feinstein y el cual compartimos plenamente:

"El clínico ha sido enseñado para creer que la ciencia básica clínica, incluye toda la biología, excepto el tratamiento clínico y los pacientes; y que esta ciencia básica proviene de la manipulación de animales de experimentación, pero no hablando con los pacientes; lo importante de la investigación es si es buena o es mala, trivial o importante y lo que la hace científica es la efectividad y no el tipo o los métodos usados por el investigador. Los métodos que producen, ciencia básica, están dentro del espectrofotómetro o la conversación, la cromatografía o la palpación digital o un computador y el material utilizado pueden ser, personas, libros, animales de experimentación, tejidos, orinas, etc."

Es por ello que no justificamos la ausencia de investigación en ninguno de los niveles de atención.

Estos objetivos y el número cada vez mayor de Especialidades Médicas hacen definir al Departamento de Medicina como de alta complejidad tanto técnica como administrativa, de allí que el reto de su jefatura exija una serie de condiciones personales y de preparación muy particulares. Después de haber vivido durante 15 años esta experiencia deseo insistir que el Especialista que con más facilidad puede manejar un Departamento de Medicina es el Internista Generalista por las características de su formación, muy amplia tanto en extensión como en profundidad y por su pensamiento casi siempre integracionista que lo caracteriza.

ACTIVIDADES DEL DEPARTAMENTO

Son programadas en las reuniones del Consejo Departamental y del Comité Académico del Postgrado, incluyen las actividades Asistenciales de Hospitalización, Ambulatorio y las Docentes a los niveles de Pregrado (Internado Rotatorio y Medicina I) y del Postgrado de Medicina Interna, Gastroenterología y Residentes Asistenciales.

El Personal Médico del Departamento está integrado por:

43 Especialistas, de los cuales 10 Jefes de Servicio y 14 Internistas Generalistas.

21 Residentes del Postgrado de Medicina Interna

4 Residentes del Postgrado de Gastroenterología

13 Residentes Asistenciales.

15 a 20 Internos Rotatorio de Pregrado.

25 a 30 Estudiantes de Medicina I.

HOSPITALIZACION

70 camas de Medicina

24 camas de Psiquiatría

5 camas de Diálisis de Agudos

Dos Servicios de Medicina con 35 camas cada uno, un Jefe de Servicio y 4 Adjuntos para cada Servicio. 1 Coordinador del Postgrado, 1 Internista a nivel de Emergencia de 7 a 1 p.m. y 1 Internista en la Emergencia de 1 a 7 p.m. El Personal de Residentes tiene rotaciones por la Emergencia de los Servicios de Medicina, y Especialidades Médicas.

El coordinador de la Hospitalización es el Internista quien con su equipo de Internos de Pregrado y Residentes decide, después de evaluar al paciente, la interconsulta con el Especialista de área limitada si el caso lo amerita.

La presencia física del sub-especialista en la revistas muchas veces es obstaculizada por las actividades de su Servicio y en estos casos sus opiniones y/o recomendaciones se hacen por intermedio del Residente pasante por la Especialidad.

La relación Internista-Sub-Especialista, en ocasiones confronta discusión de opiniones, que bien entendidas y con el respeto mutuo que debe existir, proporcionan una gran enseñanza para todo el equipo. Seguimos pensando que a pesar de las dificultades, la Departamentalización, según la cual la hospitalización se realiza sólo en los Servicios de Medicina y no en áreas sub-especializadas, permite el mejor ambiente para una asistencia efectiva y una docencia idónea.

EMERGENCIA DEL ADULTO

Los Departamentos de Medicina y Cirugía comparten responsabilidades en esta importante área.

Siempre se ha dicho que la reputación de un Hospital depende en gran manera del buen funcionamiento de este Servicio.

Un reglamento vigente, norma las actividades de este Servicio durante las 24 horas del día, los 365 días del año.

Nuestro Departamento programa guardias cada 6 días con el número de Internos y Residentes necesarios para atender la demanda con el sistema de personal fijo en el horario 7 a 1 p.m. y guardias de 1 p.m. a 7 a.m. Los equipos de guardia deben integrarse con Internos de Pregrado, Residentes Asistenciales y Residentes de Postgrado de los distintos años.

CONSULTA EXTERNA

Cada Especialidad hace su programación de acuerdo con el número de Especialistas y con la demanda de la comunidad; lo habitual es que cada Médico realice consulta dos veces por semana en los horarios de 8 a 12 y/o 1 a 4 p.m. La ausencia de los Ambulatorios nos ha impedido programar su actividad con el criterio de atender y supervisar los niveles primarios de atención, con personal del Departamento que rotará según las necesidades.

El Ambulatorio del Hospital también realiza una Consulta de Medicina General dependiente del Jefe del Ambulatorio y con personal médico de los Departamentos de Medicina y Cirugía.

DOCENCIA

Insistimos en que se realice en cada una de las actividades antes mencionadas; en muchas de esas actividades el Residente del tercer año colabora en forma activa con el plan Docencia.

Para cada nivel existe una Programación particular, discutida previamente por el Consejo Departamental, Comité Académico y autoridades Univer-

sitarias según se trate de los niveles de Pregrado y Postgrado.

EVALUACION

Es uno de los aspectos que consideramos más difícil de realizar. Decir por ejemplo que un Departamento es eficiente, entendiendo por eficiencia el mayor rendimiento posible al menor costo, resulta un verdadero reto para el Jefe del Departamento.

Tendríamos que aceptar que el ideal para la evaluación de la atención médica, sería el establecimiento de un sistema o metodología de Auditoría global que incluyera aspectos tales como:

- a) Determinación de la calidad de la actividad médica.
- b) Determinación de recursos para una buena atención.
- c) Evaluación, organización administrativa y médico-administrativa del establecimiento.

En las reuniones del Consejo Departamental analizamos las principales Estadísticas que cada mes nos proporciona el Departamento de Historias Médicas, solo con el propósito de conocer la forma cómo marcha el Hospital y para darnos cuenta y corregir situaciones anormales, pero en ningún momento estas observaciones parciales pueden representar lo que realmente supone una evaluación integral.

Al finalizar estos comentarios, siento la necesidad de afirmar que quizá nuestro mayor logro ha sido obtener permanentemente la armonía, producto del comportamiento de un grupo de Profesionales Médicos, quienes discutiendo e intercambiando ideas dentro de un entorno de respeto mutuo, hemos logrado la estabilidad, madurez y amistad necesarios para trabajar mancomunadamente en beneficio de nuestros pacientes.

NEFRITIS LUPICA I: CORRELACION CLINICA, INMUNOLOGICA E HISTOPATOLOGICA*

Dres.: Vivian Sukerman; Christiane Saltiel; Rafael E. Vargas-Arenas;
Nieves González; Eduardo Pacheco; Félix Tapia **

RESUMEN

Con el objeto de establecer correlaciones entre diversos parámetros clínicos y paraclínicos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Nefropatía Lúpica (NL), se estudiaron 23 pacientes. A todos se les realizó evaluación clínica y paraclínica, y estudio de tejido renal que incluyó conteo de subpoblaciones de células mononucleares (CMo) marcadas con anticuerpos monoclonales (AMo). El estudio inmunopatológico reveló predominio de clase IV (60,87%) OMS de Glomerulonefritis Lúpica (GN-LES). En la mayoría de los casos el tipo y severidad de las lesiones renales no pudo predecirse en base a datos clínicos y de laboratorio. El CH50 y C4 resultaron con niveles séricos más bajos en formas más severas de NL, y se correlacionaron con la actividad clínica, histopatológica y con la reducción de

la depuración de creatinina endógena. Todas las clases histológicas de GN-LES mostraron disminución de las células T CD4+ y en la relación CD4/CD8; sólo las clases V y VI tuvieron valores bajos de CD8+. Las mayores poblaciones de CMo de intersticio renal fueron las marcadas con los AMo HLA-Dr y MQ. La actividad histopatológica se correlacionó con la población MQ+ en intersticio glomérulo (gl), y con la TAC+ en gl. La hipocomplementemia se correlacionó significativamente con la presencia de células MQ+ tanto en intersticio como en gl. Concluimos, que tanto mecanismos inmunológicos humorales y celulares contribuyen a la patogénesis de la NL.

PALABRAS CLAVE: Glomerulonefritis lúpica. Inmunidad celular. Inmunidad humoral. Inmunopatología renal. Lupus eritematoso sistémico. Nefritis lúpica.

ABSTRACT

In order to establish correlations between distinct clinical and paraclinical parameters in patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis (LN), we studied 23 patients with this diagnosis at the Hospital Vargas, Caracas, Venezuela. Each patient was assessed clinically and paraclinically, and also with renal biopsy, whose evaluation included identification of mononuclear

* Trabajo especial de investigación presentado para optar al título de Especialista en Medicina Interna. Facultad de Medicina, UCV. Noviembre de 1990 (Primera Parte). Ganador del Premio de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Jornada de Egresandos, Noviembre de 1990.

** Departamento Médico Asistencial y Docente. Hospital Vargas de Caracas y Escuela de Medicina JM Vargas, Facultad de Medicina, UCV. Laboratorios de Inmunohematología y de Biología Molecular. Instituto de Biomedicina, Facultad de Medicina UCV y MSAS de Venezuela.

nuclear cells (MoC) with monoclonal antibodies. The immunopathological study revealed a predominance of class IV (60,87%) Lupus Glomerulonephritis (SLE-GN). In the majority of cases, the type and severity of the renal lesion could not be predicted by the clinical and laboratory data. The CH50 and C4 serum levels were lower in the severe classes of SLE-GN and they correlated with the clinical and histopathological activity and the reduction of glomerular filtration rate. All the patients had a decreased number of T CD4+ helper cells and CD4/CD8 ratio; only V and VI classes of SLE-GN had low values of CD8+ suppressor cells. The majority of interstitial MoC were HLA-Dr and MQ expressing cells. The activity index and the complement levels correlated with interstitial and intraglomerular MQ+ cells and with intraglomerular TAC+ cells. We concluded that probably there are humoral and cellular mechanisms that contribute to the pathogenesis of LN.

KEY WORDS: Cellular immunity. Humoral immunity. Lupus glomerulonephritis. Lupus nephritis. Renal immunopathology. Systemic lupus erythematosus.

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) se puede definir como una enfermedad inflamatoria multisistémica; es de causa desconocida y se caracteriza por la presencia de numerosos autoanticuerpos específicamente aquellos dirigidos contra los antígenos nucleares.^{22,30,47,54}

Nefritis Lúpica (NL) describe sucinta y gráficamente el daño que sufre el riñón en el LES y permite enfocar la atención hacia una enfermedad específica del riñón, la cual es en el presente, la mayor complicación y el problema más apremiante de los pacientes con LES.^{30,40}

La patogénesis de la enfermedad renal es tan compleja como la enfermedad en sí. Están involucrados una serie de mecanismos que producen un amplio espectro de daño tisular. La deposición de anticuerpos antinucleares y anticitoplasmáticos en el tejido renal trae como consecuencia una reacción inflamatoria mediada por complemento y neutrófilos monocitos,^{29,30} también participan los sistemas de coagulación y fibrinolítico.^{42,43,55} La localización de los complejos inmuno-lógicos (CI) en el riñón parece ser el evento más destacado en el desarrollo de la NL, aunque sólo

ciertos tipos de CI aparecen como nefritogénicos.^{6,19,25}

Varios estudios han tratado de correlacionar el estado de inmunidad celular y humoral con la patogenia del LES y la NL, sin que hasta ahora se haya podido utilizar las alteraciones inmunológicas encontradas como un índice de riesgo para la progresión de la enfermedad. Con el desarrollo de las técnicas de anticuerpos monoclonales es posible actualmente identificar a los leucocitos mononucleares en subtipos fenotípica y funcionalmente distintos y de esta manera investigar, el posible rol de estas células en la patogénesis de la lesión renal, sin embargo, reportes recientes han arrojado resultados divergentes.^{23,30,33,37,42}

Animados por la idea de que una evaluación completa clínica, histopatológica, inmunológica y de la función renal puede ser de gran ayuda para aclarar el pronóstico de nuestros pacientes y orientar al internista en las decisiones terapéuticas, resolvimos emprender el estudio de tales características en un grupo seleccionado de pacientes con LES y NL del Hospital Vargas de Caracas.

PACIENTES Y METODOS

Pacientes

Se estudiaron un total de 23 pacientes con LES, admitidos en cualquiera de los servicios de Medicina Interna del Hospital Vargas de Caracas, entre junio de 1988 y agosto de 1990.

Todos los pacientes reunieron 4 o más criterios diagnósticos de LES según la A.R.A.;⁴⁹ tuvieron evidencias clínicas o paraclínicas de enfermedad renal; no habían recibido citostáticos ni pulsos de metilprednisolona o más de 1 mgr/kg peso/día de prednisona en los 6 meses anteriores al ingreso al protocolo y presentaron depuraciones de creatinina endógena superiores a 20 ml/min.

Métodos

A todos los pacientes se les realizó una evaluación inicial que incluyó: historia clínica completa; datos paraclínicos (hematología completa, conteo plaquetario, eritrosedimentación, PT y PTT proteínas totales y fraccionadas, según métodos estándar);³² valoración inmunológica (células LE, complemento hemolítico total, C3, C4, IgG, IgM e IgA, anticuerpos antinucleares, anti-Sm, factor reuma-

toideo, crioglobulinas, prueba de Coombs directa e indirecta y VDRL) y valoración de la función renal (creatinina y nitrógeno ureico séricos, proteinuria cualitativa y cuantitativa minutada, sedimento urinario y tasa de depuración de creatinina endógena corregida para 1,73 m² de superficie corporal).

1.- Subpoblaciones de células mononucleares: las células mononucleares de sangre periférica fueron obtenidas por la técnica del gradiente de densidad de Ficoll-Hypaque.¹⁰ Los anticuerpos monoclonales (anti-leu, 1, 4, 2a y 3a Becton Dickinson) para la identificación de células T población total, supresora (CD8+) y ayudadora (CD4+) se procesaron por la técnica de la tinción con inmunoperoxidasa Avidina Biotina.^{18,19,20} Se contó el porcentaje de células positivas y se calculó el número absoluto en base al número total de linfocitos y población total de células T.

2.- Linfoblastogénesis: se evaluó la capacidad de los linfocitos T para responder con transformación blástica frente al mitógeno fitohemaglutinina (PHA) (DIFCO Laboratories, Detroit, USA).^{10,18,19}

3.- Estudio de tejido renal: se practicó biopsia renal percutánea guiada por ecosonografía²⁸ evaluada con microscopia óptica convencional para cortes de parafina, y cortes finos de plástico (Epon) teñidos con azul de toluidina-pironina, microscopia electrónica de transmisión e inmunofluorescencia.⁵²

4.- Subpoblaciones de células mononucleares en tejido renal: las muestras fueron embebidas en OCT y congeladas en nitrógeno líquido a -20°C hasta su uso. Se hicieron cortes seriados de 3 micras en criostato, secados y luego fijados en acetona por 15 min. y se procedió la inmunotinción según técnica de avidina-biotina-inmunoperoxidasa,^{7,15,38,50} como sigue: lavado con PBS por 5 minutos; incubación por 15 minutos con suero normal de caballo dil. 1:30; lavado con PBS por 5 min.; incubación por 30 min. con anticuerpo primario; lavado con PBS durante 5 min.; incubación por 15 min. con anticuerpo secundario B-GAM; lavado con PBS por 5 min.; incubación por 30 minutos con avidina-biotina-peroxidasa (Vectastain ABC, Vector Laboratories, USA); lavado por 5 min. con PBS; incubación por 10 min. con 3-amino-9-etilcarbazol en concentración de 0,88 mM;

lavado con agua de chorro por 5 min; contraste con hematoxilina y montaje en gelatina glicerinada. Se consideraron positivas las células teñidas en marrón-rojizo cuyo núcleo fuera visible. El conteo se realizó usando microscopio de luz con aumento de 40x, en retícula milimetrada Zeiss, dividiendo el número absoluto total observado por campo, por la constante 0,0576 para convertirlo en número de células por mm² de tejido. Se evaluaron de 0 a 3 glomérulos en cada corte y se reportó el promedio de número de células positivas en ellos, con respecto al número total de células presentes dentro del glomérulo. Para la valoración del infiltrado intersticial se promedió el número de células positivas en 3 campos en cada corte, donde la histología estuviera mejor definida, con respecto al número total de células intersticiales presentes. El observador no conocía los datos clínicos, paraclínicos ni histológicos de cada paciente para el momento del conteo de células mononucleares en el tejido.

5.- Análisis estadístico: las medidas descriptivas utilizadas fueron los porcentajes, las medias aritméticas y las desviaciones estándar. El análisis estadístico utilizó las pruebas de Chi cuadrado, Mc Nemar, la prueba de probabilidad exacta de Fisher para los datos cualitativos; la prueba de t para los datos pareados y no pareados y la correlación de Pearson para los datos cuantitativos. Se usó como criterio de significancia el nivel 5%.^{9,48}

RESULTADOS

1.- Hallazgos generales clínicos y de laboratorio

Los 23 pacientes (1 varón y 22 hembras) seleccionados para este estudio tenían una edad promedio de 27 años (rango 12-44 años). La duración promedio de la enfermedad previo a la biopsia renal fue de 24 meses. Cinco pacientes (21,7%) correspondieron a NL clase IIb de la clasificación de la OMS^{22,27,28}, 14 (60,9%) a clase IV, 2 (8,7%) a clase V y 2 (8,7%) a clase VI. Dieciséis pacientes eran conocidas con el diagnóstico de LES y recibían prednisona a dosis promedio de 26 mg (rango 10-60 mg).

El promedio de criterios para LES de la ARA fue de 6 para todas las clases histológicas, siendo los más frecuentes: artritis (86,96%) y la presencia de anticuerpos antinucleares (AAN) (100%).

De los criterios clínicos de actividad (escala usada en la Consulta del Colágeno del Servicio de Medicina II) destacaron la poliartritis y la vasculitis en piel (39,13%); de los criterios paraclínicos de actividad, la VSG aumentada y la proteinuria fueron los observados con mayor frecuencia. Hubo diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de los puntajes correspondientes a cada clase histológica ($p < 1\%$) siendo el más alto el correspondiente a la clase V.

El síndrome nefrológico de presentación más frecuente fue la proteinuria aislada (70%), seguido de insuficiencia renal (30,43%) e hiperfiltración glomerular (26,1%).

De las variables de función renal inicial, la única que se encontró alterada en todas las clases fue la proteinuria ($1,64 \pm 3,12$ mg/min), sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las distintas clases histológicas en niveles de proteinuria, creatinina sérica, BUN y depuración de creatinina endógena.

Los hallazgos más importantes en el sedimento

urinario fueron cilindruria (43,48%), leucocituria discreta y piuria (30,43%).

Cuando se estudiaron las variables inmunológicas, sólo hubo diferencias estadísticamente significativas para los niveles de C4 y CH50 ($p < 1\%$ y $p < 5\%$). Las clases histológicas que mostraron diferencias de CH50, fueron las II y IV ($p < 1\%$) y la II y V ($p < 5\%$). Cuando se comparó el valor de C4 en las distintas clases, sólo hubo significancia estadística entre las formas leves (II) y las más severas (IV, V y VI). A pesar de que el C3 se encontró bajo en las clases IV y V, sólo hubo diferencias significativas entre los valores de las clases II y IV ($p < 2\%$). El valor promedio de IgG se encontró elevado en todas las clases histológicas, sin embargo sólo hubo diferencias significativas entre los valores de las clases II y VI, y IV y V ($p < 5\%$) (ver Cuadro N° I). Los AAN fueron positivos en el 100% y las células LE en casi 2/3 de nuestros pacientes, tampoco se observaron diferencias en los parámetros inmunológicos cualitativos entre las clases histológicas.

CUADRO N° I

NEFRITIS LUPICA: ALTERACIONES INMUNOLOGICAS
SEGUN LA CLASE HISTOLOGICA EN LA EVALUACION INICIAL
HOSPITAL VARGAS. CARACAS. 1988 - 1990

VARIABLE	CLASE HISTOLOGICA (OMS)				TOTAL $\bar{X} \pm DE$	N=23 RANGO	P
	II n=5	IV n=14	V n=2	VI n=2			
CH50	39,80 $\pm$ 12,8	11,23 $\pm$ 16,94	8,17 $\pm$ 0,23	17,51 $\pm$ 6,63	17,72 $\pm$ 18,63	0 - 56,6	< 5%
C3	93 $\pm$ 34,2	47,26 $\pm$ 32,79	52,9 $\pm$ 19,94	84,9 $\pm$ 65,20	60,97 $\pm$ 38,33	5,5 - 139	NS
C4	28,88 $\pm$ 7,29	10,64	5,95 $\pm$ 1,48	9,75 $\pm$ 6,29	14,12 $\pm$ 12,01	0 - 38,6	< 1%
IgG	1855 $\pm$ 420,9	1845 $\pm$ 1236,89	3670 $\pm$ 2588,01	4270 $\pm$ 2729,43	2217 $\pm$ 1507,37	880 - 6200	NS
IgA	292 $\pm$ 87,5	281 $\pm$ 97,60	350 $\pm$ 36,77	315,5 $\pm$ 3,54	292 $\pm$ 86,69	114 - 420	NS
IgM	113 $\pm$ 38,6	188,3 $\pm$ 81,79	277 $\pm$ 111,72	244,5 $\pm$ 54,45	184,54 $\pm$ 84,85	10 - 356	NS

Valores expresados en media aritmética $\pm$ DE. NS = no significativo.

2.- Subpoblación de células mononucleares en sangre periférica (CMSP) y linfoblastogénesis

El número absoluto de linfocitos en sangre, así como el porcentaje de linfocitos T fueron normales en el grupo total y en cada clase histológica, y no se encontraron diferencias cuando se compararon las clases entre sí. La fracción cooperadora (CD4+) de linfocitos T se encontró disminuida con respecto a los valores de

referencia en todas las clases histológicas, sin embargo no hubo significancia al comparar las distintas clases. En cuanto a la fracción de células T supresoras (CD8+), esta se encontró disminuida sólo en las clases V y VI. Cuando se estudió la razón CD4/CD8 se encontraron valores bajos en las clases II y IV y en la población general, a pesar de esto, tampoco se encontraron diferencias significativas entre las clases (ver Cuadro N° II).

CUADRO N° II

**NEFRITIS LUPICA: SUBPOBLACIONES CELULARES EN SANGRE PERIFERICA
SEGUN LA CLASE HISTOLOGICA EN LA EVALUACION INICIAL
HOSPITAL VARGAS. CARACAS. 1988 - 1990**

SUBPOBLACIONES CELULARES	CLASE HISTOLOGICA (OMS)				TOTAL $\bar{X} \pm DE$	(n=23) RANGO	P
	II-B n=5	IV n=14	V n=2	VI n=2			
Num. Total de Linfoc.	1326,2 700,37	± 1908,79 733,83	± 1656,5 1437,55	± 1932 316,78	± 1762,22 752,6	(572 - 3150)	NS
CD5+							
Porcentaje	71 4,06	± 74 12,45	± 69 12,73	± 80 0	± 73,26 10,44	(51 - 1725)	NS
Valor Absoluto	945 533,07	± 1422 647,43	± 1052 781,35	± 1546 253,85	± 1297 615,82	(429 - 2835)	NS
CD3+							
Porcentaje	69,4 4,04	± 72,93 10,09	± 69,5 7,78	± 77,5 2,12	± 72,61 8,53	(56 - 90)	NS
Valor Absoluto	937,8 539,78	± 1406,43 634,4	± 1095,5 870,45	± 1094 205,06	± 1285,13 609,29	(372 - 2804)	NS
CD8+							
Porcentaje	30,6 9,58	± 37,57 13,18	± 21,5 2,12	± 23 4,24	± 33,39 12,49	(19 - 62)	NS
Valor Absoluto	318 286,14	± 567,36 428,12	± 226 164,05	± 348 110,31	± 464,39 378,13	(89 - 1738)	NS
CD4							
Porcentaje	39 16,39	± 46 11,76	± 39,5 6,36	± 48 4,24	± 44,09 12,03	(17 - 68)	NS
Valor Absoluto	336,6 165,62	± 671,64 333,79	± 405 274,36	± 721,5 161,93	± 579,96 314,4	(113 - 1366)	NS
Razón CD4/CD8	1,44 0,85	± 1,47 0,81	± 1,83 0,11	± 2,08 0,17	± 1,55 0,75	(0,53 - 3,5)	NS

Los valores están expresados en media aritmética $\pm$ DE NS = no significativo.

La proliferación de las células T frente al mitógeno PHA, reveló índices de estimulación normales tanto para la dilución a 25 como a 50 microgramos/ml, para el grupo general y para cada una de las clases. Sin embargo, el 60% de las NL clase IIb presentaron índices bajos, sin diferencias entre las clases.

3.- Hallazgos histopatológicos

Se realizaron 23 biopsias renales en 23 pacientes, obteniéndose un promedio de $13 \pm 6,8$ glomérulos por biopsia (rango 1:32).

Las alteraciones glomerulares fueron clasificadas por microscopía óptica como proliferativas mesangiales (clase IIb) en 5 pacien-

tes, proliferativas difusas (IV) en 14, membranosas (V) en 2 y nefroangioesclerosis avanzada (VI) en 2.

En el grupo total de pacientes, la proliferación y los depósitos mesangiales fueron los hallazgos más frecuentes (100%), seguidos de la presencia de depósitos subendoteliales (73,91%), proliferación endotelial (60,87%) y asas de alambre (52,17%). La infiltración celular mononuclear predominantemente constituida por linfocitos y células plasmáticas con una distribución focal, constituyó la alteración extraglomerular predominante (73,91%) (ver Figuras N° 1 y 2).



Figura N° 1: Glomerulonefritis Lúpica Clase II-B (OMS). Dos glomérulos que muestran proliferación moderada de células mesangiales. Epón. Azul de Toudina-Pironina. (374x).



Figura N° 2: Glomerulonefritis Lúpica Clase IV (OMS). Depósitos electrón densos en forma de banda de localización subendotelial (→). Partículas similares a los mixovirus en el citoplasma endotelial (→) Epón. Aumento original 10.000x.

La inmunofluorescencia directa mostró la presencia de depósitos granulares y lineales cortos conteniendo IgG, M y A, componentes del complemento C3, C4, C1q, fibrina, lambda y albúmina a lo largo de la pared capilar, mesangio, intersticio y vasos (ver Figura N° 3).

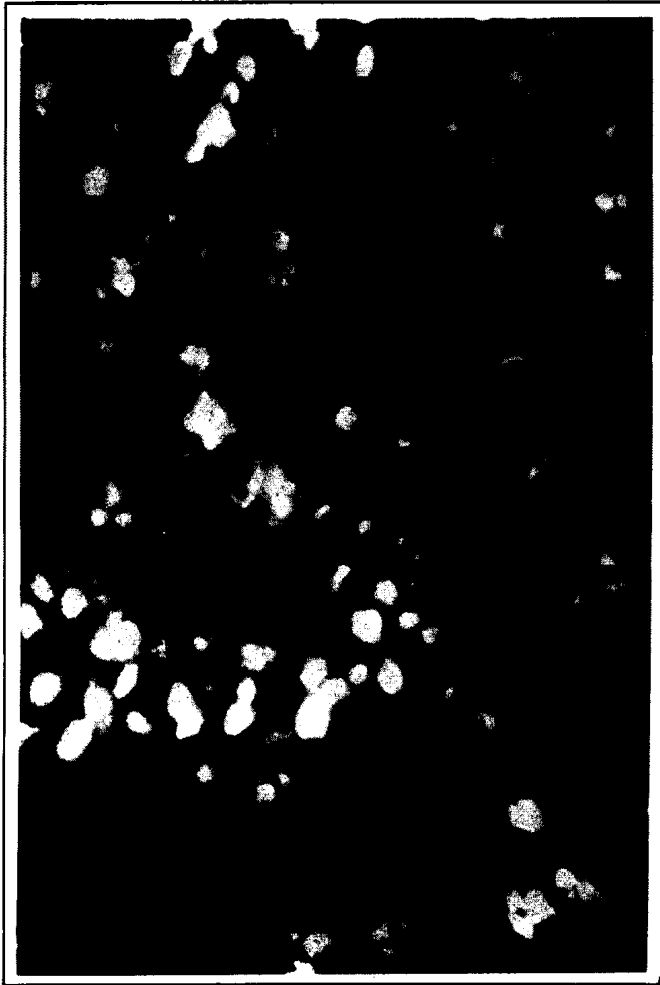


Figura N° 3: Glomerulonefritis Lúpica Clase II-B (OMS). Patrón difuso antinuclear en el tejido renal. (Corte por congelación tratado con Inmunosuero fluorescente anti-IgG Humano. 600x).

El índice de actividad histopatológica estuvo en un rango entre 1 y 10 puntos ($\bar{X} = 4,17 \pm 2,82$). De acuerdo al puntaje se formaron 3 grupos según el grado de actividad: leve, moderada y marcada, encontrándose diferencias significativas al comparar las distintas clases ($p < 5\%$). El mayor porcentaje de severidad estuvo en la clase IV.

El índice de cronicidad varió entre 0 y 8 ($\bar{X} = 1,91 \pm 1,83$), se formaron 2 grupos de acuerdo al puntaje: lesiones discretas a moderadas y lesiones severas; hallándose diferencias significativas entre las distintas clases ($p < 1\%$). La mayor severidad en la clase VI (ver Cuadro N° III).

CUADRO N° III				
NEFRITIS LUPICA: COMPARACION DE LA INCIDENCIA DE CRONICIDAD EN LAS DISTINTAS CLASES HISTOLOGICAS HOSPITAL VARGAS. CARACAS. 1988 - 1990				
Clase Histolog. (OMS)	Cronicidad		% Total	
	Leve a Moderada	Severa	Leve	Moderada
II-B	5	-	5	100
IV	14	-	14	100
V	2	-	2	100
VI	-	2	2	-
Total	21	2	23	
				P < 1%
%	91,30%	8,70%		

4.- Subpoblaciones de células mononucleares en tejido renal

Se evaluaron las subpoblaciones mononucleares en 22 biopsias.

La mayor población de células mononucleares inflamatorias que infiltraban intersticio fueron las células HLA-Dr positivas, observándose en 16 de 22 biopsias (72,73%), en segundo lugar los monocitos/macrófagos, células MA+ (55,56%). El número de biopsias que presentaron células T CD4+ y células T CD8+ fue similar (50% y 47,62% respectivamente). Cuando se comparó para cada una de las subpoblaciones celulares en intersticio, el número de biopsias con células positivas de acuerdo a la clase histológica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni comparando las 4 clases entre sí; ni clase contra clase (ver Cuadros N° IV y V).

CUADRO N° IV													
NEFRITIS LUPICA: PORCENTAJE DE BIOPSIAS CON 'CELULAS POSITIVAS' EN INTERSTICIO, SEGUN LA CLASE HISTOLOGICA HOSPITAL VARGAS. CARACAS. 1988 - 1990													
CLASE HIST. (OMS)	n	HLA-Dr		Mq		INTERSTICIO		B1	CD4		CD8		
						TAC							
II-B	5	60	%	60	%	40	%	0	40	%	40	%	
IV	14	78,6	%	63,3	%	33,3	%	42,9	%	50	%	46,2	%
V	1	0		0		0		0		0		0	
VI	2	100	%	0		50	%	100	%	100	%	100	%
TOTAL	22	72,73	%	55,56	%	35	%	36,36	%	50	%	47,62	%
VALOR DE p		NS		NS		NS		NS		NS		NS	

CUADRO N° V							
NEFRITIS LUPICA: NUMERO DE BIOPSIAS CON "CELULAS POSITIVAS" EN INTERSTICIO, SEGUN LA CLASE HISTOLOGICA HOSPITAL VARGAS. CARACAS. 1988 - 1990							
CLASE HIST. (OMS)	n	HLA-Dr	Mq	INTERSTICIO			
				TAC	B1	CD4	CD8
II-B	5	3/5	3/5	2/5	0/5	2/5	2/5
IV	14	11/14	7/11	4/12	6/14	6/12	6/13
V	1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
VI	2	2/2	0/1	1/2	2/2	2/2	2/2
TOTAL	22	16/22	10/18	7/20	8/22	10/20	10/21
VALOR DE p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	

Las biopsias clase IV mostraron el porcentaje más elevado de células HLA-Dr+, MQ+, linfocitos B y CD8+ y la clase VI mostró el porcentaje más elevado de células T activadas (TAC+) y CD4+. La clase IIb presentó los valores más bajos para todas las células.

La única biopsia clase V que pudo analizarse, no mostró ningún tipo de células positivas. No se encontró diferencias significativas de los

porcentajes y los números absolutos entre las clases histológicas, excepto para las células B1+, donde hubo diferencias entre las clases II y VI ($p < 1\%$) y las V y VI ($p < 5\%$). De 11 biopsias en las que se pudo calcular la relación CD4/CD8, sólo en 1 fue normal, estando en 8 de ellos por debajo de 1. El promedio de las células CD4+ en intersticio, fue menor que el de las células CD8+ (ver Cuadro N° VI y Figura

CUADRO N° VI

**NEFRITIS LUPICA: SUBPOBLACIONES CELULARES (CEL/MM²)
EN INTERSTICIO SEGUN LAS CLASES HISTOLOGICAS
HOSPITAL VARGAS. CARACAS. 1988 - 1990**

SUBPOBLACIONES CELULARES INTERSTICIO		CLASES HISTOLOGICAS (OMS)						TOTAL		
		II-B	IV	V	VI	$\bar{X} \pm DE$	RANGO	P		
HLA-Dr	%	8,96 ±	23,75 ±	0	14,9 ±	18,51 ±	(0 -	NS		
		11,68	37,93		18,29	31,47	91,55)			
n=22	Valor Abs.	42 ±	123 ±	0	79 ±	95 ±	(0 -			
		57,24	197,44		94,05	163,77	521)			
MQ	%	2,68 ±	6,43 ±	0	0	4,67 ±	(0 -	NS		
		4,23	7,26			6,40	18,6)			
n=18	Valor Abs.	16 ±	34 ±	0	0	25 ±	(0 -			
		27,07	39,92			35,43	116)			
TAC	%	1,12 ±	1,30 ±	0	1,99 ±	1,26 ±	(0 -	NS		
		1,90	2,90		2,81	2,49	9,97)			
n=20	Valor Abs.	5 ±	6 ±	0	12 ±	6 ±	(0 -			
		7,40	12,19		16,26	10,82	41)			
B1	%		2,76 ±	0	0,97 ±	1,85 ±	(0 -	NS		
			4,52		0,04	3,78	11,65)			
n=22	Valor Abs.	0	21 ±	0	6 ±	14 ±	(0 -			
			48,36		0	39,24	174)			
CD4	%	0,82 ±	5,40 ±	0	7,03 ±	4,15 ±	(0 -	NS		
		1,13	6,65		5,98	5,78	18,18)			
n=	Valor Abs.	4 ±	32 ±	0	46 ±	25 ±	(6 -			
		5,37	47,52		41,01	40,39	162)			
CD8	%	6,41 ±	8,78 ±	0	7,24 ±	7,65 ±	(0 -	NS		
		11,89	13,32		3,49	11,81	34,31)			
n=	Valor Abs.	22 ±	53 ±	0	47 ±	42 ±	(0 -			
		37,68	104,69		24,75	84,58	376)			
CD4/CD8		0,02 ±	0,62 ±	-	0,88 ±	0,50 ±	(0 -	NS		
		0,04	0,62		0,40	0,56	1,16)			
Valores expresados en medias aritméticas ± DE NS = no significativo										

La mayor población de células mononucleares glomerulares fueron las células HLA-Dr+ en 7 de 12 biopsias en las cuales se vieron glomérulos (58,33%), observándose valores similares

para MQ, TAC, B1, CD4 y CD8+. No hubo diferencias significativas al comparar las clases entre si, ni clases contra clases.



Figura Nº 4: Glomerulonefritis Lúpica Clase IV (OMS). Células TAC positivas en el intersticio renal (1500x).

Las biopsias clase IV mostraron el porcentaje más elevado de células HLA-Dr, TAC, B1 y MQ+, mientras que las clases VI, tuvieron el porcentaje más elevado de CD4 y CD8+. La clase IIb presentó los valores más bajos para todas las células. No se encontró diferencias entre las clases histológicas. Dos de las 7 biopsias en las que pudo calcularse la relación CD4/CD8, tuvieron valores por encima de lo normal, y 4 por debajo de 1. El promedio de las células CD4+ excedió ligeramente al de las células CD8+ (ver Cuadro Nº VII).

5.- Correlaciones

La actividad clínica se correlacionó con diversos parámetros inmunológicos e histopatológicos. Hubo correlación negativa moderada y significativa entre los valores de CH50 y el puntaje de actividad clínica (ver Gráfico Nº 1). Idéntica correlación se encontró con la fracción C4 del complemento (ver Gráfico Nº 2). No hubo correlación entre la actividad clínica y otras variables inmunológicas. Al correlacionarse con la actividad histopatológica, se encontró un coeficiente positivo moderado y significativo (ver Gráfico Nº 3).

En cuanto a las correlaciones de la función renal, fueron significativas entre la proteinuria cuantitativa y la actividad histológica y la depuración de creatinina y el nivel de CH50 (ver Gráficos Nº 4 y 5).

Al correlacionar la actividad histopatológica renal, encontramos una correlación negativa moderada y significativa con el nivel de CH50 y con el nivel de la fracción C4 del complemento (ver Gráficos Nº 6 y 7). Los porcentajes de los distintos tipos de células que infiltraban intersticio y glomerulos se correlacionaron con aspectos histopatológicos e inmunológicos. La actividad histopatológica renal sólo tuvo correlación positiva moderada y significativa con la presencia de macrófagos en intersticio y glomerulos y con la presencia de linfocitos T activados en glomerulos (ver Gráficos Nº 8 y 9).

El grado de depósitos de inmunocomplejos en tejido renal expresado con un índice semicuantitativo (0 a 3+) se correlacionó significativamente con la presencia de macrófagos en glomerulos y de células TAC+ en intersticio únicamente.

El CH50 tuvo correlación negativa moderada y significativa sólo con la presencia de macrófagos en intersticio y en glomerulo (ver Gráfico Nº 10). No hubo correlación entre las subpoblaciones celulares CD4+, CD8+ ni la relación CD4/CD8 en sangre periférica y en tejido renal.

CUADRO N° VII

**NEFRITIS LUPICA: SUBPOBLACIONES CELULARES (CEL/MM²)
EN GLOMERULO SEGUN LAS CLASES HISTOLOGICAS
HOSPITAL VARGAS. CARACAS. 1988 - 1990**

SUBPOBLACIONES CELULARES GLOMERULO		CLASES HISTOLOGICAS (OMS)					TOTAL		
		II-B	IV	V	VI	$\bar{X} \pm DE$	RANGO	P	
HLA-Dr	%	0	27,81 $\pm$ 34,43	-	4,55 $\pm$ 6,43	19,3 $\pm$ 30,30	(0 - 80,03)	NS	
n=12	Valor Abs.		504 $\pm$ 659,83	-	44 $\pm$ 61,52	343 $\pm$ 577,79	(0 - 1510)		
MQ	%	2,87 $\pm$ 4,97	6,22 $\pm$ 7,47	-	0	4,74 $\pm$ 6,57	(0 - 18,25)	NS	
n=11	Valor Abs.	21 $\pm$ 36,95	104 $\pm$ 159,76	-		72 $\pm$ 132,66	(0 - 434)		
TAC	%	0	3,24 $\pm$ 4,94	-	0,84 $\pm$ 1,19	2,11 $\pm$ 3,99	(0 - 12,54)	NS	
n=10	Valor Abs.	0	29 $\pm$ 35,92	-	13 $\pm$ 18,38	20 $\pm$ 30,14	(0 - 87)		
B1	%	-	3,07 $\pm$ 4,74	-	1,14 $\pm$ 1,61	2,68 $\pm$ 4,06	(0 - 12,53)	NS	
n=10	Valor Abs.		39 $\pm$ 60,78	-	18 $\pm$ 24,75	35 $\pm$ 54,99	(0 - 174)		
CD4	%	0	5,04 $\pm$ 7,14	-	5,56 $\pm$ 7,86	4,71 $\pm$ 6,70	(0 - 17,64)	NS	
n=12	Valor Abs.		73 $\pm$ 112,25	-	57 $\pm$ 79,90	64 $\pm$ 100,93	(0 - 341)		
CD8	%	0	3,49 $\pm$ 3,88	-	7,07 $\pm$ 5,62	3,50 $\pm$ 4,09	(0 - 11,04)	NS	
n=14	Valor Abs.		61 $\pm$ 87,39	-	22 $\pm$ 6,36	47 $\pm$ 76,73	(0 - 278)		
CD4/CD8		0	1,14 $\pm$ 1,63	-	1,01	0,96 $\pm$ 1,4	(0 - 3,59)	NS	
Glomérulo (CR.ExT.) IV		HLA-Dr 18,3% 95	Mg 11,98% 52	Tac 13% 52	B1 - -	CD4 - -	CD8 16,6% 52		

Valores expresados en medias aritméticas $\pm$ DE NS = no significativo

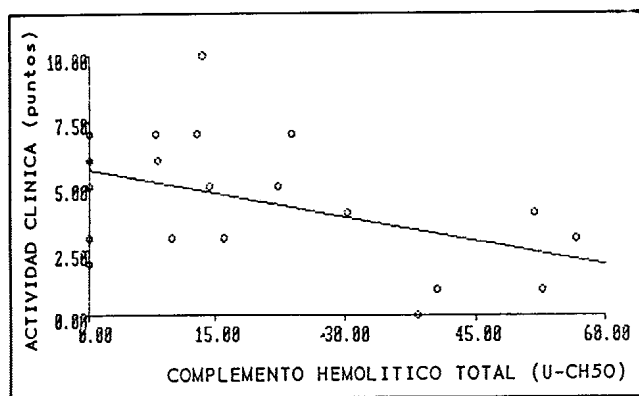


Gráfico N° 1: Correlación entre la actividad clínica y el complemento hemolítico total ($r = -0,48$, $p = 0,02$).

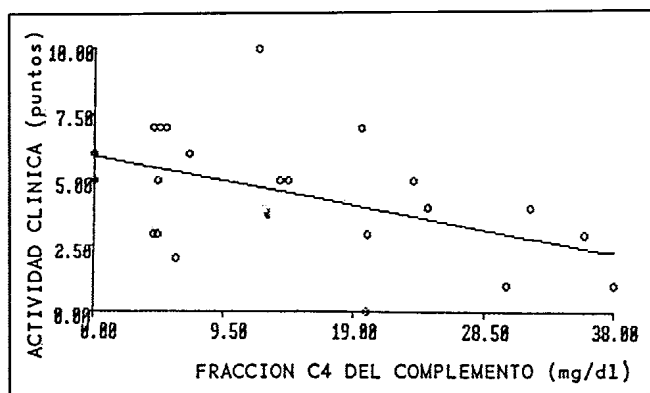


Gráfico N° 2: Correlación entre la actividad clínica y la fracción C4 del complemento ($r = -0,48$, $p = 0,02$).

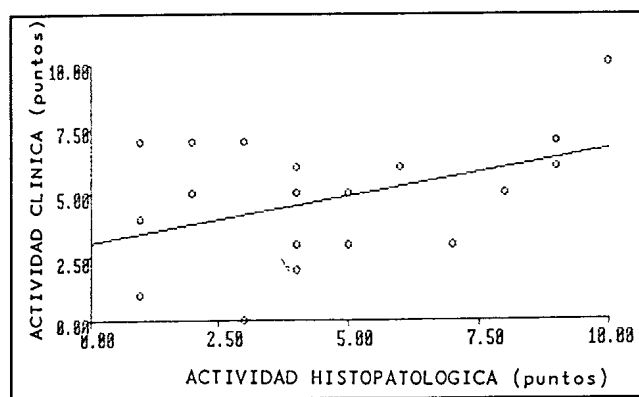


Gráfico N° 3: Correlación entre la actividad clínica e histopatológica ($r = 0,43$, $p = 0,04$).

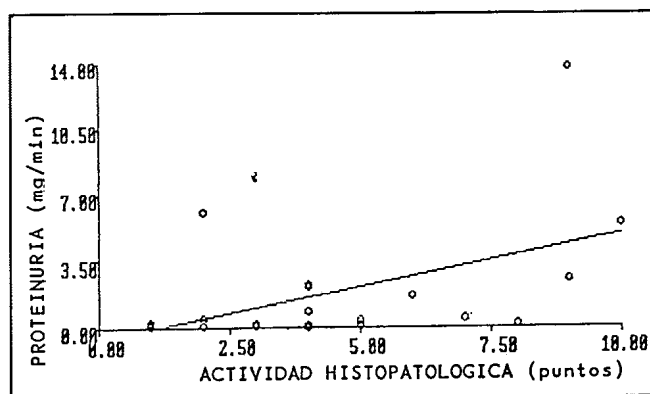


Gráfico N° 4: Correlación entre la proteinuria minutada y la actividad histopatológica ($r = 0,50$, $p = 0,01$).

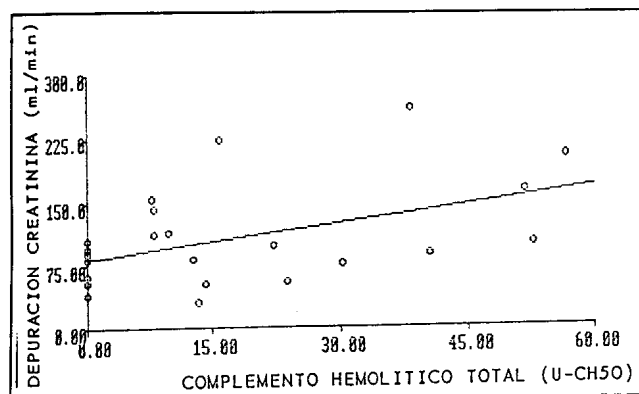


Gráfico N° 5: Correlación entre la depuración de creatinina y el complemento hemolítico total ($r = 0,44$, $p = 0,03$).

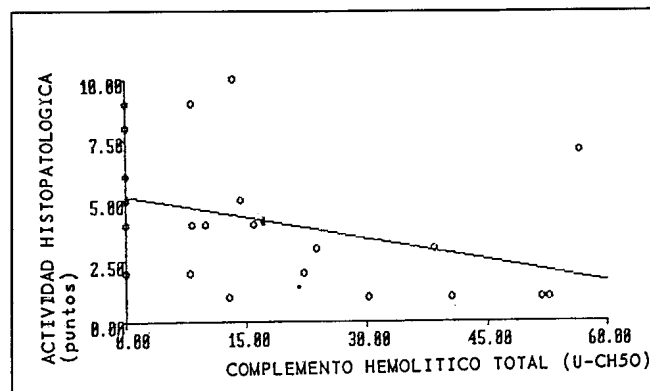


Gráfico N° 6: Correlación entre la actividad histopatológica ($r = -0,48$, $p = 0,02$).

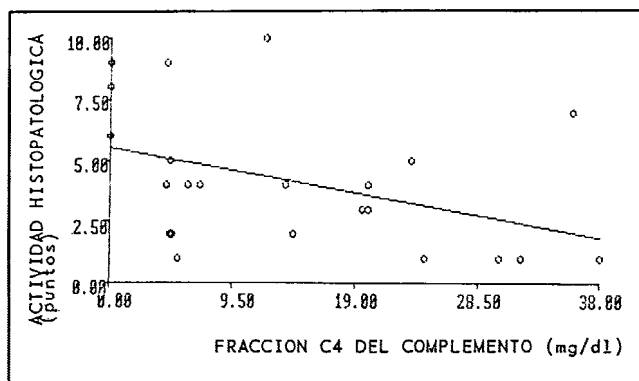


Gráfico N° 7: Correlación entre la actividad histopatológica y la fracción C4 del complemento ($r = -0,41$, $p = 0,05$).

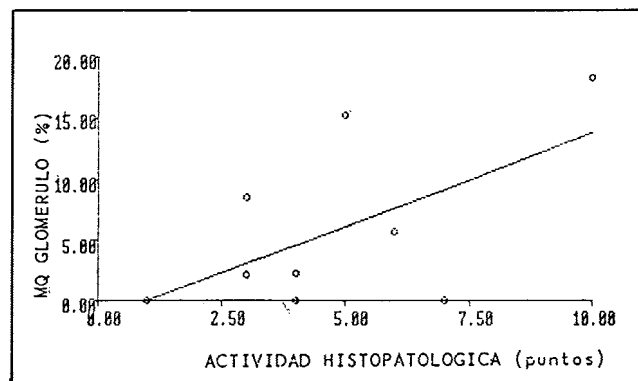


Gráfico N° 8: Correlación entre la población de células MQ positivas en glomérulo y la actividad histopatológica ($r = 0,56$, $p = 0,03$).

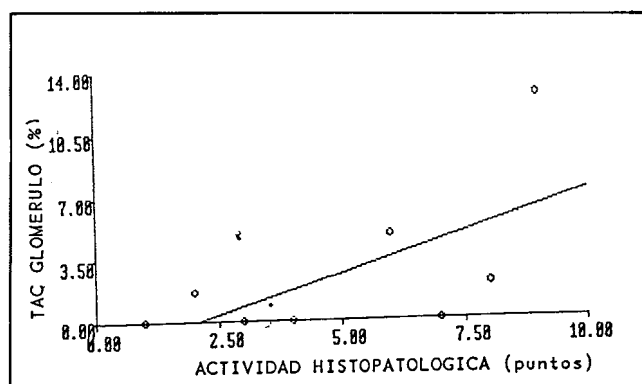


Gráfico N° 9: Correlación entre la población de células TAC positivas en glomérulo y la actividad histopatológica ($r = 0,66$, $p = 0,04$).

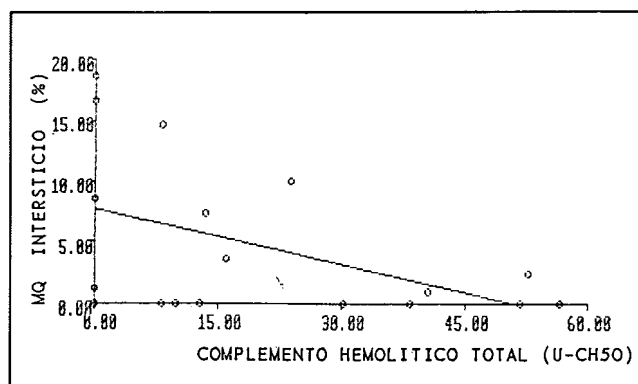


Gráfico N° 10: Correlación entre la población MQ de intersticio renal y el complemento hemolítico total ($r = -0,46$, $p = 0,05$).

DISCUSION

La N.L. tiene incontables apariencias morfológicas y puede imitar cualquier enfermedad glomerular conocida; la O.M.S. estableció la clasificación de la N.L. para separar y delinear subgrupos de pacientes y así establecer una mejor correlación con las diferentes presentaciones clínicas y graduar las respuestas a tratamiento con biopsias repetidas. En nuestra casuística, la mayoría de los pacientes correspondieron a N.L. proliferativa difusa, al igual que en los reportes de la literatura.^{8,16,30,45,54} Clínicamente, existe un amplio espectro de compromiso renal, que puede ir desde hematuria o proteinuria asintomática típicas de las formas leves de N.L. hasta la insuficiencia renal rápidamente progresiva.² Ciertos síndromes nefro-

lógicos han sido estrechamente asociados a la histopatología renal;^{4,28} en nuestra serie la clínica renal no permitió predecir la clase histopatológica en la mayoría de los casos de N.L. severa, ya que el 71,43% de la clase IV se presentaron con proteinuria aislada, un 28,57% con depuración de creatinina endógena por encima de lo normal y tan solo el 35,71% con algún grado de insuficiencia renal. En muchos casos la biopsia renal permitió conocer el grado de lesión y tomar una decisión terapéutica en pacientes que clínicamente hacían sospechar una forma leve. Por otro lado, de las variables de función renal (proteinuria, creatinina sérica, BUN y depuración de creatinina) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes clases histológicas. Estos hallazgos confir-

man el valor diagnóstico de la biopsia renal en la N.L.^{38,53,54} y difieren con aquellos autores que dudan de su utilidad.^{14,44}

Niveles bajos de fracciones del sistema del complemento y elevados de Acs Anti-DNA son considerados por muchos autores, pero no por todos, como índice de actividad sistémica o renal severas.^{3,17,28,45,54} Lloyd y cols. encontraron niveles de complemento más bajos en pacientes con nefritis que con otras formas de actividad. C4, CH50 y C1q caen primero seguidos luego de C3, con recuperación más rápida de C4.³⁴ Esto coincide con nuestros hallazgos donde el CH50, C3 y C4 fueron significativamente diferentes entre las formas leves y severas de nefropatía lúpica y hubo correlación significativa entre los niveles de CH50 y la fracción C4 del complemento con los puntajes de actividad clínica y actividad histopatológica renal, así como la depuración de creatinina endógena, apoyando la necesidad de monitoreo de estos parámetros inmunológicos ya que la exacerbación clínica renal puede predecirse por la caída de C4, CH50, C1q y C3, en este orden.³⁴

Algunos estudios han reportado correlaciones entre las concentraciones séricas de IgG e IgM con la actividad clínica de la enfermedad y los títulos elevados de IgG con daño histológico renal más severo.^{13,25} En nuestra serie el valor promedio de IgG se encontró elevado en todas las clases histológicas, con diferencias significativas entre las clases leves y las más severas, si bien no encontramos correlación entre los niveles de Igs y la actividad clínica o histopatológica renal.

La distribución de células mononucleares en sangre periférica ha sido correlacionada en varios estudios con la actividad lúpica, siendo los resultados aún controversiales. Algunos encuentran disminución de células T supresoras mientras otros encuentran disminución de células T cooperadoras, en posible relación con la presencia de Ac linfocitotóxicos contra las células T.^{20,48} Parece haber pacientes con LES,^{12,19,20,33} sin embargo, no estuvo presente en nuestros pacientes. En los primeros estudios, cuando se definieron inicialmente los anticuerpos monoclonales para CD8+ y CD4+, se encontró que los pacientes con enfermedad multisistémica sin enfermedad renal tenían una razón CD4/CD8 alta debido a una depresión del número de CD8+ circulantes. En contraste, los pacientes con LES manifiesto con enfermedad renal severa y/o trombocitopenia tienen una baja

razón CD4/CD8, debido a una disminución del porcentaje de células inductoras y aumento del de células supresoras.³¹ En nuestra serie la fracción cooperadora de células T estuvo disminuida en todas las clases, sin embargo, no hubo diferencias significativas al comparar las distintas clases. Las células T supresoras estuvieron disminuidas sólo en las clases V y VI, que fueron las clases de mayor puntaje de actividad clínica de la enfermedad. La razón CD4/CD8 presentó valores bajos en nuestra muestra, esto coincide con los resultados de otros investigadores.^{19,20,31}

En contraste con algunos trabajos^{24,39,51} y al igual que otros²⁰ nosotros no encontramos ninguna correlación entre los diferentes tipos de subpoblaciones celulares en sangre periférica y la actividad clínica, histopatológica renal ni los otros parámetros inmunológicos (CH50, C3, C4 y niveles de Igs.).

Existen alteraciones en la inmunidad celular cuya significación precisa en la patogénesis del LES se desconoce. Los estudios relacionados a la transformación blástica de células T a mitógenos o Ag. solubles, han arrojado resultados variables y a menudo conflictivos. En general, la transformación blástica está preservada en la mayoría de los pacientes con LES.⁵ Hernández y cols. encontraron en 16 pacientes con N.L. reducción significativa de la inmunidad celular, en especial, en aquellos pacientes con formas proliferativas difusas con valores bajos de CH50.²¹ Nuestra serie reveló índices de estimulación frente a PHA normales en la mayoría de los casos, con el porcentaje más alto de valores bajos hallados en las formas más leves de daño renal.

En las biopsias renales de pacientes con LES se encuentran frecuentemente células intersticiales mononucleares inflamatorias. Estos infiltrados son generalmente escasos en las N.L. clases II y V; sin embargo, en las clases III y IV son típicamente numerosos y su severidad está en relación con otros indicadores histológicos de actividad, así como la severidad clínica de la enfermedad renal. Con el advenimiento de los Ac. monoclonales ha sido posible identificar estas células como subtipos fenotípica y quizás funcionalmente distintos.¹¹ No se conoce bien si estas células juegan un papel patogénico primario en la producción de lesiones renales o si ocurren como un fenómeno reactivo o secundario al daño tisular. En nuestro estudio la mayoría de la población de células intersticiales

fue la marcada con el Ac HLA-DR y en segundo lugar la marcada con el Ac MQ. Recientemente se ha demostrado que las células epiteliales tubulares pueden expresar Ag HLA-DR en respuesta a estímulo inmunológico, y esto les permite inducir linfocitos T ayudadores. El alto grado de asociación entre la expresión DR tubular e intersticial, puede indicar una relación de ésta con el aflujo al intersticio de células mononucleares activadas en el N.L.¹ Sin embargo, es de hacer notar que los valores que nosotros reportamos como células HLA-DR se refieren al infiltrado intersticial, ya que las células epiteliales tubulares no fueron tomadas en cuenta en el conteo. Esto nos permite sugerir que las células HLA-DR+ reportadas correspondieron a linfocitos T y/o macrófagos activados. Los monocitos-macrófagos podrían jugar un papel primario en la destrucción tisular renal mediante fagocitosis o liberación de enzimas proteolíticas, o estar presentes simplemente como respuesta al daño tisular previo. Algunos autores les han adjudicado incluso un papel protector de la lesión renal.³⁵

A pesar de que las biopsias pertenecientes a la clase II-b mostraron los porcentajes más bajos de células HLA-DR y MQ y la clase IV los más altos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar estos porcentajes en las distintas clases y sólo se encontró una correlación significativa entre la presencia de células MQ y el nivel de CH50 a diferencia de los hallazgos de Alexopoulos.¹ Este resultado se podría explicar debido a la gran variabilidad individual y plantea la necesidad de continuar estudios que busquen asociación entre el sistema monocito macrófago y el grado de lesión renal.

D'Agati y cols. concluyeron que la mayoría de las células mononucleares inflamatorias que infiltran el intersticio renal en todas las clases de N.L. son células T, encontrando una amplia variabilidad entre el número relativo de linfocitos CD4+ y CD8+. Nosotros encontramos un número similar de biopsias con células CD4+ y CD8+, estando el porcentaje más alto de CD4 en la clase VI y el de CD8+ en la clase IV, lo cual abre la posibilidad de que una actividad aumentada citotóxica local contra componentes celulares o subcelulares juegue un papel importante en la nefritis lúpica severa. Llamó la atención en nuestra serie que las biopsias de N.L. clase VI hayan presentado los

porcentajes más altos de células T activadas (TAC+) y de CD4+, cuando se esperaría pocas evidencias de actividad inmunológica en tejido renal en esta clase. Las controversias presentadas ante los resultados de nuestro trabajo y los realizados previamente pueden deberse a que la población celular intersticial es un fenómeno dependiente de la fase en la que se encuentre la enfermedad que puede cambiar con la evolución de ésta y con el uso de corticoesteroides.¹

En la mayoría de los tipos de glomerulonefritis proliferativas estudiadas, tanto monocitos como linfocitos T contribuyen a la hiper celularidad glomerular.⁴¹ Al igual que ocurrió en intersticio la mayor población glomerular la constituyeron las células HLA-DR+ y las MQ+, especialmente en las N.L. proliferativas difusas. Se observó una correlación significativa de la actividad histopatológica, de los depósitos de inmunocomplejos y del nivel de CH50 con las células MQ+ y TAC+ en glomérulos. Probablemente tanto mecanismos inmunológicos humorales como celulares contribuyen a la patogénesis de algunos tipos de N.L.

CONCLUSIONES

- 1.- En nuestra casuística, la mayoría de los pacientes correspondieron a N.L. proliferativa difusa.
- 2.- El tipo y severidad de las lesiones renales no pueden predecirse en base a los datos clínicos y de laboratorio.
- 3.- Hay diferencias significativas de CH50, C3 y C4 entre las formas leves y severas de N.L., encontrándose niveles más bajos en las formas más severas.
- 4.- Se presenta una correlación significativa entre la disminución de CH50 y C4 con la actividad clínica, histopatológica y la reducción de la tasa de filtración glomerular medida como depuración de creatinina endógena.
- 5.- En las formas más severas y más activas de N.L. se encuentran los niveles más elevados de IgG.
- 6.- Con respecto a las subpoblaciones celulares linfocitarias en sangre periférica se encontró:
 - 6.1 Reducción de la población de células CD4+ en todas las clases histológicas de N.L. sin diferencias entre ellas.

- 6.2 Disminución de CD8+ sólo en las clases V y VI, y esto tuvo relación directa con la actividad clínica de la enfermedad.
- 6.3 Reducción de la razón CD4/CD8 en todos los casos sin relación aparente con ninguna otra variable.
- 6.4 Los índices de estimulación frente a PHA fueron normales en la mayoría de los casos.
- 7.- Con respecto a las subpoblaciones celulares linfocitarias en tejido renal se encontró:
- 7.1 La mayor población de células intersticiales fue la marcada con el Ac. HLA-DR y en segundo lugar con el MQ, lo cual podría corresponder a linfocitos T y macrófagos activados.
- 7.2 Una correlación significativa entre la presencia de células MQ+ en intersticio con la actividad histopatológica renal y la hipocomplementemia (CH50).
- 7.3 Un porcentaje más alto de células CD4+ en las clases VI y de células CD8+ en las IV, en el intersticio.
- 7.4 En glomérulo, una correlación directa entre actividad histopatológica, magnitud de los depósitos inmunológicos, grado de hipocomplementemia y la presencia de células MQ+ y TAC+.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB, Cameron JS: Lupus nephritis: correlation of interstitial cells with glomerular function. *Kidney Int.* 1990; 37: 100-109.
- 2.- Balow JE: Lupus as a renal disease. *Hosp Practice* 1988; 23(10): 120-146.
- 3.- Balow JE, Austin III HA, Tsokos GC, Antonovych TT, Steinberg AD, Klippel JH: Lupus nephritis (NIH conference). *Ann Intern Med* 1987; 106: 79-94.
- 4.- Balwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR: Lupus nephritis: clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977; 62: 12-30.
- 5.- Lupus eritematoso sistémico: etiología y patogenia. En: Hernández LA, (ed) Texto básico de reumatología clínica. 1 edición Barcelona (España): Salvat Editores S.A. 1988; Cap. 40: 345-349.
- 6.- Borg GH, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG: Measurement of increase in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 1990; 33(5): 634-643.
- 7.- Bourne JA: Handbook of immunoperoxidase staining methods. Immunochemistry Laboratory, Dako corporation, U.S.A. 1983.
- 8.- Brenner BM, Coe FL, Rector FC: Nefrología. 1 ed. Editorial Médica Panamericana (Buenos Aires) 1988; Cap. 4: 127-133.
- 9.- Colton T: Estadística en medicina. 1a ed. Barcelona (España): Salvat Editores 1979.
- 10.- Contreras CE, Feo E, Ramírez R, Isaac B: Manual de métodos en inmunodiagnóstico. Fondo Editorial Acta Científica Venezolana, Caracas 1985.
- 11.- D'Agati VD, Appel GB, Estes D, Knowles II DM, Pinari CL: Monoclonal antibody identification of infiltrating mononuclear leucocytes in lupus nephritis. *Kidney Int.* 1986; 30: 573-581.
- 12.- DeHoratius RJ: Lymphocyte subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(7): 828-832.
- 13.- Feldman MD, Huston DP, Karsh J, Balow JE, Klima E, Steinberg AD: Correlation of serum IgG, IgM, and anti-native-DNA antibodies with renal and clinical indexes of activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1982; 9: 52-58.
- 14.- Fries JF, Porta J, Liang MH: Marginal benefit of renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1386-9.
- 15.- Gross A, Tapia FJ, Mosca W y cols.: Mononuclear cell subpopulations and infiltrating lymphocytes in erythema dyschromicum perstans and vitiligo. *Histol Histopath* 1987; 2: 277-83.
- 16.- Hayslett JP, Hardin JA (eds): Advances in systemic lupus erythematosus. Grune & Stratton, Inc. (New York) 1983.
- 17.- Hecht B, Siegel N, Adler M, Kashgarian M, Hayslett JP: Prognostic indices in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55(2): 163-81.
- 18.- Hernández DR, Gutiérrez L, Prado L, Ríos R: Algunos parámetros de inmunidad celular en linfomas no-Hodgkin de intermedio y alto grado de malignidad. *Arch Hosp Vargas* 1988; 30(1-2): 53-55.
- 19.- Hernández DR, Marcano R, González N: Lupus eritematoso sistémico. Evaluación de las células mononucleares periféricas con anticuerpos monoclonales. *Arch Hosp Vargas* 1985; 27(3-4): 25-33.
- 20.- Hernández DR, Gutiérrez L, González N, Ríos R, Prado L: Estudio de las subpoblaciones linfocitarias y función cooperatora de linfocitos T en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Arch Hosp Vargas* 1989; 31(1-2): 51-60.
- 21.- Hernández D, Vargas R, Fuenmayor R: Comportamiento de la inmunidad celular en pacientes con lesiones glomerulares. *Acta Med Ven* 1982; 29:24.
- 22.- Hunsicker LG, Di Bona GF: Lupus nephritis. En: McDonald F.D. (ed) Progress in clinical kidney disease and hypertension. Thieme Inc. (New York) 1985; 35-54.
- 23.- Husby G, Tung KSK, Williams RC: Characterization of renal tissue lymphocytes in patients with interstitial nephritis. *Am J Med* 1981; 70: 31-8.

- 24.- Inghirami G, Simon J, Balow JE, Tsokos GC: Activated T lymphocytes in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus induce B cells to produce immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 269-276.
- 25.- Kalunian KC, Panosian-Sahakian N, Ebling FM y cols: Idiotypic characteristics of immunoglobulins associated with systemic lupus erythematosus. *Studies of antibodies deposited in glomeruli of humans. Arthritis Rheum* 1989; 32(5): 513-522.
- 26.- Kark RM, Muehrcke RC: Biopsy of kidney in prone position. *Lancet* 1954; 1047.
- 27.- Kashgarian M: New approaches to clinical pathologic correlation in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982; 2(1): 164-9.
- 28.- Kashgarian M, Hayslett JP: Renal involvement in systemic lupus erythematosus. En: Tisher CC y Brenner BM (eds) *Renal pathology with clinical and functional correlation*. Philadelphia JB. Lippincott Company 1989; 380-408.
- 29.- Klippel H John (ed): *Rheum Dis Clin North Am*, apr 1988; 14:1.
- 30.- Lahita RG (ed): *Systemic lupus erythematosus*. John Wiley & Sons. (New York), 1987.
- 31.- Lai KN, Lo ST, Lai FM: Immunohistochemical study of the membrane attack complex of complement and S-protein in idiopathic and secondary membranous nephropathy. *Am J Pathol* 1989; 135(3): 469-476.
- 32.- Levinson SA, McFate RP: *Diagnostico clínico de laboratorio*. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1962.
- 33.- Lipnick RN, Balow JE, Tsokos GC: Lymphocyte subpopulation in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 31: 181-90.
- 34.- Lloyd W, Schur PH: Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60(3): 208-217.
- 35.- Magil AB, Puterman ML, Ballon HS, Chan V, Lirenman DS, Rae A, Sutton RAL: Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1988; 34: 511-7.
- 36.- Mahajan SK, Ordonez NG, Feitelson PJ, Lim VS, Spargo BH, Katz AI. Lupus nephropathy without clinical renal involvement. *Medicine (Balt.)* 1977; 56(6): 493-501.
- 37.- Matsumura R, Kondo Y, Sugiyama T, y cols: Immunohistochemical identification of infiltrating mononuclear cells in tubulo interstitial nephritis associated with Sjogre's syndrome. *Clin Nephrol* 1988; 30(6): 335-340.
- 38.- Modlin RL, Tapia FJ, Bloom BR, Gallinoto ME y cols: In situ characterization of the cellular immune response in american cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Immunol* 1985; 60: 241-8.
- 39.- Morimoto CH, Steinberg AD, Letvin NL y cols: A defect of immunoregulatory T cell subset in systemic lupus erythematosus patients demonstrated with anti-2H4 antibody. *J Clin Invest* 1987; 79: 762-768.
- 40.- Muehrcke RC, Kark RM, Pirani CL, Pollack VE: *Lupus nephritis*. 1 ed. Baltimore: The Williams & Wilkins Company 1957.
- 41.- Nolasco FE, Cameron JS, Hartley B, Coelho A, Hidreth G, Reuben R: Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis: study with monoclonal antibodies. *Kidney Int.* 1987; 31: 1160-1166.
- 42.- Pierucci A, Simonetti BM, Pecci G, y cols: Improvement of renal function with selective thromboxane antagonism in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1989; 320(7): 421-425.
- 43.- Raz E, Michaeli J, Rosenmann E, Rubinow A, Popovtzer MM: Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus (SLE) and severe renal involvement: close correlation between disease activity and appearance of circulating anticoagulant. *Isr J Med Sci* 1988; 24: 105-108.
- 44.- Robinson DR: *Systemic Lupus Erythematosus*. En: *Medicine*. Scientific American, Inc. (New York) 1988; 15(4): 7-15.
- 45.- Rothfield NF: *Lupus eritematoso sistémico: Aspectos clínicos y tratamiento*. En: McCarty DJ (ed): *Arthritis y enfermedades conexas*. Décima edición. Editorial Médica Panamericana (Buenos Aires) 1989; 923-946.
- 46.- Scheffler WC: *Statistics for health professionals*. First edition. California: Addison-Wesley Publishing company 1984.
- 47.- Steinbert AD: *Systemic lupus erythematosus*. En: Wyngaarden JB y Smith LI H (eds): *Cecil Textbook of Medicine* 18th Edition. WB Saunders Company (Philadelphia) 1988; 2011-2024.
- 48.- Steinberg AD, Klassen LW, Budman ER, Williams GW: Immunofluorescence studies of anti-T cell antibodies and T cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22(2): 114-122.
- 49.- Tan EM, Cohen AS, Fries JG y cols: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
- 50.- Tapia FJ, Rojas E, Kraal G, Mosca W, Convit J: Immunocytochemical analysis of Langerhans cells in murine cutaneous leishmaniasis. *The Langerhans Cell* 1988; 172: 479-490.
- 51.- Tsokos GC, Balow JE: Cellular immune responses in systemic lupus erythematosus. *Prog Allergy* 1984; 35: 93.
- 52.- Vargas-Arenas RE, Troconis L, Capriles F: Evaluación conjunta óptica y ultraestructural del tejido renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Arch Hosp Vargas* 1979; 21(1-2): 41-55.
- 53.- Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM y cols: Lupus nephritis: experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 1982; 72(2): 209-220.
- 54.- Wallace DJ, Dubois EL (eds): *Lupus erythematosus*. Third Edition. Lea & Febiger (Philadelphia) 1987.
- 55.- Zea MA, Rodríguez GA, Irigoyen MV y cols: Anticuerpos antifosfolípidos en el lupus eritematoso sistémico: incidencia, significación y relación con la nefritis lúpica. *Med Clin (Barc)* 1989; 92(19): 724-728.