

MENSAJE DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA VIII CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA

Continuando con nuestra política de mantener informados a los integrantes de la Sociedad a través de la Revista Medicina Interna, órgano oficial de la misma, en esta oportunidad queremos referirnos de nuevo al VIII Congreso Venezolano de Medicina Interna a realizarse en Puerto Ordaz. La fecha del mismo es del 10 al 14 de mayo de 1994 y la sede será el Hotel Intercontinental. El Comité Organizador presidido por el Dr. Rómulo Méndez se encuentra trabajando activamente para alcanzar el éxito en el Congreso y para ello, ya se han hecho contactos con varias empresas organizadoras de eventos a fin de hacer una licitación para seleccionar la que ofrezca la máxima eficiencia, las mejores condiciones para la Sociedad desde el punto de vista económico.

Se ha elaborado un programa científico muy completo tratando de abarcar las áreas de mayor interés para los Internistas y otros especialistas que acudan al evento y de una manera general comprende:

El día martes como es tradicional, se efectuarán los Simposiums simultáneos cuatro (4) en total, dos en la mañana y dos en la tarde cuyos temas actualmente se encuentran en conversaciones con las empresas eventualmente patrocinantes de los mismos.

Para el día miércoles, se realizarán los Cursos de Actualización y en esta oportunidad se tocarán temas muy interesantes:

Habrà un curso de Inmunología que se extenderá a lo largo de todo el día. Paralelamente uno

de Medicina Tropical en la mañana y de Infectología en la tarde y paralelamente habrán dos cursos mas: de Imagenología en la mañana y en la tarde de Diagnóstico por Biotecnología. Estos cursos se pueden realizar de esta manera, porque disponemos de tres locales apropiados para ello que pueden funcionar simultáneamente.

El día Jueves: Debido a las características en cuanto a capacidad de los auditorios del hotel, vamos a ensayar una modalidad que se utilizan en Congresos Internacionales y tendremos dos temas centrales simultáneos de forma que hay donde escoger; para el jueves tendremos: Malaria y Patología de Arteria Coronaria. En la tarde tendremos la Ponencia Central que esta vez será MEDICINA OCUPACIONAL y luego, la Asamblea.

El Viernes: Los temas centrales serán: Nutrición y Enfermedades de Transmisión Sexual y en la tarde habrá seis miniconferencias de temas que oportunamente les haremos saber.

El Sábado: Temas centrales: Adolescente y Anciano (Patologías). En la tarde Controversias en Medicina Interna dos controversias simultáneas, una de Hormonas femeninas mito o realidad y otra de Anticoagulación.

Los trabajos libres se presentarán a la primera hora los días de jueves a sábado y hemos querido introducir una modalidad y es que el día jueves serán presentados en Sesión plenaria solamente siete (7) trabajos seleccionados por el comité como los mejores enviados al congreso y por ello, les queremos estimular para esmerarse en los

mismos. Los otros dos días hay cupo para presentar simultáneamente en la modalidad convencional 54 trabajos cada día y en conjunto con la modalidad de Posters. Como hay que revisar minuciosamente los trabajos, es necesario hacerlos llegar al Comité en la fecha fijada como límite para la entrega de los mismos, que se estima para el 31 de enero de 1994.

Habrán tres conferencias magistrales cuyos temas se asignarán según los invitados extranjeros, una de ellas ya se le asignó el nombre: El Internista del año 2000.

Se tienen planificadas dos reuniones anatómicas y la acostumbrada reunión con los expertos y se introdujo la modalidad de cursos especiales para personal de enfermería y de bioanálisis que se efectuarán el día miércoles.

El comité organizador trabaja activamente para la realización de un extenso y atractivo programa social como complemento de la parte científica.

En la Venezuela actual, es necesario obtener el mayor provecho de estos congresos debido a las dificultades de actualización médica y es por ello, que se ha elaborado un programa actualizado y de interés tanto para los médicos de la región sede del Congreso, como para los que acudan de otras partes del país. En lapso relativamente breve deben estar recibiendo la información oficial y los formatos de inscripción y de trabajos libres y es importante para fines de facilitar la reproducción, el ajustarse al formato del trabajo libre que se les enviará. Los invitamos a inscribirse con suficiente antelación y hacer su reservación hotelera para evitar inconvenientes. Los esperamos en Puerto Ordaz para compartir conocimientos y ratos de expansión.

ANSIEDAD Y DEPRESION EN EL MARCO DE LA MEDICINA INTERNA

Dr. Italo Marsiglia C.*

*Dos de Los Siete Pecados:
Conocimiento sin genio
Ciencia sin humanidad
Mahatma Gandhi*

BASES BIOLOGICAS DE PSICOPATOLOGIA

El progreso alcanzado por la ciencia y la tecnología médica, ha permitido desentrañar y desmitificar a los fenómenos mentales, que aunque en buena parte son desconocidos, hoy sólo pueden y deben concebirse como procesos naturales, cuyo conocimiento es campo exclusivo de la biología. En tal sentido, los aportes entre otras ciencias, de la genética, epidemiología y ramas neurológicas de la anatomía, fisiología, bioquímica, farmacología e imagenología, permiten una mejor comprensión de la mente normal y patológica y al darle base científica a la psiquiatría, hacen posible el manejo racional de los padecimientos mentales.

En efecto, además del conocimiento de que ciertas psicosis, como delirios y demencias, son debidas a causas orgánicas bien establecidas, tóxicas, metabólicas o neuropatológicas, la asociación encontrada entre síndromes clínicos específicos y respuestas predecibles a las drogas psicotrópicas, dió fundamento a la hipótesis biológica de la psiquiatría, que relacionaba la patogenia y respuesta terapéutica de las enfermedades mentales mayores, con los efectos de las aminos biogénicas y sus receptores en el SNS.¹

El concepto de la psiquiatría biológica cobró fuerza en los años 50, con el advenimiento de drogas relativamente selectivas y efectivas para el tratamiento de la esquizofrenia y la psicosis maníaco-depresiva. La hipótesis fue reforzada por el descubrimiento de agentes farmacológicos capaces de reproducir el cuadro clínico de enfermedades psiquiátricas severas, como es el caso de la LSD, responsable de alteración emocional y alucinaciones, y la reserpina y otros antihipertensivos, que pueden provocar depresión. La observación de que los antidepresivos aumentan la actividad biológica de la mono-aminooxidasa, en el SNC y que las drogas antiadrenérgicas pueden causar depresión, permitió sustentar que la depresión era debida a la deficiencia de neurotransmisores en el SNC, especialmente noradrenalina y serotonina, y viceversa, que los estados maníacos eran determinados por su exceso. Además, como se sabía que los agentes antipsicóticos eran antagonistas de la dopamina, se propuso un estado de hiperactividad de la dopamina en el sistema límbico o corteza cerebral, para explicar la esquizofrenia y la manía. Como alternativa se planteó que una sustancia endógena psicomimética podría explicar estos estados patológicos.

En las pasadas décadas de aproximación farmacocéntrica ha ganado adeptos en la construcción de la hipótesis biológica, en base a los resultados de los estudios sobre los efectos de las drogas antipsicóticas y antidepresivas.²

* Internista. Profesor titular. Escuela Razetti. Facultad de Medicina U.C.V. Trabajo presentado en la Mesa Redonda sobre controversias en el uso de psicofármacos. Curso de Educación Médica Continua. SUMI, Abril 1993. Caracas.

Una hipótesis más reciente, correlaciona el efecto terapéutico de los métodos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, terapia electroconvulsiva, privación del sueño), con la disminución en el número o en la sensibilidad de los receptores betaadrenérgicos postsinápticos y alfa 2 presinápticos y con el aumento de la sensibilidad a la serotonina. Los cambios en los receptores, que ocurren entre 1 y 3 semanas después de iniciar el tratamiento, coinciden en la práctica clínica con la fase de latencia de la respuesta terapéutica.

También debe hacerse énfasis en que los resultados de estudios neuroendocrinos y genéticos, hacen plausible esta hipótesis biológica. En la esquizofrenia, el hallazgo de agrandamiento del 3er ventrículo puede sugerir una lesión hipotalámica, como responsable de alteraciones neuroendocrinas.

En los estados depresivos mayores se han comprobado varias anormalidades de la función hormonal. En estos casos, la dexametasona, que estudia el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, en los pacientes con depresión psicótica tienen una sensibilidad entre 50 y 70% y una especificidad del 90%. El procedimiento aunque no específico, permite confirmar el diagnóstico clínico y evaluar la evolución y respuesta a los antidepresivos.¹

En la depresión se han comprobado otras alteraciones endocrinas que involucran a la TSH, hormona de crecimiento, melatonina, prolactina, FSH, LH y testosterona.

La disminución en la proliferación de células T es la respuesta inmunológica, de los estados depresivos.

La alteración en la arquitectura del sueño es un importante marcador biológico de la depresión. Dos terceras partes de los casos presentan disminución en la latencia del sueño REM (movimientos oculares rápidos).

En los síndromes psiquiátricos mayores, los factores genéticos tienen especial importancia. En la esquizofrenia se ha planteado un defecto del cromosoma 5 y en la enfermedad depresiva bipolar, parecen involucrados los cromosomas X y 11. El carácter hereditario de la enfermedad bipolar se confirma con la observación de que, en 50% de los casos, alguno de los padres presenta enfermedad afectiva y si ambos padres sufren la enfer-

medad bipolar, pueden resultar afectados hasta el 75% de los descendientes.

En el origen de la depresión mayor, los hallazgos clínicos y experimentales, involucran a los sistemas límbico, hipotalámico y de los ganglios basales. Las siguientes observaciones parecen indicarlo: las lesiones neurológicas del sistema límbico y de los ganglios basales se acompañan de depresión; el sistema límbico tiene un papel primordial en la génesis de las emociones. En los estados depresivos la participación del hipotálamo es sugerida por la alteración en los ritmos biológicos (sueño, apetito, conducta sexual) y por los cambios endocrinos, inmunológicos y cronobiológicos; la postura "fija", lentitud motora y cambios cognoscitivos menores de la depresión, semejan los observados en las lesiones de los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson.

Aunque los hallazgos descritos son sólidos indicios de la naturaleza biológica de las enfermedades mentales, es necesario señalar que aún no se tiene un "marcador" genético, metabólico o patológico, que sea específico de las enfermedades mentales mayores y también es evidente que la herencia tiene sólo un rol parcial en el origen de estos desórdenes. Por otra parte, las drogas antipsicóticas, antimaniacas y antidepresivas, tienen efectos sobre mecanismos corticales, límbicos, hipotalámicos y del tallo cerebral, que explican funciones tan importantes como el despertamiento, la conciencia, el afecto y las funciones autonómicas, que por sí mismos podrían explicar las modificaciones de la conducta y otras respuestas benéficas, independientemente de cual sea la naturaleza de la enfermedad mental.¹

En relación al origen del síndrome ansioso, las pruebas biológicas se limitan a la comprobación de un estado de hiperactividad autonómica neuroendocrina, capaz de explicar la patogenia de sus manifestaciones clínicas y a la hipótesis de disminución en la actividad del GABA (ácido gamma-aminobutírico), especialmente en el sistema límbico y en la corteza cerebral, como base fisiopatológica molecular de la ansiedad. Esto último es sugerido por la eficacia comprobada de las benzodiazepinas en el control de la ansiedad.

Las teorías biológicas de la ansiedad se basan parcialmente en medidas objetivas, que comparan la función cerebral de pacientes ansiosos con la de personas normales. Pero aún no se sabe si

estas medidas son causa o efecto de la ansiedad, y tampoco se conoce si estos cambios biológicos representan la sobreestimulación de un sistema, por lo demás normal, o si constituye una función patológica exclusiva. Algunas personas parecen tener una mayor sensibilidad de base biológica, que los hace más susceptibles a responder con ansiedad.¹

Finalmente, debe señalarse que por ser el hombre un ente biopsicosocial, es imposible desestimar la trascendencia de los factores psicológicos y sociales en la génesis de la enfermedad mental o pasar por alto, los aspectos psicológicos de la conducta durante la terapia farmacológica. La importancia de estos factores, al actuar como causa o desencadenante de la enfermedad mental, es un hecho clínicamente comprobado. Y aún más, es indiscutible el valor de la psicoterapia en la comprensión y en el alivio de los procesos emocionales.

ANSIEDAD Y DEPRESION EN MEDICINA INTERNA

La civilización actual, consumista, masificante y tecnocrática, nos ha dado desarrollo y confort, al precio de restarnos tranquilidad y felicidad. Y nos ha impuesto cambios rápidos, que quizás nuestros mecanismos biológicos y psicológicos de adaptación no logran alcanzar. En este intento de veloz adaptación, hemos ido perdiendo valores, especialmente religiosos y familiares, que la tradición había concebido como sólidos baluartes de nuestra cultura. Los cambios inherentes al progreso material y una actitud ante la vida eminentemente pragmática, hacen del ser humano un ente más racional, más competente o eficiente, pero también, más solitario y vulnerable a los nuevos conflictos y ansiedades resultantes de sus deseos desmedidos y su constante insatisfacción.

La ansiedad y la depresión son las alteraciones emocionales más frecuentes en la práctica diaria y al intentar abordarlas con un criterio esencialmente semiológico o clínico, debe considerárselas en propiedad como síndromes, ansioso y depresivo, que como tales tienen un cortejo sintomático de matices, intensidad y duración variables y también, causas posiblemente diferentes, según la mayor o menor relevancia que guarden los factores genéticos, psicológicos o ambientales involucrados.

Estudios realizados en los EEUU dan una idea de la elevada frecuencia de estos trastornos. Hasta un 20% de los récipes médicos están destinados a la adquisición de drogas psicotrópicas.² En 1988, el NIMH Epidemiologic Catchment Area Program (NIMH-ECA), estimó que la prevalencia de las enfermedades mentales en la población de 18 o más años era 19,1% y 32,2% respectivamente, para el lapso de 6 meses y durante toda la vida. En los mismos lapsos, la prevalencia para los trastornos ansiosos fue de 8,9% y 14,6% y para las enfermedades depresivas 5,8% y 8,3%.¹

Dos terceras partes de los trastornos ansiosos son fobias y 10% crisis de pánico y 2/3 partes de los trastornos afectivos corresponden a depresión mayor y 12% a enfermedad maniaco-depresiva. Fobia y depresión son dos veces más frecuentes en las mujeres.³

También se ha estimado que sólo el 20% de los pacientes con enfermedades mentales son atendidos por el psiquiatra y el 60% por médicos de cuidados primarios. Pero con frecuencia, estos últimos no identifican los trastornos emocionales de sus pacientes de manera que, el diagnóstico correcto sólo ocurre en el 10% de todos los casos y entre el 18% y el 50% de los enfermos con depresión.

Por eso debe enfatizarse que los médicos deben elevar su nivel de sospecha de la enfermedad mental y aumentar su capacidad diagnóstica, para mejorar el tratamiento de estos enfermos.

Cierta cuota de ansiedad es ingrediente obligado de la vida, al punto que podemos afirmar con la seguridad de estar en lo cierto que, la ansiedad generalmente es una emoción no patológica. Esta "ansiedad normal" debe diferenciarse de la "ansiedad patológica", observada en las neurosis, los trastornos situacionales, en estados depresivos, psicosis, trastornos de la personalidad o síndrome mental orgánico y en fin, como respuesta frecuente a las enfermedades médicas o quirúrgicas.

La ansiedad es definida como una sensación difusa de aprehensión, comúnmente vaga y desagradable, que puede acompañarse de manifestaciones corporales (opresión torácica, vacío epigástrico, latido cardíaco intenso, sudoración, cefalea, urgencia miccional o tensión muscular). Ella cons-

tituye una señal que advierte sobre un peligro inminente, que es desconocido, interno, vago y conflictivo en su origen (p. ej.: la sensación ante personas o ambientes extraños). Y en esto la ansiedad se diferencia del miedo, también una señal de alerta, pero ante una amenaza que es conocida, externa, definida y no conflictiva en su origen (p. ej.: miedo a los leones). Hay que añadir que, el miedo es una respuesta aguda y la ansiedad una respuesta crónica.

La ansiedad cumple funciones adaptativas y al advertir sobre una amenaza externa o interna, actúa como salvavidas, para evitarle un daño al organismo o para disminuir sus consecuencias. La ansiedad normal constituye lógicamente una ventaja en la respuesta a muchas situaciones de la vida diaria (p. ej.: ansiedad del niño ante la separación de la madre).

Existe estrecha relación entre estrés, conflicto y ansiedad. La posibilidad de que un evento ocasione estrés, dependerá de su naturaleza y de los recursos del individuo, sus mecanismos de copia (principalmente conscientes y deliberados, como el estudiar para un examen), o mecanismos de defensa (básicamente inconscientes), que pueden ser maduros o adaptativos (supresión, anticipación de la realidad, altruismos y humor) o no adaptativos (negación, regresión, contrafobia, rigidez, exclusión del estímulo, proyección, memoria selectiva, formación reactiva). Todos ellos involucran al ego, abstracción colectiva que se relaciona con los procesos mediante los cuales una persona percibe, piensa y actúa, en respuesta a los eventos externos y a los impulsos internos. Si el funcionamiento del ego es adecuado, hay un balance adaptativo entre los mundos externo e interno. El desequilibrio prolongado ocasiona un conflicto, interpersonal (por el desequilibrio entre las presiones del mundo externo y el ego del paciente) o intrapersonal o intrapsíquico (por el desequilibrio entre los impulsos del paciente -agresivos, sexuales, de dependencia- y su conciencia).

Como queda demostrado en las neurosis experimentales, el conflicto prolongado origina ansiedad crónica. Crisis repetidas de miedo (o una sola), causa estrés crónico, responsable de reactividad autonómica neuroendocrina intensa y prolongada y de conflicto en el área psicológica y este patrón, si es persistente, ocasiona ansiedad crónica.¹

La depresión se define como la emoción o sentimiento psicopatológico de tristeza, que puede acompañarse de síntomas somáticos, cambios en los ritmos biológicos y alteraciones neuroendocrinas. Es la manifestación fundamental de los trastornos afectivos (del ánimo), en sus dos formas: depresión mayor y desórdenes bipolares (psicosis maniácodepresiva). La llamada neurosis depresiva o distimia, se la considera hoy como una forma menor de los trastornos afectivos. Otras enfermedades psiquiátricas, incluyendo trastornos de la personalidad, psicosis o neurosis, pueden acompañarse de ánimo depresivo. La depresión que ocurre en respuesta a enfermedades médicas y quirúrgicas o a situaciones de gran tensión, se ha denominado depresión reactiva.

El internista deberá tener en cuenta que grados variables de ansiedad o depresión pueden ser sintomáticos de trastornos de severidad muy diferente, desde procesos mentales orgánicos, psicosis idiopáticas (esquizofrenia, desórdenes afectivos mayores, estados paranoides), trastornos de la personalidad, neurosis (ansiedad generalizada, obsesivo-compulsiva, estados de pánico y agorafobia, fobias simple y social, distimia o neurosis depresiva, desórdenes somatiformes y disociativos), trastornos de ajuste o situacionales.⁴

Se han utilizado algunos términos y esquemas para identificar a los pacientes deprimidos de buen y mal pronóstico. El esquema endógena vs reactiva es controversial, ya que supone la existencia de una depresión endógena de origen biológico y una reactiva de causa psicológica, basándose en la presencia o ausencia de un estrés precipitante identificable. Los términos psicótica vs neurótica, permiten separar a los pacientes más severamente afectados de aquellos menos comprometidos y los términos primaria vs. secundaria, diferencian a los pacientes con enfermedad afectiva de las respuestas depresivas a otras enfermedades psiquiátricas o médicas.

Los pacientes con ansiedad y depresión quedan incluidos dentro del amplio margen de la Medicina Interna, constituyendo una parte significativa de las consultas en la especialidad. Y como quedó establecido, es frecuente que los pacientes con estos síndromes consulten con médicos y no psiquiatras. Varias razones explican esta conducta:

- 1.- Pacientes y médicos tienen fuertes prejuicios en contra de la consulta psiquiátrica, que creen restringida al área de la "locura"; esta resistencia se ve reforzada al suponer que la enfermedad emocional será inexorable e incurable y determinará dependencias con psicofármacos y psiquiatras.
- 2.- Los trastornos emocionales usualmente se acompañan de manifestaciones somáticas como ocurre en el 50% de los casos de depresión, que hacen pensar a pacientes y médicos en enfermedades no emocionales; por eso, es una observación común que los casos de ansiedad y depresión lleguen al internista o al psiquiatra, después de un prolongado y costoso peregrinaje, entre especialistas y tecnólogos, en el más riguroso descarte de diversos procesos orgánicos.
- 3.- Por último, como fue señalado las enfermedades médicas y quirúrgicas per se, repercuten en grado variable sobre el equilibrio emocional de los pacientes, por lo que ansiedad y depresión resultan sus acompañantes frecuentes. En efecto, se ha estimado que 35% de los pacientes con enfermedades agudas, están deprimidos.

Aunque sea por estas razones, el médico internista debe estar suficientemente preparado y entrenado para el diagnóstico y tratamiento de los procesos emocionales, ya que resulta obvio que la posibilidad de un tratamiento efectivo queda supe-
ditada al establecimiento de un diagnóstico acertado.

Por eso, creo que el internista no debe caer en la fácil generalización de pensar que está capacitado para tratar todos y cada uno de los casos de trastornos emocionales. En muchos de ellos será necesaria la interconsulta con el psiquiatra y en otros, la referencia a él será obligada. Las siguientes situaciones hacen necesaria esa referencia:

- 1.- Cuando el paciente presenta evidencia inequívoca de alteración psicótica, como pérdida del sentido de la realidad, deterioro de las funciones mentales-delirios, alucinaciones, confusión o alteración de la memoria, disturbio severo del comportamiento social y personal o grado significativo de regresión del ego.

- 2.- Cuando existe riesgo de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, que pueden intentarlo después de una respuesta inicial a las drogas antidepresivas aparentemente satisfactoria, sin olvidar que el riesgo suicida obliga a un interrogatorio adecuado y directo, porque con frecuencia los pacientes no confiesan abiertamente sus ideas suicidas, o el riesgo sólo se infiere en forma indirecta, al apreciar ideas o fantasías relacionadas con la muerte; entre 10% y 15% de los casos de depresión mayor presenta conducta suicida durante la vida y 2/3 partes de los suicidios ocurren en pacientes deprimidos.
- 3.- En las neurosis severas, como neurosis obsesivo-compulsiva, agorafobia, etc. Las neurosis son enfermedades no psicóticas, crónicas o recurrentes, caracterizadas por ansiedad, que es experimentada directamente o expresada modificada, a través de mecanismos de defensa. En ellas la apreciación de la realidad se mantiene, la organización de la personalidad está intacta y la conducta no viola las normas sociales, aunque puede ser muy penosa para el paciente. No constituyen la respuesta transitoria a un factor de estrés, ni hay etiología orgánica conocida.

En las situaciones anteriormente mencionadas, la referencia al psiquiatra hace posible el tratamiento hospitalario o le permite al paciente el acceso a regímenes psicoterapéuticos especiales (psicoanálisis, psicoterapia psicoanalítica, terapia conductista, etc.).

Añadiría también, que la referencia es obligada cada vez que el médico se sienta desbordado por el paciente, bien porque no logre valorar adecuadamente la situación o bien, porque al apreciar su contratransferencia, la relación con el paciente le resulte angustiosa o de difícil manejo.^{5,6}

Dos aspectos de los trastornos emocionales revisten especial interés para el Internista, la somatización y los estados de pánico, por recurrir a él en la consulta externa o en la sala de emergencia, los pacientes con estos trastornos.

La somatización, que es una respuesta humana universal, consiste en la presencia de síntomas o signos físicos, debidos a eventos psicológicos o

sociales. Su forma simple es la "conversión" y la más compleja, el "trastorno somatiforme" o síndrome de Briquet.³

Las manifestaciones usualmente múltiples, predominan en mujeres jóvenes y tiene evolución crónica fluctuante, durante la cual raramente los pacientes están libres de síntomas, de manera que algunos afirman "haber estado enfermos toda la vida".

Predomina la personalidad histérica, con tendencia a la dramatización, al afecto superficial y a las respuestas imprecisas, contradictorias o ilógicas. Algunos resultan exhibicionistas o seductores.

La enfermedad suele aparecer en respuesta a un evento psicológico, en la que los síntomas constituyen un lenguaje simbólico. El examen físico y las exploraciones complementarias son negativas y las manifestaciones clínicas resisten a los variados intentos terapéuticos.

En forma inconsciente, el enfermo busca llamar la atención y obtener ayuda de allegados y médicos, con la llamada "ganancia secundaria". En forma típica, ellos sufren de alexitimia o incapacidad para interpretar las emociones. La ansiedad y la depresión son problemas frecuentes, al igual que los intentos de suicidio, por fortuna poco exitosos.

El médico debe tener en cuenta que por sus características, estos enfermos hacen difícil el establecimiento de una relación médico-paciente satisfactoria y que están bajo riesgo de sufrir complicaciones iatrogénicas, habida cuenta de sus frecuentes consultas a médicos diferentes.

Los desórdenes de pánico ocurren más frecuentemente en mujeres jóvenes, pareciendo tener una base biológica que implicaría al tallo cerebral, sistema límbico y corteza prefrontal y una base genética, sugerida por una concordancia de 90% en gemelos monocigóticos. En estos casos, la infusión de lactato de sodio tiene efecto desencadenante de la crisis de pánico.

Los enfermos presentan episodios agudos de temor y ansiedad abrumadores, con sensación de desastre o muerte inminente y síntomas somáticos, especialmente de la esfera cardiovascular, sin que en apariencia puede identificarse el factor desencadenante. Los episodios, que son autolimitados, hacen consultar a los pacientes en condi-

ciones de emergencia y en el riguroso descarte de otras enfermedades médicas agudas, como enfermedad cardíaca isquémica, hipoglucemia, hipertiroidismo, feocromocitoma y supresión de alcohol o drogas.

Suele tener resultado satisfactorio, el tratamiento hasta por 6 meses con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO o las potentes benzodiazepinas, alprazolam y clonazepam.²

MEDICINA INTERNA Y PSICOFARMACOLOGIA

Al médico internista le corresponde manejar pacientes con ansiedad y depresión que obviamente, no obliguen a la intervención directa del psiquiatra, como sería el caso de las depresiones psicóticas o de las neurosis o trastornos de la personalidad severos. Con las herramientas de la relación médico-paciente adecuada, la psicoterapia de apoyo y los modernos recursos de la psicofarmacología, el internista cubrirá un campo de acción amplio, por tratarse de que, en la mayor parte de los pacientes el trastorno emocional no reviste carácter de gravedad. A él le corresponderán en propiedad, los enfermos con rasgos evidentes de somatización o con estados de pánico y aquellos, en los que ansiedad o depresión son las respuestas a enfermedades médicas o quirúrgicas severas, prolongadas, invalidantes o con riesgo de muerte o la reacción ante las situaciones de estrés del mundo externo.

Y al delimitar el papel del Internista en el manejo de los trastornos emocionales restringimos fundamentalmente a ansiolíticos y antidepresivos, el uso de los medicamentos psicotrópicos.

Debo aclarar que, los anteriores conceptos acerca del manejo de la ansiedad y depresión en el marco de la Medicina Interna, representan una opinión personal, producto de la propia experiencia y de ninguna manera, compromete el criterio de otros Internistas y psiquiatras en relación a los mismos problemas.

En el tratamiento de estos trastornos debe tenerse en cuenta algunos principios generales y conductas de la psicofarmacología:

1. La efectividad de una droga psicoactiva es similar a la de sus congéneres (p. ej.: benzodiazepinas), o lo que es igual, no hay ventajas o diferencias terapéuticas significativas entre medicamentos de un mismo grupo, aunque pueden diferir sus efectos secundarios.

2. Los medicamentos psicotrópicos no son específicos para una determinada enfermedad, aunque sí son específicos del síndrome (ansiolíticos, antidepresivos).
3. La combinación de drogas aumenta la posibilidad de efectos secundarios e interacciones medicamentosas.
4. Los antipsicóticos (como fenotiazinas), antidepresivos (tricíclicos, tetracíclicos, inhibidores de la MAI, fluoxetina) y antimaníacos (litio) no producen adicción.
5. Los niños, por ser metabolizadores rápidos de los psicofármacos, requieren dosis mayores por unidad de peso.
6. Los ancianos, que son metabolizadores lentos, necesitan dosis menores por unidad del peso.
7. En los ancianos son más frecuentes las interacciones medicamentosas, por recibir medicamentos para otras enfermedades propias de la edad y también, son más susceptibles a los efectos adversos de las drogas, especialmente los cardiovasculares.
8. Los medicamentos psicotrópicos no deben darse durante el embarazo, en particular en el 1er trimestre, ni con la lactancia materna. En el caso de ser imprescindibles, debe considerarse el aborto terapéutico.
9. Las sales de litio y los anticonvulsivos son teratogénicos.
10. Los psicotrópicos administrados antes del parto pueden producir sedación fetal y dependencia física en el recién nacido.
11. Los efectos secundarios más importantes de las drogas psicoactivas guardan relación con su acción sobre los neurotransmisores en el SNC, (bloqueo de los receptores muscarínicos acetilcolina -visión borrosa, disminución de la salivación, retención urinaria, glaucoma-, antagonismo dopaminérgico -hiperprolactinemia, disfunción menstrual, parkinsonismo-, antagonismo adrenérgico -hipotensión postural-, antagonismo histaminérgico -sedación, aumento de peso-).^{1,2}

En relación a las drogas ansiolíticas, las Benzodiazepinas son las de elección, por tener un índice terapéutico mayor y un potencial para el abuso menor que otros fármacos sedantes-hipnó-

ticos (como los barbitúricos), si hacemos excepción de la buspirona.

Sus efectos secundarios más importantes son la sedación y el riesgo de dependencia, que limita su uso prolongado y obliga a la suspensión progresiva del tratamiento.

Las benzodiazepinas de acción prolongada (diazepam, clordiazepóxido, flurazepam, clorazepato), tienen vida media mayor de 30 horas. Presentan como ventajas, requerimientos de dosis menos frecuentes y síndrome de abstinencia menos severo. Como desventajas, sedación diurna y acumulación de la droga, con riesgo de toxicidad en ancianos y pacientes con hepatopatías. Las benzodiazepinas de acción intermedia (lorazepam, temazepam), presentan vida media de 10 a 30 horas. Las de vida media corta (alprazolam, triazolam), no producen sedación diurna y con ellas no ocurre acumulación de la droga, pero requieren un número mayor de dosis y el síndrome de abstinencia es más rápido y severo, en particular con el triazolam.

Las benzodiazepinas son especialmente eficaces en el manejo de las reacciones de ansiedad aguda. En los tratamientos prolongados, los beneficios están cuestionados por el riesgo de síndrome de abstinencia, sin embargo, muchos enfermos con trastornos de ansiedad crónica parecen beneficiarse del tratamiento mantenido.

El tratamiento del episodio depresivo se inicia con dosis pequeñas de antidepresivos, que se aumentan progresivamente hasta lograr la respuesta terapéutica deseada. En general, el tratamiento debe mantenerse hasta por unos 6 meses, suspendiéndolo posteriormente en forma progresiva para evitar el "síndrome colinérgico de rebote".

Los efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos guardan relación con mecanismos colinérgicos, antiadrenérgicos y antihistaminérgicos. El uso de tri o tetracíclicos puede desencadenar episodios de manía o desarrollar ciclos rápidos en la enfermedad depresiva bipolar.^{1,2}

En los casos en que los medicamentos psicotrópicos no producen los efectos esperados, el Internista debe plantearse las siguientes preguntas.

- 1 - ¿El diagnóstico del proceso emocional fue acertado?

-
- 2.- ¿La dosis y la duración del tratamiento fueron adecuados?
 - 3.- ¿El síntoma presente es el efecto colateral del medicamento o manifestación de la enfermedad tratada (p. ej.: síndrome mental orgánico)?
 - 4.- ¿Existe interacción medicamentosa?
 - 5.- ¿El paciente cumplió el tratamiento en la forma indicada?

Es indudable que el manejo de la ansiedad y la depresión se ha visto extraordinariamente favorecido con los nuevos desarrollos de la psicofarmacología, pero seguramente, nada dará al paciente, mayor confianza, apoyo y esperanza, que observar en el médico una actitud de verdadero interés en su persona y su problemática, en la búsqueda afanosa de comprensión para pensamientos, emociones y conductas patológicas, en estricto apego a las normas de consideración, respeto, discreción y ética, como incondicional confidente en sus infortunios.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kaplan H, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry. 6 ed. Baltimore Williams & Wilkins, 1991, pp. 214-667.
- 2.- Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8 ed. Gilman AG, Ral TW, Nies AS, Taylor P. New York, Pergamon Press, 1990, pp. 383-435.
- 3.- American College of Physicians: MKSAP VIII (Medical Knowledge self assessment program), 8 ed. Wespote CT, Intermedica Inc., 1988.
- 4.- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3 ed. revisada. American Psychiatric Association, Washington, DC. 1987.
- 5.- Marsiglia I. Actitud del médico ante la respuesta emocional del paciente. Med Intern (Caracas). 1987; 2: 12-8.
- 6.- Marsiglia I. La comunicación entre el paciente y el clínico. Med Intern (Caracas). 1985; 1: 120-7.

EL INTERNISTA DEL FUTURO

Dr. Rito Prado Pérez*

A la luz del desarrollo de la Ciencia Médica en los últimos años, especialmente aquel logrado en el campo tecnológico, nos hace presumir que estos cambios mantendrán su evolución y nos permitirán presenciar una medicina cada vez más diferente a la tradicional, con trascendentales avances tanto en el diagnóstico a través de la ayuda de la cibernética, como en el terapéutico con el advenimiento de nuevas técnicas de tratamiento tanto médicos como quirúrgicos. El papel del internista también tendrá que cambiar adaptándose al proceso evolutivo violento que con seguridad tendremos en las próximas décadas, para desarrollar por ejemplo cuidados primarios de gran calidad, se requerirá de médicos que estén bien entrenados en el campo de la Medicina Interna. Muchos Internistas prefieren ahora trabajar en hospitales con alto nivel académico o en centros de Medicina Privada bien acreditados, donde desarrollan actividades múltiples, tanto de emergencia, como en las salas de hospitalización, contribuyendo grandemente en el aspecto docente de dichas instituciones y aún cuando la práctica médica autónoma en consultorios persiste, la tendencia migratoria hacia instituciones bien establecidas se hace más importante.

Esta situación obliga al internista a mantener un alto nivel de conocimientos y adquirir nuevas

destrezas y actitudes que le permitan lograr una excelente actuación.¹

Por muchas razones la Medicina Interna es la disciplina que está mejor preparada para enfrentar los cambios del futuro en el próximo siglo, los aparatos que analizarán el estudio del cuerpo tanto anatómicamente como bioquímicamente, encontrarán en el internista el ente apropiado para interpretar los resultados, sin necesidad de apartarse de sus conocimientos de historia clínica y ciencias básicas y realizar los mejores abordajes terapéuticos.

El extenso campo de conocimientos que proporciona la Medicina Interna y las condiciones clínicas que adornan al Médico Internista serán mantenidos como una poderosa fuerza dentro de un ambiente de cambio. Seguirá la Medicina Interna siendo una disciplina integral y no la compleja unión de numerosas especialidades médicas. Así mismo las especialidades médicas no serán dominadas cabalmente, si no son realizadas después de adquirir un amplio y sólido conocimiento de la Medicina Interna.

El Internista para poder competir en el campo de la Medicina avanzada tiene que desarrollar y promulgar la excelencia. De acuerdo a la última ponencia central realizada en el contexto del VII Congreso Venezolano de Medicina Interna y persiguiendo como objetivo fundamental el producir especialistas que cumplan a cabalidad con el perfil

* Internista Jefe del Servicio de Medicina Interna Módulo "B".
Hospital "Dr. Domingo Luciani".

del Médico Internista diseñado en el año 1991, por la Comisión de Post-Grado de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, el Internista del futuro deberá recibir durante su formación académica una gama muy extensa de nuevos conocimientos tanto en el aspecto clínico como en el tecnológico, lo que le permitirá adaptarse mejor a los cambios presentes y futuros de la Medicina Moderna.^{2,3} Dadas las circunstancias económicas emergentes a nivel nacional, el internista deberá seleccionar el mejor abordaje clínico para cada problema tomando muy en cuenta la relación costo-beneficio.⁴

La necesidad de tratar pacientes con enfermedades graves en forma ambulatoria, debido a los elevados precios de la hospitalización, requerirá del Internista mayor competencia tanto en el diagnóstico como en el acto terapéutico. Un juicio clínico muy analítico y eficiente se requerirá más que solo la intención u "ojo clínico", para ello necesitará constantemente de una base de consulta bibliográfica muy actualizada y conocimientos de epidemiología clínica, así como estrategias definidas para mejorar la relación médico-paciente y la confianza del paciente al tratamiento. Así mismo deberá tener una información calificada de las clasificaciones de enfermedades crónicas inmunológicas y neoplásicas u otras también de los protocolos de tratamiento que periódicamente se revisan en los Congresos Internacionales por sus expertos, aplicando estos conocimientos con gran juicio en el tratamiento adecuado de sus pacientes.⁵

Siendo el líder natural de los cuidados primarios, el futuro internista debe adquirir conocimientos, así como las destrezas necesarias, para atender problemas médicos comunes que normalmente son vistos por un especialista de área limitada, esto se refiere a aspectos dermatológicos, ortopédicos, ginecológicos, O.R.L., oftalmológicos y psiquiátricos, como también los inherentes a las edades límites: adolescencia y senectud, aspectos médicos del embarazo, medicina preventiva, nutrición, medicina ocupacional y del ambiente y conocimientos adecuados de medicina de rehabilitación.⁶ La consecución de estos objetivos no deberá apartar nunca al internista de saber desarrollar como principal destreza una exhaustiva historia clínica que conlleve un minucioso e integral examen físico y una interpretación adecuada de los análisis de laboratorio. A pesar de la avanzada tecnología y de los complejos sistemas de salud,

el internista debe mantener un espíritu humanitario y una efectiva y cuidadosa capacidad de comunicación con sus pacientes y familiares igual que con otros profesionales envueltos en su cuidado. Deberá realizar una educación adecuada de sus pacientes haciéndoles entender sus problemas de salud en una forma sencilla, relatados a su nivel intelectual, haciéndoles comprender los alcances terapéuticos y la necesidad de su mantenimiento por cortos o largos períodos de tiempo. Manteniendo la ética para el manejo del paciente moribundo y una humanitaria comprensión de los pacientes con escasos recursos económicos. Un espíritu crítico que permita el auto-análisis periódico de sus conocimientos, manteniéndose constantemente activo en su formación a través de cursos, asistencia a congresos y conferencias será fundamental en el desarrollo del futuro internista. Métodos de información bibliográfica, revistas médicas actualizadas y club de revistas con otros especialistas que le permita tener acceso a la información científica actual y sofisticada, facilitará la autoinformación.⁷ Deben desarrollarse así mismo, por nuestras universidades y nuestra sociedad científica (SVMI), mecanismos de revisión y exámenes periódicos de recertificación que le permitan al internista mantener un alto nivel de actuación, detectando también deficiencias precoces en ciertas áreas que le permitan al internista en cuestión, a través de cursos o entrenamientos específicos, cubrir con mejor eficiencia esas brechas. Aún así es posible que no se puedan cubrir al mismo nivel todas las partes de este extenso campo del conocimiento médico.

Por esa razón y en fecha reciente, la Comisión de Post-Grado de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (Marzo de 1993), reunida en pleno, decidió en forma unánime aprobar la proposición del autor, presentada en la Ponencia Central del VI Congreso de Medicina Interna, sobre la realización de un 4to. año de post-grado, que tendría carácter voluntario y cuyo objetivo sería realizar una Maestría de un año en un campo de la Medicina Interna, que le permitiría al futuro internista desarrollar un área de investigación y referencia sin dejar en ningún momento su ejercicio como generalista permitiendo a la vez incentivos tanto científicos como económicos que le permitan mantenerse en el ejercicio de nuestra polémica e incomprensida especialidad. Aprobada esta decisión de la Comisión de Post-Grado, la Junta

Directiva de la Sociedad de Medicina Interna Nacional, tendrá dentro de su campo de obligaciones, el convencer a las Comisiones de Post-Grado de las Universidades Nacionales el implementar esta experiencia.

Quiero terminar rindiendo tributo a un párrafo del artículo publicado en marzo de 1993, en los Anales de Medicina Interna, Volumen 110, Número 5, y es del tenor siguiente:

"El maestro de Clínicas es el Internista, el diagnosticador, el doctor entrenado en las bases de la Medicina de las sub-especialidades, alguien totalmente familiar con el corazón, el pulmón, el intestino y el riñón, alguien entrenado para decidir si un problema de la piel es el resultado de una enfermedad articular, si un soplo puede representar cáncer, alguien que comprende la edad, conoce cuando bienvenir la muerte y cuando luchar, conoce cómo sostener una mano y golpear un tórax, alguien hábil para caminar más allá de los límites de un sistema orgánico o una técnica dentro de la realidad del diagnóstico".⁷

BIBLIOGRAFIA

- 1.- The task force on the future internist. American board of internal medicina. Ann Intern Med. 1988; 108: 145-7.
- 2.- Prado Pérez R. Comisión de post-grado de la S.V.M.I. Doctrina del perfil del Médico Internista. Caracas, 1993.
- 3.- Moros G CA. Conclusiones y recomendaciones de la ponencia central del VII Congreso Venezolano de Medicina Interna. Pto. La Cruz (Anzoátegui), Venezuela, mayo de 1992.
- 4.- Kaswan E. El internista en el ambulatorio y su relación costo beneficio. Med Intern (Caracas). 1989; 5(1-2): 17.
- 5.- Montes de Oca I. Nuevas tendencias en la práctica de la Medicina Interna. Med Intern (Caracas). 1988; 4(3-4): 118.
- 6.- Prado Pérez R, Castro A R. Hacia una transformación de los currículos en las perspectivas de las funciones del internista. Med Intern (Caracas). 1993; 9(1): 15.
- 7.- What is internal medicine? (On being a doctor). Ann Intern Med. 1993; 118(5): 388.

CONTRATRANSPORTE SODIO/LITIO EN LOS GLOBULOS ROJOS, HIPERTENSION ARTERIAL Y NEFROPATIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE*

Dres: Salvatore Verlezza Armenio**; Rafael E. Vargas-Arenas**
Fulgencio Proverbio***

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue el tratar de dilucidar si una actividad aumentada del sistema de transporte transmembrana sodio/litio (Na^+/Li^+) en los glóbulos rojos (GR) de pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) desempeña un papel en los mecanismos de enfermedad renal del diabético (Nefropatía Diabética; ND) y su relación con hipertensión arterial (HTA) o si se trata de una alteración inherente al estado diabético. Para ello se evaluaron 27 pacientes con DMID y 15 controles sanos a quienes se le practicaron entre otros exámenes: hemoglobina glicosilada, microalbuminuria, funcionalismo renal (FR), perfil lipídico y medida de la actividad Na^+/Li^+ en las membranas de los GR. Como resultado se obtuvo un aumento significativo en los pacientes diabéticos de la actividad del contratransporte (CTr) Na^+/Li^+ al compararlo con controles, sin correlación directa con

alteraciones de la FR, HTA y retinopatía pero si con las alteraciones del perfil lipídico.

Concluimos: En que una predisposición genética a HTA esencial parece no jugar un papel importante en la patogenia de la ND, no debiéndose por tanto tomar a las alteraciones del Ctr Na^+/Li^+ como marcador precoz de enfermedad renal; la microalbuminuria sigue siendo el mejor marcador temprano de esta patología. La relación entre alteraciones del Ctr Na^+/Li^+ y las del perfil lipídico observadas en este trabajo sugieren modificaciones de este y otros sistemas transmembrana en diabéticos.

Palabras claves: Contratransporte sodio/litio. Diabetes Mellitus. Hipertensión Arterial. Nefropatía Diabética.

SUMMARY

The aim of this work was to clarify the pathogenic role of Na^+/Li^+ contratransport in arterial hypertension (AH) and diabetic nephropathy (DN) in patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Twenty seven patients with IDDM and 15 healthy controls were studied from the clinical and laboratory point of view, performing among other tests: glycosilated haemoglobin, microalbuminuria, renal function, lipid profile and measurement of Na^+/Li^+ contratransport (Ctr) in red cells. Results showed increased activity of Na^+/Li^+ CTr in diabetics with no correlation at all with renal

* Trabajo presentado por el Dr. S. Verlezza Armenio ante la Ilustre Universidad Central de Venezuela para optar al título de Especialista en Medicina Interna. Ganador de Mención Honorífica en las IX Jornadas de Egresandos de Postgrado otorgado por la SVMl en noviembre de 1991 y Segundo Premio al trabajo especial de investigación de los cursos de especialización 1991-1992, Facultad de Medicina, UCV.

** Tutor.

*** Asesor. Postgrado de Medicina Interna, Departamento Médico, Hospital Vargas de Caracas, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Recibido para publicación: Junio 1993.

dysfunction, AH an diabetic rethinopathy but with lipid profile alterations.

We conclude: In that genetic predisposition to essential hypertension does nor seem to play an important role in the pathogenesis of DN and also that alterations of Na⁺/Li⁺ CTr are directly related to diabetic status. Microalbuminuria is by the time being the best early predictor of DN. Alterations of lipid profile together with those of Na⁺/Li⁺ Ctr suggests modifications of this and other transmembrane transport systems in diabetics.

Key words: Arterial hypertension. Diabetes Mellitus. Diabetic nephropathy. Sodium/Litium contra-transport.

INTRODUCCION

Aunque la asociación entre Hipertensión Arterial y estadios avanzados de Nefropatía Diabética ha sido bien reconocida, y la elevación de la presión arterial usualmente considerada como un fenómeno secundario al daño renal, hay estudios con evidencias de una interpretación diferente de esta asociación.¹⁻³ Una posibilidad es que el desarrollo de nefropatía incipiente y su progresión a falla renal puede estar relacionada a una anomalía genéticamente determinada que predispone a hipertensión arterial esencial y ésta a daño renal.

En este trabajo se estudia la posible alteración en la dinámica de los Sistemas de Transporte Transmembrana del Sodio, específicamente, la Actividad del Contratransporte Sodio-Litio en la membrana de los glóbulos rojos de pacientes diabéticos insulino-dependientes, como factor condicionante de hipertensión arterial y predisponente de nefropatía.

OBJETIVOS

General

Establecer si la medición de la actividad del Contratransporte sodio/litio en los eritrocitos de pacientes diabéticos insulino-dependientes, cuando se encuentra elevada, puede ser considerada como un marcador precoz de nefropatía diabética, o simplemente se trata de una alteración inherente del estado diabético.

Específicos

- 1.- La comparación de la frecuencia de historia familiar de HTA y máxima velocidad del contra-transporte sodio/litio en eritrocitos.
- 2.- Su relación con cambios detectables en la función renal.
- 3.- La comparación de la máxima actividad del contratransporte sodio/litio en diabéticos insulino-dependientes con y sin microalbuminuria y evaluar su contribución potencial a factores de riesgo cardiovascular asociados con la microalbuminuria.
- 4.- Si los lípidos plasmáticos juegan algún rol en la alteración de este sistema de transporte transmembrana.
- 5.- Destacar, que si bien existe una asociación entre un control metabólico deficiente y la ocurrencia de nefropatía/proteinuria, existen otros factores que son determinantes en acelerar dicho proceso.
- 6.- Establecer si el desarrollo de otras complicaciones tardías de la diabetes mellitus están relacionadas al problema planteado.
- 7.- Determinar si la medición de este sistema de transporte transmembrana nos puede servir como índice de riesgo de nefropatía, para valoración y seguimiento de los pacientes diabéticos insulino-dependientes.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron un total de 29 pacientes, conocidos con diagnóstico de Diabetes Mellitus insulino-dependientes (DMID), controlados en la consulta externa de los servicios de Medicina Interna del Hospital Vargas. Un grupo control de 15 sujetos sanos, sin antecedentes personales ni familiares de HTA, diabetes y nefropatía de cualquier etiología. La distribución de los pacientes se realizó por muestreo simple al azar. Todos fueron incluidos en un protocolo de estudio prospectivo entre los meses febrero-agosto de 1991.

Se estableció como criterio mayor de inclusión una duración de la diabetes de 10 o más años, sin complicaciones agudas recientes (tiempo no menor de un mes) y como criterio mayor de exclusión, pacientes con nefropatía diagnosticada, de etiología no diabética, o detectada durante el examen especial.

El examen especial incluyó una historia clínica y examen físico completo, examen del fondo de ojo y evaluación de la función autonómica, medición de microalbuminuria, funcionalismo renal (proteinuria en orina de 24 horas y depuración de

creatinina endógena, sedimento urinario), hemoglobina glicosilada, telerradio de tórax, electrocardiograma de reposo, ecosonograma renal, medida de la actividad del contratransporte (CTr) Na⁺/Li⁺ en los eritrocitos y otros parámetros bioquímicos. Para la retinopatía diabética se utilizó la clasificación de Burditt et al (1968) y para la retinopatía hipertensiva la de Keith-Wegener-Barker (1939) citada por Muci-Mendoza.^{4,5} A todos los pacientes se les realizaron pruebas no invasivas para la evaluación del sistema nervioso autónomo; respuesta refleja ante los cambios de postura con la prueba de ortostatismo,^{6,7} respuesta refleja cardio-respiratoria, con la prueba de arritmia sinusal,^{6,7} respuesta simpática cutánea a través de la prueba de variación de la presión arterial con el frío⁷ y respuesta cardiovascular refleja con la prueba de Rines-Valcardi.⁸ Para la microalbuminuria se utilizó la prueba específica de albúmina humana con micral-test (r) (Boehringer Mannheim SA); la hemoglobina glicosilada se determinó en sangre venosa empleando el glycohemoglobin reagent set unitized (Point Scientific Inc) con valores normales entre 6 a 8,3%. El ecosonograma renal se realizó con equipo Sonoline SL-2 (Siemens) y para la determinación del Índice de Masa Corporal se utilizó el Índice de Quetelet.⁹

El método usado para medir la tasa máxima de contratransporte Na⁺/Li⁺ fue similar al descrito por Canessa et al,¹⁰ en glóbulos rojos separados por centrifugación a los que se les midió el flujo de Litio en milimoles, computado por regresión lineal de pérdida de Litio en función del tiempo; la actividad del sistema de CTr se calculó como la diferencia de los flujos de litio en los medios con o sin sodio.

Los pacientes fueron divididos sobre la base de los datos y hallazgos clínicos y paraclínicos en pacientes con o sin: HTA, Nefropatía Diabética (ND) y retinopatía. Los criterios de ND fueron los sugeridos por Mogensen, citados y modificados por Selby.¹¹

La inferencia estadística fue realizada mediante las décimas: del chi cuadrado (X²), del t de student y análisis de correlación y regresión (r).¹²⁻¹⁴ Para la interpretación del coeficiente de correlación se utilizó la clasificación de Colton.¹³ Para realizar tal evaluación se utilizó una computadora Apple Plus Mc Intosh con el programa Stat View de Feldman y Gagnon, 1985.

RESULTADOS

Del total de 29 pacientes evaluados, se excluyeron dos, por historia de hematuria macroscópica y diagnóstico de HTA previo al de diabetes; por lo que el grupo de estudio quedó constituido por 27 pacientes con diagnóstico de DMID y 15 sujetos sanos como grupo control.

Los resultados de este estudio indican que la edad promedio del grupo de diabéticos fue de 29,96 ± 3,9 años, con una edad mínima de 16 años y máxima de 50 años. La edad promedio de los sujetos del grupo control fue de 28,2 ± 1,6 años, con una edad mínima de 24 años y máxima de 36 años. Se observó que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (p > 0,05).

En el Cuadro N° 1 podemos observar la distribución de los sujetos según el sexo.

CUADRO N° 1				
DISTRIBUCION SEGUN EL SEXO				
Sexo	Diabéticos		Control	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Masculino	13	48,1	7	46,7
Femenino	14	51,9	8	53,3
	27	100	15	100
	X ² = 0,037		X ² = 0,067	
	p > 0,05		p > 0,05	

La edad promedio de inicio de la diabetes fue de $13,52 \pm 2,58$ años, siendo de 5 años la edad mínima de inicio y de 30 años la edad máxima de comienzo de la enfermedad; existiendo un 70,37% de pacientes, lo que representa una mayoría significativa ($p \leq 0,001$), cuyo comienzo de la enfermedad fue entre los 5 y 15 años de edad.

El tiempo promedio de evolución de la diabetes fue de $16,4 \pm 2,3$ años, con un mínimo de 10 y un máximo 34 años de evolución de la enfermedad. El 59,3% de los pacientes tenían un tiempo de evolución de la enfermedad entre 10 y 15 años ($p \leq 0,001$).

Al comparar el Índice de Masa Corporal total entre el grupo experimental y el control, se observó que no hay diferencia significativa entre los dos grupos, 22,9 y 23,3 respectivamente, con una $t = 0,441$ y $p > 0,05$.

Al analizar los antecedentes de diabetes, familiares, paternos y maternos, observamos lo siguiente: el 74,1% de los pacientes refirieron antecedentes familiares de diabetes ($p < 0,05$). En cuanto al antecedente de padre y madre diabéticos, se encontró, que el 77,8% y 74,1% respectivamente, los negaron ($p < 0,05$).

En relación a los antecedentes de HTA, el 81,5% de los pacientes tienen antecedentes familiares de HTA ($p < 0,05$). No encontrándose diferencia estadísticamente significativa, en cuanto al antecedente de padre y/o madre hipertensos.

En relación a la obesidad, en el Cuadro N° 2, se muestra la distribución de acuerdo, a si el paciente era obeso en la infancia o en edad adolescente-adulto.

Las cifras de presión arterial, obtenidas en los pacientes, se muestran en el Cuadro N° 3

CUADRO N° 2				
DISTRIBUCION SEGUN ANTECEDENTE DE OBESIDAD				
Antecedente	Obesidad Infantil		Obesidad Adulto	
	N°	%	N°	%
No	2	7,4	24	89,9
Si	25	92,6	3	11,1
	27	100	27	100
	$X^2 = 19,6$		$X^2 = 16,3$	
	$p < 0,05$		$p < 0,05$	

CUADRO N° 3			
DISTRIBUCION SEGUN CIFRAS DE PRESION ARTERIAL EN PACIENTES DIABETICOS			
P.A.	$X \pm 2EE_x$ (mm de Hg)	MAX* (mm de Hg)	MIN# (mm de Hg)
Sistólica	$127,4 \pm 8,8$	180	100
Diastólica	$74,1 \pm 4,6$	100	50
Media	$91,9 \pm 5,7$	127	70
P.A.: Presión arterial			
MAX*: Valor máximo de presión arterial			
MIN#: Valor mínimo de presión arterial			

y 18 (66,7%) tenían más de 15 puntos. Al correlacionar, el tiempo de evolución de la enfermedad con la puntuación obtenida, encontramos, una correlación negativa entre la puntuación de Rines Valcardi y el tiempo de evolución de la diabetes. Igual correlación observamos, entre edad del paciente y puntuación de la prueba.

Al comparar a ambos grupos (experimental y control) encontramos un predominio significativo, con aumento de cifras de tensión arterial sistólica

del grupo de pacientes sobre el grupo control; no observándose diferencias, entre las cifras de tensión arterial diastólica y media. Hubo un predominio significativo de valores elevados de glicemia, BUN, Colesterol, LDL-Colesterol y fibrinógeno, del grupo de diabéticos sobre el grupo control.

En relación a la Actividad de Contratransporte Na⁺/Li⁺ en los glóbulos rojos de individuos sanos (controles) y de pacientes con DMID (experimental), obtuvimos los siguientes resultados (ver Cuadro N° 7 y Gráficos N° 1 y 2).

CUADRO N° 7

MEDIDA DEL CONTRATRANSPORTE SODIO-LITIO EN LAS MEMBRANAS DE GLOBULOS ROJOS

Individuos

**CTT Na⁺/Li⁺
mmoles/1 de células x hora**

Grupo control*	0,32	±	0,04
Grupo de diabéticos**	0,48	±	0,04
Variación	0,16	±	0,06***

CTT: Contratransporte

*n = 15

** n = 27

*** p < 0,05

GRAFICO N° 1

CONTRATRANSPORTE Na/LI EN GLOBULOS ROJOS DE HUMANOS DIABETICOS

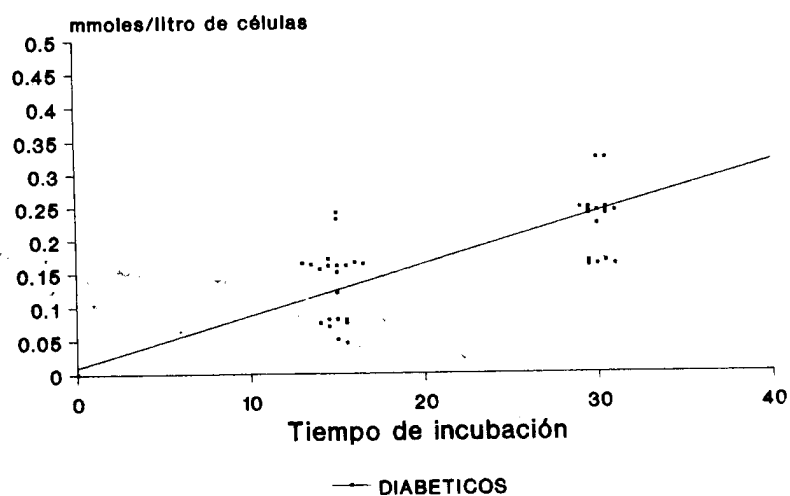
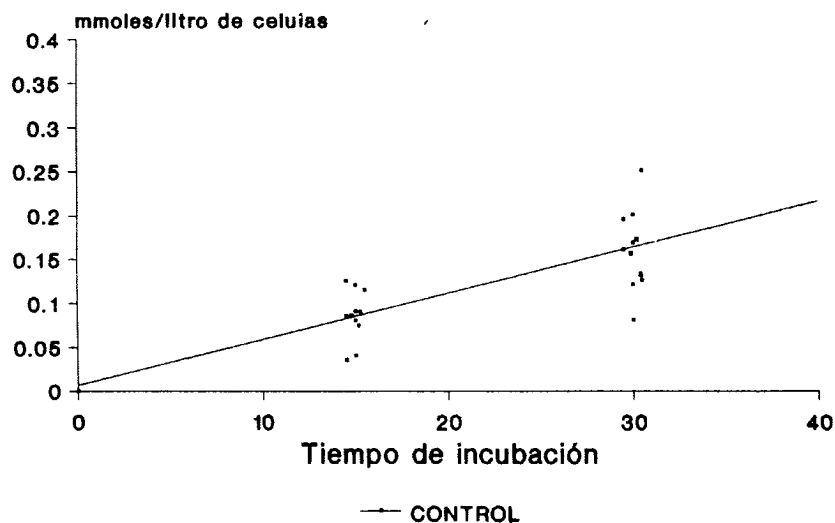


GRAFICO N° 2

CONTRATRANSPORTE Na/Li EN GLOBULOS ROJOS HUMANOS CONTROLES



Igual diferencia observamos, con los promedios de valores del litio, en los medios sin sodio y con sodio (Cuadro N° 8).

Al hacer la correlación entre la medida de la actividad del contratransporte Na⁺/Li⁺ y el resto de las variables evaluadas en el grupo experimental, nos encontramos, que las modificaciones en el contratransporte no fueron explicadas ni por la edad, sexo, edad de inicio de la enfermedad, ni tiempo de evolución de la misma; correlación

escasa o nula con las cifras de tensión arterial sistólica, diastólica y media, unidades de insulina requeridas, glicemia, un peor control metabólico, proteinuria y microalbuminuria e índice de masa corporal total.

Al correlacionar los valores del contratransporte sodio/litio con los de la depuración de creatinina, encontramos una correlación negativa, moderada a buena, igual relación inversa se observó, entre el contratransporte y los valores de HDL-Colesterol, y con la puntuación de Rines Valcardi.

CUADRO N° 8

MEDIDA DEL CONTRATRANSPORTE SODIO-LITIO EN LOS ERITROCITOS

	Medio Sin. Na ⁺	Medio con Na ⁺	CTT-Na ⁺ /Li ⁺
Grupo control	0,11	0,43	0,32 ± 0,04
Grupo de diabéticos	0,17	0,65	0,48 ± 0,04
	t = 2,878 p < 0,05	t = 2,65 p < 0,05	t = 2,314 p < 0,05
Unidades: mmoles/litro de células x hora.			

Al hacer corresponder las variables colesterol, triglicéridos y LDL-colesterol observamos que existe una correlación considerable entre valores de colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos con el contratransporte.

Al correlacionar los resultados del contratransporte Na^+/Li^+ de los glóbulos rojos de los sujetos del grupo control, con las variables estudiadas, observamos que las modificaciones del contratransporte no fueron explicadas por la edad, sexo, glicemia, BUN, ni índice de masa corporal total. Mientras que se observó una correlación positiva, considerable, entre las cifras de tensión arterial sistólica, diastólica y media con el contratransporte. Resultados similares a los obtenidos en los

pacientes diabéticos, cuando se correlacionó, la medida de la actividad del contratransporte con las variables: colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol y LDL-colesterol.

La microalbuminuria, se correlacionó positivamente con cifras de tensión arterial elevadas, con la hemoglobina glucosilada (como índice de control glucémico) y con un perfil lipídico alterado. Mostró una correlación negativa con la depuración de creatinina.

Al comparar el hecho de la presencia o ausencia de antecedentes familiares de diabetes e HTA, en el grupo experimental, con la máxima tasa de contratransporte Na^+/Li^+ , encontramos:

CUADRO N° 9-A
ANTECEDENTES DE DIABETES EN LA FAMILIA Y SU RELACION
CON EL CONTRATRANSPORTE Na^+/Li^+

	Sin Antec. n = 7 $\bar{X}$	Con Antec. n = 20 $\bar{X}$	t	p
CTT- Na^+/Li^+	0,54	0,46	0,700	> 0,05
Unidades: mmoles/1 de células x hora				

CUADRO N° 9-B
ANTECEDENTE DEL PADRE DIABETICO Y SU RELACION CON EL CONTRATRANSPORTE Na^+/Li^+

	Sin Antec. n = 21 $\bar{X}$	Con Antec. n = 6 $\bar{X}$	t	p
CTT- Na^+/Li^+	0,458	0,523	0,726	> 0,05
Unidades: mmoles/1 de células x hora				

CUADRO N° 9-C
ANTECEDENTE DE MADRE DIABETICA Y SU RELACION CON EL CONTRATRANSPORTE Na^+/Li^+

	Sin Antec. n = 20 $\bar{X}$	Con Antec. n = 7 $\bar{X}$	t	p
CTT- Na^+/Li^+	0,403	0,504	1,080	> 0,05
Unidades: mmoles/1 de células x hora				

En relación con la presencia o ausencia de antecedentes familiares de HTA, al hacerlos corresponder con la máxima tasa de contratransporte Na^+/Li^+ , encontramos:

Al comparar a los pacientes con microalbuminuria, con los que no tenían microalbuminuria, en

relación al contratransporte, no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas, entre pacientes con retinopatía o sin ella al relacionarla con la tasa de contratransporte.

CUADRO N° 10-A

ANTECEDENTES FAMILIARES DE HTA Y SU RELACION CON EL CONTRATRANSPORTE Na^+/Li^+

	Sin Antec. $n = 5$ $\bar{X}$	Con Antec. $n = 22$ $\bar{X}$	t	p
CTT- Na^+/Li^+	0,380	0,493	0,981	> 0,05
Unidades: mmoles/1 de células x hora				

CUADRO N° 10-B

**ANTECEDENTE DE PADRE HIPERTENSO
Y SU RELACION CON EL CONTRATRANSPORTE Na^+/Li^+**

	Sin Antec. $n = 14$ $\bar{X}$	Con Antec. $n = 13$ $\bar{X}$	t	p
CTT- Na^+/Li^+	0,444	0,513	0,857	> 0,05
Unidades: mmoles/1 de células x hora				

CUADRO N° 10-C

**ANTECEDENTE DE MADRE HIPERTENSA
Y SU RELACION CON EL CONTRATRANSPORTE Na^+/Li^+**

	Sin Antec. $n = 15$ $\bar{X}$	Con Antec. $n = 12$ $\bar{X}$	t	p
CTT- Na^+/Li^+	0,417	0,542	1,611	> 0,05
Unidades: mmoles/1 de células x hora				

DISCUSION

La Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial, son dos enfermedades que afecta a una gran proporción de la población. Aunque cada una de ellas por separado representa un problema de salud pública importante, su asociación es común y la presencia combinada de ellas, incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales. La tendencia de la HTA a promover la retinopatía, accidentes vasculares cerebrales, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, nefroesclerosis y un daño aterosclerótico adicional es complementado por la microangiopatía y macroangiopatía inducida por la diabetes, con una influencia adversa de la HTA sobre el curso de la Nefropatía Diabética¹⁵⁻¹⁷ y otras complicaciones crónicas del estado diabético.

La observación de que la nefropatía diabética se desarrolla en sólo una tercera parte de los pacientes con DMID, condujo a una serie de investigadores^{1,2,18-21} a la búsqueda de factores genéticos, ambientales o del microambiente interno del hombre, que predispongan a los pacientes o que lo protejan contra esta complicación.

Ha sido reportado recientemente que la actividad del contratransporte Na⁺/Li⁺ en la membrana de los glóbulos rojos está elevada en los pacientes diabéticos insulino-dependientes con nefropatía¹ y que pacientes con DMID y una historia familiar de HTA están más propensos a desarrollar nefropatía.² El contratransporte Na⁺/Li⁺ en la membrana de los eritrocitos, está elevado en pacientes con HTA esencial^{10,22} y tal aumento en individuos normotensos ha sido relacionado con la presencia de historia familiar de HTA.²³

Estos resultados sugieren que el incremento del contratransporte Na⁺/Li⁺ puede identificar a un subgrupo de pacientes con DMID, con un particular riesgo de desarrollar nefropatía. Sin embargo, no está claro, si este sistema de transporte transmembrana está elevado antes del comienzo de la nefropatía, clínica o si es consecuencia de algún otro factor(es) inherente(s) al propio estado diabético, que condicionen dicho aumento.

Nosotros, estudiamos un grupo de pacientes con diagnóstico de DMID, en quienes se evaluó todas las posibles complicaciones propias del diabético y su relación con la tasa máxima de contratransporte Na⁺/Li⁺ en los glóbulos rojos, se

hicieron comparaciones entre los pacientes que presentaban una u otra complicación y con un grupo de sujetos sanos como grupo control.

Los resultados del estudio indicaron, que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control, en relación a la edad, sexo e índice de masa corporal total; lo cual hace a los dos grupos, homogéneos y por lo tanto, comparables.

Ninguno de los sujetos del grupo control tenían antecedentes familiares ni personales de HTA, diabetes, ni nefropatía, mientras que en el grupo de diabéticos, se encontró en una mayoría significativa, aquellos pacientes con el antecedente familiar de diabetes en relación con aquellos que no lo tenían, no así, al referirnos al hecho de que el padre y/o la madre fueran diabéticos. En relación al antecedente familiar de HTA, hubo un predominio significativo entre los que tenían el antecedente, que con aquellos que no lo tenían; con respecto a si el padre y/o la madre eran o no hipertensos, no mostró diferencias significativas dentro del grupo de diabéticos, por lo que los hace comparables para plantear el problema de una predisposición genética a HTA.

Se evaluaron otros antecedentes como, hábitos de fumar cigarrillos, hábitos alcohólicos, no mostrando ninguna relación, ni modificación en el problema planteado. Llamó la atención el antecedente de obesidad infantil presente en el 92,6% de los pacientes estudiados, hecho este que pudiera ser importante en el estudio de la patogenia de la DMID.

Entre los antecedentes personales de importancia, 7 pacientes (25,9%) habían presentado cuadro de flebotrombosis durante el curso de su enfermedad, sin aparente factor de éstasis venoso condicionante, probablemente relacionado a lesión en la pared vascular o más bien a una hiperfibrinogenemia, significativamente mayor en nuestro grupo de diabéticos con microalbuminuria, y comparable a los resultados del trabajo de Jones y colaboradores²⁴ quienes, además de un aumento de fibrinógeno en pacientes con microalbuminuria, encontraron alteraciones de los factores de la coagulación y cambios hemorreológicos, que determinan mayor riesgo de enfermedad macro y microvascular, que pueden condicionar un estado de hipercoagulabilidad y trombosis, y como factor adicional, una alteración funcional de las plaquetas con mayor agregación^{25,26} descrito en la DMID.

En cuanto a la forma de presentación y diagnóstico de la diabetes, complicaciones agudas y síntomas y signos de complicaciones crónicas por órganos, no difieren de lo reportado en los libros clásicos y la literatura médica mundial. Como era de esperarse, observamos un mayor número de complicaciones por "órganos blancos", en aquellos pacientes con mucho más años de evolución de su enfermedad.

Como único parámetro morfológico de enfermedad renal se utilizó los hallazgos encontrados, por el ecosonograma renal. No creímos conveniente plantear la posibilidad de biopsia renal para verificación anátomo-patológica de la nefropatía, ya que el perfil cronológico de los hechos que caracterizan la enfermedad renal del diabético se considera tan previsible que sólo se recomienda^{27,28} tal verificación cuando aparecen alteraciones en el examen de orina o alteraciones de la función renal incompatibles con la historia natural de la nefropatía diabética que planteen la posibilidad de otra etiología y llevar a una valoración más detallada.

Al comparar los valores obtenidos, en la medición del contratransporte sodio/litio, entre el grupo experimental y el control, encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con valores mayores en la actividad, en el grupo de pacientes diabéticos. Cuando se correlacionó la medida del contratransporte con el resto de las variables evaluadas en el estudio, encontramos, que en el grupo de diabéticos, no fue explicado tal aumento, ni por la edad, sexo, cifras de tensión arterial sistólica, diastólica y media, dosis de insulina requerida, proteinuria ni microalbuminuria, ni por un mejor o peor control metabólico, glicemia BUN y creatinina. En el grupo control, los valores mayores o menores de la actividad del contratransporte, tampoco fue determinada ni por la edad, sexo, glicemia, BUN, ni creatinina; pero a diferencia del grupo de diabéticos, si hubo una relación considerable con las cifras de tensión arterial sistólica, diastólica y media, correlación esta, en forma similar reportada²⁹ en la población general, en relación a la combinación de factores genéticos y ambientales.

Al hacer corresponder los valores del contratransporte en el grupo experimental, con la Tasa de Filtración Glomerular, estimado en nuestro estudio por la depuración de creatinina, encontramos una correlación negativa. Carr y Co-

laboradores¹⁹ encontraron una relación directa entre este sistema de transporte transmembrana y hiperfiltración, pero que en la nefropatía avanzada cuando descendía suficientemente la TFG, también se encontraba un aumento en la tasa máxima de contratrasplante Na^+/Li^+ . Por lo tanto, en esta parte del estudio, el contratransporte elevado sólo se relacionó con estadios avanzados de enfermedad renal.

El factor "control metabólico" no explicó las variaciones de la actividad del contratransporte, pero sí se observó una correlación positiva, entre este sistema de transporte transmembrana y los valores de colesterol, triglicéridos y LDL-colesterol, tanto en el grupo de diabéticos, como en el grupo control, en donde estos explicaron las modificaciones del contratransporte, con una relación inversa entre el mismo y los valores de HDL-colesterol en ambos grupos, hechos estos, que nos plantean la posibilidad de que este sistema de transporte catiónico, puede ser un marcador mayor de riesgo de enfermedad cardiovascular y de aterogénesis (acelerada en el paciente diabético).

De gran interés y de potencial importancia patológica en el daño vascular de los diabéticos con enfermedad renal, es esta relación positiva, hallada entre el contratransporte y los niveles de lípidos plasmáticos, reportados también en la población general y comparable a los resultados obtenidos en nuestro grupo control sano, pero de naturaleza no elucidada.³⁰⁻³²

Corrocher y colaboradores³⁰ encontraron que la actividad de contratransporte Na^+/Li^+ está elevada en los eritrocitos de sujetos normotensos con hiperlipidemia y en sujetos hipertensos sin hiperlipidemia, sin diferencia en cuanto a edad y sexo; además, la máxima velocidad del contratransporte en el grupo de pacientes con HTA e hiperlipidemia fue significativamente mayor que en el grupo de normotensos con hiperlipidemia; resultados similares fueron hallados por Carr y colaboradores.³³ Estos datos nos sugieren que la HTA y la hiperlipidemia tiene efectos separados sobre el contratransporte, pues ellos están asociados con incremento de su actividad, independientemente uno del otro.

Es difícil determinar si la hiperlipidemia, como ocurrió en nuestra población de diabéticos, por sí misma o por otros factores relacionados, tales como cambio en la regulación hormonal del meta-

bolismo de los lípidos en los pacientes con DMID,³⁴ la glucosilación no enzimática de las lipoproteínas³⁵ afecten o modifiquen la actividad de este sistema de transporte transmembrana.

La posibilidad de que el colesterol libre influya en el contratransporte es muy atractiva. Es bien conocido que solamente el colesterol libre puede intercambiarse con el colesterol de la membrana del eritrocito.³⁶⁻³⁸

También se ha hallado que el colesterol libre cuando se une a la alfa-lipoproteína, no se intercambia con los lípidos del eritrocito,³⁹ este hecho puede explicar en parte la correlación inversa entre el HDL-colesterol y el contratransporte observado en nuestro estudio; en el de Jones y colaboradores,¹⁸ y en el trabajo de Adragna y colaboradores²⁹ quienes demostraron que la elevada actividad del contratransporte puede ser alterada sustancialmente por estímulos ambientales^{29,40} y específicamente con el ejercicio y no totalmente determinado por factores genéticos, ya que al aumentar el régimen de ejercicios, observaron un cambio de los niveles de HDL-colesterol y disminución de la actividad de contratransporte Na⁺/Li⁺.

El contratransporte también se correlacionó positivamente con los triglicéridos y en otros estudios^{24,31,41} con sus transportadores, la pre-beta-lipoproteínas (VLDL), que no fue determinado en nuestro trabajo.

Esta asociación entre lípidos plasmáticos y el flujo de iones en la membrana celular no deben sorprendernos, dado que las membranas celulares están compuestas por colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Los lípidos séricos pueden afectar esta composición por alteración de la posición de los transportadores, cambios en el tamaño de los poros y por lo tanto, afectan tanto el transporte pasivo como activo transmembrana, creando una mayor o menor dificultad del movimiento de iones a través de la bicapa lipídica debido a cambios en la fluidez de la membrana y cambios en la distribución de las cargas.^{30,31,39,41,42}

Uno de los propósitos de este estudio fue evaluar si una predisposición a HTA esencial, estaba asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar nefropatía clínica en pacientes diabéticos con una elevada actividad del contratransporte Na⁺/Li⁺, como descrito por Mangili,²⁰ Walker² y Krolewski.¹ Cuando se analizó los datos de antecedentes familiares de diabetes e HTA, encontramos

que no hubo diferencias significativas entre un aumento de la actividad del contratransporte sodio/litio y antecedentes de diabetes en la familia, padre y/o madre. Al relacionar el contratransporte con los antecedentes familiares de HTA y que el padre y/o la madre fueran hipertensos, pese a que presentaron valores mayores de la actividad en el grupo que tenían antecedentes positivos, tampoco se encontró diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados discrepan de los hallados por los autores arriba nombrados, pero son comparables a los resultados de los estudios recientemente reportados por Jansen y colaboradores⁴³ y por Bunker y colaboradores⁴⁴ quienes encontraron que la actividad de este sistema de transporte transmembrana estaba elevado en los pacientes diabéticos independientemente de la presencia o no de nefropatía, e independiente de la presencia o no de antecedentes de HTA en los padres de los pacientes con DMID, por lo que parece no haber una predisposición familiar para HTA esencial y por lo tanto, sería muy apresurado considerar al aumento de la actividad de este sistema de transporte transmembrana, como un marcador mayor de nefropatía.

Se dividió al grupo experimental, en aquellos con nefropatía y aquellos sin nefropatía, en relación al contratransporte, pese a que encontramos valores mayores en el grupo con nefropatía, no mostró diferencias significativas entre los dos grupos, así como tampoco, entre aquellos con microalbuminuria y normoalbuminuria, y entre normotensos e hipertensos. Pero, sí hallamos diferencias y correlaciones considerables a buenas, entre nefropatía y microalbuminuria con cifras elevadas de tensión arterial sistólica, diastólica y media, con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, con un peor control de la glicemia, hiperfibrinogenemia y perfil lipídico alterado. Resultados estos comparables a los obtenidos por Jensen y colaboradores⁴³ y los presentados por Gall y colaboradores,⁴⁵ estos últimos realizaron un trabajo similar al de Jensen pero en diabéticos no insulino-dependientes, donde las conclusiones fueron las mismas, por lo que podríamos plantear que el estado diabético contribuye en parte a una aumentada tasa de la actividad del contratransporte Na⁺/Li⁺ en las membranas de los glóbulos rojos.

El evento clave como marcador de nefropatía sigue siendo la microalbuminuria y posteriormente

la proteinuria masiva persistente, lo cual se desarrolla en asociación con un aumento de las cifras de tensión arterial,⁴³ hallado en nuestro estudio y descrito por otros autores que han escrito sobre el tema,⁴⁶⁻⁴⁹ Jones y colaboradores¹⁸ hallaron un aumento de la actividad del contratransporte en pacientes con microalbuminuria, no observado por nosotros.

Una de las más persistentes controversias e importantes preguntas en relación a la diabetes, es si la llamada "hipótesis de la glucosa" de las complicaciones del diabético, es correcta. Esencialmente, la hipótesis plantea que la hiperglicemia y/o deficiencia de insulina conducen a anormalidades bioquímicas secundarias en los órganos blancos, las cuales son seguidas por alteración en las funciones de estos tejidos, la aparición de lesiones estructurales y finalmente, las complicaciones clínicas. Adicionalmente, en cada punto de esta secuencia de eventos, independientemente de variables genéticas o ambientales, parece alterar la expresión de estas complicaciones. La experiencia con el uso de hemoglobina glucosilada ha confirmado su utilidad como índice objetivo de control de la glicemia en un período largo, no mayor de 6 a 8 semanas en pacientes con diabetes mellitus³⁵ que ha permitido un mejor control y manejo ambulatorio del paciente diabético. La glucosilación no enzimática avanzada provee un vínculo entre la hiperglicemia y complicaciones crónicas de la diabetes. Una serie de estudios implican a un deficiente control de la glicemia en la patogenia de la nefropatía, retinopatía y neuropatía^{21,47,50}, se ha asociado significativamente con una elevada incidencia y prevalencia de estas complicaciones, muchas veces independientes de cualquier otra variable.²¹ En nuestro estudio se midió la hemoglobina glucosilada para asesorar el control de la glicemia, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ella y el contratransporte sodio/litio, pero sí mostró una correlación considerable a buena, con valores mayores, en pacientes con microalbuminuria; una correlación negativa se observó en forma independiente con la puntuación de Rines Valcardi, y una diferencia estadísticamente significativa, entre un peor control y la presencia de retinopatía diabética. Hechos estos, que confirman que la hipótesis de la glucosa, constituye un factor importante en la explicación de las complicaciones microvasculares del diabético.

Al comparar y relacionar los valores de la tasa máxima de contratransporte Na^+/Li^+ , con la presencia o no de retinopatía, si bien mostró valores mayores en aquellos con retinopatía, no hubo un predominio significativo, sobre aquellos pacientes con un fondo de ojo normal.

Finalmente, al correlacionar el contratransporte con la puntuación Rines Valcardi, mostró una correlación negativa o inversa, es decir, a mayor valor del contratransporte, se correlacionó con una puntuación del Rines Valcardi, este es un índice de neuropatía autonómica basado en la pérdida de capacidad de respuesta cardiovascular refleja en el diabético ante estímulos fisiológicos diferentes,⁸ representando un factor de riesgo cardiovascular importante.⁵¹

Al separar al grupo de pacientes en aquellos con retinopatía, y los que no la tenían, encontramos correlación significativa entre la presencia de retinopatía y una mayor edad del paciente, mayor tiempo de evolución de la enfermedad, cifras elevadas de tensión arterial sistólica, diastólica y media, con hiperfibrinogenemia, hiperglicemia y microalbuminuria y menor puntuación de Rines Valcardi. No mostró relación con alteraciones del perfil lipídico, ni con las dosis de insulina requerida, similares observaciones se hallaron en algunas revisiones del tema.⁵²⁻⁵⁵

CONCLUSIONES

El mecanismo patogénico por el cual una predisposición familiar y probablemente genético de una actividad elevada del contratransporte Na^+/Li^+ en las membranas de los glóbulos rojos, contribuyen a explicar la enfermedad renal en el diabético insulino-dependiente, queda todavía por ser dilucidada.

El presente estudio indica que la predisposición para HTA esencial parece no jugar un papel significativo en la patogenia de la ND clínica en DMID y que la alteración en el CTr Na^+/Li^+ parece ser inherente al estado diabético. Nuestros hallazgos sugieren que los lípidos plasmáticos y de las membranas celulares deben ser tomados en cuenta, cuando estudiemos sistemas de transporte transmembrana en sujetos normales y en pacientes con enfermedad renal. El papel fisiológico y fisiopatológico no está claro hasta el presente, ni es conocida si esta relación hallada en los eritrocitos pueden estar presentes en otras líneas celu-

lares; sin embargo, si los lípidos plasmáticos pueden modificar las propiedades del transporte de cationes de otras células, por ejemplo las endoteliales, esto podría representar una nueva aproximación al papel de los lípidos plasmáticos como factor de riesgo de enfermedad micro y macrovascular en el diabético.

Se requieren nuevos estudios y seguimientos prospectivos para definitivamente comprobar o rechazar las interrogantes planteadas en este trabajo; el sistema de CTr Na⁺/Li⁺ en los glóbulos rojos es la contrapartida del sistema Na⁺/H⁺ en el riñón, cuya hiper-respuesta genéticamente determinada ha sido incriminada en diabetes en la patogenia de anormalidades hemodinámicas y estructurales asociadas a HTA y ND.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988; 318(3): 140-5.
- 2.- Walker JD, Triq T, Viberti G. Sodium-Lithium countertransport activity in res cells of patients with insulin dependent diabetes and nephropathy and their parents. *Br Med J*. 1990; 301: 635-8.
- 3.- Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br Med J*. 1987; 295: 515-7.
- 4.- Muci Mendoza R. El fondo del ojo en la hipertensión arterial: el punto de vista del internista. *Acta Cient Venezolana*. 1979; 30: 429-39.
- 5.- Muci Mendoza R. Sobre algunos aspectos de la retinopatía diabética (2 partes). *Rev Oftalmol Venez*. 1976; 34: 176-94, 290-308.
- 6.- Ferrer MT, Navarro X, Kennedy WR. Evaluación funcional de las neuropatías autonómicas. *Med Clin (Barc)*. 1991; 96: 303-8.
- 7.- Baughman KL, Greene BM. Clinical diagnostic manual for the house officer. Williams & Wilkins-Baltimore/London. 1981.
- 8.- Chacin LF. Neuropatía autonómica diabética, nuevo método de evaluación diagnóstico. *Arch Hosp Vargas*. 1981; 23(3-4): 17-41.
- 9.- Feldman EB. Principios de nutrición clínica. Editorial Manual Moderno. México. 1990.
- 10.- Canessa M, Adragna N, Solomón HS, et al. Increased sodium-lithium counter transport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1980; 302-(14): 772-776.
- 11.- Selby JV, Fitz-Simmons SC, Newman JM, et al. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. Implication and control. *Jama*. 1990; 263(14): 1954-60.
- 12.- Scheffler WC. Bioestadística. Fondo Educativo Interamericano S. A. México 1981.
- 13.- Colton T. Estadística en Medicina. Salvat Editores, S.A. Caracas. 1979.
- 14.- Leaverton PE. ABC de la bioestadística, programa de autoaprendizaje. Salvat Editores S.A. Barcelona (España). 1989.
- 15.- Anuario de Epidemiología y Estadística Vital 1986. Tomo I. M.S.A.S. Venezuela 1989.
- 16.- Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991; 14(3): 220-32.
- 17.- Reaven PD, Barrett-Connor EL, Browner DK. Abnormal glucose tolerance and hypertension. *Diabetes Care*. 1990; 13(2): 119-25.
- 18.- Jones SL, Trevisan R, Tariq T, et al. Sodium-Lithium countertransport in microalbuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Hypertension*. 1990; 15(6): 570-5.
- 19.- Carr S, Mbanja JC, Thomas T, et al. Increase in glomerular filtration rate in patients with insulin-dependent diabetes and elevated erythrocyte sodium-lithium countertransport. *N Engl J Med*. 1990; 322(8): 500-5.
- 20.- Mangili R, Bending JJ, Scott G, et al. Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 1988; 318(3): 146-150.
- 21.- Kalter-Leibovici O, Van Dyk DJ, Leibovici L, et al. Risk factors for development of diabetic nephropathy and retinopathy in Jewish IDDM patients. *Diabetes*. 1991; 40: 204-10.
- 22.- Weder AB. Red-cell lithium-sodium countertransport and renal lithium clearance in hypertension. *N Engl J Med*. 1986; 314(4): 198-201.
- 23.- Woods JW, Falk RJ, Pittman AW, et al. Increased red-cell sodium-lithium countertransport in normotensive sons of hypertensive parents. *N Engl J Med*. 1982; 306(10): 593-5.
- 24.- Jones SL, Close CF, Mattock MB, et al. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *Br Med J*. 1989; 298: 487-90.
- 25.- Bern MM. Platelet functions in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1978; 27(3): 342-7.

-
- 26.-Sagel J, Colwell JA, Crook L. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1975; 82(6): 733-8.
- 27.-Kasinath BS, Mujais SK, Spargo BH, Katz AI. Nefropatía no diabética en pacientes con diabetes mellitus. *Am J Med (ed. esp).* 1983; 18(4): 263-7.
- 28.-Drury PL, Watkins PJ, Viberti GC, Walker JD. Diabetic nephropathy. *Br Med Bulletin.* 1989; 45(1): 127-47.
- 29.-Adragna NC, Chang JL, Morey MC, Williams RS. Effect of exercise on cation transport in human red cells. *Hypertension.* 1985; 7(1): 132-9.
- 30.-Corrocher R, Steinmayr M, Ruzzenente O, et al. Elevation of red cell sodium-lithium countertransport in hyperlipidemias. *Life Science.* 1985; 36(7): 649-55.
- 31.-Hunt SC, Williams RR, Smith JB, Owen K. Associations of three erythrocyte cation transport systems with plasma lipids in Utah subjects. *Hypertension.* 1986; 8(1): 30-6.
- 32.-Hajem S, Moréau T, Hannaert P, et al. Erythrocyte cation transport systems and plasma lipids in a general male population. *J Hypertens.* 1990; 8(10): 891-6.
- 33.-Carr SJ, Thomas TH, Laker MF, Wilkinson R. Elevated sodium-lithium countertransport: a familial marker of hyperlipidaemia and hypertension? *J Hypertens.* 1990; 8(2): 139-46.
- 34.-Betteridge DJ. Diabetes, lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Br Med Bulletin.* 1989; 45(1): 285-311.
- 35.-Kennedy L, Lyons TJ. Non-enzymatic glycosylation. *Br Med Bulletin.* 1989; 45(1): 174-90.
- 36.-Wiley JS, Cooper RA. Inhibition of cation cotransport by cholesterol enrichment of human red cell membranes. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1975; 413: 425-31.
- 37.-Kroes J, Ostwald R. Erythrocyte membranes-effect of increased cholesterol content on permeability. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1971; 249: 647-50.
- 38.-Kroes J, Ostwald R, Keith A. Erythrocyte membranes-compression of lipid phases by increased cholesterol content. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1972; 274: 71-4.
- 39.-Bing RF, Heagerty AM, Thurston H, Swales JD. Ion transport in hypertension: are changes in the cell membrane responsible? *Clinical Science.* 1986; 71: 225-30.
- 40.-Siebers WL, Maling JB. Diurnal variation of erythrocyte sodium-lithium countertransport rate and intracellular cation concentrations. *Clin Chim Acta.* 1990; 188: 227-32.
- 41.-Owen JS. Plasma lipoproteins and cellular metabolism. *Nature.* 1981; 292: 106.
- 42.-Levy J, Zemel MB, Sowers JR. Role of cellular calcium metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med.* 1989; 87(Suppl 6A): 7s-16s.
- 43.-Jensen JS, Mathiesen ER, Norgard K, et al. Increased blood pressure and erythrocyte sodium/lithium countertransport activity are not inherited in diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 1990; 33: 619-24.
- 44.-Bunker CH, Bires B. Sodium-lithium countertransport and risk for nephropathy in insulin-dependent diabetes (abstract). *Diabetes.* 1989; 38(Suppl 2): 15A.
- 45.-Gall MA, Rossing P, Jensen JS, et al. Red cell Na⁺/Li⁺ countertransport in non-insulin-dependent diabetics with diabetic nephropathy. *Kidney Intern.* 1991; 39: 135-40.
- 46.-Klein R, Klein BE, Moss SE. The incidence of gross proteinuria in people with insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 1344-8.
- 47.-Parving H, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J.* 1988; 296: 156-60.
- 48.-Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non diabetic subjects. *Lancet.* 1988; 2: 530-3.
- 49.-Viberti G. Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes. *Diabetes care.* 1988; 11(10): 840-5.
- 50.-Larsen ML, Horder M, Mogensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated haemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990; 323(15): 1021-5.
- 51.-Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, et al. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 1218-22.
- 52.-Merimee TJ. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 1990; 322(14): 878-83.
- 53.-Rohan TE, Frost CD, Wald NJ. Prevention of blindness by screening for diabetic retinopathy: a quantitative assessment. *Br Med J.* 1989; 299: 1198-1201.
- 54.-Rand LI. Diabetic retinopathy: Can we modify its course? *Am J Med.* 1991; 90(Suppl 2A): 66s-9s.
- 55.-Kohner EM. Diabetic retinopathy. *Br Med Bulletin.* 1989; 45(1): 148-73.

AMINOGLUCOSIDOS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTANEA EXPERIMENTAL

Dr. Fernando Guzmán Toro*

RESUMEN

En este estudio se evalúa la eficacia terapéutica de los aminoglucósidos en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. Ratones albinos inoculados en la cola con 10000 amastigotos de *Leishmania mexicana* (Cepa María Hidalgo) y que desarrollaron lesiones evidentes, se les administró por vía intraperitoneal los siguientes aminoglucósidos: Tobramicina (40 mg/Kg), gentamicina (28 mg/Kg), amikacina (60 mg/Kg), Paromomicina (100 mg/Kg) en una serie de inyecciones diarias de 10 días de duración. Los resultados obtenidos evidencian que de los aminoglucósidos utilizados, solo la paromomicina fue efectiva y condujo a la cicatrización y curación de las lesiones.

Palabras Claves: Aminoglucósidos. Leishmaniasis Paromomicina.

SUMMARY

In this study we evaluated the therapeutic efficacy of the aminoglycoside antibiotics in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Albino mice inoculated in the tail with 10.000 amastigotes of

Leishmania mexicana (María Hidalgo strain) and that developed lesions, we administered by intraperitoneally route the aminoglycoside: tobramycin (40 mg/Kg), gentamicin (28 mg/Kg), amikacin (60 mg/Kg), Paromomycin (100 mg/Kg) in a serie of daily injections of 10 days of duration. The results obtained evidence that among aminoglycoside used, only the paromomycin was effective for healing and resolution of the lesions.

Key Words: Aminoglycoside. Leishmaniasis. Paromomycin.

INTRODUCCION

La leishmaniasis tegumentaria es una enfermedad parasitaria producida por protozoos del género *leishmania* y transmitida por vectores pertenecientes a la subfamilia *phlebotominae*. Se le considera actualmente como un problema de salud pública, detectándose casos en todo el territorio nacional; 63% en el área andina venezolana.^{1,2} Los antimoniales pentavalentes son considerados drogas de elección en el tratamiento de las tres formas clínicas de la enfermedad: cutánea, cutáneo-mucosa y visceral. Sin embargo, se han descrito efectos indeseables a nivel cardiovascular y hepático.^{3,4,5} Estas dificultades han llevado al estudio de terapias alternas en el tratamiento de la leishmaniasis. Kellina, Pershin y Moskalenko^{6,7} en casos clínicos y Neal⁸ en modelos experimentales, han utilizado con éxito aminoglucósidos del grupo

* Hospital José Gregorio Hernández. Trujillo - Estado Trujillo. Con la colaboración del Dr. José Vicente Scorza y el personal del Centro de Investigaciones "José Witremundo Torrealba"

de la neomicina. Rezzano, Moreno y Scorza⁹ estudiaron la eficacia del aminoglucósido paromomicina en el tratamiento de lesiones producidas por *L. garnhami* en ratones albinos con buenos resultados.

En este estudio se evalúa la eficacia terapéutica de los aminoglucósidos tobramicina, gentamicina, amikacina y paromomicina en la cicatrización y resolución de las lesiones producidas por una cepa de *Leishmania mexicana* en ratones albinos.

MATERIALES Y METODOS

1.- Animales experimentales

Se utilizaron 71 ratones albinos machos, con peso promedio de 50 grs. Los animales fueron inoculados por vía subcutánea en la base de la cola con una suspensión de 10.000 amastigotos de *Leishmania mexicana* (Cepa María Hidalgo), extraídos de 2 hamsters que habían sido inoculados previamente en la cara dorsal de las patas traseras.

El desarrollo de las lesiones se evaluó semanalmente por un período de seis semanas. Las lesiones producidas se clasificaron según la siguiente escala:

- a) No desarrollaron lesiones. 0
- b) Nódulo de 2 mm o menos +
- c) Nódulo de 2 a 4 mm ++
- d) Nódulo de 4 a 6 mm +++
- e) Nódulo de 6 mm o más ++++

2.- Drogas y esquemas de tratamiento

Se seleccionaron 39 animales que desarrollaron lesiones evidentes, los cuales se dividieron en cinco grupos. Se administraron los aminoglucósidos por vía intraperitoneal en un período de 10 días.

Grupo I (Control): Se administró 0,1 ml de solución fisiológica por vía intraperitoneal por 10 días.

Grupo II: Recibió tratamiento con Tobramicina a dosis de 40 mg/Kg por 10 días equivalente a 2 mg/ratón/día.

Grupo III: Se le administró Gentamicina a dosis de 28 mg/Kg por 10 días equivalente a 1,4 mg/ratón/día.

Grupo IV: Recibió tratamiento con Amikacina a una dosis de 60 mg/Kg por 10 días equivalente a 3 mg/ratón/día.

Grupo V: Se administró Paromomicina a dosis de 100 mg/Kg por día, equivalente a 5 mg/ratón/día.

Tres semanas después de finalizada la administración de los aminoglucósidos se procedió a evaluar nuevamente las lesiones, comparando los resultados obtenidos con los valores antes del tratamiento y con las diferencias observadas en los ratones controles.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados obtenidos fueron analizados por la prueba estadística *t* de Student (método de diferencia directa).^{10,11}

RESULTADOS

Al comparar la evolución de las lesiones producidas por una cepa de *Leishmania mexicana* antes (Tabla N° 1) y tres semanas posterior al tratamiento con aminoglucósidos (Tabla N° 2), en el grupo de ratones que recibió paromomicina se evidencia cicatrización y resolución de las lesiones. Estos resultados son estadísticamente significativos (*t*: 3,02 > 2,44) para un nivel de 0,05. En los grupos que recibieron tobramicina, gentamicina y amikacina no se observó significación estadística.

Se concluye que la paromomicina es eficaz en la curación y la cicatrización de las lesiones producidas por *Leishmania mexicana* en ratones albinos.

TABLA N° 1

LESIONES CUTANEAS PRODUCIDAS POR LEISHMANIA MEXICANA EN RATONES ALBINOS ANTES DEL TRATAMIENTO CON AMINOGLUCOSIDOS

	r	1	2	3	4	5	6	7	8	N	$\bar{X}$
Grupo I (Control)		2+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	-	7	1,14
Grupo II		1+	3+	1+	1+	3+	1+	1+	2+	8	1,625
Grupo III		2+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	8	1,125
Grupo IV		1+	1+	1+	1+	2+	1+	2+	1+	8	1,25
Grupo V		1+	3+	1+	1+	3+	1+	1+	1+	8	1,5

r: Ratones
N: Total
X: Valores promedio

TABLA N° 2

LESIONES CUTANEAS POR LEISHMANIA MEXICANA EN RATONES ALBINOS SEMANAS POSTERIORES AL TRATAMIENTO CON AMINOGLUCOSIDOS

	r	1	2	3	4	5	6	7	8	N	$\bar{X}$	S
Grupo I (Control)		2+	1+	1+	1+	1+	0	0	-	7	0,85	N.S.
Grupo II (Tobramicina)		1+	x	1+	0	x	x	1+	3+	5	1,2	N.S.
Grupo III (Gentamicina)		3+	1+	1+	1+	1+	1+	0	0	8	1	N.S.
Grupo IV (Amikacina)		1+	1+	0	1+	3+	0	2+	2+	8	1,25	N.S.
Grupo V (Paromomicina)		0	2+	0	0	1+	0	x	0	7	0,42	Sign.

r: Ratones
N: Total
X: Valores promedio
S: Significación estadística
x: Fallecidos durante el experimento

DISCUSION

La leishmaniasis se define como una enfermedad parasitaria producida por protozoos del género leishmania y transmitida por vectores pertenecientes a la subfamilia phlebotominae con desarrollo e invasión del sistema reticuloendotelial. Se considera actualmente un problema de salud pública por el elevado y creciente numero de casos de la enfermedad. En Venezuela tiene un carácter endémico, reportándose en 21 de las 23 entidades territoriales con una alta incidencia de los andes venezolanos.^{1,2}

Entre las especies de leishmaniasis más importantes y que se consideran como patógenos para el hombre se encuentran:

- Leishmania mexicana: responsable de la leishmaniasis cutánea y de la forma indeterminada.
- Leishmania braziliensis: agente etiológico de la leishmaniasis cutáneomucosa.
- Leishmania infantum: relacionada con la leishmaniasis visceral en América y el Mediterraneo.

Los antimoniales han sido drogas de elección en el tratamiento de la leishmaniasis, sin embargo se han descrito efectos deletéreos asociados a su uso tales como: cardiotoxicidad, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.^{4,5}

Con el avance de la parasitología y el desarrollo de la farmacología se han ensayado nuevas alternativas terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad como los inhibidores de la dihidrofolato-reductasa (pirimetaminapamoato de cycloguanil-trimetropin) y de la síntesis de ergosterol como el Ketoconazol.¹²

Kellina,⁸ Pershin y Moskalenko realizaron las primeras investigaciones acerca del uso de antibióticos del grupo de la neomicina en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. Neal⁹ en el año de 1967 administra a ratones previamente inoculados en la cola con un millón de leptomonas de leishmania trópica, antibióticos del grupo de neomicina. Los resultados obtenidos revelan que los aminoglucósidos: neomicina, paromomicina e hidroximicina son eficaces en la curación y cicatrización de las lesiones.

Rezzano, Scorza y Moreno estudian en hamsters¹³ y en ratones albinos⁹ la actividad de la paromomicina en lesiones producidas por cepas de *L. mexicana*, *L. braziliensis* y *L. garnhami*, demostrando efectividad en la curación y cicatrización de las lesiones.

En este estudio se evalúa la eficacia de cuatro antibióticos aminoglucósidos en lesiones producidas por *Leishmania mexicana* en ratones albinos.

Utilizamos tobramicina (40 mg/Kg), gentamicina (28 mg/Kg), amikacina (60 mg/Kg) y paromomicina (100 mg/Kg), inyectados por vía intraperitoneal en una serie de diez días de duración. Se demuestra, que de los aminoglucósidos utilizados sólo la paromomicina es eficaz en la curación, cicatrización y resolución de lesiones producidas por una cepa de *Leishmania mexicana* en ratones albinos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Scorza JV, Valera M, Jaimes R. Epidemiologic survey of cutaneous leishmaniasis: An experience in Mérida, Venezuela. *Bull Pan Am Health Organ* 1983; 17(4): 361-73.
- 2.- Scorza JV, Macías P, Rojas J. Encuesta epidemiológica sobre leishmaniasis cutánea urbana en la ciudad de Trujillo, Venezuela. *Bol Dir Malarial y San Amb* 1985; 25(3): 73-81.
- 3.- Chulay JD, Harrison CS, Mutuma M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34(4): 702-9.
- 4.- Muller GR, Valera M, Carrasco H, Fuenmayor A, Benedetti RJ, Torrealba W, Mendoza E. Valoración electrocardiográfica de la cardiotoxicidad del antimonio de N-metil-glucamina (r Glucantime). *Arch Inst Cardiol Mex* 1982; 52: 155-9.
- 5.- Mainser F, Krause M. Changes of the electrocardiogram appearing during antimony treatment. *Trans Roy Soc Trop Med and Hyg* 1940; 33(4): 405-18.
- 6.- Kellina OI: Test-trials of the chemotherapeutic monomycin in experimental cutaneous leishmaniasis of albino mice. En ruso: resumen en inglés. *Medskaya Parasit* 1963; 32: 572.
- 7.- Pershin GN, Moskalenko NY. Chemotherapeutic efficacy of monomycin in experimental cutaneous leishmaniasis. En ruso. *Farmak Toks* 1963; 26: 97.
- 8.- Neal RA. The effect of antibiotics of the neomycin group on experimental cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 1968; 62: 54.
- 9.- Rezzano S, Moreno G, García T, Scorza JV. Eficacia de la paromomicina (Humatín) contra *Leishmania garnhami* en ratones albinos. *Rev Cub Med Trop* 1985; 37: 55-65.
- 10.- Runyon RP, Haber A. Estadística general. Fondo educativo interamericano (E.U.A.) Segunda Edición 1973; 234-45.
- 11.- Shefler WC. Bioestadística. Fondo educativo interamericano (México) 1981; 6: 69-102.
- 12.- Steck EA, Reed W. Current approaches and strategy in the chemotherapy of leishmaniasis. Working paper for the first meeting of the WHO Scientific Working Group on Leishmaniasis. World Health Organization. December 1977; 1-22.
- 13.- Rezzano S, Moreno G, Scorza JV. Quimioterapia experimental en hamsters, por paromomicina, contra dos aislados de *Leishmania mexicana* y *Leishmania braziliensis*. *Rev Cuba Med Trop* 1982; 34: 34-45.

ANEURISMA ROTO DE LA ARTERIA ESPLENICA COMO CAUSA DE TUMORACION EN HIPOCONDRIO IZQUIERDO PRESENTACION DE UN CASO

Dr. Ernesto Rondón M.*; Dr. César Cuadra M.*;
Dr. Jaime Mejía*; Dr. José Luis Velásquez*

RESUMEN

El aneurisma de la arteria esplénica ocupa el tercer lugar entre los aneurismas intraabdominales. La etiología más frecuentemente incriminada en esa afección es la lesión aterosclerótica de la arteria esplénica. Ocurre con mayor incidencia entre la tercera y sexta década de la vida. Se presenta el caso de una mujer de 57 años, quien en el postoperatorio de una intervención de Genus Valgus presentó cuadro de dolor agudo en tórax con hipotensión severa, palidez y dificultad para respirar, comprobándose en el examen físico una tumoración en hipocondrio izquierdo. En la tomografía abdominal se sospechó aneurisma de la arteria esplénica y en la arteriografía se evidenciaron varias imágenes saculares en el trayecto de la arteria esplénica compatibles con aneurismas. Se practicó intervención quirúrgica con evolución satisfactoria.

Se hacen consideraciones diagnósticas y terapéuticas.

Palabras Claves: Aneurisma. Arteria esplénica.

SUMMARY

Aneurism of splenic artery occupies the third place among the intraabdominal aneurisms. The etiology more frequently found in this disease is atherosclerosis lesion of the splenic artery. It appears more often between the third and sixth decade of life.

The authors present the case of a woman, 57 years old, who presented abruptly in the postoperative state after a surgical operation of Genus Valgus, acute pain in the thorax, severe hypotension, pallor and dyspnea and in whom the physical examination revealed a tumor in the left hypocondrium. In the computer tomography was suspected an aneurism of the splenic artery and in the arteriography was found sacculars images in the stretch of splenic artery compatibles with aneurism. A surgical operation was performed and the evolution was normal.

The authors added some considerations about diagnostic and therapeutic problems.

Key Words: Aneurism. Splenic artery.

* Médico Internista del Hospital Coromoto - Maracaibo, con la colaboración de los Departamentos de Medicina e Imágenes.

INTRODUCCION

Entre las causas conocidas de tumoración en hipocondrio izquierdo; los crecimientos del bazo, las neoplasias del riñón y colon y en ocasiones masas adenopáticas, ocupan los lugares más frecuentes.

Queremos presentar un caso de ruptura de aneurisma de arteria esplénica que clínicamente se manifestó como tumoración de hipocondrio izquierdo.

RESUMEN CLINICO

Se trata de una paciente de 57 años, de oficios del hogar, operada en septiembre de 1991 para corregirle Genus Valgus, por lo que permanecía encamada con una férula en su pierna derecha; quien el 10 de noviembre de 1991 de manera súbita presentó dolor agudo en hemitórax derecho, de fuerte intensidad, sin irradiación, acompañado de palidez, dificultad para respirar e hipotensión arterial severa siendo admitida en una unidad de cuidados intensivos donde luego de la administración de líquidos parenterales, entre ellos 2 unidades de concentrado globular por Hb de 8 grs%, logran su estabilización hemodinámica. Tres días más tarde a su ingreso, es trasladada a nuestro hospital por petición familiar con el diagnóstico probable de tromboembolismo pulmonar. Recibió como tratamiento, heparina subcutánea a dosis profiláctica y antibioticoterapia por haber estado febril.

EXAMEN FISICO DE INGRESO

TA: 100/60 mmHg; pulso: 86 x'; FR: 20 x'; Temp: 37,8°C; Consciente, orientada, pálida, sin disnea de reposo, normocéfala, isocoria normoreactiva, oído-nariz y faringe sin lesiones aparentes, edéntula en arcada superior con prótesis total. Cuello móvil, tiroides no palpable tampoco adenopatías palpables, PVY normal, carótidas sin soplos.

Tórax simétrico, expansibilidad pulmonar conservada, mamas hipotróficas sin nodulos o secreciones. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen: blando, depresible, palpándose tumoración en hipocondrio izquierdo, con un tamaño aproximado de 5 x 5 cms, blanda lisa, indolora, de bordes mas definidos, que no acompaña los movimientos respiratorios ni tiene contacto lumbar. Onda líquida positiva con sospecha de

ascitis. Hígado de tamaño normal, ruidos hidraélicos presentes y normales.

Extremidades: cicatriz reciente en rodilla derecha con discreto aumento de volumen de la misma sin calor o rubor local, pulsos y reflejos osteotendinosos normales, simétricos. No hay edema de miembros inferiores.

Laboratorio de Ingreso:

24-11-91:

Hemoglobina: 11 grs%. Hematocrito: 37 vol%.

Cuenta blanca: 11.500 x mm³ Segmentados: 50%

Linfocitos: 50%

Plaquetas: 176.000 x mm³

TPTc 32" TPTp 35"

TPc 13" TPa 16" Actividad. 66%

Glicemia: 91 mgrs% Creatinina: 0,6 mgrs%

Sodio: 131 meq/lit Potasio: 3,37 meq/lit

TGO: 66 Uds TGP: 32 Uds.

Bilirrubina total: 2,66 mgrs%

Deshidrogenasa láctica: 570 Un.

Ph y gases (aire ambiente):

Ph: 7,46

PCO₂: 30 mmHg

PO₂: 66 mmHg

EB: -1,8

HCO₃: 19 mmHg

CO₂T: 20 mmHg

Tele de Tórax (24-11-91): Normal

Electrocardiograma: Normal

EVOLUCION

Inicialmente se ordenó un cintilograma pulmonar de perfusión ante la sospecha diagnóstica de tromboembolismo pulmonar (largo tiempo encamada, dolor torácico, hipoxia, alcalosis respiratoria, aumento discreto de bilirrubina y deshidrogenasa láctica) cuyo resultado fue de alta probabilidad para TEP. Sin embargo, la presencia de una tumoración en el hipocondrio izquierdo con líquido libre en cavidad abdominal, el antecedente de shock hipovolémico que ameritó la transfusión de sangre

y por último la aparición de un signo de Cullens (equimosis periumbilical) con un descenso de 2 grs% de hemoglobina en relación al ingreso, nos hizo sospechar de sangramiento intraabdominal por lo que desde su ingreso se practicaron los siguientes exámenes complementarios:

Ecosonograma Abdominal (24-11-91) (ver Figura N° 1): Ascitis. Masa con aparente contenido líquido denso, intraperitoneal. Esplenomegalia discreta. Abundante líquido libre intraabdominal, en especial a nivel del espacio parietocólico derecho.

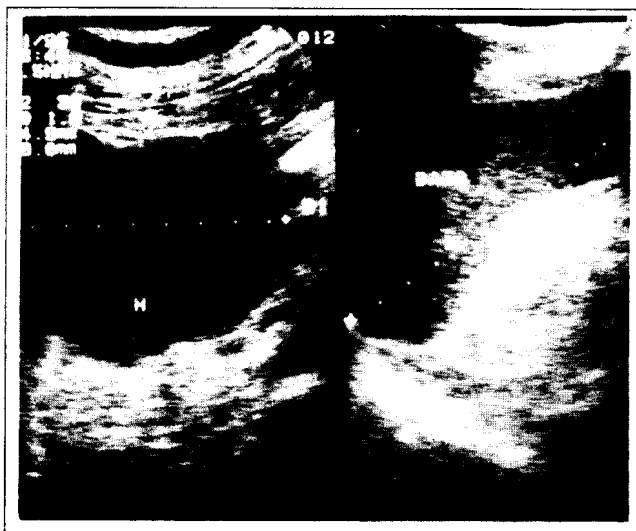


Figura N° 1: Ecosonograma abdominal: Imagen hipoecoica (M) que corresponde al hematoma producido por la ruptura de la arteria esplénica.

Tomografía Computada de Abdomen (25-11-91) (ver Figura N° 2): Masa a nivel de hipocondrio izquierdo, intraperitoneal, bien delimitada, densidad 54 UH, 8 x 8 cms. contactando con porción anterior de cola de páncreas y con porción de la curvatura mayor del estómago, cercana al hilio esplénico. Existe un pequeño nódulo de 2 x 1 cm que se tiñe prontamente con la infusión de contraste a nivel de hilio esplénico.

Se observa líquido libre en cavidad peritoneal.

ID: Aneurisma de arteria esplénica fisurado con hemoperitoneo vs lesión hemorrágica en curvatura mayor del estómago.

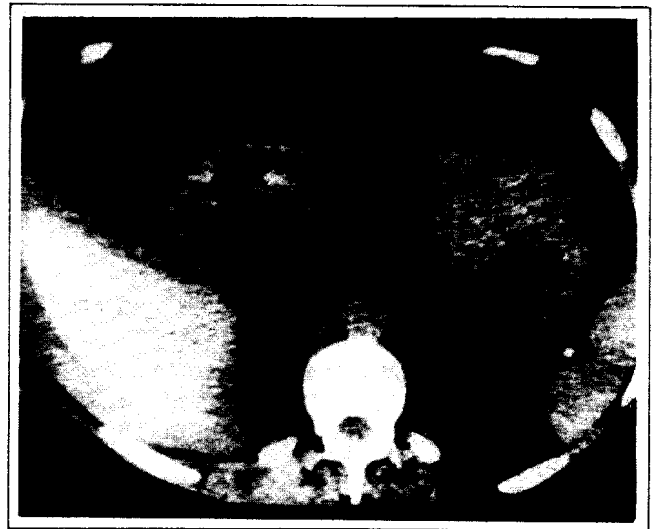


Figura N° 2: Tomografía axial computarizada de abdomen que muestra masa redondeada en área esplénica (*) correspondiendo al hematoma organizado.

Arteriografía de Arteria Esplénica (27-11-91) (ver Figura N° 3): Se aprecian varias imágenes saculares en el trayecto de la arteria esplénica compatibles con aneurismas.

Dx: Aneurismas múltiples de la arteria esplénica.

Luego de practicada la arteriografía se procedió a intervenir a la paciente de emergencia realizándose esplenectomía. La evolución fue satisfactoria egresando el día 05-12-91.

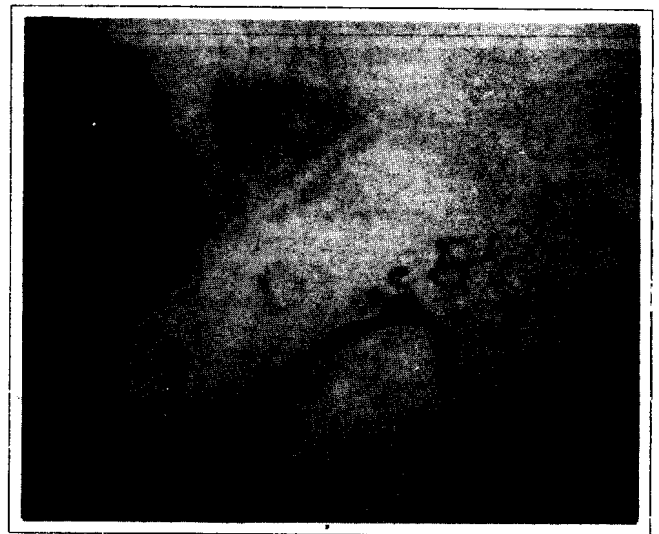


Figura N° 3: Angiografía de la arteria esplénica donde se observan imágenes saculares (flechas) que corresponden a aneurismas.

DISCUSION

El aneurisma de la arteria esplénica ocupa el tercer lugar como causa de aneurisma intraabdominal después del aneurisma de aorta y de las arterias ilíacas, siendo más frecuentes en las mujeres (2 a 3 veces que en los hombres). Ocurre más frecuentemente entre la tercera y sexta década de la vida.¹

Su ruptura y el embarazo tienen una relación bien establecida.² En todo paciente en quién se sospecha su existencia debe practicársele una arteriografía con varias proyecciones ya que la tortuosidad de la arteria esplénica puede simular un aneurisma.³

Puede ocurrir que hayan varios aneurismas a la vez.⁴

El origen de este aneurisma es más comúnmente aterosclerótico y raramente congénito. Otras causas pueden ser traumas, sífilis, etc.

Generalmente se presenta como un cuadro de hemoperitoneo agudo, con shock hipovolémico y muy raras veces como tumoración de hipocondrio izquierdo, de allí nuestro interés en presentar este caso.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abrams H. Angiography. Second Edition 1971; 1020-3.
- 2.- Schug J, Bankin RP. Rupture of the splenic artery aneurysm in pregnancy. Obstet Gynec 1965; 25: 717.
- 3.- Otto WJ. Calcification in the left upper quadrant or "All that glitters..." JAMA 1965; 193: 1046.
- 4.- Bücherl ES, Rucker G. Das aneurysm der arter coelica umbilicis. Chirurg 1964; 35: 354.