

OCHO AÑOS DE LA REVISTA «MEDICINA INTERNA»

Con el presente número, nuestra revista "Medicina Interna", entra en su octavo año de fecunda existencia.

En el editorial del correspondiente al primero, que apareció en 1985, además de manifestar el orgullo que sentíamos por iniciar esta publicación, expresamos lo siguiente: "Es la cristalización de un anhelo, de una esperanza que en el transcurso de los años ha estado presente en todos los Internistas venezolanos, quienes aspiran no sólo impulsar, enaltecer cada vez más la especialidad, sino también a poseer un medio, una vía propia para expresar sus opiniones y realizar las publicaciones provenientes de su trabajo diario, de sus investigaciones, de sus labores docentes y asistenciales".

Con esa convicción, las diversas Juntas Directivas que han regido la Sociedad desde 1985 realizaron todos los esfuerzos para asegurar su continuidad. El incremento del costo de este tipo de publicaciones, enmarcada en la crisis fiscal del país, ha producido en algunas ocasiones retardo en su aparición y nos obligó a partir del año 1987 a editar solamente dos volúmenes anuales, los cuales comprendían así los dos números atinentes a cada año.

En esa vía de persistente labor, hemos llegado así a 1992, sentando un precedente importante en cuanto a las revistas científicas en Venezuela.

En efecto, el destacado Hematólogo, ex-Rector de la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda y ex-Ministro de Estado para la Ciencia y la Tecnología, Dr. Tulio Arends anotaba en una de sus publicaciones sobre este tema lo siguiente: "una de las deficiencias más importantes de las revistas latinoamericanas es su corta duración. Son numerosas las revistas que aparecen de tiempo en tiempo, se mantienen por dos o tres

años cuando más y desaparecen un día cualquiera sin pena ni gloria, pasando a engrosar los fondos: "publicaciones irregulares", que tiene toda biblioteca bien organizada".

Pero no solamente hemos llegado al octavo año, lo cual implica la requerida secuencia de la revista, sino que también se han alcanzado diversos objetivos, entre ellos, la difusión de los aspectos doctrinarios de nuestra especialidad, la publicación de artículos de revisión que representan una excelente herramienta para la educación médica continua, de trabajos de investigación que sin duda constituyen muy valiosas contribuciones para el desarrollo científico de la especialidad, así como de presentación de casos clínicos, de discusiones anatomoclínicas que la Sociedad auspicia- también provenientes de calificados hospitales docentes- y de una cabal información sobre las actividades que la Junta Directiva Nacional y los Capítulos desarrollan.

La sección "Medicina Interna, Educación médica y Comunidad" y los Editoriales, además de haber sido los vehículos para profundizar en los postulados conceptuales sobre el ejercicio de la Medicina Interna, han facilitado la exposición de principios respecto a las funciones del Internista en asistencia, docencia e investigación y a su dinámico rol en las vertientes contemporáneas de la atención de la salud.

El Comité editor y la Junta Directiva se sienten muy complacidos por los comentarios que han recibido sobre la calidad de los artículos. No obstante, mantenemos la tesis de perfeccionar la revista y para ello, igual que lo hemos hecho siempre, continuaremos atendiendo las sugerencias y opiniones que se hagan en tal sentido.

Gracias al esfuerzo realizado tanto por la Junta Directiva como por el Comité Editor, estamos en condi-

ciones de reiniciar la publicación de los cuatro números del Vólumen ocho, correspondiente a 1992. Esperamos la colaboración de todos para poder proseguir en este camino, en función de los intereses primordiales de la Medicina Interna venezolana.

Una vez más hacemos un llamado a todos los miembros de la sociedad para que nos hagan llegar artículos, los cuales de acuerdo a las normas establecidas, que aparecen en las páginas iniciales, serán objeto de publicación.

Por último, deseamos destacar en la oportunidad de este octavo aniversario que estamos realmente muy satisfechos por haber dado cabida a las Tesis de grado de los Residentes que son presentadas en las Jornadas de Egresandos cada año. Pensamos que así, esa investigación alcanza la divulgación que tan encomiable labor amerita. Igualmente por haber buscado de manera permanente que los trabajos de los Congresos tuviesen en la revista una gran receptividad para su respectiva edición.

En la ocasión de celebrarse el VII Congreso Venezolano de Medicina Interna en Mayo, en la ciudad de Puerto La Cruz, es sin duda alguna un hecho muy promisorio

para la Medicina Interna venezolana, que al mismo tiempo en estos eventos de excepcional significación para el avance de la especialidad se realizan en forma periódica en el transcurso de los años, con evidentes signos de progresivo incremento de la cantidad de asistentes y de calidad de los resultados, la Sociedad pueda ofrecer también una publicación que hoy ocupa un sitio importante en el panorama de las revistas médicas venezolanas.

Nuestra Sociedad que cumple en Abril 36 años de existencia, tiene todavía mucho que hacer para que los egresados de los postgrados encuentren plena realización en la práctica de la Medicina Interna y puedan asumir el liderazgo en la atención de la salud, en la enseñanza universitaria y en la investigación clínica, que les permita convertirse en agentes de cambio y renovación y en baluartes de una disciplina que en el entorno de las modificaciones que están ocurriendo en los sistemas de salud, es uno de los pilares fundamentales para alcanzar los mejores resultados del ejercicio médico, en beneficio del bienestar colectivo.

La revista "Medicina Interna", es uno de los fundamentales medios que la Sociedad ofrece para tan importante meta.

LUPUS ERITEMATOSO SUB-AGUDO

Dr. Antonio Rondón Lugo *

Dr. Ricardo Pérez Alfonzo **

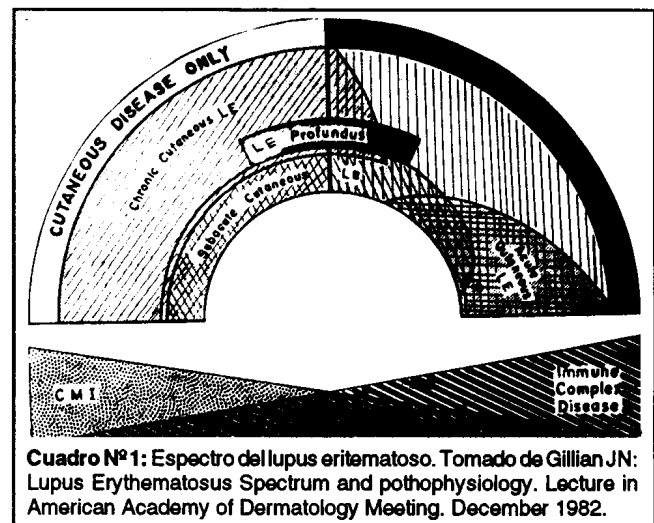
El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad inflamatoria con potencialidad de afectar a todos los órganos de la economía.

Siempre, al enfrentarnos con el diagnóstico de LE en un paciente, debemos pensar en una enfermedad que en sus manifestaciones difiere de un paciente a otro, desde leves y localizadas a graves y sistémicas, a la manera de un espectro, tal como se ha planteado en otras enfermedades, como la lepra.

Las características de las lesiones cutáneas ayudan, pero no son definitivas al intentar clasificar un paciente con LE en los diferentes subtipos clínicos; así, se observan lesiones tipo discoideo, como las observadas en el LE cutáneo crónico (LECC) en un 20-30 % de pacientes con un LE sistémico (LES) (1-3) y lesiones de LECC en un 15-20 % de los pacientes con LE cutáneo subagudo (LECS) (4). Por otro lado 5-10 % de los pacientes con LECC pueden desarrollar LES (5,6). La enfermedad sistémica es posible en cualquiera de los subtipos de LE cutáneo, pero en general la mayoría de los pacientes con LECC y LECS presentan formas benignas de la enfermedad, Cuadro Nº 1 (7). De allí la necesidad de realizar una evaluación exhaustiva de todos los pacientes, independiente de las características morfológicas de sus lesiones cutáneas, para así poder ubicarnos exactamente dentro del espectro de esta heterogénea enfermedad, orientándonos en la predicción del pronóstico.

El LECS aparece en la literatura a partir de las primeras descripciones de Gilliam en 1977 (8) y luego

por Sontheimer en 1979 (9), ya como un subtipo de presentación del LE con características clínicas, histopatológicas y serológicas definidas. A pesar de ser un concepto aceptado por la mayoría de los autores, algunos han planteado dudas respecto a su homogeneidad clínica, serológica y genética. Incluso se ha encontrado superpuesto a otras patologías como el Síndrome de Sjögren (10), la artritis reumatoide (11,12), y el LE producido por medicamentos tipo hidrocortisón (13).



Cuadro Nº 1: Espectro del lupus eritematoso. Tomado de Gilliam JN: Lupus Erythematosus Spectrum and pathophysiology. Lecture in American Academy of Dermatology Meeting. December 1982.

El LE extenso no cicatricial fué descrito en la literatura dermatológica clásica ya en 1939 por Kiel (14), citando la descripción de Brocq del "eritema centrifugum" una forma de LE simétrica no cicatricial que afecta mejillas, nariz, orejas, muslos, tronco-superior y áreas extensoras de los brazos sobre todo en áreas fotosensibles.

En su trabajo original Sontheimer y Gilliam en Dallas, Texas en 1979 (9), describen a 27 pacientes con LE con

* Jefe Sección Clínica- Instituto de Biomedicina - U.C.V.

** Adjunto Servicio de Dermatología- Instituto de Biomedicina - U.C.V.
Trabajo realizado en el Instituto de Biomedicina-UCV-Director: Dr. Jacinto Convit.

lesiones recurrentes, superficiales, predominantemente en áreas de exposición solar, que no dejan cicatriz al resolverse, asociadas a enfermedad sistémica leve, generalmente síntomas musculoesqueléticos y anomalías serológicas.

Recientemente, sin embargo, Provost (10) ha sugerido que el LECS podría no ser tan benigno como se creyó, y que los pacientes con este fenotipo, que poseen anticuerpos circulantes Ro o La, tienen riesgo de desarrollar enfermedad lúpica del sistema nervioso central.

EPIDEMIOLOGIA

El LECS se encuentra en un 5 a un 10 % de los pacientes con LE (9). La mayoría de los casos se presentan en mujeres blancas de edad mediana (15). Sólo un 30% de los pacientes con LECS son hombres y un 15% negros o mestizos (9).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las lesiones con un franco predominio en áreas fotoexpuestas, fig. 1 y 2, suelen ser en un principio pápulo escamosas, evolucionando rápidamente a patrones psoriasiformes o anulares-policíclicos, fig 3 y 4, presentándose en algunos casos combinaciones de patrones morfológicos. La presencia de anticuerpos anti-Ro se asocia a menudo con diseminación de lesiones pitiriasiformes (9,16).

En ocasiones, posterior a la presencia de severos procesos inflamatorios, pueden persistir áreas de acromias semejando vitiligo, bien como un proceso meramente post-inflamatorio o autoinmune, que condicione una destrucción de melanocitos.



Fig. 1: Paciente con lesiones clínicamente compatibles con LECS con localización en V del cuello; patrón francamente fotosensible.

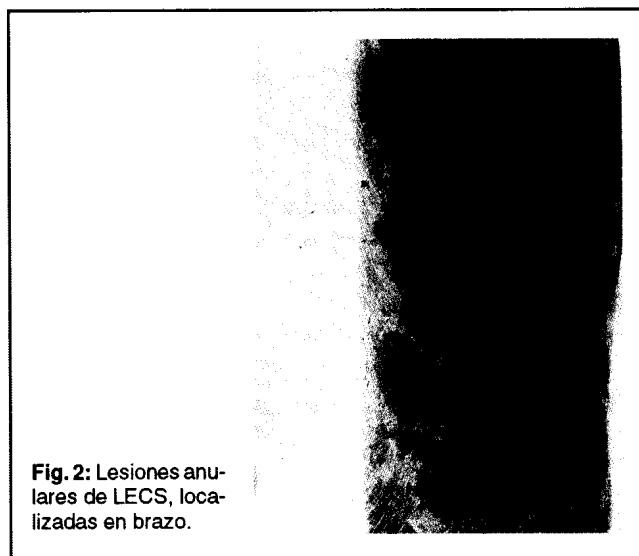


Fig. 2: Lesiones anulares de LECS, localizadas en brazo.



Fig. 3: Patrón psoriasiforme de LECS localizado en cara externa del brazo.

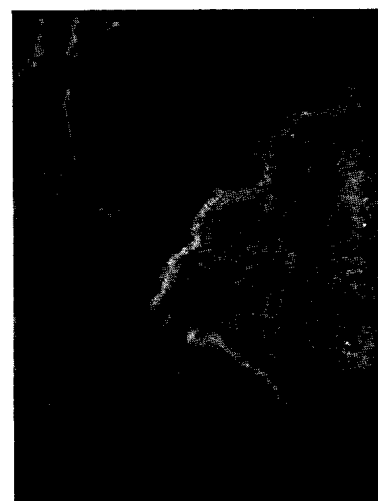


Fig. 4: Inmunofluorescencia directa con inmunoglobulinas y complemento. Se observa banda tipo granular en la unión dermo-epidérmica (Banda lúpica) en piel lesionada de paciente con LECS.

Han sido reportados LECS con presentación como eritrodermia exfoliativa (17) o con evolución de lesiones anulares de LECS a placas de morfea.

Los pacientes con LECS caracterizados en el Cuadro N° 2, presentan enfermedad cutánea, fotosensibilidad, úlceras en membranas mucosas y una variedad de lesiones menos frecuentes específicas y no específicas de LE. Las manifestaciones sistémicas menos aparatosas que en LES se enfocan sobre todo en la esfera musculoesquelética, sobre todo artralgias y artritis. La enfermedad renal es bastante infrecuente.

En el cuadro No. 2, se observa que un 19% de los pacientes con LECS poseen LEDC, poniendo en evidencia que lesiones características de otros tipos de LE y lesiones inespecíficas pueden presentarse en los pacientes con LECS. Igualmente es posible encontrar en paciente con LECS eritema malar en alas de mariposa. Los reportes originales de Sontheimer (9) reportaron sólo un 52% de fotosensibilidad en los pacientes con LECS, sin embargo, es nuestra experiencia personal y la de diferentes muestras de pacientes analizados por otros grupos de trabajo que la sensibilidad al sol, debe encontrarse en % más elevados, variando éstos entre el 100% y el 85% (16,18-20).

CUADRO N° 2 MANIFESTACIONES DE LECS *

Manifestaciones Cutáneas

LECS Cutáneo	100%
Alopecia	59%
Fotosensibilidad	52%
Úlceras en membranas mucosas	37%
Telangiectasias faciales	30%
Livedo reticulares	22%
Telangiectasia periungueal	22%
LE Discoideo	19%
Vasculitis	11%
Esclerosis	7%

Manifestaciones Sistémicas

Artralgias/artritis	74%
Fiebre/malestar general	37%
Mialgias	22%
Enf. del SNC	19%
Enf. Renal	11%
Pleuritis	7%
Fenómeno de Raynaud	7%

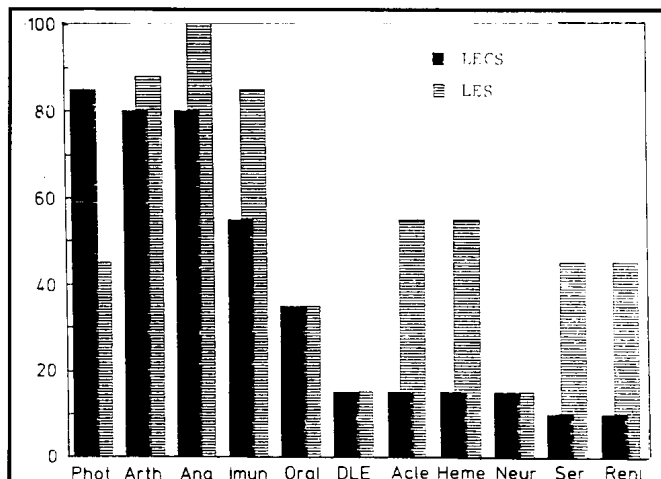
*Tomado de Sontheimer RD et al. (9)

Alrededor de un 50% de los pacientes con LECS pueden ser clasificados como LES, en virtud de cumplir

con 4 o más criterios para LES de la Asociación Americana de Reumatología (ARA) Cuadro N° 3 (21). Como ya hemos mencionado, de existir enfermedad sistémica, ésta se manifiesta más frecuentemente como inflamación del sistema músculo-esquelético. De llegar a ocurrir toque al sistema nervioso central, éste será leve. Enfermedad renal puede ocurrir en alrededor de un 10% de los pacientes.

Si se compara la frecuencia de ocurrencia de los 11 criterios revisados de la ARA para LES entre un grupo no seleccionado de pacientes con LES y de pacientes con LECS, Cuadro N° 3, encontraremos que el único criterio que es visto con mayor frecuencia en LECS que en los pacientes con LES, es la fotosensibilidad (21).

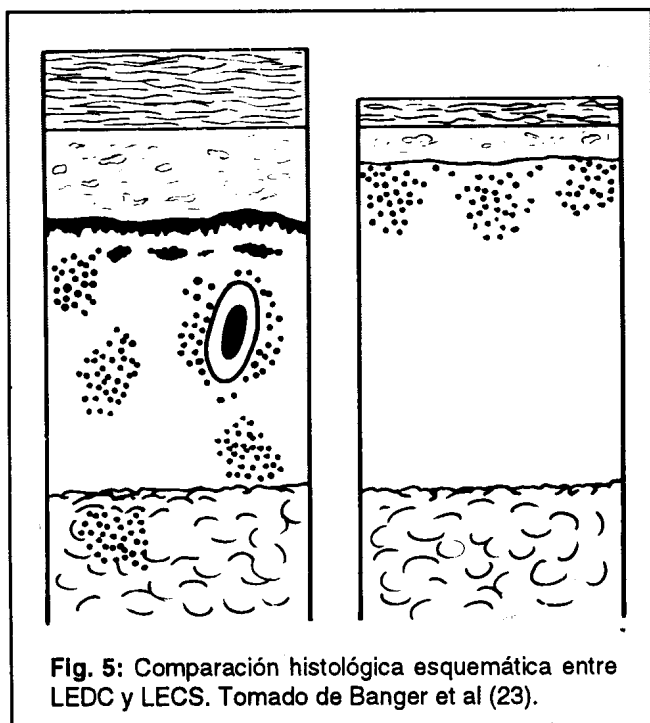
En general, el LECS posee un curso benévolo, sin embargo existen reportes en la literatura que alrededor de un 10% de los LECS, pueden desarrollar formas más severas de LES e incluso la muerte (10). El encontrar verdaderos factores pronósticos, que nos ayuden a predecir en cuales pacientes se desarrollará enfermedad sistémica, es de gran importancia al evaluar pacientes con LE y en especial LECS. Según Sontheimer (20), los pacientes que presentaron en su evolución enfermedad renal tenían: lesiones de LECS tipo pápulo-escamosas, leucopenia, altos títulos de anticuerpos antinucleares (> 1:640) y anticuerpos circulantes contra el ADN de doble cadena. Estos pacientes desarrollaron en algún momento de su evolución lesiones de LE cutáneo agudo LECA y han sido refractarios al tratamiento con antimaláricos.



Cuadro N° 3. Comparación de la frecuencia de los 11 criterios revisados de la clasificación de la Asociación Americana de Reumatología para LES, en pacientes con LECS, y pacientes con LE no seleccionados. Phot, fotosensibilidad; Arth, Artritis/Artralgia; Ana, anticuerpos antinucleares; Inmun, desórdenes inmunológicos; Oral, úlceras orales; DLE, LE discoideo; Acle, LE cutáneo agudo; Heme, alteraciones hematológicas; Neur, alteraciones neurológicas; Ser, serosistis; Renal, alteraciones renales. (21)

Histopatología:

Desde que Goeckerman y Montgomery en 1932, describieron las similitudes y diferencias en grados de afectación entre LEDC y LECA (22), los dermatólogos se han debatido en lo fehaciente de las subclasificaciones histológicas del LE. Banger et al (23), encontró criterios histopatológicos en sus 33 pacientes estudiados, para diferenciar a los LECS de los LEDC con una exactitud del 82%; encontrando característico del LECS: a.- la hiperqueratosis leve o incluso ausente; b.- la marcada degeneración hidrópica de la capa basal, llegando incluso a ser tan severa que produzca grietas y ampollas subepidérmicas; c.- la presencia de un infiltrado mononuclear moderado a nivel de la dermis superficial; d.- edema dérmico intenso, fig. 5.



Sin embargo, Jordan et al (24), plantean en 1990, su imposibilidad de hacer diferenciación histológica entre LEDC y LECS, encontrando a la atrofia pilosebácea, como el único elemento predictor significativo, para distinguir la variedad discoidea.

La inmunofluorescencia directa con inmunoglobulinas y complemento, demostró hasta en un 60% de los pacientes con LECS, una banda tipo granular en la unión dermo-epidérmica de la piel lesionada (banda lúpica), Fig. 5, encontrándose este mismo patrón en piel no lesionada en alrededor de un 40% (9,16,19).

De sumo interés, todavía por reconfirmar, es el reporte de Nieboer (25), sobre un patrón de inmunofluorescencia directa en partículas de polvo de depósitos de IgG, inter e intracelular esparcida a lo largo de la capa basal epidérmica. Este patrón, diferente a la banda lúpica, ha sido sugerido como característico del LECS. Sin embargo, no ha podido establecerse relación entre la presencia de este patrón de inmunofluorescencia y la presencia de anticuerpos circulantes anti-Ro.

Laboratorio:

Los pacientes con LECS presentan alteraciones de laboratorio con relativa frecuencia, tanto en el área hematológica como también en el área seroinmunológica. Las alteraciones de laboratorio reportadas se presentan en el Cuadro N° 4. Es importante resaltar la presencia de anticuerpos antiRo/SSA hasta en un 62% de los pacientes con LECS. (26).

CUADRO N° 4 LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO ALTERACIONES DE LABORATORIO

↑ VSG 13-59%	Anti Sm 4-12%
↑ Ganmaglob. 30-47%	AntidsDNA 2-21%
↓ C ₃ , C ₄ , CH ₅₀ 13-26%	AntissDNA 20%
Leucopenia 19-50%	Ac antilinfocit. 33%
Anemia 2-15%	Ac antitiroideos 18%
Trombocitopenia 40%	RA test 36-48%
AAN 49-81%	Complejos Inmum. Circ 59%
Anti-n RNP 2-19%	Céls LE 10-55%
VDRL 7-33%	
Anti-Ro/SSA 62%	Anti-LA/ssB 25%

Tomado de Sontheimer R.D. (26)

Los pacientes con LECS poseen frecuentemente el fenotipo de ser productores de anticuerpos anti-Ro en una base de tip tisular de antígeno de histocompatibilidad (HLA)-DR3 (27,28). Trabajos recientes han reportado también una alta frecuencia de HLA-DR2, encontrando predominio del antígeno DR3 asociado con lesiones anulares en pacientes con inicio de enfermedad en la juventud; por otro lado el DR2 lo asociaron con lesiones pápulo-escamosas con inicio en edades mayores (29). Existe controversia sobre la existencia de otro anticuerpo, anti-LA/SSB, como marcador de LECS o como parte del anticuerpo anti-Ro, ya que muchas veces

la positividad del anti-La, implica necesariamente la presencia del anti-Ro.

La deficiencia genética de las fracciones del complemento C2 y C4 parecieran también ser factores predisponentes para el desarrollo de LECSA. (30).

Superposición con otras enfermedades reumatólogicas:

Tal como sucede en muchas enfermedades reumáticas el LECS puede preceder, seguir o asociarse con otros padecimientos autoinmunes.

Al menos 1/3 de los pacientes con LECS producen factor reumatoide, explicando la asociación con artritis reumatoide, previa o posterior a episodios característicos de LECSA. (11,12).

La simultánea presentación de LECS y síndrome de Sjögren ha sido reportada en la literatura. El Sjögren puede preceder o seguir al LECSA o incluso aparecer en el mismo momento. La frecuencia reportada de esta asociación en la literatura varía del 3% al 12% (10).

Para algunos autores el LECS puede representar un síndrome paraneoplásico, planteándose asociaciones con cáncer de mama (31), pulmón y gástrico. Interesante, pero hasta el momento anecdótico, el reporte de un paciente conocido con LECS, que desarrolla un melanoma maligno metastásico, adyacente a un nevus azul común (32).

LECSA inducido por medicamentos:

Las primeras observaciones de LECS inducido por drogas fueron atribuidas a hidroclorotiazida (13). Estos pacientes durante el tiempo de ingestión de la hidroclorotiazida, además de presentar características clínicas e histológicas de LECS, poseían anticuerpos anti-Ro circulantes. Erupciones similares han sido atribuidas a procainamida (33), penicilamina y sulfonilurea (26).

En general, cualquier sustancia fotosensibilizante, podría producir lesiones características de LECS, tal como ha sido reportado con la griseofulvina (34), presentando el paciente, no sólo la típica clínica, sino incluso, anticuerpos contra antígenos SSA/Ro y SSB/LA.

TRATAMIENTO

Antes de seleccionar el plan terapéutico a emplear en un paciente con LE y especialmente en uno con

LECS, es necesario ubicarse en el grado de compromiso cutáneo y/o sistémico existente. Así, en pacientes con lesiones cutáneas pequeñas localizadas podría lograrse control de las mismas con esteroides tópicos. Sin embargo, las lesiones de LECS tienden a ser muy numerosas y diseminadas para pretender que el tratamiento tópico esteroideo y mucho menos, intralesional, pueda ser práctico o efectivo.

Siempre que se usen esteroides tópicos, sobretodo fluorados y de alta potencia, por períodos prolongados de tiempo, debe vigilarse la aparición de atrofia, hipopigmentación, áreas purpúricas y estrías. Igualmente, debe siempre pensarse, especialmente en áreas extensas, la posibilidad de absorción del esteroide usado tópicamente.

Los pacientes con LE y sobretodo su variedad más fotosensible, deben ser concientizados por sus tratantes en la prevención solar permanente, a través de protectores solares que cubran tanto el espectro ultravioleta de la UVA como de la UVB.

Es nuestra experiencia y la de otros grupos de trabajo (26) que el uso de ciclos cortos esteroideos por vía oral, con intenciones antiinflamatorias, podrían ser de mucha utilidad, inicialmente, para el control de los síntomas cutáneos y de las manifestaciones sistémicas leves. Este intervalo antiinflamatorio, serviría para esperar las 4-6 semanas necesarias para que los antimaláricos dejen sentir su efecto terapéutico. Creemos que los antimaláricos, constituyen la piedra angular del tratamiento del LE cutáneo, ayudando además en muchos casos al necesario ahorro esteroideo, tan necesario en pacientes corticodependientes.

Los antimaláricos, sustancias derivadas de la corteza del árbol de la cichona, son sustancias con una alta afinidad tisular y excreción muy lenta. Ejercen su efecto terapéutico a través de dos facultades, la fotoprotección y la inmunomodulación.

El sulfato de hidroxiclороquina (Plaquenil) es el medicamento de uso más frecuente por los norteamericanos en el tratamiento del LECS. Es un medicamento menos efectivo que la cloroquina, pero con baja incidencia, sobre todo a nivel retiniano, de efectos secundarios. Su difícil adquisición en Venezuela, ya que no es distribuido por el Ministerio de Sanidad para la terapéutica antimalárica, y su elevado costo, hacen que sea poco usado entre nosotros. La dosis recomendada es de 6.5 mg/Kg/día, entre 200 a 400 mg/día. La rara y en general

reversible retinopatía por hidroxycloroquina se pueden presentar con dosis mayores de 400 mg/día. Una posibilidad terapéutica interesante es la combinación de hidroxycloroquina con quinacrina, bien secuencialmente o al mismo tiempo.

La cloroquina (Aralen), mucho más usado por nosotros, es recomendada a dosis de 4 mg/Kg/día, 250 mg/día. Dosis menores a 250 mg/día, pareciera no estar asociadas a retinopatía (35). Es importante señalar que el Aralen de 250 mg por tableta, usado por nosotros, contiene realmente 150 mg de cloroquina base, llevando a falsos enfoques al discutir dosis terapéuticas vs. dosis tóxicas.

La quinacrina (Atebrina) se usa a dosis óptima de 2 mg/Kg/día, 100 mg/día. Produce poca retinopatía, pero debe vigilarse conteo de glóbulos rojos y blancos y realización previa de niveles de gluco 6 fosfo-deshidrogenasa por el riesgo de producción de anemia hemolítica. Es frecuente al usar quinacrina, la aparición de una coloración amarillenta en piel.

Los antimaláricos en general, poseen un periodo de latencia antes de ejercer su efecto de aproximadamente 4 a 6 semanas, siendo común el error de discontinuarlos en corto tiempo por ineffectividad.

El efecto más temible de los antimaláricos, la retinopatía pareciera poco frecuente con una dosificación adecuada, con base al peso del paciente, y en rangos terapéuticos establecidos. Dosis menores a 400 mg/día para el Plaquenil, 250 mg/día para Cloroquina, parecen ser bastante seguras respecto a la retinopatía. Los controles oftalmológicos deben realizarse cada 6 meses y aunque existe mucha controversia en las pruebas ejecutadas en cada control, pareciera existir consenso en que los campos visuales, sobretodo con colores, y especialmente al rojo, y la prueba de la rejilla de Amsler podrían ser suficientes en la mayoría de los pacientes visualmente asintomáticos.

Aparte de la retinopatía, con riesgo mínimo si uno se queda dentro de dosis adecuadas, los antimaláricos pueden presentar otros efectos secundarios como: anorexia, mareos, vómitos, gastritis, sabor metálico, cefalea, prurito, dermatitis, exfoliativa, erupciones liquenoides, blanqueamiento del pelo, cefaleas, neuropatías, miopatías y leucopenia.

Una gran cantidad de otros productos farmacéuticos han sido usados en el tratamiento de esta variedad

lúpica, cuando hay poca respuesta a los antimaláricos, entre ellos tenemos: dapsona (36), etretinato (37), acitretin (38), sales de oro (39), clofazimina (40), talidomida (41), interferón alfa (42), así como agentes inmunosupresores tipo azatioprina, ciclofosfamida metotrexate y hasta plasmaféresis.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ganor S, Sagher F: Systemic lupus erythematosus changing to the chronic discoid type. *Dermatologica* 1962, 125:81.
- 2.- Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, et al: Systemic lupus erythematosus. A review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicina* 1985, 64:285.
- 3.- Hymes SR, Jordon RE: Chronic cutaneous lupus erythematosus *Medical Clinics of North America* 1989, 73:1055-1071.
- 4.- Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN: Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1979, 115:1409.
- 5.- Prystowsky SD, Herndon JH, Gilliam JN: Chronic cutaneous lupus erythematosus (DLE): A clinical and laboratory investigation of 80 patients. *Medicine* 1975, 55:183.
- 6.- Sontheimer RD, Provost TT: Lupus erythematosus. In Jordon R. (ed): *Immunologic Diseases of the Skin*. Norwalk, CT, Appleton Lange, 1990, pp 355-378.
- 7.- Gilliam JN: Lupus erythematosus. Clinical spectrum and pathophysiology. Lecture in AAD Meeting. 1982, december.
- 8.- Gilliam JN: The cutaneous signs of lupus erythematosus. *Continuing Education Family Physicial* 1977, 6:34-70.
- 9.- Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN: Subacute cutaneous lupus erythematosus: A cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979, 115:1409-1415.
- 10.- Provost TT, Talal N, Harley JB, et al: The relationship between anti-Ro (SS-A) antibody-positive Sjögren's syndrome and anti-Ro (SS-A) antibody-positive lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988, 124:63-71.
- 11.- Boire G, Menard HA: Clinical significance of anti-Ro (SS-A) antibody in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 1988, 15: 391-394.
- 12.- Cohen S, Stastny P, et al: Concurrence of rheumatoid arthritis and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheuma* 1985, 29:421-425.
- 13.- Reed BR, Hoff JC, Jones SK, et al: Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med* 1985, 103:49-51.

- 14.- Kiel H: Conception of lupus erythematosus and its morphologic variants. *Arch Dermatol* 1937, 36:729-757.
- 15.- Hernández DM, Lanza A, Vargas Arenas RE: Lupus eritematoso cutáneo subagudo. Estudio retrospectivo. *Archivos del Hospital Vargas* 1987, 29:41-45.
- 16.- Hymes SR, Russell TJ, Jordan RE: The anti-Ro antibody system. *Int J. Dermatol* 1986, 25:1-7
- 17.- De Spain J., Clark DP: Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting as erythroderme. *J. Am Acad Dermatol* 1988, 19:388-392.
- 18.- Callen JP, Klein J: Subacute cutaneous lupus erythematosus clinical, serologic, immunogenetic, and therapeutic considerations in 72 patients. *Arthritis Rheum* 1988, 31:1007-1013.
- 19.- Herrero C, Bielsa I, Font J., et al: Subacute cutaneous lupus erythematosus: Clinical pathologic findings in 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 1988, 19:1057-1062.
- 20.- David KM, Thorton JC, Davis B, et al: Morbidity and mortality in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (abstract). *J. Invest Dermatol* 1984, 82:408.
- 21.- Sontheimer RD: Comparison of the Clinica, histologica and immunogenetic features of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus (discoid LE). *Proceedings of the XVII World Congress of Dermatology Berlin, 1987 may, 24-29.*
- 22.- Goeckerman WH, Montgomery H: Lupus Erythematosus: and evaluation of histopathologic examinations. *Arch Dermatol Syphilol* 1932, 25:304-316.
- 23.- Bangert J, Freeman R, Sontheimer RD, et al: Subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. Comparative histopathologic findings. *Arch Dermatol* 1984, 120:332-337.
- 24.- Jordan MS, Hood AF, Moore GW, Callen JP. Histopathologic comparison of the subsets of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1990, 126:52-55.
- 25.- Nieboer C, Tak-Diamand Z, Van Leeuwen-Wallau AG: Dust-like particles: A specific direct immunofluorescence pattern in subacute cutaneous lupus erythematosus. *BR. J. Dermatol* 1988, 118:752-734.
- 26.- Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: A decade's perspective. *Medical Clinics of Nort America.* 1989, 73:1073-1090.
- 27.- Sontheimer RD, Stastny P, Gillian JN: Human histocompatibility antigen association in subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1981, 67:312-316.
- 28.- Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M et al: Serologic and HLA associations of subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982, 97:664-671.
- 29.- Johansson-Stephansson E, Koskimies S, Partanen J, Karinemi A: Subacute cutaneous lupus erythematosus: Genetic markers and clinical and immunological findings in patients. *Arch Dermatol* 1989, 125:791-796.
- 30.- Provost TT, Arnett FC, Reichlin M: Homozygous C2 deficiency, lupus erythematosus and anti-Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum* 1983, 26:1279-1283.
- 31.- Schewach-Millet M, Shapiro D, Ziv R, et al: Subacute cutaneous lupus erythematosus associates with breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1988, 19:406-408.
- 32.- Modly C, Wood C, Horn T: Metastatic malignant melanoma arising from a common blue nevus in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica* 1989, 178:171-175.
- 33.- Sherertz EF. Lichen planus following procainamida induced lupus erythematosus. *Cutis* 1988, 42:51-53.
- 34.- Miyagawa S, Okuchi T, Shiami Y, Sakamoto K: Subacute cutaneous lupus erythematosus lesions precipited by griseofulvin. *J. Am Acad Dermatol* 1989, 21:343-346.
- 35.- Marks JS: Chloroquine retinopathy: Is there a safe daily dose? *Annals of the Rheumatic Diseases* 1982, 41:52-58.
- 36.- McCormack LS, Elgart ML, Turner ML: Annular subacute cutaneous lupus erythematosus responsible to dapsone. *J. Am Acad Dermatol* 1984, 11:397-401.
- 37.- Ruzicka T et al: Treatment of cutaneous lupus erythematosus with etretinate. *Acta Derm Venereol* 1985, 65:324-329
- 38.- Rusicka T, Meurer M, Bieber T: Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988, 124:897-902.
- 39.- Dalziel K, Going G, Cartwright PH, et al: Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with an oral compound (Auranofin) *Br J Dermatol* 1986, 115:211-216.
- 40.- Crovato F: Clofazimine in the treatment of annular lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1981, 117:249-250.
- 41.- Hasper, MF: Chronic cutaneous lupus erythematosus Talidomide treatment of 11 patients, *Arch Dermatol*, 1983, 119:812-815.
- 42.- Thivolet j, Nicolas JF, Kanitakis J, Lyonnet S, Chouvet B: Recombinant interferon alfa 2 a is effective in the treatment of discoid and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol* 1990, 122:405-409.

INTOXICACION POR ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

Dr. Máximo Hernán Trujillo R. *

RESUMEN

La intoxicación por antidepresivos tricíclicos (ADT) es poco frecuente en nuestra unidad de cuidados intensivos (menor del 1%). Los pacientes pueden presentar signos y síntomas de bloqueo colinérgico tanto periférico (taquicardia, midriasis, íleo adinámico) como central (coma, delirio, convulsiones, agitación), asociado a trastornos de la conducción AV y del ritmo cardíaco que pueden amenazar la vida. El tratamiento incluye la intubación endotraqueal, asistencia ventilatoria mecánica, lavado gástrico, alcalinización sistémica metabólica y respiratoria y el uso de drogas antiarrítmicas. Tanto la diuresis forzada como la hemodiálisis y la diálisis peritoneal son inefectivas para remover los ADT.

SUMMARY

Overdosage with tricyclic antidepressant drugs is relatively uncommon clinical problem in our intensive care unit (less than 1%). Patients may present with signs and symptoms of peripheral (tachycardia, mydriasis and adynamic ileus) or central cholinergic blockade (delirium, agitation, seizures and coma) associated with life-threatening cardiac conduction and rhythm disturbances. The treatment includes tracheal intubation, mechanical ventilatory assistance, gastric lavage, systemic metabolic and respiratory alkalization and antiarrhythmic drugs. Forced diuresis, peritoneal or hemodialysis are not effective in the removal of TAD.

Palabras Clave: Intoxicación

Antidepresivos tricíclicos
Tricíclicos
Alcalinización
Alcalosis respiratoria

La intoxicación por agentes farmacológicos con efectos anticolinérgicos incluye: 1.- Los antidepresivos tricíclicos (ADT), 2.- Las fenotiazinas, 3.- Las butirofenonas, 4.- Los antihistamínicos, 5.- Los alcaloides de la belladona y 6.- Los extractos de una gran variedad de plantas. Los ADT son las drogas más ampliamente usadas para el tratamiento de la depresión mental y se les designa tricíclicos debido a su estructura química de tres anillos (figura 1). Poseen tres grandes efectos farmacológicos: 1.- Sedación, 2.- Anticolinérgico central y periférico -esta acción es responsable de casi todos los efectos secundarios indeseables de la droga- y 3. Un efecto de bloqueo de la "bomba de aminas", la cual es un sistema de transporte activo localizado a nivel de las terminaciones nerviosas presinápticas que tiene por finalidad recapturar las aminas neurotransmisoras (norepinefrina, serotonina y dopamina) liberadas (Tabla I) (1, 2, 3).

La incidencia de la intoxicación por ADT con fines de autolisis en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario es menor del 1%. En otros centros se ha reportado una incidencia mayor del 10 al 25% (5,6), con una mortalidad variable hasta del 7% (6).

I.- FARMACOCINETICA DE LOS ADT

La absorción a través del tracto gastro-intestinal es rápida y completa. La biodisponibilidad puede ser baja debido a su extenso metabolismo de primer paso por el hígado (3,7). Se unen a las proteínas en una proporción de 70 a 95%, lo que sumado a su gran afinidad por los lípidos determina que estas drogas sean retenidas por los tejidos incluyendo el miocardio, lo cual explica la ineffectividad terapéutica tanto de la diuresis forzada como de la hemodiálisis para remover la droga (4). La detoxificación ocurre en el hígado por medio de la desmetilación, hidroxilación y glucuronización. Menos del 5% de sus metabolitos son excretados intactos por la orina. El promedio de la vida media es de 35 horas, siendo bastante variable entre los diferentes ADT (Tabla II) (3).

II.- TOXICIDAD DE LOS ADT

* - Profesor titular del Departamento de Medicina. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina - UCV.
- Director del Postgrado de Medicina Crítica - UCV.
- Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario de Caracas.

**TABLA I
ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS ADT**

Droga	Sedación	Efecto anticolinérgico	Inhib. NE	Recaptación Seroton
Imipramina	++	++	++	++
Amitriptalina	+++	+++	+	+++
Desipramina	+	+	+++	0
Nortriptilina	++	++	++	+
Doxepin	+++	+++	+	+
Protriptilina	0	++	Desconocida	Desconocida
Clorimipramina	+++	+	+	+++
Trimipramina	+	+	+	0
Mianserina	+++	+	0	0

NE = Norepinefrina, 0 = nada, + = Discreto, ++ = Moderado, +++ = Alto (Modificado de Ref. 3 y 9)

**TABLA II
CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS DE ADT**

Droga	Unión a Proteínas %	Vida Media hr hr	Nivel Sérico Terapéutico ng/ml
Imipramina	76 - 96	9 - 24	Mayor de 95*
Amitriptalina	82 - 96	17 - 40	Mayor de 120**
Desipramina	73 - 92	19 - 76	-
Nortriptalina	93 - 95	18 - 93	50 - 150
Protriptilina	-	54 - 198	70 - 150

* Imipramina + Desipramina, ** Amitriptalina + Nortriptalina (Modificado de Ref. 3)

Los ADT tienen un margen muy estrecho entre la dosis terapéutica óptima y la tóxica, pudiendo ocurrir manifestaciones tóxicas aún con niveles séricos dentro del margen terapéutico (Tabla II). La ingestión de 10 A 20 mg/Kg de peso puede producir una intoxicación severa y una dosis de 35 a 50 mg/Kg de peso es casi siempre fatal (4). Los efectos tóxicos de los ADT son ejercidos predominantemente sobre el sistema nervioso y cardiovascular (Tablas III y IV). La toxicidad sobre el sistema nervioso se produce como consecuencia de una disminución de la acetilcolina en relación con la alta actividad de las aminas centrales (8) y en respaldo a esta hipótesis está el hecho de que la fisostigmina (anticolinéstarásico que acentúa la actividad central de la acetilcolina) puede revertir algunas manifestaciones neurológicas producidas por los ADT (8). La toxicidad cardiovascular se produce como consecuencia de varios factores: 1.- Excesiva acción de las catecolaminas (debido al bloqueo de la recaptación de neurotransmisores), 2.-

Efecto anticolinérgico directo debido a bloqueo de los receptores de acetilcolina y 3.- Efecto parecido a la quinidina debido a toxicidad miocárdica directa (2, 8, 9, 10).

**TABLA III
TOXICIDAD DE LOS ADT
SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO**

Sistema Nervioso Autónomo:

Boca seca, sudoración, constipación, visión borrosa, ileo adinámico, retención urinaria, precipitación de glaucoma agudo.

Neurológicas y psiquiátricas:

Confusión, delirios, alucinaciones, temblor, movimientos coreo-atetósicos, ataxia, convulsiones, mioclonus, depresión respiratoria, letargo, coma de grado variable.

TABLA IV
TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS ADT

Hipertensión postural, hipertensión, taquicardia supra y ventricular, paro cardíaco, bloqueo A-V de 1er. grado y completo. Contracciones prematuras ventriculares, precipitación de insuficiencia cardíaca.

TABLA V
TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION POR ADT

- 1.- En caso de Coma: Intubación endotraqueal, asistencia ventilatoria mecánica e inducción de alcalosis respiratoria (pH 7.55-7.60 y PaCO_2 20-25 mm Hg). Fisostigmina: 1 mg iv en 2 a 3 min. c/20 minutos.
- 2.- Lavado gástrico, carbón activado (60-100 gr en adultos) + Sulfato de magnesio (30 gr en adultos).
- 3.- Hipotensión arterial: Reanimación con soluciones cristaloides y coloides. Monitoreo hemodinámico opcional.
- 4.- Taquicardia supraventricular: Cardioversión, digoxina o verapamil
- 5.- Taquicardia ventricular: Cardioversión. Lidocaína en dosis de 1 mg/Kg y luego 10-40 mcg/Kg/min. Fenitoína: 15 mg/Kg IV hasta 1 gr (0.5 mg/Kg/min). Propranolol: 1 mg iv c/ 2 a 5 minutos hasta 10 mg.
- 6.- Alcalinización: Bicarbonato de Sodio 0.5 - 2 m Eq/Kg/hr.
- 7.- Convulsiones: Diazepam 10 - 20 mg IV o fenitoína
- 8.- Defectos de la conducción AV: Fenitoína y hemodiálisis inefectivas.
- 9.- Diuresis forzada, diálisis peritoneal y hemodiálisis inefectivas.
- 10.- Hemoperfusión: parece ser de valor

III.- TRATAMIENTO (Tabla V)

- 1.- Los pacientes comatosos deben ser intubados para protección de la vía aérea y conectados a un ventilador mecánico para inducir una alcalosis respiratoria que al igual que la alcalosis metabólica provocada por la administración parenteral de bicarbonato de sodio han mostrado ser beneficiosas para revertir los efectos cardiotóxicos de los ADT (11, 12, 13, 14).

Existe evidencia clínica y experimental que el aumento del pH sanguíneo es beneficioso por cuanto va a incrementar la fracción unida a las proteínas de los ADT y por consiguiente disminuye la fracción libre que es la responsable de los efectos tóxicos (12). La alcalinización sistémica inducida por el ventilador tiene la ventaja sobre el bicarbonato en que puede ser inducida y terminada rápidamente, es más sencilla de alcanzar mediante la manipulación del patrón ventilatorio y no produce la hiperosmolaridad plasmática y la relativa impredecibilidad de la administración del bicarbonato (14). Sin embargo, la inducción de hipocapnia aguda involucra efectos secundarios indeseables como son la disminución del calcio iónico, desviación hacia la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina, disminución del flujo cerebral, acidosis del LCR e inducción de arritmias (15,16), por lo que se debe evitar un pH mayor de 7.60 y una PaCO_2 menos de 20 mm Hg (17,18).

- 2.- Si existe hipotensión arterial significativa, tratar de mantener una TA media entre 70 y 80 con el uso de soluciones cristaloides o coloides. En los pacientes de alto riesgo adicional por cardiopatía se recomienda el monitoreo hemodinámico con catéter de Swan-Ganz para lograr una estabilización más racional.
- 3.- Debido al efecto anticolinérgico de los ADT se produce una disminución notable de la motilidad intestinal y por lo tanto la absorción de la droga se retarda considerablemente, por lo que siempre es recomendable efectuar un lavado gástrico exhaustivo y la administración de carbón activado y catárticos aún varias horas después de haber ingerido el tóxico (19,20,21).
- 4.- Los trastornos de la conducción aurículo-ventricular (AV) incluyendo el bloqueo AV de diferente grado puede requerir la inserción de un catéter marcapasos temporal. La atropina y las catecolaminas están contraindicadas ya que no surten ningún efecto y por el contrario pueden agravar el bloqueo (22).
- 5.- Si existe deterioro progresivo de la función cardiovascular, insuficiencia cardíaca o edema pulmonar se puede usar la dopamina en dosis inotrópicas (22). La taquicardia supraventricular responde a la cardioversión, digoxina o el verapamil. La taquicardia ventricular igualmente responde a la cardioversión, lidocaína, propranolol o fenitoína (9), pero no usar los antiarrítmicos tipo I (quinidina, procainamida, disopiramida) ya que éstos tienen efectos similares que los ADT sobre el corazón.
- 6.- El uso de la fisostigmina debe estar restringido a aquellos pacientes con manifestaciones de toxicidad

dad sobre el SNC que amenace la vida ya que esta droga puede revertir temporalmente tanto el coma como las convulsiones y adicionalmente sirve como prueba terapéutica cuando se sospecha la intoxicación por ADT. Igualmente la fisostigmina está contraindicada cuando existe asma bronquial, diabetes, enfermedad coronaria o bloqueo AV de cualquier grado (23,24).

- 7.- Debido a la gran solubilidad de los ADT a los lípidos, su gran volumen de distribución y unión a las proteínas, el uso de la diuresis forzada como la diálisis peritoneal y la hemodiálisis son inefectivas. La hemoperfusión parece ser de algún valor (22).

REFERENCIAS

- 1.- Resch SG, Goom BP, Janowsky DS. Interfaces of psychopharmacology and cardiology. *J Clin Psychol* 1981;42:23-47.
- 2.- Baldesarinni RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders in: Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 17th Ed. MacMillan Publ. Co. New York 1985 pp 413-422.
- 3.- Hollister LE. Tricyclic antidepressant (2 parts) *N Engl J Med* 1978; 290:1106-09 and 1168-72.
- 4.- Rumach BH. Rocky Mountain Poison Center. Computer information bulletin 1982.
- 5.- Noble J, Mathew H. Acute poisoning by antidepressant. Clinical features and management of 100 patients. *Clin Toxicol* 1969; 3:403-12.
- 6.- Biggs JT, Spiker DG, Petit JM, et al. Tricyclic antidepressant overdose. Incidence of symptoms. *JAMA* 1977; 238:135-38.
- 7.- Alexanderson B, Borga D, Alvan G. The availability of orally administered nortriptyline. *Eur J Clin Pharmacol* 1973;5: 181-85.
- 8.- Burks J, Walker J, Rumach BH, et al. Tricyclic antidepressant poisoning. Reversal of coma, choreoathetosis and myoclonus by physostigmine. *JAMA* 1974; 230:1405-7.
- 9.- Marshall JB, Forker AD. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs: Therapeutic usage, overdose and management of complications. *Am Heart J* 1982;103:401-14.
- 10.- Serafinovski M, Thorball N, Asnossen F, et al. Tricyclic antidepressive poisoning with special reference to cardiac complications. *Acta Anaesth Scand* 1975;57:55-62.
- 11.- Brown TCK. Tricyclic antidepressant overdose: Experimental studies on the management of circulatory complications. *Clin Toxicol* 1976; 9:255-72.
- 12.- Brown TCK, Barker GA, Dunlop ME, et al. The use of sodium bicarbonate in the treatment of tricyclic antidepressant-induced arrhythmias. *Anaesth Intens Care* 1973; 1:203-10.
- 13.- Kingston ME. Hyperventilation in tricyclic antidepressant poisoning. *Crit Care Med* 1979; 7:550-51.
- 14.- Bessen HA, Niemann JT, Haskell RJ, et al. Effect of respiratory alkalosis in tricyclic antidepressant overdose. *West J Med* 1983; 139:373-76.
- 15.- Mazzara JT, Ayres SM, Grace WJ. Extreme hypocapnia in the critically ill patient. *Am J Med* 1974; 56:450-56.
- 16.- Trujillo MH y Manzo A. Shock e insuficiencia respiratoria cardiogénica. *Rev Fac Med* 1986;9:74-80.
- 17.- Kassirer JP. Serious acid-base disorders. *N Engl J Med* 1974; 291: 773-76.
- 18.- Lumpkin JR, Safar P. Brain Resuscitation after cardiac arrest in: Harwood AL (Ed). *Cardiopulmonary Resuscitation*. Williams and Wilkins Baltimore, 1982, 99-59.
- 19.- Wood CA, Brown JR, Coleman JH. Management of tricyclic antidepressant toxicities. *Dis Nerv Syst* 1976; 37:459-62.
- 20.- Crome P, Dawling S, Braithwaite R. Effects of activated charcoal on absorption of nortriptyline. *Lancet* 1977;2:1203-05.
- 21.- Benowitz N, Rosenberg J, Becker C. Cardiopulmonary catastrophes in drug overdose patients. *Med Clin North Am* 1979;63:267-78.
- 22.- Gaca JM, Gore JM, Pratter MR. Anticholinergic poisoning in: Rippe JH, Irwin RS, Alpert JS, and Dalen JE (Eds) *Intensive Care Medicine*. Little Brown Co. Boston 1985 pp 935.
- 23.- Physostigmine. *Med Lett Drug Ther* 1980; 22:55-57.
- 24.- Newton R. Physostigmine salicylate in the treatment of tricyclic antidepressant overdose. *JAMA* 1975;231:941-47.

BASES DOCTRINARIAS DEL PERFIL DEL MEDICO INTERNISTA

*** Drs.: Rito Prado, H. Wuani, I. Montes de Oca, J.E. López, A. Rajoy, M. Ogni C., A. Paiva, R. Anselmi, G. Pérez Delgado, R. Vargas, Arenas P., J. Pérez Ojeda y M. Tróccoli.**

El Médico Internista es un especialista dedicado al cuidado integral de la salud de adolescentes, adultos y ancianos, con una amplia formación científica y humanística. Su interés es la persona, lo cual le permite establecer un diálogo amplio y continuo y una excelente relación médico paciente.

Requiere para su formación de un entrenamiento de Postgrado sistemático y gradual de un mínimo de tres (3) años de duración, lo cual lo capacita para entender la salud y la enfermedad en relación a la totalidad bio-psico-social de la persona y la comunidad.

Su herramienta fundamental de trabajo es la Historia Clínica, la cual desarrolla en todos sus aspectos. Posee profundas bases cognoscitivas, destrezas y habilidades técnicas que le permiten recabar y organizar toda la información relacionada con los problemas que presenta el paciente y elaborar un juicio clínico que lo lleva a la toma de decisiones en la resolución de los problemas.

En su formación adquiere conocimientos de técnicas para realizar el diagnóstico y controlar la efectividad del tratamiento. Deberá usar e interpretar críticamente esta tecnología, para lo cual aplicará los conceptos de sensibilidad, especificidad y razón de probabilidad, enlazando a todos estos Servicios Auxiliares de diagnóstico con la clínica, de manera de determinar la mejor relación costo y riesgo/beneficio en la atención médica.

En el Servicio de Anatomía Patológica, estudia y analiza los resultados de las biopsias y necropsias para poder realizar de esta forma una adecuada correlación clínico morfológica.

Posee el Internista una alta precisión diagnóstica, para la mayoría de las causas de Morbilidad y Mortalidad del país. Esto se aplica tanto para problemas mayores como menores y puede identificar mas de una afección, aún cuando correspondan a diferentes órganos o sistemas, incrementándose su capacidad resolutive.

El Internista al seguir adquiriendo conocimientos médicos, a través de sus lecturas, discusiones multidisciplinarias, asistencia y participación en cursos de Educación Médica Continua, está permanentemente actualizado sobre los más recientes avances y nuevos métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación. Este proceso interminable de aprendizaje es una parte integrante de la competencia clínica del Internista, por lo tanto, es el especialista que más esfuerzos tiene que hacer para formarse y mantenerse actualizado y a la vez es el menos costoso en la prestación de sus servicios, ya que al seleccionar los procedimientos auxiliares está en capacidad de limitar apropiadamente el uso de la tecnología y resolver con alta confiabilidad, más del 80% de los problemas de salud.

Su actividad en el Departamento de Medicina la desarrolla por una parte, integrando el equipo encargado de recibir a las personas referidas a la consulta de Medicina Interna o a los Centros Ambulatorios, donde trabaja junto al Médico General y Familiar y los demás componentes del equipo de salud para ejercer sus funciones en la atención primaria. Allí, además de la asistencia médica, se ocupa de la promoción, prevención y rehabilitación en salud para mejorar la calidad de vida del ser humano y por otra parte, en las salas de hospitalización, emergencia y cuidados intensivos, donde tiene pacientes a su cuidado cuyos problemas discute con otros Internistas y demás Especialistas que integran el mencionado departamento; así habilidades clínicas, diagnósticas y terapéuticas que corresponden a cada

* Miembros de la Comisión de Postgrado de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.
Coordinador: Dr. Rito Prado.

sistema orgánico, estudiado por separado por las diferentes especialidades. Por consiguiente, puede desempeñarse en forma eficiente y efectiva, tanto en funciones coordinadoras como asistenciales en los tres niveles de la atención médica, siempre con un pensamiento integral.

El Internista debe ser, por su adiestramiento en administración y su capacidad integradora y nucleadora de todas las especialidades médicas, el Jefe natural del Departamento y de los Servicios de Medicina, cuya planta debe estar constituida mayoritariamente por Internistas Generalistas.

Es el médico esencial en la docencia del Departamento de Medicina, pues representa la unidad e integración de los aspectos tradicionales y los avances científicos. Esta característica puede ser utilizada, tanto a nivel de pre-grado en la formación del Médico General, como a nivel de post-grado dirigiendo la formación del Médico Internista y colaborando con otras especialidades que requieran sus servicios.

Por su capacidad adquirida en el Departamento de Medicina, el Internista demuestra una profundidad clínica específica que le permite abordar con amplio criterio científico y ético los diversos problemas que presentan los pacientes y así mismo interactuar en forma coordinada y cooperativa con los demás especialistas. Al ser conocedor de los procedimientos, resultados, utilidad y limitaciones de la tecnología médica, agudiza su raciocinio y juicio clínico para atender mejor al paciente, pues sabe que la suma de las partes nunca es igual a la totalidad y que el hombre como la enfermedad son indivisibles. Es el cultivador de la integralidad sin la

pretensión de saber y hacer de todo, sino que es el que se capacita para acercarse a la persona como a un todo.

El Médico Internista es el enlace entre la asistencia médica comunitaria y el hospital. En el ambulatorio puede ser el coordinador de las labores del equipo de salud. Contribuye en la formación del Médico General y Familiar para que éste sea capaz de identificar y resolver efectivamente más del 80% de los problemas de salud de los pacientes, cualesquiera que fuere su condición clínica, para lo cual posee un adiestramiento específico dirigido a esta actividad, componente esencial de la atención primaria.

Para el Internista, la ciencia, la investigación y la práctica clínica están íntimamente relacionados. Una de sus mayores contribuciones es la de formular e investigar los principales problemas de salud que presentan los pacientes y la comunidad a la cual presta sus servicios. Para realizar investigación adquiere y pone en práctica continuamente una serie de conocimientos que le permiten utilizar las fuentes de información bibliográfica y evaluar críticamente la literatura médica; elaborar y ejecutar diseños de investigación, empleando el método científico, principios estadísticos básicos, epidemiología clínica, clinimetría, habilidades y destrezas propias del campo de la Medicina Interna. De esta forma, contribuye a mejorar progresivamente su práctica clínica y al avance científico en general.

Toda su actividad, la desarrolla el Internista bajo los principios morales y éticos de integridad, respeto y compasión, capacitándolo para ofrecer a la persona y a la comunidad una atención de óptima calidad en lo científico, tecnológico y humanístico, para de esta manera contribuir a mejorar las condiciones de salud del país.

CARDIOPATIA ISQUEMICA SILENTE EN DIABETICOS NO INSULINO DEPENDIENTES

Drs.: Pedro Sacramento*, Ramón Velásquez**, Iván Mendoza***

RESUMEN

Se evaluaron 70 pacientes diabéticos no insulino dependientes entre 40 y 70 años, con antecedentes o no, de cardiopatía previa. Se les practicó : Electrocardiograma basal de 12 derivaciones en hiperventilación, Valsalva; Prueba de Rines Valcardi; Exámenes de laboratorio para evaluar glicemia y niveles de lípidos; Prueba de Esfuerzo; Holter (sólo en pacientes con Prueba de Esfuerzo positiva). Se encontró una incidencia de Cardiopatía Isquémica Silente del 10%.

Palabras Clave: Diabetes Mellitus.
Cardiopatía Isquémica Silente.
Prueba de Esfuerzo

INTRODUCCION

La enfermedad coronaria representa un problema de salud pública siendo la isquemia miocárdica una expresión común de esta enfermedad. Se manifiesta con dolor precordial y otros equivalentes anginosos (1). En la última década esta manifestación ha sido seriamente desafiada, ya que la isquemia miocárdica silente ha sido reconocida como manifestación frecuente de la enfermedad de las arterias coronarias.

La isquemia miocárdica silente se define como: la evidencia objetiva de isquemia miocárdica (mediante mediciones directas o indirectas de la función ventricular izquierda, perfusión, metabolismo o actividad eléctrica) sin la aparición de dolor precordial u otros equivalentes anginosos (1).

Ahora bien, la enfermedad de las arterias coronarias es la principal causa de muerte en los diabéticos cuya enfermedad ha comenzado después de los 20 años; también en pacientes en los que la enfermedad comienza después de los 40 años, es muy frecuente la arteriosclerosis clínicamente significativa, especialmente cuando la enfermedad es de larga evolución (2). La idea de que el infarto pueda ser silente o menos doloroso en pacientes es sostenida por varios estudios retrospectivos, donde demuestran que del 32% al 42% de los pacientes diabéticos no presentan dolor anginoso durante el infarto, comparándose con sólo un 6% a 15% de los pacientes no diabéticos (3).

Según el estudio de Framingham se determinó la frecuencia de la enfermedad de las arterias coronarias y sus consecuencias. Comparando la población no diabética con la diabética, se encontró que los hombres y las mujeres diabéticas tienen un 60% y 100% de mayor incidencia de enfermedad coronaria respectivamente (3). Aparte del efecto dañino de la arteriosclerosis acelerada que ocurre en la diabetes, la disfunción del Sistema Nervioso Autonomo (SNA) parece ser un marcador para el aumento de la mortalidad cardiovascular. Una vez que la disfunción autonómica es detectada, la sobrevivencia a los 5 años es de 40%, comparándose con un 85% de los pacientes diabéticos de igual sexo y edad pero sin neuropatía autonómica cardiovascular. La relación entre neuropatía anatómica cardiovascular y riesgo cardíaco no está completamente aclarada (3,4).

A pesar de que el infarto del miocardio puede ocurrir en ausencia de angina o equivalentes anginosos y que la diabetes concomitante proporciona un pobre pronóstico en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, se han realizado pocos estudios para determinar la frecuencia de la isquemia silente en este grupo de pacientes (3). Estos estudios documentan claramente la posible existencia de enfermedad coronaria e isquemia silente en diabéticos sin evidencia clínica de enfermedad.

* Cursante del 3er. Año de Postgrado de Medicina Interna, Hospital José Gregorio Hernández, Los Magallanes.

** Cursante del 3er. Año de Postgrado de Medicina Interna, Hospital José Gregorio Hernández, Los Magallanes.

*** Profesor Agregado. Laboratorio de Cardiología Experimental. Instituto de medicina Tropical. Facultad de Medicina - UCV. Ex-presidente de la Sociedad Venezolana de Cardiología.

La isquemia silente ha sido clasificada en tres tipos (5). En los pacientes no diabéticos con isquemia miocárdica silente tipo I, la incidencia de la enfermedad de las arterias coronarias ha sido estimada entre un 2,5% a 10% (1,6,7). Existen por tanto razones obvias para pensar que en pacientes diabéticos con iguales características, la incidencia de isquemia miocárdica silente sea mayor.

Por otro lado, actualmente existen varios marcadores de isquemia para calcular cada uno de los eventos fisiopatológicos notados en la isquemia miocárdica (8). Recientes avances metodológicos han proporcionado importantes avances clínicos como monitoreo electrocardiográfico ambulatorio del segmento ST (Holter). Con el uso de esta técnica los investigadores han encontrado que los pacientes con enfermedad coronaria, tienen episodios frecuentes de isquemia silente durante su actividad diaria.

Los médicos internistas manejamos un elevado número de pacientes diabéticos y/o con cardiopatía isquémica. Esta fue la motivación de nuestro trabajo de investigación, mediante el uso de dos métodos, a saber, prueba de esfuerzo convencional y Holter.

El interés en el estudio de la isquemia miocárdica silente en pacientes diabéticos asintomáticos, no sólo radica en determinar su frecuencia, sino también las posibles relaciones existentes entre el tiempo de diagnóstico de la diabetes, el control metabólico de ésta, la presencia o no de neuropatía autonómica cardiovascular y las alteraciones lipídicas, con las complicaciones cardiovasculares de la diabetes especialmente con la enfermedad de las arterias coronarias, puesta de manifiesto como isquemia miocárdica silente.

MATERIALES Y METODOS

Se estudió un grupo de 70 pacientes diabéticos no insulino dependientes con edades comprendidas entre 40 y 70 años y provenientes de los servicios de Hospitalización y Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández". Se siguieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Ausencia de trastornos de conducción intraventricular.
2. Ausencia de Hipertrofia Ventricular Izquierda y/o sobrecarga sistólica.
3. Ausencia de cambios ortostáticos, hiperventilación o valsava del segmento ST al ECG de reposo.
4. Pacientes sin ingesta de drogas que modifiquen el ST (digoxina, diuréticos etc.).
5. Cumplir con todas las pruebas incluidas en el proto-

colo (glicemia, hemoglobina glicosilada (HbA1C), Colesterol triglicéridos y prueba de esfuerzo).

Fueron excluidos 30 pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión y la muestra estudiada finalmente fue de 40 pacientes de los cuales 25 eran mujeres (62,5%) y 15 eran hombres (37,5%), todos diabéticos no insulino dependientes con antecedentes y no de enfermedad coronaria en edades comprendidas entre 40 y 71 años con un promedio de edad de 53,6 años y un tiempo de diagnóstico de la diabetes entre 1 y 25 años con un promedio de 8,1 años.

A todos los pacientes se les elaboró un protocolo que incluía:

- Datos de filiación
- Años de evolución de la diabetes
- Antecedentes de Cardiopatía Isquémica
- Tipo de tratamiento recibido y la ingesta de otro tipo de drogas.
- Exámen físico

Los criterios para catalogar a un paciente como portador de enfermedad coronaria fueron:

- 1.- Antecedentes de IM corroborado por ECG.
- 2.- Zona eléctricamente inactivable al ECG basal
- 3.- Dolor típico coronario, con antecedentes de coronariografía positiva o prueba de esfuerzo positiva.

A todos los pacientes les fué determinado en el laboratorio del hospital y por un mismo bioanalista: Glicemia por el método enzimático de Gilford, usando reactivo para glucosa (HK) con un rango normal entre 65-110 mgrs/dl, Colesterol por el método enzimático de Gilford, usando la Esterasa de Colesterol con un rango normal entre 150-250 mg/dl y Triglicéridos por el mismo método, usando ATP y NAD con un rango normal entre 44-166 mgrs/dl. La hemoglobina Glicosilada (HbA1C) fué hecha utilizando un Kit de GLYCOHEM GLOBIN MACOMB que consta de: un agente lítico una resina de intercambio iónico y un calibrador, con un rango normal entre 5,5-7,7%.

En el área electrocardiográfica, a todos los pacientes se les practicó electrocardiograma basal de 12 derivaciones, electrocardiograma posterior a hiperventilación de 1 minuto y Valsalva, utilizando un equipo tipo Burdick EK/5A, además se les practicó la prueba de Rines Valcardi (9) para Neuropatía Autonómica Diabética Cardiovascular, utilizando el mismo equipo anterior.

Todos los pacientes fueron sometidos a prueba de esfuerzo convencional siguiendo el protocolo de Bruce (10) y utilizando un equipo Burdick EK/5A y un monitor

CS/515 de un solo canal de registro. De acuerdo a los resultados de la prueba de esfuerzo los pacientes fueron clasificados en tres grupos:

- 1.- Positivos: Pacientes que presentaron desnivel negativos del ST de 1mm o más de una duración de más de 0,08 seg con o sin angina.
- 2.- Negativas: Aquellos pacientes que no presentaron modificación del ST.
- 3.- No concluyentes: Aquellos pacientes que sin modificación del ST no alcanzaron el 85% de la frecuencia máxima, esperada para la edad y sexo.

La prueba de esfuerzo también se consideró normal o anormal según los siguientes criterios: Aparición o no de arritmia y aparición o no de respuesta tensional anormal.

Finalmente a los pacientes positivos a la prueba de esfuerzo se les practicó monitoreo electrocardiográfico del segmento ST, con un equipo Delmar Avionics modelo 445 A y B con registro de dos derivaciones simultáneas (V2 y V5 modificados) y un analizador modelo Cx 100A Cardidexpress tm Analyser que permite el análisis computarizado del segmento ST).

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico utilizado, se basó en la comparación entre los promedios de dos muestras, utilizando la fórmula de error "standard" de la diferencia entre dos promedios y posteriormente expresados en relación a la tabla de áreas de la curva normal. Siendo una diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 40 pacientes, 15 hombres (37,50 %) y 25 mujeres (62,50%); siendo el grupo etareo entre 55 y 59 años el de mayor número de pacientes, representando un 32,50 % del total de la muestra (n=13) (Gráfico No. 1). Sólo 2 pacientes (5%) cumplían criterios para cardiopatía isquémica previa (Gráfico No. 2).

Se practicaron 40 pruebas de esfuerzo (PE), usando el protocolo de Bruce (10), de éstas, 10 (25%) fueron positivas, todas en ausencia de angina o equivalentes anginosos; 45% (n=8) fueron negativas y el 30% (n=12) no concluyentes (Gráfico No. 3).

Tomando en cuenta los criterios de normalidad y anormalidad de la PE, observamos que más de la mitad de la muestra (52,50%) presentaron PE anormal como lo demuestra el Gráfico No. 4.

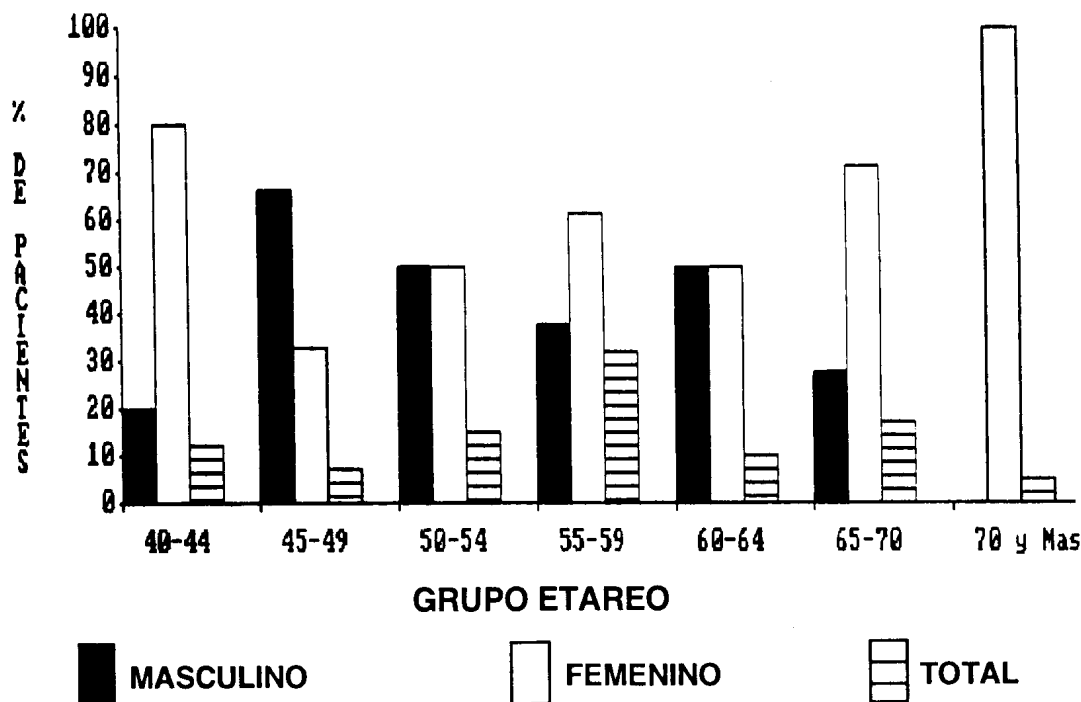
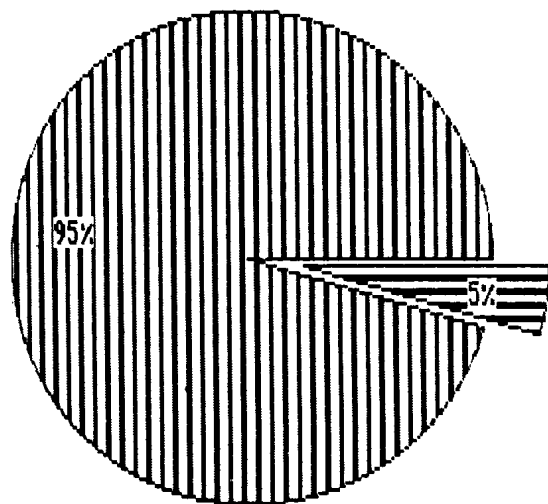


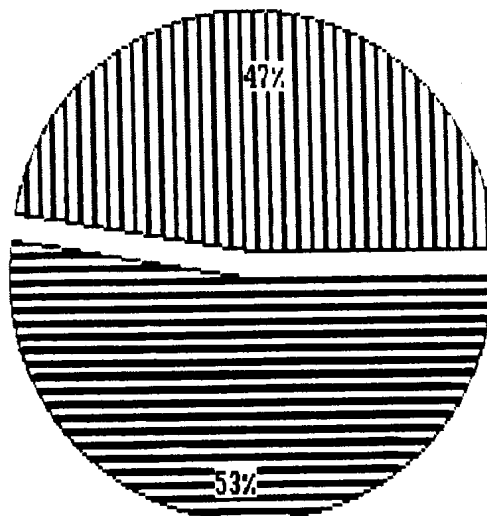
GRAFICO Nº 1: DISTRIBUCION DE LA MUESTRA SEGUN EL GRUPO ETAREO.



DISTRIBUCION

 SIN CARDIOPATIA
  CON CARDIOPATIA

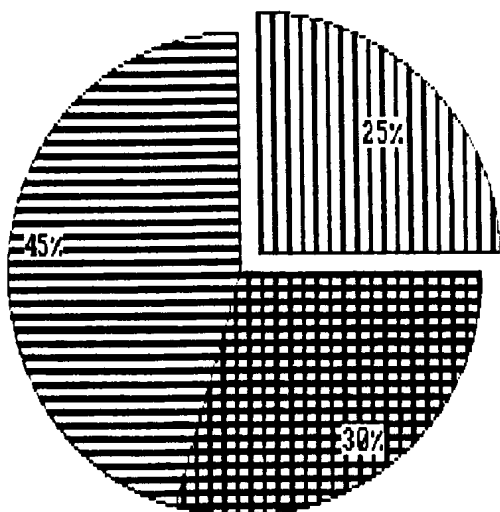
GRAFICO Nº 2: DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN LA PRESENCIA O NO DE CARDIOPATIA PREVIA.



P. E.

 NORMAL
  ANORMAL

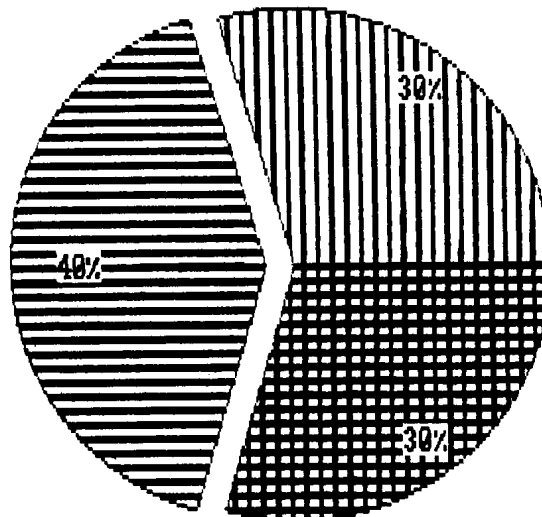
GRAFICO Nº 4: DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN LA NORMALIDAD O NO DE LA P. E.



P. E.

 POSITIVA
  NEGATIVA
 NO CONCLUYENTE

GRAFICO Nº 3: RESULTADOS DE LA PRUEBA DEL ESFUERZO.



HOLTER

 POSITIVO
  NEGATIVO
 NO REALIZARON

GRAFICO Nº 5: RESULTADOS DEL HOLTER.

De los 10 pacientes con PE positivo, 4 (30%) presentaron Holter positivo para cardiopatía isquémica silente, correspondiendo esto a un 10% del total de la muestra (n=40).

El resto de los pacientes se distribuyó de la siguiente forma: 3 pacientes tenían Holter negativo (30%) y 3 (30%) no realizaron la prueba, como se observa en el Gráfico No. 5.

En la tabla No. 1 se aprecia el comportamiento de los pacientes según los años de diagnóstico de la DM y los resultados de la PE y Holter. Al comparar el promedio de años de diagnóstico de la DM en los pacientes con PE y Holter positivo ($\bar{x} = 11,50$ años), con el promedio de años de diagnóstico del total de diabéticos ($\bar{X} = 7,70$ años), encontramos una diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$.

TABLA Nº1
DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGUN EL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD Y LOS RESULTADOS A LA PRUEBA DE ESFUERZO Y HOLTER

AÑOS DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD	PBA. ESF. POSIT. HOLTER POSIT.	PBA. ESF. POSIT. HOLTER NEG.	PBA. ESF. NEG.	PBA. ESF. NO CONCLUYENTE
Entre 1 y 4 años	1	2	6	5
Entre 5 y 9 años	1	1	7	2
Entre 10 y 14 años	1	0	3	1
Entre 15 y 19 años	0	0	2	2
20 o más años	1	0	0	2
TOTAL	4	3	18	12
P. E. positiva	$\bar{X} = 11,50$		$p < 0,05$	
HOLT positivo				
PCTE negativo	$\bar{X} = 7,70$			

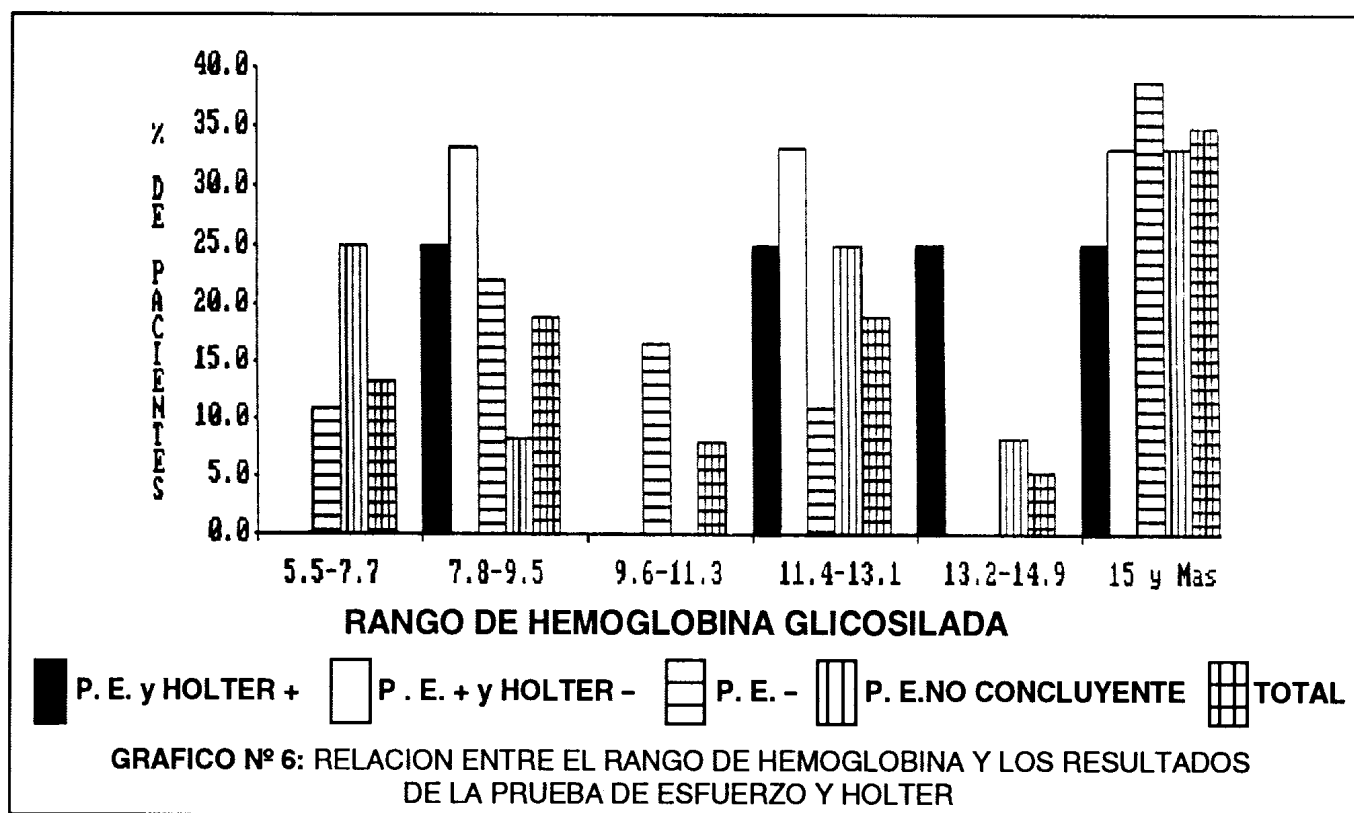
TABLA Nº 2
DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGUN EL RESULTADO DE LA PRUEBA DE ESFUERZO Y HOLTER Y EL RINES VALCARDI

RINES VALCARDI					
	< 15		> 15		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	Nº
Pba. Esf. Pos.					
Holter Pos.	3	75.00	1	25.00	4
Pba. Esf. Pos.					
Holter Neg.	1	33.33	2	66.67	3
Pba. Esf.					
Negt.	4	22.22	14	77.78	18
Pba. Esf. No					
Concluyente	2	16.60	10	83.33	12
TOTAL	10	27.03	27	72.97	37
P. E. positiva		X = 11,50		p < 0,05	
HOLT positivo					
PCTE negativo		X = 7,70			

Con respecto a la evaluación de la neuropatía autonómica diabética cardiovascular (Rines Valcardi), podemos apreciar en la tabla No. 2, que 3 de los 4 pacientes con PE y Holter positivo, para isquemia silente (75%), tenían una puntuación de Rines Valcardi (RV) menor o igual a 15 puntos, a diferencia del resto de la muestra donde se encontraron 27% de pacientes con RV menor o igual a 15 puntos. Ahora bien, al comparar los promedios de puntuación del RV en los pacientes positivos en PE y Holter ($\bar{X} = 13,37$ puntos) con el obtenido en el resto de la muestra ($\bar{X} = 28,43$ puntos), obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$.

Al evaluar los niveles de HbA1C en la totalidad de la muestra, encontramos que sólo el 13,51 % (n=5) tenían niveles dentro del rango normal (Gráfico No. 6).

Estableciendo la comparación entre los promedio de HbA1C de los pacientes positivos en la PE y Holter, con el promedio obtenido en el resto de los pacientes, encontramos una diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$.



En el gráfico No. 7 podemos apreciar la distribución de los pacientes según el rango de glicemia. No encontramos diferencia estadísticamente significativa al comparar las dos muestras $p > 0,05$.

En lo que respecta a niveles séricos de colesterol (Gráfico No. 8), encontramos que el 24,32 % del total de la muestra tenían niveles por encima del rango normal. No hubo diferencia estadísticamente significativa, entre los pacientes con PE y Holter positivo y el resto de la muestra. Los triglicéridos siguieron un comportamiento similar encontrando que el 56,76% de la muestra total ($n=40$) tenían niveles por encima del rango normal. De los 4 pacientes con PE y Holter positivo, 3 (75%) tenían niveles anormales; sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos promedios. (Gráfico No. 9).

COMENTARIOS Y DISCUSION

Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de enfermedad de las arterias coronarias (EAC) en pacientes con diabetes mellitus (DM), este riesgo tan elevado ha sido atribuido a menudo a otros factores asociados con la DM tales como:

hiperlipidemia, obesidad e hipertensión sistemática. Un efecto independiente de la diabetes el cual no está asociado con otros factores de riesgo cardiovascular ha sido demostrado (11,12,13).

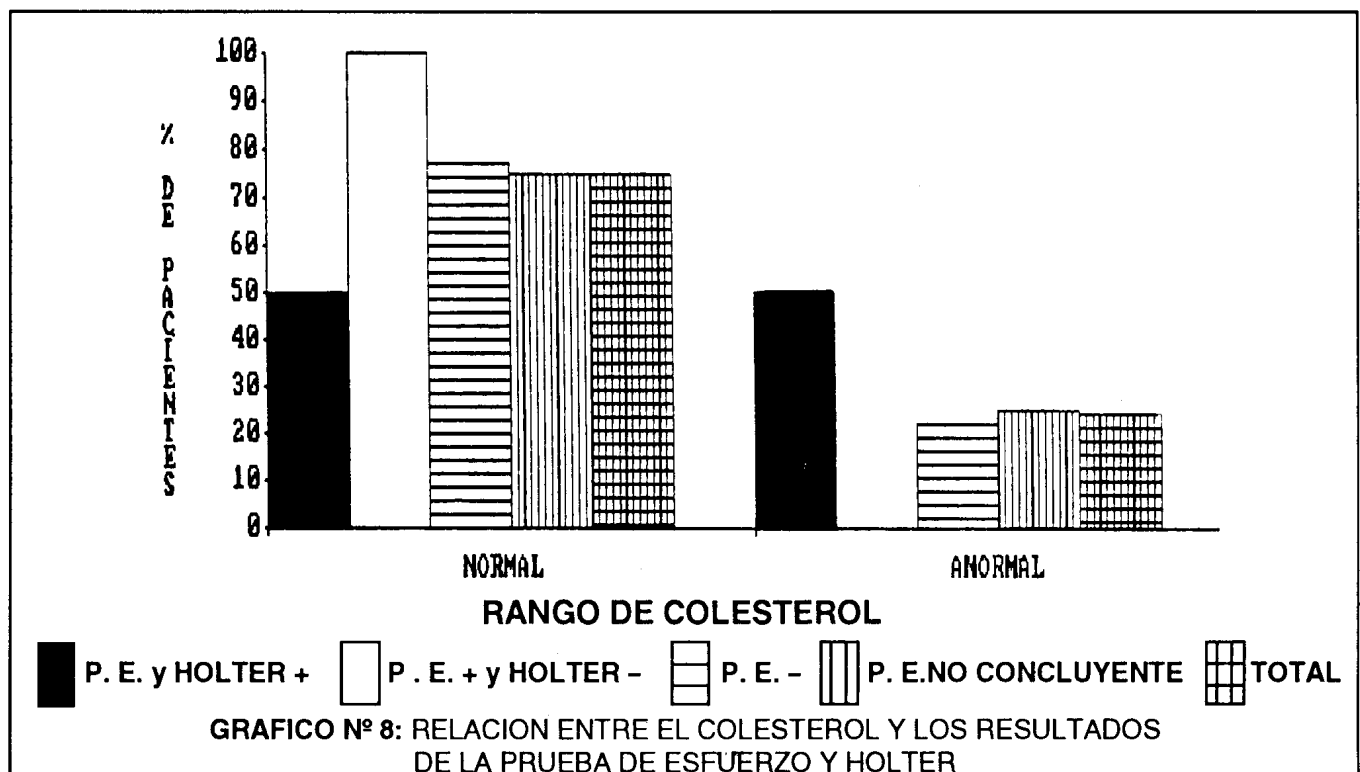
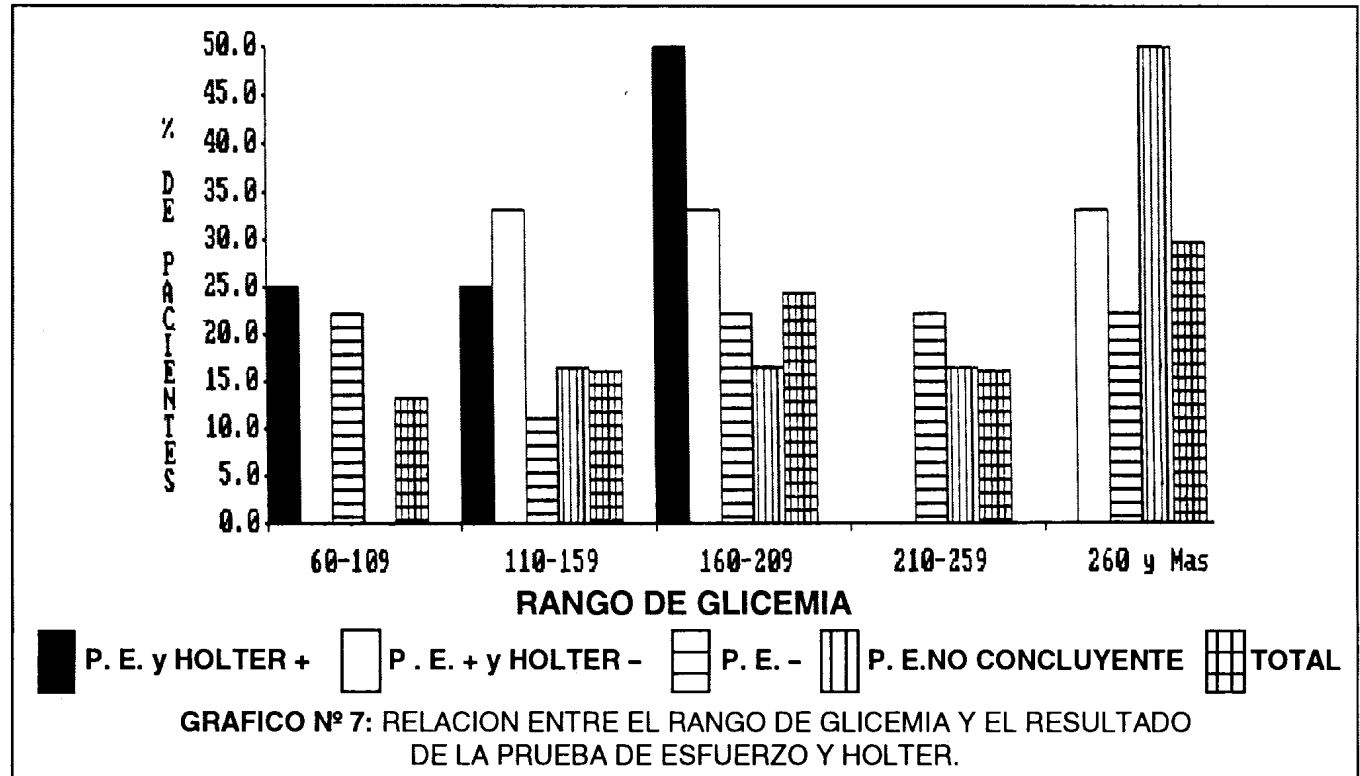
La EAC es la principal causa de muerte en diabéticos (2,14,15). Más de la mitad de las muertes en pacientes en quienes la DM comienza después de la edad de 20 años de ha atribuido a eventos coronarios, ahora bien, en aquellos pacientes en los cuales la enfermedad comienza después de los 40 años de edad es frecuente la arteriosclerosis clínicamente significativa, especialmente si la enfermedad es de larga duración (2,12,13.). Las mujeres diabéticas están expuestas al mismo riesgo que los hombres (15).

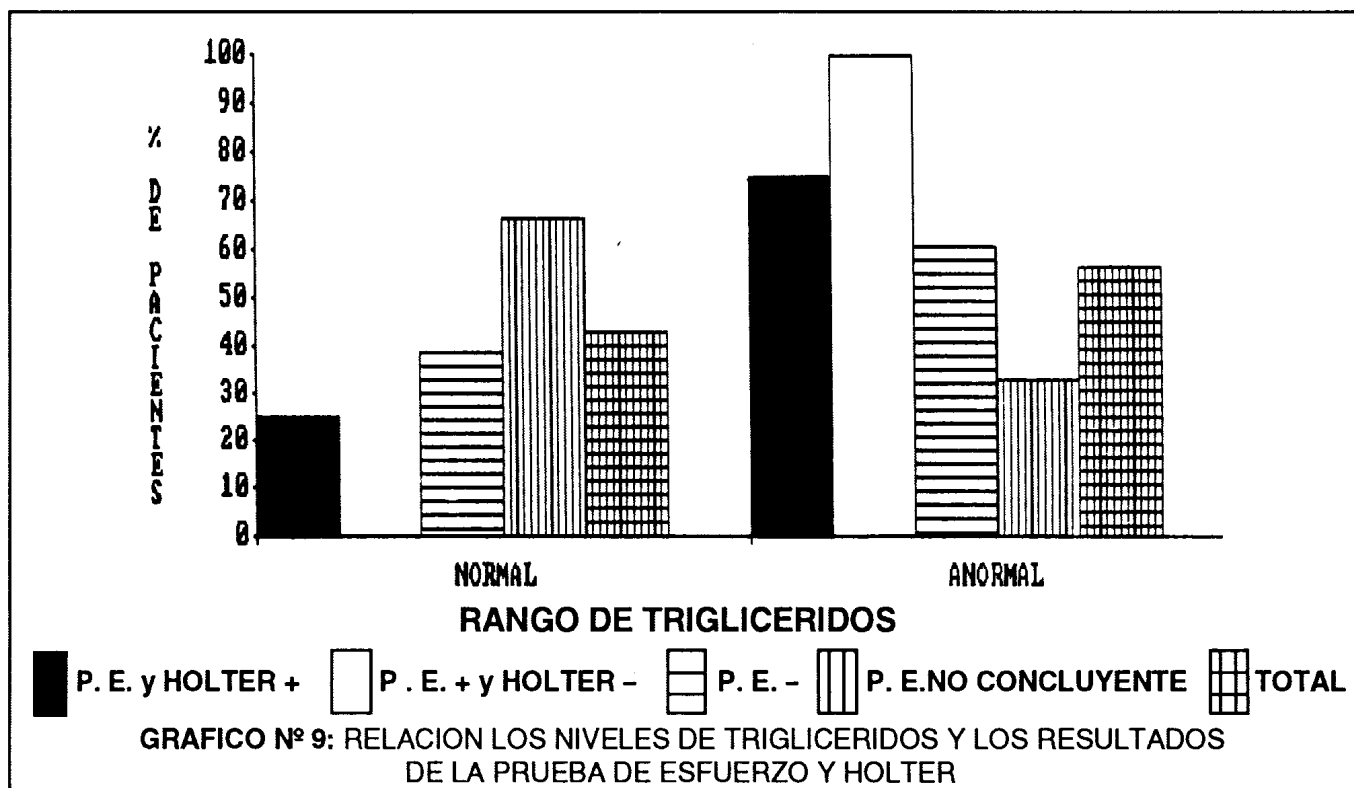
Lo antes expuesto coincide con nuestra hipótesis, en cuanto a la mayor incidencia de EAC en pacientes con DM. Nosotros queremos demostrar en este trabajo que los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) presentan con más frecuencia episodios de isquemia miocárdica silente que los pacientes no diabéticos.

La isquemia miocárdica silente ocurre comúnmente a baja frecuencia cardíaca y en ausencia de ejercicio

(8,14,15). La prueba de esfuerzo es una medida convencional de provocación de isquemia miocárdica y/o angina en el laboratorio y el Holter ha sido utilizado para el estudio de isquemia miocárdica que ocurre fuera del

hospital. La combinación de estos métodos, ha indicado que la isquemia miocárdica silente ocurre con frecuencia durante las actividades diarias, incluyendo actividad física no excesiva y stress mental (8,18,19).





En 1981 Cohn (5) propuso la clasificación de la isquemia miocárdica silente para ayudar a clarificar la prevalencia, detección, pronóstico y manejo de este síndrome. El tipo I incluye paciente con isquemia silente que son asintomáticos, sin evidencia de EAC, constituyendo un 2,5% a 10 % de la población, el tipo II incluye pacientes asintomáticos después de un IM, pero con isquemia silente, constituyendo un 18% a 58% y el tipo III lo constituyen pacientes que tienen tanto angina como isquemia silente, constituyendo el 40% de la población (1,6,7,20).

Pocos estudios han sido realizados para demostrar la prevalencia de isquemia silente en pacientes diabéticos. Bellet y Roman (3,21) compararon los resultados de la prueba de esfuerzo de dos escalones, en un grupo de 85 pacientes diabéticos asintomáticos cardiovasculares y con ECG basal normal, con un grupo de pacientes asintomáticos no diabéticos y encontraron que el 22,3% de los diabéticos, presentaron depresión isquémica del segmento ST (N=17) durante el ejercicio, comparado con sólo un 8-12% de los pacientes no diabéticos. Por otro lado, otros autores tales como Root et al (22) encontraron una incidencia de EAC en un 38,2% de hombres diabéticos y un 32,3% de mujeres diabéticas comparado con sólo un 9,95 y 4,9% de hombres y

mujeres respectivamente; del mismo grupo etareo pero sin DM (2,22).

Prueba de esfuerzo y Holter:

En nuestro trabajo y utilizando el protocolo de Bruce (10), encontramos que el 25% de la muestra estudiada presentó depresión isquémica del segmento ST (n=10) durante el ejercicio, coincidiendo esto con los autores antes mencionados; es de hacer notar que el 30% de las pruebas de esfuerzo realizadas, resultaron no concluyentes permitiéndonos plantear que este porcentaje pudiera ser mayor.

El Holter, fue introducido en 1960 como un método para la evaluación de arritmias en pacientes con una gran variedad de enfermedades cardíacas (23). Este método se ha usado recientemente para evaluar pacientes con EAC.

Varios estudios(8,24,25,26) han reportado una baja proporción de falsos positivos en pacientes sin evidencia de cardiopatía usando el Holter, esto contradice lo encontrado por otros autores que reportan una alta incidencia de falsos positivos cuando se estudian pacientes no seleccionados (27,28). La probabilidad de

que un paciente asintomático con prueba de esfuerzo positiva tenga enfermedad coronaria es del 10 al 90% (8), si tenemos en cuenta que el grupo de pacientes del presente trabajo constituye una muestra seleccionada; debido a la existencia de factores de riesgo dados por la enfermedad de base (DM) y la elevada prevalencia de EAC, se esperaría que la probabilidad de que estos pacientes tengan verdadera enfermedad coronaria fuese mayor, más aún, si tenemos en cuenta que las causas principales de falsos positivos a la prueba de esfuerzo, son compartidas por el Holter y formaron parte de los criterios de exclusión de este estudio. Nosotros encontramos que el 40% de los pacientes con prueba de esfuerzo positiva (n=4) presentaron Holter positivo para isquemia silente, representado esto un 10% del total de la muestra estudiada. Es de hacer notar que estos pacientes presentaban prueba de esfuerzo francamente positiva y uno de ellos cumplía criterios para catalogarlo como portador de cardiopatía isquémica previa (ZEI al ECG basal). De los seis pacientes restantes con prueba de esfuerzo positiva, tres (30%) presentaron Holter negativo y tres (30%) no lo realizaron por problemas logísticos, por lo que no podemos inferir ninguna conclusión en este grupo.

Estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura para pacientes con cardiopatía isquémica silente tipo I no diabéticos (1). Todos los episodios de isquemia silente encontrados en la población diabética estudiada mediante Holter ocurrieron entre las 6:00 am y 2:00 pm coincidiendo esto con lo reportado por otros trabajos donde los episodios de isquemia miocárdica silente y sintomática siguen un ritmo circadiano típico (1,8,24,28).

Años de diagnóstico de la DM y cardiopatía isquémica silente:

El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en paciente diabéticos no guarda relación con el tiempo de diagnóstico de la enfermedad. Individuos con nueve años de diagnóstico tienen un riesgo similar a aquéllos que tienen quince a veinte años (11). Resultados diferentes fueron obtenidos en nuestro trabajo, encontrando una diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$ al comparar el promedio de años de diagnóstico en los pacientes positivos en prueba de esfuerzo y Holter ($X=11,5$ años), con el promedio del resto de la muestra ($X= 7,7$ años.). Lo que nos sugiere que puede haber relación entre los años de diagnóstico de la DM y el desarrollo de cardiopatía isquémica silente en el grupo estudiado Tabla No. 6.

Neuropatía autonómica diabética cardiovascular y cardiopatía isquémica silente:

Tres anomalías cardiovasculares han sido asociadas con neuropatía autonómica diabética cardiovascular hipotensión postural, taquicardia de reposo e isquemia silente. Se ha sugerido que el incremento de la prevalencia del infarto silente en pacientes diabéticos es debido a neuropatía autonómica (29) y daño a fibras nerviosas autónomas se ha reportado en pacientes muertos por infarto silente (30).

Existen muchos métodos para evaluar neuropatía autonómica cardíaca (NAC), basándose en reflejos cardiovasculares, a saber: radio valsava, variación de frecuencia cardíaca con cambios posturales, variación de frecuencia cardíaca con cambios respiratorios, los cuales evalúan la función cardíaca parasimpática.

En 1981 el Dr. Luis F. Chacín (9) diseñó un método que se basa en la pérdida de respuesta cardiovascular refleja en el diabético ante estímulos fisiológicos diferentes, realizados en la secuencia implícita de la denominación nemotécnica del procedimiento (RINES VALCARDI) encontrando un 34% de pacientes con RINES VALCARDI (RV) menor o igual a 15 puntos indicativo de neuropatía autonómica diabética cardiovascular.

En nuestro estudio encontramos que el 27,03% del total de la muestra presentó RB menor o igual a 15 puntos aproximándose esto a lo encontrado por el Dr. Chacín. Ahora bien de los cuatro pacientes con prueba de esfuerzo y Holter positivo el 75% (n=3) presentaron RV menor o igual a 15 puntos. Al comparar los promedios de RV de estos pacientes, con el promedio del resto de la muestra, evidenciamos una diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$.

Se han propuesto tres teorías para tratar de explicar la ausencia de síntomas en los pacientes con isquemia miocárdica silente (29). La primera teoría sugiere que el estímulo es cuantitativamente menor que el de la isquemia que produce angina. Aunque el Holter en pacientes con ambas formas de isquemia, tanto silentes como sintomáticos demuestra una mayor magnitud y duración de la depresión del segmento ST en los episodios sintomáticos (29) Un estudio reciente (31), utilizando tomografía con emisión de positrones reveló defectos de perfusión similares tanto en los episodios silentes como en los sintomáticos; por lo que la controversia persiste.

Una segunda teoría propone que los pacientes con isquemia silente (IS) tienen un defecto generalizado en la percepción del dolor. Los pacientes con isquemia silentes tienen un mayor umbral al dolor producido por estímulos somáticos, incluidos choque eléctrico e isquemia inducida por torniquete, que los pacientes con episodios sintomáticos. El papel de las beta endorfinas y otros opioides endógenos como mediadores de la respuesta alterada al dolor es controversial (32,33).

La tercera teoría sugiere que los pacientes con IS tienen alteraciones en las fibras nerviosas autonómicas del miocardio, como se ha demostrado en pacientes diabéticos. Los resultados encontrados en nuestro estudio apoyan esta teoría pudiendo ser éste un factor contribuyente a la ausencia de angina en pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica.

Control metabólico de la diabetes y cardiopatía isquémica silente:

La relación entre las complicaciones de la diabetes y el control de la glicemia, no se ha aclarado en muchos años. Se han realizado muchos estudios para tratar de determinar la influencia del control metabólico en la génesis de las complicaciones. Entre ellos tenemos dos estudios con seguimiento a largo plazo en pacientes con más de 40 años de diagnóstico de la enfermedad (34,35,36); en ambos la prevalencia de las complicaciones fue baja. En otro estudio (37), la prevalencia de complicaciones fue mayor que la reportada en los trabajos anteriores.

Debido a las grandes diferencias encontradas en los diversos trabajos de investigación, dos grandes hipótesis se han propuesto para tratar de explicar la patogénesis de las complicaciones en la DM (34). La primera de ellas es la hipótesis genética la cual sugiere que las complicaciones de la DM no tienen relación con el control metabólico de la enfermedad, pero son genéticamente predeterminadas como parte del síndrome diabético. La segunda hipótesis postula que las complicaciones se desarrollan como consecuencia de la hiperglicemia.

Existen dos parámetros para evaluar el control metabólico en los pacientes diabéticos, a saber: niveles séricos de glicemia y HbA1C. La HbA1C fue aislada por primera vez por Allen y colaboradores en 1958. Pero no fue sino hasta 1971 cuando Trivelli y Col. reportaron el aumento de la HbA1C en pacientes diabéticos comparado con personas sanas.

El porcentaje de HbA1C se usa como un estimado en el control de los pacientes diabéticos. Como su síntesis depende de la glicemia durante la vida del eritrocito, su medición es un excelente índice del estado metabólico del diabético a largo plazo (6 a 10 semanas).

En nuestro estudio los niveles de glicemia en los pacientes con prueba de esfuerzo y Holter positivo ($n=4$), comparadas con el resto de la muestra, no reportaron diferencia estadísticamente significativa $p > 0,05$. Sin embargo, hubo diferencia significativa al comparar los niveles de HbA1C $p < 0,05$. De lo anterior podemos deducir que la HbA1C es un método más fidedigno para evaluar el control de la DM, que la simple determinación de la glicemia en ayunas. Por otro lado podemos inferir que el control de la glicemia es uno de los factores que contribuyen al desarrollo de la EAC; posiblemente actuando sobre una predisposición genética.

Niveles séricos de lípidos y cardiopatía isquémica silente:

El alto riesgo de los pacientes diabéticos para el desarrollo de enfermedad de las arterias coronarias, ha sido atribuido a otros factores a menudo presentes en dichos pacientes, tales como: hiperlipidemia, obesidad e hipertensión sistémica (11,12,13). En el presente trabajo se compararon los promedios de los niveles séricos de lípidos (colesterol y triglicéridos) en los pacientes con prueba de esfuerzo positiva y Holter positivo, con el resto de la muestra. No hubo diferencia estadísticamente significativa $p > 0,05$.

De los pacientes positivos en ambas pruebas ($n=4$), tres (75%) tenían niveles elevados de triglicéridos, comparados con el 56,76% del total de la muestra. De lo anterior podemos deducir que los niveles elevados de triglicéridos constituyen la alteración lipídica más frecuente en el grupo estudiado, al igual que lo reportado en la literatura, y que en nuestros pacientes no fue factor determinante en el desarrollo de isquemia silente.

CONCLUSIONES

- 1.- El 25% de la muestra estudiada presentó depresión "isquémica" del segmento ST durante la prueba de esfuerzo, sin experimentar angina u otros equivalentes anginosos, coincidiendo con otros estudios realizados.
- 2.- Los pacientes positivos para isquemia silente en PE

y Holter presentaron una diferencia estadísticamente significativa con respecto al total de la muestra en lo que se refiere a RV sugiriendo neuropatía autonómica diabética cardiovascular.

- 3.- El 27% del total de la población estudiada presentó RV menor o igual a 15 puntos, aproximándose esto a lo encontrado por el Dr. Chacín en su trabajo.
- 4.- En cuanto a los años de diagnóstico de la diabetes existió una diferencia estadísticamente significativa, entre los pacientes con PE y Holter positivo y el resto de la muestra.
- 5.- No existió ninguna significancia estadística en cuanto al rango de glicemia, colesterol y triglicéridos.
- 6.- En relación al rango de HbA1C se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los con pruebas positivas para el estudio de isquemia silente y el resto de la muestra.

RECOMENDACIONES

- 1.- Realizar PE a todo paciente diabético con más de 11,5 años de diagnóstico de la enfermedad.
- 2.- Practicar RV a todo paciente diabético para la evaluación de la respuesta refleja cardiovascular.
- 3.- Pedir en forma periódica HbA1C a los pacientes diabéticos, para evaluar el control metabólico de su enfermedad.
- 4.- Realizar un trabajo de investigación con una muestra mayor, para corroborar si la cardiopatía isquémica silente tipo I en pacientes diabéticos no insulino dependientes, tiene una prevalencia similar a la de los pacientes no diabéticos, como fue revelado en nuestro estudio. Mediante otros procedimientos (PE con talio, corona-riografía).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cohn Peter F: Silent myocardial ischemia. *Ann Inter Med.* 1988; 109:312-317.
- 2.- Chiarello M, Indolf C, Cotecchis M.R, Sifola C, Romano M, Condorelli M: Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J.* 1985; 110:529
- 3.- Nesto Richard W, Phillips Rolandot: Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J. Med* 1986; 80 (suppl 4c) 40-47.
- 4.- Edwing D.J, Campbell IW, Charker BF; The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJ Med.* 1980;49:95-108.
- 5.- Cohn PF. Asymptomatic coronary disease: pathophysiology diagnosis, management. *Mod. Concepts Cardiovasc Dis.* 1981; 50:55-60.
- 6.- Erikssen J, Thaulow E: Follow-up of patients with asymptomatic myocardial ischemia. Berlin; springer-verlag; 1984:156-164.
- 7.- Langoura, Huans EK, Kelley MJ: Predictive accuracy of coronary artery disease calcification and abnormal exercise test for coronary artery disease in asymptomatic men *Circulation.* 1980;62:1196-1203.
- 8.- Rozanski Allan, Berman Daniel S: Silent myocardial ischemia I: pathophysiology frequency of occurrence, and approaches toward detection. *Am Heart J.* 1987;114:615-626.
- 9.- Chacín Alvarez Luis F: Neuropatía Autonómica Diabética nuevo método de evaluación diagnóstica. *Archivos del Hospital Vargas de Caracas.* 1981;XXIII:17-41.
- 10.- Bruce RA, Kusumif, Hosmer O: Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1973;85:546.
- 11.- Lemp George F, Vander Zwaag R, Hughes JP: Associations between the severity of diabetes mellitus and coronaral arterial atherosclerosis. *Am.J. Cardiol.* 1987;60:1015-1019.
- 12.- Liebuw IM, Hellerstein HK, Miller M: Arteriosclerotic heart disease in diabetes mellitus. *Am J. Med.* 1955;18:438-447.
- 13.- Butler WJ, Ostrandler LD, Carman WJ: Mortality from coronar heart disease in the tewmseh study: long-term effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors *Am J. Epidemiol.* 1985;121:541-547.
- 14.- Marks HH, Kral LP: Onset, course prognoses in diabetes mellitus in Joslin's diabetes mellitus, edited by Marble a, White P, Bradley RF, Kral LP. Philadelphia, Lea&Febiger 1971:226.
- 15.- Bradley RF; Cardiovascular disease in Joslins diabetes mellitus edited by Marble A White P, Bradley RF, Kral LP Philadelphia, Lea&Febiger 1971:419
- 16.- Stem S, Trivoni D; Early detection of silent ischemia heart disease by 24 hours electrocardiographic monitoring of actives subjects. *Br Heart J.* 1974;36:481
- 17.- Deanfield JE, Selwyn Ap, Chierchia S: Myocardial ischemia during daily life, in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983; 2:753-758

-
- 18.- Barry Joan, Sewyn Andrew, Rocco MB, Rebecca G: Frequency of ST-segment depression produced by mental stress in stable angina pectoris from coronary artery disease. *Am J. Cardiol* 1988; 61:989-993...
 - 19.- Deanfield John E, Shea Michael, Selwin AP: Transient ST segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J. Cardiol.* 1984;54:1195-1200.
 - 20.- Root HF, Band Ef, Gordon WH: Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus; postmortem study. *Jama*; 1939;113:27
 - 21.- Bellets, Roman L: The exercise test in diabetes patients as studied by radioelectrocardiographic. *Circulation* 1967;36:245-254
 - 22.- Frederic V. Crall, William C. Roberts: The extramural and intramural Coronary artery disease in juvenile diabetes mellitus. *Am J. Med.* 1978;64:221-230.
 - 23.- Shurtieff D: Some characteristics related to incidence of C-V disease and death: Framingham study 18 years follow-up Washington, DC:US:Government printing office. 1974:30
 - 24.- Quyyumia A, Mockus L, Wright C: Morphology of ambulatory ST-segment changes in patients with varying severity of coronary artery disease: investigation of the frequency of nocturnal ischemia and coronary spasm. *Br. Heart J.* 1985;53:186-193.
 - 25.- Stern S, Tzivonid, Stern R: Diagnosis accuracy of ambulatory ECG monitor in ischemia heart disease. *Circulation.* 1975;52:1045-1049
 - 26.- Deanfield JE, Riviero P,: Analysis of ST segment changes in normal subjects, implications for ambulatory monitoring in angina pectoris. *Am J. Cardiol.* 1984;54:1321-1325
 - 27.- Guiney Timothy, Pohost Gerald M Beller GA: Differentiation of false from true positive ECG responses to exercise stress by thallium 201 perfusion imaging. *Chest.* 1981;80:4-10.
 - 28.- Rocco HB, Barry J. Campbells et al: Circadian variation of transient myocardial ischemia patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987;75:395-400.
 - 29.- Assey Michael E: Silent myocardial ischemia. *Post-graduate* 1988;83:40-49.
 - 30.- Faerman I, Faccion E, Milei J: Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histology evidence of their relationships. *Diabetes* 1977;26:1147-1158
 - 31.- Selwyn Ap, Deanfield J, Shea M: Different pathophysiology of painful and silent myocardial ischemia. *Circulation (Abstr)* 1986;74:11-57
 - 32.- Weidinger Fhammerle A, Sochar E et al: Role of beta-endorphins in silent myocardial ischemia. *Am J. Cardiol.* 1986;58 (6): 428-430
 - 33.- Sheps David S, Ankirkwood F et al: Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. *Am J. Cardiol* 1987;59:497-500
 - 34.- Raskin Phillips, Rosenstock J: Blood glucose control and diabetes complications. *Ann Inter Med* 1986; 105:254-263
 - 35.- Paz Guevara A T, Hus T H et al. Juvenile diabetes mellitus after forty years. *Diabetes care.* 1975;24:559-565
 - 36.- Oakley W G, Pykey D A et al: Long term diabetes: a clinical study of 92 patients after 40 years. *Q J Med* 1974; 43:145-156
 - 37.- Palmberg P, Smith M, Waltman E et al. The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile onset diabetes *Ophthalmology* 1981;88:613-618
 - 38.- Arocha Raul, Rajoy Alfredo: HbA1C relation con la cardiopatía isquémica del diabético. Tesis de grado para optar por el título de especialista en medicina interna. 1983.

PRESENTACION DE CASOS CLINICOS

TIMOMA Y ANEMIA HEMOLITICA (presentación de un caso) (*)

Tombazzi C. (.), Pagés P. (.), Benavides I. (...), Sevilla S. (...),
Iragorri M. (**), Crespo A. (***), García A. (.)
Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario
Dr. Angel Larraalde (HUAL), Valencia. 1990.

RESUMEN

Presentamos un paciente masculino, blanco, de 53 años, conocido diabético. Consultó a nuestro hospital por anemia, ictericia, hepato-esplenomegalia y pérdida de 10 Kgrs en los últimos 2 meses.

Las radiografías de tórax y la TC de tórax mostraron una masa en mediastino anterior e inferior de 8 x 11 cms. Las pruebas de laboratorio revelaron reticulocitosis, elevada sedimentación globular, hiperbilirrubinemia indirecta, Coombs fuertemente positivo, complemento C3 y C4 normales y ANA negativo. El tratamiento inicial con prednisona mejoró sus cifras hematológicas y se practicó toracotomía. Después de la remoción del tumor que resultó ser un timoma linfo-epitelial, el paciente se recuperó totalmente desde el punto de vista hematológico, con negativización del Coombs. Hacemos énfasis en la rara asociación de timoma con anemia hemolítica, (menos del 1% en las grandes series) y que el tratamiento definitivo de esta condición es la cirugía.

PALABRAS CLAVES:

Anemia Hemolítica Autoinmune. Timoma.

SUMMARY

We present a 53 year old white diabetic, male patient, in who thimoma with anemia, jaundice, hepatosplenomegaly and weight loss of 10 Kg during the las two months was found.

Chest x-rays and CT scan showed a 8 x 11 cms anterior and inferior mediastinal mass.

Laboratory tests showed reticulocytosis, elevated sedimentation rate, hiperbilirubinemia, positive Coombs test, C3 and C4 were normal, and ANA were negative. Initial treatment with predinose improved his blood counts and then thoracotomy was performed. After removal of the tumor, a Lympho-epitelial thymoma, the patient made a full recovery, with normal blood counts and negative direct Coombs test.

Emphasis is made on the fact that the association of thymoma with hemolytic anemia is very rare, less than 1% in large series, and the definitive treatment is surgery.
KEY WORDS: Autoimmune hemolytic anemia. Thymoma.

INTRODUCCION

El Timoma es una patología tumoral que ofrece diferentes puntos de interés, tanto por la importancia que tiene en cualquier centro de patología tumoral de mediastino, asi como también por corresponder ésta a una entidad con múltiples formas de presentación, una de ellas son las alteraciones hematológicas que ocupan el segundo lugar dentro de los Síndromes Para-neoplásicos.

(*) Presentado en el VI Congreso Venezolano de Medicina Interna en abril de 1990.

(.) Residente de Medicina del HUAL.

(..) Médico adjunto en Neumonología del HUAL.

(...) Médico adjunto en Hematología del HUAL.

(**) Médico adjunto en Medicina Interna del HUAL.

(***) Médico adjunto Cirujano del Tórax del HUAL.

cos (7), pudiendo ser éstas: Aplasia pura de células rojas (2), Aplasia de células rojas más Miastenia (2), Aplasia de células blancas (12), Hipogamma-globulinemia (12), y otras como la anemia hemolítica, forma muy rara de presentación, 1% en las grandes series (8).

REPORTE DE UN CASO

Paciente masculino, blanco, venezolano, de 53 años, de oficio vigilante, conocido diabético desde agosto 1989 y en tratamiento con hipoglicemiantes orales, quien es referido para hospitalización con Diagnóstico de Anemia Hemolítica; el paciente refería su enfermedad actual desde hacia dos meses con pérdida de peso (10 kgrs), fiebre no cuantificada, disminución de la fuerza muscular, tos seca, disfagia y una semana antes del ingreso, coluria y tinte icterico de piel y mucosas; al exámen: tinte icterico y hepato-esplenomegalia; Rx de tórax con imagen densa de 8 x 11 cm paracardíaca derecha que borra la silueta cardíaca. (figura 1). El esófago baritado reveló desplazamiento por compresión extrínseca, la TC de Tórax: masa sólida paracardíaca derecha, en mediastino anterior e inferior (figura 2). Laboratorio: Anemia (hb= 6grs) + vsg elevada (1a hora= 139mm), hiperbilirrubinemia indirecta (3,9mgrs/%), reticulocitosis (17%), pruebas inmunológicas (ANA, C3-C4). COOMBS directo + y Células LE negativas.

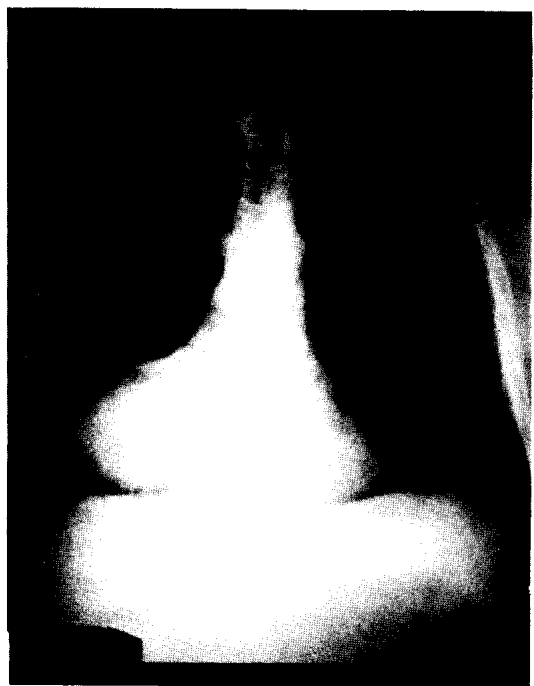


FIGURA 1: RADIOGRAFIA DEL TORAX

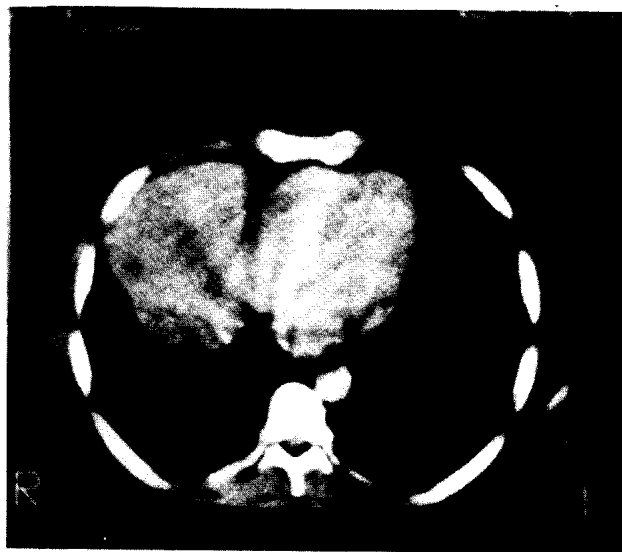


FIGURA 2: TOMOGRAFIA DEL TORAX.

Evolución:

Mejoría del proceso hematológico al recibir esteroides (prednisona) por un mes, posteriormente se realiza toracotomía amplia con hallazgos de Tumor en mediastino de 18 x 20cms, móvil y de contenido denso, sin evidencia de adenomegalias, la histopatología revela Timoma Linfoepitelial Mixto. Evolución postoperatoria satisfactoria, actualmente asintomático y con Coombs (-).

DISCUSION

El timoma es el tumor más común del mediastino anterosuperior, pero la asociación de Timoma y anemia hemolítica es rara, menor del 1% en las series avanzadas (8). El diagnóstico sólo puede ser efectuado por la toma de biopsia de la masa tumoral, y los hallazgos clínicos y de laboratorio de anemia hemolítica, a fin de iniciar el tratamiento específico con esteroides más inmunosupresores de ser necesario (5), siendo la resección total de la masa tumoral el tratamiento definitivo (1-4-7-8). El tipo histopatológico más frecuentemente hallado con asociación de enfermedad inmunológica, fue el linfoepitelial (7), como en nuestro caso.

La sobrevida de estos pacientes que presentaron timoma con la asociación de otras patologías inmunoló-

gicas, no varió según algunos autores, ante la presencia del timoma solo (8), pero según otros autores (4-7-9-10) sí apreciaron en sus series disminución con respecto principalmente a la miastenia gravis más timoma.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Hisao A, Shojiroh M., Yukio K., Ryosuke O.: Thymoma Displaying Endobronchial Polypoid Growth. *Chest* 1988; 94:647-50.
- 2- Bailey R., Dunn H., Rubin A., Ritaccio A.: Myastenia Gravis with Thymoma and Pure Red Blood Cell Aplasia. *Am. J. Clin. Pathol.*: 1988; 95: 687-93.
- 3- Benjamin S., McCromick L., Efler D., Groves L.: Primary Tumors of the Mediastinum. *Chest* 1972; 62: 297-303.
- 4- Fukayama M., Maeda Y., Funata N., Koike M.: Pulmonary and Pleural Thymoma. *Am. J. Clin Pathol.*: 1988; 89: 617-21.
- 5- Kosmidis P., Iliopoulos E., Pentea S.: Combination Chemotherapy with Cyclophosphamide, Adriamycin and Vincristine in Malignant Thymoma and Myastenia Gravis.: *Cancer*: 1988; 61: 1736-40.
- 6- Friedman N.: Tumors of the Thymus. *J. Thorac Cardiovascular Surg.* 1967; 53: 163-182.
- 7- Lewis J., Wick M., Scheithauer B., Bernatz P. Thymoma. *Cancer* 1987; 60: 2727-43.
- 8- Maggi G., Giaccone G., Donadio M., et al. Thymoma, a Review of 169 Cases. *Cancer* 1986; 58: 765-76.
- 9- Nomori H., Horinouchi H., Kaseda S., Torikata C. Evaluation of the Malignant Grade of Thymoma by Morpho-metric Analysis. *Cancer* 1988; 61: 982-88.
- 10- Marciano E., Rosas A., García J., Angulo A. Timomas Estudio Clínico Patológico en 15 Pacientes. *Patología (mex)* 1982; 20: 227-43.
- 11- Sabiston D., Oldham N. Mediastino, cirugía torácica capitulo 16: 431-50.
- 12- Ackland S., Bur M., Adler S., Robertson M., Baron J. White Blood Cell Aplasia Associated with Thymoma. *Am. J. Clin Pathol.* 1988; 89: 260-3.

PRESENTACION DE CASOS CLINICOS

ESCLEROSIS MULTIPLE Estudio de cinco casos y revisión de la literatura

Dr. Giuseppe Lanza *
Dra. B. Camargo **

INTRODUCCION

La esclerosis múltiple (EM) (o esclerosis en placas) es la enfermedad desmielinizante más común del sistema nervioso central (SNC).

1) Epidemiología:

En varias partes del mundo se ha encontrado que la prevalencia de la EM se incrementa con la distancia al ecuador, no habiendo consistencia con respecto a la latitud (1,2). También existe evidencia de la susceptibilidad genética a la EM, la cual está asociada al sistema de histocompatibilidad (HLA), (3). En otros estudios se trata de inculcar el factor zinc (4,5). El grupo etario afectado con mayor frecuencia se encuentra entre los 40 y 49 años, con una media de supervivencia de 24,5 años, en el caso de las mujeres es más prolongado (6). Las causas de muerte son: 55% bronconeumonía; 15%, infarto del miocardio; 11%, septicemia; 4%, embolismo pulmonar, 15% restante: hemorragia gastrointestinal, gangrena de los pies, neumotórax, asfixia inhalatoria.

2) Sistema Inmunológico:

La susceptibilidad para contraer la EM es determinada por genes del sistema HLA (7) y en particular los antígenos HLA-DR2, DQw1. Se ha encontrado relación entre HLA-A3, -B7, -Dw2 y el ambiente geográfico (8).

Anormalidades cuantitativas de los linfocitos en sangre periférica se describieron por primera vez en 1975 (9). Se ha observado una reducción de células linfocitarias y en cierta forma está relacionado con la actividad de la enfermedad (10). Muchas de estas células T de origen hemático se han encontrado en las placas de desmie-

linización (11). Se ha investigado en forma muy particular el fenotipo de células OKT8 (subpoblación linfocitaria) y las linfocinas están relacionadas directamente con los procesos desmielinizantes (12,13). En los períodos agudos de exacerbación de la EM se encuentran disminución de células T supresoras (14) y alta incidencia de linfocitos T citotóxicos (15) en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Más importante aún es la relación de linfocitos cooperadores y supresores (17).

3) Clínica:

La EM clínicamente definida, de acuerdo a los criterios de Schumacker (18), se caracteriza por:

- el examen neurológico revela anomalías objetivas en la función del SNC
- la historia clínica indica afectación de 2 o más partes del SNC
- la enfermedad del SNC afecta predominantemente la sustancia blanca
- la afectación del SNC presenta 1 ó 2 patrones:
 - 2 o más episodios de por lo menos 24 horas y con intervalo mayor de 1 mes
 - progresión lenta de signos y síntomas de por lo menos 6 meses
- pacientes entre 10 y 50 años de edad
- los signos y síntomas no pueden ser explicados por otras enfermedades

Los criterios de Poser (19) para EM toman en cuenta los hallazgos en el LCR. Analizemos algunos hechos particulares:

a) Neuritis óptica: hay factores de riesgo relacionados con el sistema HLA (20). De los pacientes que tienen neuritis óptica, el 32% desarrolla una EM clínicamente definida (21).

b) Neuralgia del trigémino: la incidencia de EM en

* Residente de Medicina Interna. Hospital Municipal Riquez

** Especialista en Neurología y en Medicina Física y Rehabilitación

pacientes con neuralgia del trigémino (NT) es del 7,2% (22), en otras series varían entre el 1% y el 8% (23).

c) Temperatura y EM: el calor puede exacerbar los síntomas y producir otros: afectación de la agudeza visual, zumbidos, nistagmo. Ceden fácilmente con medidas de enfriamiento (24). Se trata de explicar este cuadro por el bloqueo de la conducción nerviosa debido al alza de la temperatura (25). Se han reportado casos de hipotermia crónica por afectación del hipotálamo, debido a una placa de desmielinización (26,27).

d) Narcolepsia: tiene alta relación con los antígenos HLA-DR2 (28,29).

e) Problemas esfinterianos: se presenta en el 5% de los casos (30,31). El tratamiento es difícil en estos pacientes (32).

f) Depresión: los desórdenes afectivos bipolares son muy frecuentes (33). Alta tasa de suicidios ha sido reportado (34). Estos procesos se correlacionan con la fase activa de la enfermedad (35).

g) Intelecto: se observa defecto en la generación espontánea de palabras, memoria verbal, copiado defectuoso (36).

h) Trastornos sensitivos: en los pacientes que han sido monosintomáticos para las parestesias, el 55% de ellos presentan alteraciones inmunológicas del LCR (37).

i) Desórdenes oculomotores: Las sacudidas oculares son anormales en un tercio de los pacientes (38,39,40).

4) Alteraciones bioquímicas: Durante la fase activa de la EM se ha encontrado un nivel alto de la proteína básica de la mielina en el LCR (41,42,43,44,45,46,47) así como elevación de las inmunoglobulinas (Ig) del tipo G y bandas oligoclonales (48,49,50,51,52).

5) Potenciales evocados: el sistema visual es vulnerable en la EM y en la autopsia se registra un 100% de los casos con afectación, aún en ausencia de alteraciones visuales durante la vida (53 a 62).

6) Resonancia magnética: Este procedimiento es muy sensible para detectar pequeñas lesiones que pasan inadvertidas en la tomografía axial computarizada. La combinación de este método con los potenciales evocados y el estudio del LCR aumenta la sensibilidad (63 a 73).

7) Tratamiento: Hasta los momentos el tratamiento es paliativo y en algunos casos dudosos. Se ha intentado con diferentes drogas: esteroides, ciclofosfamida, oxígeno hiperbárico, interferón y COP I (un polímero de aminoácidos). Los ensayos clínicos deben seguir (74 a 89).

PRESENTACION DE CASOS CLINICOS

Se presentan cinco casos diagnosticados en el servicio de medicina interna del hospital Rísquez (en Cotiza, Caracas) entre los años 86 y 88.

A) Caso No. 1:

Paciente femenino de 15 años de edad, natural y procedente de Ciudad Bolívar, quien refería disminución progresiva de agudeza visual 3 meses antes de su ingreso, acompañado de cefalea occipital y debilidad generalizada.

De los antecedentes: abuelo materno falleció por hemorragia cerebral, dos tíos diabéticos, madre con hipertensión arterial sistémica.

Al examen de ingreso: reflejo fotomotor abolido bilateralmente, amaurosis en ojo derecho, visión bulto en ojo izquierdo. Fondoscopia: papilas redondas, pálidas, brillo disminuido.

Exámenes de laboratorio: orina normal, glicemia 83 mg, colesterol 151 mg%, triglicéridos 110 mg%, urea 13mg%, creatinina 0,80 mg%, hemoglobina 12,8 gr%, hematocrito 41,6%, RA test negativo, anticuerpos anti-nucleares negativo, células LE negativo.

Electrocardiograma normal. Radiografía de tórax normal. Radiografía de cráneo normal. Tomografía axial computarizada de cráneo normal.

Potenciales evocados: a) visuales: anormales para ambos ojos, b) tallo cerebral: normales, c) somatosensitivos: normales.

Estudio de LCR: color límpido, células 7 por mm³, linfocitos 67%, reticulomononucleares 33%, (linfocitos activados y monocitos modificados). Proteínas 34 mg%, Glucosa 61mg%. Cloruros: 760 mg%. Pandy (-), Nonne (-), Takatara (-), VDRL no reactivo. Winberg no reactivo.

Electroforesis de proteínas en LCR: prealbúmina 5,9%, albúmina 63,4%, globulinas: alfa-1 1,7%, alfa-2 4,6%, beta 7%, tau 4,1%, gamma 13,3%.

B) Caso No. 2:

Paciente femenino de 35 años de edad, oficinista, natural de Barcelona y procedente de Caracas, desde hace 3 años presentaba nerviosismo, disartria.

De los antecedentes: traumatismo de parto con forceps, torticollis espasmódica desde la infancia, padre falleció a los 83 años por infarto del miocardio, madre falleció a los 40 años en accidente de tránsito.

Al examen de ingreso: bocio, hiperlordosis lumbar, sensibilidad conservada, movimientos involuntarios presentes, tic a nivel de cabeza y cuellos, torticollis espasmódica.

Potenciales evocados anormales. LCR y electroforesis de proteínas en LCR; normales. Tomografía axial computarizada de cráneo: hipodensidad bilateral a nivel de base.

C) Caso No. 3:

Paciente masculino de 43 años de edad, natural de España y procedente de Nueva Esparta. Dos años antes de su ingreso comenzó a presentar disminución progresiva de fuerza muscular en miembro inferior derecho sin otros síntomas. No hay antecedentes de importancia.

Al examen de ingreso: fuerza muscular disminuido en miembro inferior derecho. Hiperreflexia en miembros inferiores, a predominio izquierdo. Babinski derecho.

Electrocardiograma normal. Radiografía de tórax normal. Radiografía de cráneo normal. Columna lumbar: espondiloartrosis. Electroencefalograma normal. Mielografía normal. Estudio de LCR: presencia de bandas oligoclonales. Potenciales evocados: anormales. Resonancia magnética: cambios compatibles con EM.

D) Caso No. 4:

Paciente masculino de 36 años de edad, camionero, natural y procedente de Caracas, tres meses antes de su ingreso presentó dificultad para la marcha, disartria progresiva. De los antecedentes: 1 caja de cigarrillos al día y consumo de 15 cervezas semanales.

Al examen de ingreso: oftalmoplejia ojo izquierdo. Clonus, Babinski y arreflexia en miembros inferiores.

Exámenes de laboratorio: hemoglobina 16 gr%, glucemia 91 mg%, colesterol 141 mg%, triglicéridos 107 mg%, creatinina 1,5 mg%, proteínas totales 7,8 gr% (albúmina 4,5 y globulinas 3,3).

Electrocardiograma: bloqueo de rama izquierda. Radiografía de tórax normal. Electroencefalograma normal. Potenciales evocados anormales bilateralmente.

Estudio del LCR: células 8 por mm³ (linfocitos 79%, reticulomonocitos 19%, neutrófilos 1%, eosinófilos 1%). Glucosa 60 mg%. Cloruros 663 mg%. Proteínas 38 mg%. Pandy (-). Nonne (-). Takata (-). VDRL no reactivo. Weinberg negativo. Coloraciones especiales: Gram, Ziehl-Nielsen, tinta china; negativo.

E) Caso No. 5:

Paciente femenino de 36 años de edad, natural y procedente de Caracas, posterior a una caída refiere sensación de hormigueo, paresia en miembros inferiores, predominio derecho.

De los antecedentes: padre muerto por accidente cerebrovascular, madre cardiópata. Disminución de agudeza visual en ojo izquierdo, accidente cerebrovascular hace 6 años, hipertensión arterial sistemática.

Al examen físico de ingreso: Clonus y Babinski bilateral. El fondo de ojo era normal.

Exámenes de laboratorio: hemoglobina 12,3 gr%, hematocrito 40,6%, glucemia 106 mg%, células LE negativo, colesterol 212 mg%, triglicéridos 307 mg%, RA test negativo.

Electrocardiograma normal. Radiografía de tórax normal. Potenciales evocados visuales y somato-sensitivos anormales.

Estudio de LCR: células 7 por mm³, (linfocitos 84%, reticulomonocitos 14%, polimorfonucleares 2%), proteínas 34 mg%, glucosa 47 mg%, cloruros 673 mg%. Pandy negativo. Nonne positivo débil, VDRL no reactivo, Weinberg negativo. Electroforesis de proteínas reveló globulinas gamma elevadas con bandas oligoclonales.

DISCUSION

La EM (o diseminada, o esclerosis en placas) es una enfermedad desmielinizante que afecta el SNC. Existen múltiples factores etiológicos: ambiental, genético, inmunológico (1,2,7,8). En este estudio, con una muestra tan reducida, es difícil precisar la influencia geográfica o genética.

El grupo etario más afectado está por encima de los 35 años, representando el 80% de los casos, coincidiendo

do con las cifras de otros autores (6) y una proporción de mujeres prácticamente igual a hombres. Véase el cuadro No. 1.

CUADRO Nº 1 Distribución por edad, sexo y procedencia				
Caso Nº	Edad	Sexo	Natural de	Procedencia
1	15	femenino	Ciudad Bolívar	Ciudad Bolívar
2	35	femenino	Barcelona	Caracas
3	43	masculino	España	Nueva Esparta
4	36	masculino	Caracas	Caracas
5	36	femenino	Caracas	Caracas

La forma de presentación es variada (Véase cuadro No.2) con especial predilección sobre el sistema visual, motor y sensitivo en el 90% de los casos (20, 21,33,34,37,38,39,40). El examen físico revela alteraciones en todos los casos (cuadro No. 3).

CUADRO Nº 2 Descripción de la Enfermedad Actual	
Caso Nº	Descripción
1	Disminución de agudeza visual, cefalea occipital, debilidad progresiva.
2	Disartria, nerviosismo.
3	Disminución progresiva de fuerza muscular en ambos miembros inferiores.
4	Dificultad para la marcha, disartria progresiva.
5	Sensación de hormigueo más paresia en ambos miembros inferiores. Disminución de agudeza visual en ojo izquierdo. Accidente cerebrovascular hace 6 años.

CUADRO Nº 3 Descripción del Examen Físico	
Caso Nº	Descripción
1	Reflejo fotomotor abolido bilateralmente. Amaurosis ojo derecho. Visión bulto ojo izquierdo. Fondoscopia: papilas pálidas.
2	Bocio. Hiperlordosis lumbar. Movimientos involuntarios. Tic en cabeza y cuello. Tortícolis espasmódica.
3	Fuerza muscular disminuida en ambos miembros. Hiperreflexia de miembros inferiores. Babinski derecho.
4	Oftalmoplejia ojo izquierdo. Clonus, Babinski y arreflexia en ambos miembros inferiores.
5	Paresia, Clonus y Babinski en ambos miembros inferiores.

De los exámenes complementarios, los más útiles en esta casuística son los potenciales evocados, alterados en un 100% y es equiparable a la información de que en las autopsias, el sistema visual siempre se encontró alterado. (53 a 62).

El LCR refleja bandas oligoclonales en 1/3 de los casos y las alteraciones de la tomografía computada o resonancia magnética lo demuestran en esa misma proporción (cuadro No. 4,5,6).

CUADRO Nº 4 Exámenes Paraclínicos				
Caso Nº	EKG	RT	RC	EEG
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	bloqueo rama izquierda			
5	0	0	0	0
Nota: EKG = electrocardiograma RT = radiografía tórax RC = radiografía cráneo EEG = electroencefalograma 0 = normal				

CUADRO Nº 5 Exámenes Paraclínicos				
Caso Nº	Potenciales evocados			TAC/RM
	VIS	AUD	SCM	
1	#	0	0	0
2	#	#	#	TAC: hipodensidad en bases
3	#	#	#	RM: hipodensidad
4	#	#	#	0
5	#	0	#	0
Nota: VIS = electrocardiograma AUD = auditivos SOM = somatosensitivos TAC = tomografía axial computarizada 0 = normal # = alterados				

CUADRO Nº 6 Estudio del Líquido Cefalorraquídeo	
Caso Nº	Descripción
1	bandas oligoclonales.
2	normal.
3	bandas oligoclonales.
4	normal.
5	bandas oligoclonales.

Se puede concluir que el diagnóstico de EM no puede basarse en un solo examen paraclínico, se requiere la convergencia de varios para aumentar la sensibilidad del diagnóstico (64 a 74).

REFERENCIAS

- 1) Kurtzke, J. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 51:110-57. 1975.
- 2) Skegg, D., Corwing, P., Craven, R., Malloch, J., Pollock, M. Occurrence of multiple sclerosis in the North and South of New Zealand, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 50:134-39. 1987.
- 3) McDonald, W. Multiple sclerosis: the present position. *Acta Neurol Scand*. 1983. 68: 65-76.
- 4) Rubi, H., Kirchner, H. Monocyte dependent stimulation of human T cells by zinc. *Clin Exp Immunol*. 1978. 32:484-88.
- 5) Stein, C., Schiffer, R., Hall, J., Young, N. Multiple sclerosis and the workplace: report of an industry-based cluster *Neurology* (1987) 37:1672-1677.
- 6) Phadke, J. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1987) 50:523-531.
- 7) Swingle, R., Kick, P., Darke, C., Compston, D. HLA and multiple sclerosis in south east Wales. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1987) 50:1153-1155.
- 8) Terasaki, P., Mickey, M. A single mutation hypothesis for multiple sclerosis based on the HLA system. *Neurology* (1976) 26:56-58.
- 9) Lisak, R., Levinson, A., Zweiman, B., Adbon, N. T. and B lymphocytes in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* (1975) 22: 30-34.
- 10) Thompson, A., Brazil, J., Whelan, C., Martin, E., Hutchinson, M., Feighery, C. Peripheral blood T lymphocyte changes in multiple sclerosis: a marker of disease progression rather than of relapse? *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1986), 49:905-912.
- 11) Lassman, M. Chronic relapsin experimental allergic encephalomyelitis: its value as an experimental model for multiple sclerosis. *J. Neurol* (1983), 229:207-220.
- 12) Hughes, P., Kirk, P., Dyas, J. et al. Factors influencing circulating OKT8 cells phenotypes in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1987), 50:1156-1159.
- 13) Selnej, K., Alam, R., Perkin, G., Clifford F. T lymphocyte-derived demyelinating activity in multiple sclerosis patients in relapse. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1987), 50:532-537.
- 14) Bach, M., Tournier, E., Bach, J. et al. Deficit os supressor T cells in active multiple sclerosis *Lancet* (1980) (Dec (1221-1223).
- 15) Webwe, W., Buurman, W., Vandermeeren., M., et al. Fine analysis of cytolytic and natural killer T Lymphocytes in the CSF in multiple sclerosis and other neurologic diseases. *Neurology* (1987), 37:419-425.
- 16) Arpinoff, M., Davis, S., Panitch, H. Serial evoked potential studies in patients with definitive multiple sclerosis *Arch Neurol* (1984) 41: 1192-1202.
- 17) Ghezzi, A., Zaffaroni, M., Caputo, D., Montanini, R., Cazzullo, C. Evaluation of evoked potentials and lymphocyte subsets as possible markers of multiple sclerosis one year follow up of 30 patients. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. (1986) 49:913-919.
- 18) Schumacher, G., Beebe, G., Kibler, R., et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Report by the panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. (1965) 22:552-568.
- 19) Poser, C., Scheimberg, L., et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Guidelines for research protocolo. *Ann Neurol*. (1983) 13:227-231.
- 20) Compston, D., Batchelor, J., Earl, C., McDonald, W., Factors influencing the risk of multiple sclerosis developing in patients with optic neuritus. *Brain* (1987) 101:495-511.
- 21) Hely, M., McManis, P., Doran, T., Walsh, J., McLeod, J. Acute optic neuritis: a prospective study of risk factos for multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1986) 49:1125-1130
- 22) Brisman, R., Trigeminal neuralgie and multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1987), 44:379-381.
- 23) Rushten, J., Olalson, R. Trigeminal neuralgie associated with multiple sclerosis. Report of 35 cases. *Arch Neurol* (1965), 13:383-386.
- 24) Nelson, D., McDonald, F. The affects of induced hyperthermie in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1959), 22:113-116.
- 25) Homan, W., Jeron, J., Foster, D., Snelgar, R. Paradoxical effects of temperature in multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. (1987), 50:1160-1164.
- 26) Fox, R., Davies, T., Marsh, E., Urich, H. Hypothermie in young man with an anterior hypothalame lesion, *Lancet* (1970), 2:185-188.
- 27) Sullivan, F., Hutchinson, M., Behandeka, S., Moore, R. Chronic Hypothermie in multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. (1989) 50:813-815.
- 28) Poirier, G., Montplaisir, J., Dumont, M., et al. Clinical and sleep laboratory study o narcoleptic symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* (1987) 37:693-695.

- 29) Marcadet, A., Gebuhrer, L., Betvel, H., et al. DNA polymorphism related to HLA DR2 DW2 in patients with narcolepsy. *Inmunogenetics* (1985) 22:679-683.
- 30) Poskanzer, D., Schapiro, K., Miller, H., Epidemiologie of multiple sclerosis in the countries of Northumberland and Durham. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1963), 26:358-376.
- 31) Swash, M., Snooks, S., Chalmers, D. Parity as a factor in incontinence in multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1987), 44:504-508.
- 32) Blaivas, J., Holland, N., Glessner, B., et al. Multiple sclerosis bladder. *Ann NY Acad Sci* (1984). 436:328-345.
- 33) Schiffer, R., Babogian H. Behavioral disorder in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy and amyotrophic lateral sclerosis: and epidemiological study. *Arch Neurol* (1984), 41:1067-1069.
- 34) Schiffer, R., Wineman, N., Weitkamp, L. Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *Am J. Psychiatry* (1986), 143:94-95.
- 35) Schiffer, R., The Spectrum of depression in multiple sclerosis. An approach for clinical management. *Arch Neurol* (1987) 44:596-599.
- 36) Caine, E., Ramlord, K., Schiffer, R., et al. A controller neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1986), 43: 249-254.
- 37) Link, H., Norrby, E., Olsson, J. Immunoglobulins and measles antibodies in optic neuritis. *N. Engl J. Med* (1973) 289:1103-1107.
- 38) Mastaglia, F., Black, J., Collins, D. Quantitative studies of saccadic and pursuit eye movements in multiple sclerosis. *Brain* (1979) 102:817-834.
- 39) Reulen, J., Sanders, E., Hagenhuis, L. Eye movement disorders in multiple sclerosis and optic neuritis. *Brain* (1983), 106:121-140.
- 40) Meimberg, O., Muci, R., Rabineau, P. Clinical and oculographic examination of saccadic eye movements in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1986) 43:438-443.
- 41) Cohen, S., Brooks, B., Herndon, R., et al. A diagnostic index of active demyelination, Myelin basic protein in cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* (1980) 8:25-31.
- 42) Whitaker, J., Lisak, R., Bashir, R., et al. Immunoreactive myelin basic protein in the cerebrospinal fluid in neurological disorders. *Ann Neurol* (1980) 7:58-64.
- 43) Martin, C., Jacque, C., Delassalle, A., et al. Cerebrospinal myelin basic protein in multiple sclerosis. Identification of two groups of patients with acute exacerbation *Arch Neurol* (1987) 44:276-278.
- 44) Link, H. Characteristics of the immune response within the CNS in neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 57, suppl (1978) 67:177-190.
- 45) García, A., Persona, M., Emerudh, J., et al. Serum and cerebrospinal fluid antibodies myelin basic protein and their IgG subclass distribution in multiple sclerosis *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. (1986) 49:1066-1070.
- 46) Rice, G., Finnery, D., Braheney, S., et al. Another look at suppressor cells defined by monoclonal antibodies OKT4, OKT5 and OKT8. *J. Neuroimmunol* (1984) 6:75-84.
- 47) Thompson, A., Brazil, J., Hutchinson, M., Feighery, C. Three possible laboratory indexes of disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. (1987) 37:515-519.
- 48) Caroscio, J., Kochwa, S., Sacks, H., et al. Quantitative cerebrospinal fluid IgG measurements as a marker of disease activity in multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1986) 43:1129-1131.
- 49) Link, H. Immunoglobulin G and low molecular weight proteins in human cerebrospinal fluid chemical and immunological characterisation with special reference to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 43, suppl (1967) 28: 1-136.
- 50) Confravreux, C., Chapuis, C., Arnaud, P., et al. Oligoclonal "fingerprint" of CSF IgG in multiple sclerosis patients is not modified following intrathecal administration natural beta-interferon. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1986) 49:1308-1312.
- 51) Chandler, J., Gillette, T. Immunologic defense mechanisms of the ocular surface. *Ophthalmology* (1983) 90:585-591.
- 52) Coyle, P., Sibany, P., Johnson, C. Oligoclonal IgG in tears *Neurology*. (1987) 37:853-856.
- 53) Kempster, P., Lansek, R., Balla, J., Dennis, P., Biegler, B. Value of visual evoked response and oligoclonal bands in cerebrospinal fluid in diagnosis of spinal multiple sclerosis. *Lancet-April* (1987) 769-771.
- 54) Walsh, J., Garrick, R., Cameron, J., McLeod, J. Evoked potentials changes in clinically definitive multiple sclerosis, two years follow up study. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. (1982) 45:494-500.
- 55) Nuwer, M., Packwood, J., Myers, L., Ellison, G. Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology* (1987) 37:1754-1761.
- 56) Barajas, J., Evaluation of ipsilateral and contralateral brain-stem auditory evoked potentials in multiple sclerosis patients. *J. Neurol Sci* (1982) 54:69-78.
- 57) Hammond, S., Viannikas, C. The relevance of contralateral recording and patient disability to assessment of brain-stem auditory evoked potential abnormalities in multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1987) 44:382-387.

-
- 58) Gartner, S. Optic Neuropathy in multiple sclerosis. *Arch Ophthalmol* (1953) 50:718-726.
- 59) Minahue, R., Nichelli, P., Bellei, S. Exposure times for colour discrimination in the parafoveal field: a new procedure to detect subtle visual disfunction in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (1986) 49:400-404.
- 60) Celesia, G., Kaufman, Z. D., Cone, S. Simultaneous recording of patterns electroretinography and visual evoked potentials in multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1986) 43:1247-1252.
- 61) Davis, F., Becker, F., Michael, J., Sorensen, E. Effect of intravenous sodium bicarbonate disodium edetate (NaEDTA) and hyperventilation on visual and oculomotor signs in multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1970) 33:723-732.
- 62) Davies, H., Carrollo, W., Mastaglia, F. Effects of Hyperventilation on pattern-reversal visual evoked potentials in patients with demyelination. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1986) 49:1392-1396.
- 63) Reisher, T., Maida, E. Computerized tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1980) 37:475-477.
- 64) Hershey, L., Gads, M., Trotter, J. Computerized tomography in the diagnostic evaluation of multiple sclerosis. *Ann Neurol* (1979) 5:32-39.
- 65) Huber, S., Paudson, G., Shuttfewarth, S., et al. Magnetic resonance imaging correlates of dementia in multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1987) 44:732-736.
- 66) Barnard, R., Triggs, M. Corpus callosum in multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1974) 37:1259-1264.
- 67) Stevens, J., Farlow, M., Edwards, M., Yo, Magnetic resonance imaging: clinical correlation in 64 patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1986) 43:1145-1148.
- 68) Chiaocaa, K. Pattern shift visual brain-stem auditory and short latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* (1980) 30:110-123.
- 69) Glesser, B., Kurtzbery, D., Vaughan, H., et al. Trimodal evoked potentials compared with magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1987) 44:281-284.
- 70) Lukes, S., Crook, L., Aminoff, M. et al. NMR imaging in MS. *Ann Neurol* (1983) 13:592-601.
- 71) Farlow, M., Edwards, M., Kolas, O., Stevens, J., Yu, P. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Analysis of correlations to peripheral blood and spinal fluid abnormalities. *Neurology* (1987) 37:1527-1530.
- 72) Weiner, H., Hatler, D., Fallis, R., Johnson, D., Avit, K., Hauser, S. Altered blood T cell subsets in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol* (1984) 6:115-121.
- 73) Bogousslavsky, J., Fox, A., Carey, L. et al. Correlates of brain-stem oculomotor disorders in multiple sclerosis. Magnetic resonance imaging. *Arch neurol* (1986) 43:460-463.
- 74) Goodkin, D., Phenener, S., Palmer, J., et al. Cyclophosphamide in chronic progressive multiple sclerosis. Maintenance vs nonmaintenance therapy. *Arch Neurol* (1987) 44:823-827.
- 75) Myers, L., Fahey, J., Moody, D., et al. Cyclophosphamide "pulses" in chronic progressive multiple sclerosis. A preliminary clinical trial. *Arch Neurol* (1987) 44:828-832.
- 76) Barnes, M., Bates, D., Cartlidge, N., French, J., Shaw, D. Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: final results of a placebo-controlled double-blind trial. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1987), 50:1402-1406.
- 77) Miller, H., Newell, D., Ridley, A. Multiple sclerosis: treatment of acute exacerbation with corticotrophin (ACTH). *Lancet* (1961) 2:1120-1122.
- 78) Troiano, R., Cook, S., Bowling, P. Steroid therapy in multiple sclerosis. Point of view. *Arch Neurol* (1987) 44:803-807.
- 79) Compston, D., Milligan, N., Hughes, P., et al. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 2 laboratory results. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (1987) 50:517-522.
- 80) Reder, A., Lowy, M., Meltzer, H., Anzel, J. Dexamethasone suppression test abnormalities in multiple sclerosis: relation to ACTH therapy. *Neurology* (1987) 37:849-853.
- 81) Mickey, M., Ellison, G., Fabey, J., et al. Correlations of clinical immunologic states in multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1987) 44:371-375.
- 82) Panitch, H., Systemic interferon in multiple sclerosis. Long term patient follow up. *Arch Neurol* (1987) 44:61-63.
- 83) Camenga, D., Johnson, K., Alter, M., et al. Systemic recombinant -2 interferon therapy in relapsing multiple sclerosis. *Arch Neurol* (1986) 43: 1239-1246.
- 84) Jacobs, L., Salazar, A., Herndon, R., et al. Intrathecally administered natural human fibroblast interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. Results of multicenter double-blinded study. *Arch Neurol* (1987) 44:589-595.
- 85) Panitch, H., Hirsch, R., Schindler, J., Johnson, K. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated activation of the immune system. *Neurology* (1987) 37:1097-1102.
- 86) Panitch, H., Hirsch, R., Haley, A., Johnson, K. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* (1987) 1:893-895.
- 87) Siragusa, J., McDermon, W., Amoroso, Ch., et al. COP 1 therapy for multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* (1987) 317: 442-444.
- 88) Bernstein, M., Miller, A., Stagle, S., et al. A pilot trial of COP I in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med* (1987) 317: 408-414.