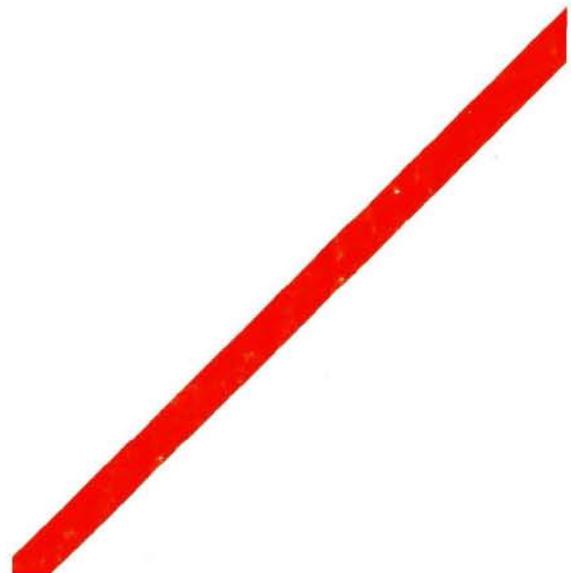


acta médica *costarricense*



MARZO 1982

PUBLICACION TRIMESTRAL
DEL COLEGIO DE MEDICOS Y
CIRUJANOS DE COSTA RICA



**DIRECTOR HONORARIO Y FUNDADOR
DR. RODOLFO CESPEDES FONSECA**

**DIRECTOR
DR. CARLOS ML. ARGUEDAS CHAVERRI**

**COMITE DE REDACCION
DR. MIGUEL ALFARO DAVILA
DR. ALBERTO CALDERON ZUÑIGA
DR. JAVIER CASTRO FIGULS
DR. RODRIGO CEDEÑO GOMEZ
DR. JORGE ELIZONDO CERDAS
DR. ARTURO ESQUIVEL GRILLO
DRA. REINA GONZALEZ PINEDA
DR. CARLOS HALABI FAUAZ
DR. WALTER HERRERA AMIGHETTI
DRA. KENNY LAWS WONG
DR. BAUDILIO MORA MORA
DR. JORGE PATIÑO MASIS
DR. JORGE MARIO ROLDAN RETANA**



Importancia y evaluación de una unidad de alto riesgo obstétrico

*Dr. Alfredo Solano S.**

La vulnerabilidad tan grande del ser humano durante el breve período perinatal, es decir, el final de la vida intra-uterina, el momento del parto y los primeros siete días de existencia extrauterina se debe a que en ningún momento anterior o posterior de su existencia se producen cambios fisiológicos de la magnitud que en este período se llevan a cabo, poniendo a prueba la capacidad de adaptación del organismo.

Es el período perinatal, por unidad de tiempo, el de mayor mortalidad relativa entre todos los que componen la existencia del hombre. Pero si bien la mortalidad es elevada, también es cierto que la morbilidad perinatal es proporcionalmente más alta. El destino individual del hombre y en consecuencia la vida y la salud de toda la población, se decide sin lugar a dudas, durante el período perinatal. Las tasas de morbi-mortalidad perinatal se consideran el criterio más adecuado para valorar la calidad de la asistencia médica y social de una población.

Más de la mitad de las muertes que se producen en período perinatal reconocen como causa a la hipoxia que diversas patologías propias del embarazo o asociadas a él someten al feto en las últimas semanas de vida intra-uterina, en el momento del parto—donde habría que agregar los factores iatrogénicos— y en los primeros días de vida

extra-uterina. Además muchos de los que curaron con secuelas y muchas de las lesiones cerebrales tardías pueden retrotraerse a los antecedentes de hipoxia en esta fase de la vida.

El elevado riesgo perinatal ha representado siempre un fuerte incentivo para la dedicación a esta rama de la medicina. La aparición de nuevos procedimientos de micro-análisis bioquímico y el advenimiento de la bio-medicina electrónica facilitan el acceso al feto y la asistencia del recién nacido, lográndose con ellos verdaderos progresos en el esfuerzo por abatir las tasas de mortalidad y morbilidad perinatal.

La Unidad de Perinatología, que funciona en el Servicio de Obstetricia del Hospital México, desde el año 1972, ha contribuido de manera muy importante a que este servicio sea uno de los que muestran tasas de mortalidad perinatal más bajas, de acuerdo al estudio realizado por el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano con sede en Montevideo—Uruguay— en el año 1980, y en el cual se estudiaron 35 maternidades de Latinoamérica.

Esta Unidad de Alto Riesgo Obstétrico, al ofrecer un mejor cuidado médico, tanto a la madre como al feto, integrando diversas especialidades con ese fin, permite que se hayan alcanzado cifras en los componentes, tanto fetal como neonatal comparables con las de Centros que cuentan con grandes recursos económicos (ver cuadro). Asimismo

* Médico Asistente Servicio de Obstetricia, Encargado Unidad Perinatología, Hospital México, San José, Costa Rica.

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL - HOSPITAL MEXICO
SAN JOSE - COSTA RICA
ESTUDIO COMPARATIVO -(1977-1981)-**

	MENOS DE 2.500 grs		TASAS DE MORTALIDAD POR MIL NACIDOS DE 500 grs Y MAS											
	Total de nacimientos	Incidencia %	Contribución a la mortalidad neonatal	NEONATAL PRECOZ			FETAL			PERINATAL				
				Global	Menos de 2500 g	Igual o más de 2500 g	Global	Menos de 2500 g	Igual o más de 2500 g	Global	Menos de 2500 g	Igual o más de 2500 g		
1977	4959	9.0	67.7	10.6	7.7	2.9	14.7	9.4	5.3	25.3	17.2	8.1		
1978	5523	7.7	69.4	9.1	7.4	1.7	10.5	6.2	4.3	19.6	13.6	6.0		
1979	5672	6.9	63.9	10.1	7.5	2.6	11.6	6.4	5.2	21.7	13.9	7.8		
1980	5181	8.4	69.3	9.6	6.9	2.7	14.7	10.0	4.7	24.2	16.8	7.4		
1981	5623	8.1	68.2	7.2	5.0	2.2	12.6	8.6	4.1	19.8	13.5	6.3		

ha contribuido, desde el punto de vista docente, a mostrar al estudiante un enfoque más completo del problema de la población obstétrica con factores reales o potenciales de riesgo.

Si bien el costo de instalación de estas

Unidades es elevado, los resultados obtenidos justifican la inversión. Se trata de un esfuerzo de cooperación de muchas especialidades en pro de un objeto común, el descenso de la mortalidad y de la morbilidad perinatales.

Cetoacidosis diabética: Experiencia de cinco años de tratamiento con dosis bajas de insulina intramuscular

*Dr. Carlos Arguedas Chaverri**
*Dr. Guillermo Rodríguez Gómez**
*Dr. Carlos Mora Abarca**
*Dr. Jorge Mora Duarte**

RESUMEN

Se presenta la experiencia de 5 años en el manejo de la descompensación cetoacidótica, con dosis bajas de insulina por vía intramuscular en 58 pacientes. La edad promedio fue de 44 años, la gran mayoría de los enfermos conocían ser diabéticos y sólo un porcentaje pequeño, 12/58, llegó en coma al Hospital. La glicemia promedio fue de 618 mg.; la osmolaridad promedio de 327 mOsm/Kg., el pH de 7.20 y la U.N. de 30.9. No hubo hipernatremia o hiperkalemia. La causa más frecuente de descompensación fue la infecciosa, seguido de la "desconocida". El promedio de insulina a la compensación fue de 37.3 unidades, los líquidos 3.6 litros, el potasio de 47.6 mlg y el tiempo transcurrido a ella de 8.4 horas. La mortalidad por cetoacidosis fue del 3.44%, siendo las causas infecciosas pulmonares el primer rubro.

El método de dosis bajas de insulina por vía intramuscular, es sencillo, confiable y de un alto rendimiento, por lo que puede ser empleado en todo el territorio nacional.

INTRODUCCION

No cabe duda, que el hecho más relevante en la historia de la Diabetes Mellitus, fue el aislamiento de la insulina por Bantin y Best, en 1921. El empleo clínico de la insulina vino a relegar al coma cetoacidótico a un lugar de retaguardia dentro de las causas de muerte del paciente diabético, ampliando sus perspectivas de vida de manera muy significativa. La utilización de dosis bajas de

dicha hormona en los albores de la insulino-terapia, por Foster (1923) y Joslin (1940) (47), fue sustituida por una tendencia de mucha fuerza encabezada por Root (48), discípulo de Joslin, que preconizó por espacio de casi 30 años el uso de grandes dosis de insulina en la descompensación cetoacidótica.

Los trabajos de Alberti y Kitabchi (2,31), a principios de la década pasada, vinieron a cuestionar el dogma de las grandes dosis (11) y rápidamente popularizaron el uso de dosis bajas de insulina en esta situación clínica.

Hoy día, a casi 10 años de la publicación que inició esta corriente, pareciera que se ha establecido consenso en el sentido de que las "dosis bajas" son igualmente efectivas que las "dosis altas" y que la incidencia de complicaciones (hipokalemia e hipoglicemia) es mucho menor con las dosis bajas. (4,10-13, 17,18,21,31,41-50), 53). Sin embargo, una nueva controversia se ha suscitado: ¿cuál es la mejor forma de administrarlas? ¿Intramuscular?, ¿en infusión continua?, ¿en bolus endovenosos? La literatura reciente no parece estar de acuerdo en cuál de estas modalidades es la mejor y probablemente tendremos que esperar unos cuantos años más, para responder en forma definitiva a esta pregunta.

Motivados por las publicaciones mencionadas, iniciamos el uso de dosis bajas de insulina en la cetoacidosis diabética en 1977, lo que dio origen a una publicación un año

* Servicios de Medicina Interna y Cuidados Intensivos, Sección de Medicina, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social. Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

más tarde, con la experiencia en 20 pacientes, usando la vía intramuscular (47). De tal estudio concluimos que dicha modalidad era efectiva, simple, segura y fácil de aplicar en cualquier hospital rural de nuestro país, por lo que nos dimos a la tarea de divulgar el método. Desde 1978 hemos tratado 38 pacientes más con el mismo esquema, lo que suma una experiencia de 58 pacientes, cuyo análisis es el objetivo primordial de esta publicación.

MATERIAL Y METODO

El protocolo diseñado estaba constituido por una historia clínica completa (directa o indirecta), recogiendo los datos siguientes: sexo, edad promedio, tipo de diabetes, días de hospitalización y estado de la conciencia al ingreso. Se solicitaron los siguientes datos de laboratorio: glicemia, osmolaridad plasmática, pH, N.U., creatinina, Na, K y CO₂. Se analizaron las causas de la descompensación, así como las causas de muerte. Se calculó la dosis de insulina necesaria para la compensación, así como la cantidad de líquidos, la cantidad de cloruro de potasio y el tiempo transcurrido a la compensación.

Se consideró en cetoacidosis a todo paciente que tenía hiperglicemia arriba de 400 mg., con cetonuria y glucosuria, con cetonemia, pH bajo 7.35 y CO₂ bajo 17 vol./100.

Esquema de aplicación de insulina:

Insulina cristalina: 10 unidades intramuscular de inicio y 5 unidades intramuscular cada hora hasta llevar la glicemia a 250 mg.; en ese momento se pasó al esquema de 4 unidades subcutáneas por cruz de glucosuria cada 4 horas.

Esquema de aplicación de líquidos:

Se aplicaron 1 a 2 litros de solución isotónica de cloruro de sodio, en la primera hora y luego 1 litro cada 2 horas. Cuando la glicemia llegó a 250, se cambiaron a solución glucosada al 5%. Sólo se usaron soluciones hipotónicas de cloruro de sodio al 0.45%, cuando la natremia fue superior a 155 mEq/L.

Esquema de aplicación de cloruro de potasio:

Cada hora y desde el inicio, se aplicó 10 mEq. de cloruro de potasio. Cuando la glicemia llegó a 250 mg., se aplicaron 120 mg.

en las próximas 24 horas, como promedio, diluidas en las soluciones glucosadas.

Heparina:

Todos los pacientes recibieron 5.000 unidades subcutáneas de heparina cada 12 horas, por 5 días, como profilaxis al fenómeno tromboembólico.

El trabajo dio inicio el 1º de junio de 1977 y terminó el 1º de junio de 1981.

RESULTADOS

En la tabla I se expresan los datos siguientes: número de casos, 58; hay ligero predominio del sexo femenino, 33/58; la complicación ocurrió con mayor frecuencia, 72.4%, en los diabéticos II; edad promedio fue de 44.7 años y los días de hospitalización 12.5 días.

Tabla I

TOTAL DE CASOS	58
SEXO:	
Femenino	33
Masculino	25
	58
TIPO DE DIABETES:	
Diabetes	16 - 27.6 %
Diabetes II.	42 - 72.41%
	58 100.00%
EDAD PROMEDIO:	
44.7 años	
(promedio 13 años-77 años).	
DIAS DE HOSPITALIZACION:	
12.5 días.	
(promedio: 2-45 días).	

En la tabla II se expresa el conocimiento de la enfermedad (de la diabetes mellitus) 37/58 se conocían ser diabéticos, o sea, el 63.8%, mientras que sólo el 36% desconocían su enfermedad. En cuanto al estado de conciencia, se encontró lo siguiente: estaban conscientes 22/58, soporosos 24/58 y comatosos 12/58.

En la tabla III se analizan los datos más importantes del laboratorio, con promedios de glicemia de 618 mg., osmolaridad 327

**Tabla II
INGRESO**

Conocimiento de su enfermedad	37/58 - 63.80%
Desconocimiento de su enfermedad	21/58 - 36.20%
ESTADO DE LA CONCIENCIA:	
Conscientes	22/58
Soporosos	24/58
Comatosos	12/58

**Tabla III
DATOS DE LABORATORIO**

	Promedio total
Glicemia	618 mg/dl.
Osmolaridad	327 mOsm.
pH	7.20
U.N.	30.9 mg.
Creatinina	2.5 mg.
Na	138 mEq.
K	4.4 mEq.
CO ₂	12.Ovol/100

mOsm./Kg, pH de 7.20, N.U. de 30.9 mg., creatinina de 2.5 mg., Na 138 mEq., K de 4.4 mEq, CO₂ de 13 vol/100.

La tabla IV analiza las causas de descompensación: infecciosa, 50.1%; por abandono de tratamiento 22.4%, causa desconocida 25.9% y trastornos isquémicos de miembros inferiores el 1.7%.

La tabla V analiza dosis de insulina, líquidos, potasio y tiempo transcurrido para la compensación: insulina 37.3 unidades, líquidos (soluciones de cloruro de sodio) 3.6 litros, potasio 47.6 mEq y tiempo 8.4 horas.

La tabla VI señala la mortalidad total y la mortalidad debida a cetoacidosis. La mortalidad total fue de 20.7%, la debida a cetoacidosis del 3.44%. En el análisis de la muerte por cetoacidosis, se señala la edad promedio en 55 años y la N.U. de 46.6 mg/dl.

En la tabla VII se analizan las principales causas de muerte en el estudio necrópsico, siendo la bronconeumonía la principal, seguida de la tromboembolia pulmonar y

otras complicaciones debidas al compromiso microvascular o infeccioso. Algunos de estos pacientes recibieron heparina profiláctica a dosis bajas (5000 u c/12 h sc).

La tabla VIII hace un estudio comparativo entre diferentes autores con la serie presente; Alberti y cols. (2); Kitabchi y cols. (31); Heber y cols. (27); Piters y cols. (44) y la nuestra.

COMENTARIO

En el espacio de 5 años, se trataron 58 pacientes en descompensación cetoacidótica, encontrándose un predominio del sexo femenino; la edad promedio del grupo fue de 44 años, parecida a la encontrada por Johnson y cols. (29) y Alberti y cols. (7). También nuestro estudio, al igual que el efectuado en Rochester, Minnesota (29), señala que la gran mayoría de los pacientes que sufrieron esta complicación, no eran pacientes consultantes de nuestro Hospital, sino que provenían de las comunidades vecinas, teniendo el Hospital México un área de atracción de alrededor de 900.000 pobladores.

Otro dato importante de analizar, fue el de la estancia hospitalaria total, ya que si bien es cierto que la compensación es rápida, no así el alta (12.5 días de promedio) debido, en general, a las complicaciones infecciosas y a la regulación total de su problema metabólico.

**Tabla IV
CAUSAS DE DESCOMPENSACION**

	TOTAL
Infecciosa	50.0
Desconocida	25.9
Abandono de tratamiento	22.4
Problemas isquémicos	1.7

La gran mayoría correspondieron a los diabéticos II o no insulino-dependientes, pues, al igual que en todas partes, es el tipo de diabetes predominante, pero a los diabéticos I les cupo un porcentaje no despreciable. A esta complicación se llegó, en parte, por falta de educación en la comunidad para reconocer la enfermedad y

y tratarla; tal es el caso nuestro, donde el 36% desconocían ser diabéticos, aunque estuvieran ya con síntomas de la enfermedad en tiempo variable previo. El porcentaje más importante sí conocían ser diabéticos y las causas de la descompensación obedecieron a otros factores, que serán analizados más adelante.

**Tabla V
TRATAMIENTO**

	Promedio total
Insulina (dosis bajas) para la compensación	37.3 unidades
Líquidos para la compensación	3.6 litros
Cloruro de potasio para la compensación	47.6 mEq
Tiempo transcurrido a la compensación	8.4 horas

Alberti y cols. (7) señalan que en los momentos actuales, sólo el 10% de los pacientes con descompensación cetoacidótica e hiperosmolar, llegan en coma a los hospitales; en nuestra serie, la incidencia de coma fue también baja, ya que de los 58 pacientes, sólo 12 ingresaron en ese estado, mientras que los otros estaban conscientes o soporosos. Quizá mucho de esto se pueda explicar por lo alarmante que es el cuadro clínico, la preocupación que despierta en la familia y su traslado rápido a los centros de diagnóstico.

La glicemia de ingreso fue de 618 mg., mientras que Alberti y cols (2) señalan 637 mg.; Kitabchi y cols. (31), 723 mg.; Heber y cols. (27), 574 mg.; Pifers y cols. (44), 635 mg. No existe una buena correlación entre la glicemia y la gravedad del cuadro clínico; Johnson (29) encontró un promedio de 735 mg. en los casos fatales y 418 mg. en los no fatales. La osmolaridad de 327 mOsm. fue muy inferior a la encontrada en nuestro estudio de descompensación hiperosmolar. En cuanto al pH, Alberti y cols. (2) lo encontraron en 7.22, Kitabchi y cols. (31) en 7.13, Heber y cols. (27) en 7.14, Pifers y cols. (44) en 7.14 y nosotros en 7.20. La U.N. fue de 30.9 mg.; es importante señalarla pues fue el dato en la experiencia de Johnson y cols. (29) que tuvo

importante factor pronóstico, pues en esa serie los pacientes que murieron tenían U.N. sobre los 50 mg/dl. No encontramos casos con hipernatremia y en general el CO₂ correlacionó bien con el cuadro clínico y el tipo de acidosis

El promedio de kalemia al ingreso de 4.40 mEq/L.; no tuvimos pacientes con hiperkalemia.

Al igual que la mayoría de las series, la causa más importante de la descompensación fue la infecciosa, sobre todo de vías respiratorias. Ocupó el tercer lugar el abandono de tratamiento, que no se observó, por ejemplo, en la evaluación de Johnson y cols. (29); el segundo lugar a la causa desconocida, al igual que Johnson y cols. (29) y un porcentaje pequeño a los trastornos isquémicos de miembros inferiores.

**Tabla VI
ANÁLISIS MORTALIDAD**

12/58 - 20.7%:	
Infecciosa	8/12 - 66.8%
Tromboembolia pulmonar . . .	2/12 - 16.6%
Cetoacidosis	2/12 - 16.6%
2/58 - 3.44%:	
Edad	55 a. (33-76)
N.U.	46.6 mg.
Masculino	4
Femenino	8

Vamos a analizar el tratamiento en dos etapas: la etapa primera, hasta conseguir que la glicemia llegue a 250 mg. o menos. Las dosis "altas" fueron siempre efectivas, aunque se desconocía el efecto metabólico de las mismas, pero había dos efectos colaterales graves en ocasiones: la hipokalemia y la hipoglicemia (11,48). Los esquemas de su aplicación fueron siempre muy variables. Cuando los grupos encabezados por Alberti y cols. (2) decidieron emplear dosis bajas, se basaron en hechos más científicos. Estudios hormonales en condiciones basales, mostraron que bastan concentraciones de 30-50 uU/ml. de insulina para inhibir la liberación de ácidos grasos, a partir del tejido adiposo

Tabla VII
PRINCIPALES HALLAZGOS
DE AUTOPSIA
12/58

Bronconeumonía	10/12
Tromboembolismo pulmonar	6/12
Esteatosis hepática	6/12
Necrosis tubular aguda	4/12
Nefrosclerosis arterial y arteriolar	4/12
Gloméruloesclerosis difusa y nodular*	3/12
Papilitis necrotizante	2/12
Miocarditis aguda	3/12
Pielonefritis aguda	2/12
Necrosis suprarrenal	1/12

* Tenían datos de retinopatía diabética.

** Ningún caso con edema cerebral

(lipolisis), para frenar la gluconeogénesis, se necesitaron concentraciones mayores, alrededor de 100 uU/ml. y niveles aún más altos para estimular la utilización periférica de la glucosa, alrededor de las 200 uU/ml. Estas concentraciones se logran aplicando 4 a 7 unidades de insulina intramusculares, cada hora. Usando dosis altas, la concentración de insulina puede alcanzar cifras de 5000-6000 uU/ml., no llevan a una recuperación más rápida del desequilibrio metabólico y en los trabajos de Fisher y cols., Kitabchi y cols., (21,31,32) se demuestra que niveles supra-fisiológicos de insulina, no logran una mayor velocidad de descenso de la glicemia.

El clínico debe recordar también, que la sensibilidad a responder a dosis crecientes de insulina sigue el siguiente orden: inhibición de la glicógenolisis, inhibición de la gluconeogénesis, inhibición de la lipolisis, estimulación para la toma periférica de la glucosa y, por último, la estimulación al transporte del potasio. (2).

También se debe señalar que la vía endovenosa continua no parece tener gran ventaja, como lo demuestran los trabajos de Alberti y cols. (4), Bandezu y cols. (10), Clarke y cols. (13), Chumek y cols. (14), Drap y cols. (15), Eskudsen y cols. (17),

Fisher y cols. (21), Heber y cols. (27), Kidson y cols. (30), Maseley y cols. (38), Page y cols. (43); Piters y cols. (44), Rodríguez y cols. (47), Soler y cols. (53) y Tapia y cols. (54), sobre la vía intramuscular.

Aplicación de los líquidos: el cálculo de la deshidratación es un hecho muy personal de cada clínico y la cetoacidosis no tiene la hipertonicidad y la hiperosmolaridad de la descompensación hiperosmolar, (19,22). Hubo en el pasado ligeras confusiones en cuanto a qué tipo de solución usar; hoy día, la mayoría de los autores se han inclinado al empleo de la solución de cloruro de sodio al 0.9%, la solución hipotónica de la misma composición ha tenido poca utilidad. Ha de recordarse que durante la descompensación diabética, se ponen en juego otros mecanismos muy importantes, que pueden jugar un papel trascendental en la actuación de la insulina; ellos son la liberación de cortisol, catecoláminas, glucagon y hormona de crecimiento y aldosterona (3,19,34,36,58). Se ha demostrado en animales de experimentación y en el hombre, que la sola hidratación puede mejorar notablemente el cuadro clínico; por otro lado, la pérdida de flujo plasmático efectivo a nivel renal, trae una mayor concentración con menor diuresis, hay elevación de la glicemia y menor excreción de glucosa y, por lo tanto, agravamiento del cuadro clínico. (58).

Por lo consiguiente, una hidratación rápida, adecuada y enérgica, es fundamental para una buena evolución.

Alberti y cols. (5,6,8), han sostenido siempre que los pacientes en cetoacidosis, pueden tener carencia de sodio, de alrededor de los 5-10 mEq. por Kg. de peso.

Hay acuerdo de que esté alto, o bajo el sodio, siempre existe carencia de él; nuestra actitud ha sido restituir en forma enérgica, la carencia de sodio, para la compensación recibieron alrededor de 500 mEq. de cloruro de sodio (aproximadamente 7 mEq/Kg. de peso). La presencia de hiponatremia, menor de 135 mEq/litro, puede predisponer al desarrollo del edema cerebral, que ha sido comprobado en casos pediátricos (16,40, 45). Una consecuencia importante de la terapia con soluciones salinas isotónicas, es el desarrollo de la acidosis metabólica hiperclorómica, como resultado de la dilución y del desplazamiento de los iones bicarbonato

Tabla VIII
ESTUDIO COMPARATIVO DE DIFERENTES SERIES
TRATADAS CON DOSIS BAJAS DE INSULINA

Autores y año	Alberti y col. 1973	Kitabchi y cols. 1976	Heber y col. 1977	Piters y cols. 1977	Arguedas, Rodríguez, Mora, C Mora, J 1981
Uso de aplicación de insulina	I.M.*	I.M.*	Infusión EV.**	Infusión EV. baja	I.M.*
Edad promedio	47.5 años	38.7	27 años	37 años ± 3 años	44.7 años
Número de pacientes. . .	14	24	10	9	58
Glicemia de ingreso . . .	637	723	574	635	618
pH sanguíneo	7.22	7.13	7.14	7.14	7.20***
Insulina total para la compensación.	—	46 u.	—	—	37.3 u.
Tiempo de compensación glicemia a 250 mg	6.5 hrs.	6.7 hrs.	3.1 hrs.	4.3 hrs.	8.4 hrs.***
Hipoglicemia e hipokalemia	0	0	—	—	0
Mortalidad.	7%	0	0	0	3.44%

* Intramuscular

** Endovenosa

*** Promedio 1978-81

por los iones cloro; el disturbio ácido-básico parece ser transitorio y reversible y no es conocido que tenga consecuencia clínica adversa en el paciente. Puede ocurrir el fenómeno de la acidosis hiperclorémica en los primeros días de la recuperación de la cetoacidosis y es debida, especialmente en esos casos, a un efecto de acidificación en el túbulo proximal o distal; puede acompañarse este defecto de fosfatúria y aminoaciduria; la real incidencia de este fenómeno es desconocida y algunos autores informan que es alta. (24,25,28,36,37).

Potasio: de acuerdo con la mayoría de los investigadores, la reposición del potasio debe ser temprana y enérgica. Es muy raro encontrar hiperkalemia en la cetoacidosis y cuando ésta existe, generalmente se debe a una complicación renal, como la necrosis tubular. (6,7).

No ha existido correlación entre la hiperkalemia y la acidosis, (54), cuando en ocasiones el potasio se encuentra ligeramente elevado, se debe más a la hipertoniya y a la insuficiencia insulínica. (6,7,19,23,32,57). ¿Cuánto es el déficit de potasio en la cetoacidosis? Algunos hablan de déficit de 5-10 mEq/Kg. de peso, de tal manera que un individuo de 60 Kg. podría tener un déficit de 300 a 600 mEq.; ahora, en cuánto tiempo se debe reponer este déficit, no queda claro en la literatura; hemos dado 10 mEq. por hora hasta que la glicemia llegue a 250 mg., siendo el promedio de 4-7 mEq. y luego 40 mEq. en solución glucosada al 5%, cada 6-8 horas. En síntesis, hemos trabajado con esquemas de alrededor de 3 mEq. por Kg. de peso y, sin embargo, no hemos visto hipokalemias tempranas o tardías. En el nuevo protocolo hemos determinado 20 mEq. horarios hasta la compensación

(33), pero no existe una mayor seguridad de que esto sea de gran beneficio (11,28,42,54). Cuando se usa sólo cloruro de potasio, puede ser que el cloro quede libre en el espacio extracelular y puede contribuir a la trasiente hipercloremia que en ocasiones ha sido encontrada. (24,26).

Bicarbonato: la gran mayoría de los autores han recomendado su uso cuando el pH ha caído bajo 7.1, sin que se tenga en realidad un convencimiento total de su empleo.

La acidemia podría tener un efecto directo para el sistema cardiovascular (51), causando vasodilatación periférica, inotropismo negativo, hipotensión e hipotermia, cuando se llega a pH de 6.8 podría inhibirse la respiración y causar depresión del sistema nervioso central; pero el empleo de bicarbonato de sodio causa efectos paradójicos, como la hipokalemia y efecto paradójico en el pH del LCR. Hay varios estudios clínicos en donde su empleo no demostró beneficio alguno; Assal y cols. (9); Matz y cols. (40); si se decide usar, sería de recomendar 100 mlq. para ser pasados en una hora (52). Una corrección rápida de la acidosis por la administración de bicarbonato, podría romper en forma súbita los procesos críticos intracelulares de compensación, con efecto negativo para el paciente. A nivel cerebral, debe de recordarse que la aplicación de bicarbonato puede provocar una "acidosis paradójica"; sin embargo, esta acidosis es transitoria y no compromete la función cerebral. (16,25,28,36,40,49). El otro aspecto importante que ha sido señalado en relación a la aplicación de bicarbonato, es un incremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, con empeoramiento de la hipoxia tisular. (1).

Tiempo transcurrido a la compensación: es importante poner énfasis en el hecho de que no se trata de imponer "récord" en estos pacientes, en un afán de demostrar cuál es la dosis más baja de insulina que se puede usar, o cuánto es lo más rápido que puede bajarse la glicemia. La mayoría de estos pacientes han llegado a su descompensación en un período de días y el esfuerzo por compensarlos súbitamente no les ofrece beneficio alguno, por el contrario, pareciera perjudicarlos.

Por otra parte, la meta no es sólo bajar la

glicemia a 250 mg.% o menos, muchos de ellos cuando alcanzan este nivel aún presentan trastornos hidroelectrolíticos y ácido-básicos severos, que requieren de vigilancia muy estrecha y un manejo muy cuidadoso, y no es sino muchas horas más tarde en que podemos realmente consolidar el tratamiento y hablar de una verdadera "compensación".

El tiempo nuestro fue de 8.4 horas, que es mayor que el de otros autores, pero que nos dejó muy satisfechos.

En la segunda etapa del protocolo, la insulina fue aplicada por vía subcutánea, según las cruces de glucosurias, 4 unidades por cruz de glucosuria y cada cuatro horas; los líquidos empleados fueron solución glucosada al 5% y cada litro de líquido contenía además 40 mlq. de cloruro de potasio, para ser pasados cada 6 a 8 horas, dependiendo del grado de hidratación de cada paciente. No tuvimos grandes problemas con este método.

Reconocemos que la glucosuria es hoy día un método criticable para ser empleado como guía para la necesidad de la insulina y que el empleo de la insulina cada 4 horas, no es lo ideal para manejar este tipo de pacientes (56), por lo que empleamos hoy día 3 unidades cada dos horas por vía intramuscular, junto con las soluciones glucosadas al 5%.

Mortalidad: si bien la mortalidad total fue del 20.7%, la cetoacidosis sólo fue responsable del 3.44%. Siguen siendo los procesos infecciosos, sobre todo de las vías respiratorias, la primera causa de mortalidad; no aconteció, en nuestro material, lo expuesto por Johnson y cols. (29), en relación al infarto del miocardio como causa de muerte; todo lo contrario, no hubo una sola muerte debida a infarto; sin embargo, en los pacientes fallecidos la media de edad se elevó y la U.N. llegó a rondar los 50 mlg., lo cual está de acuerdo a esa experiencia. En el material de autopsia llama de nuevo la atención, que las causas infecciosas ocupan el primer lugar como causa de muerte y que la infección bronquial y pulmonar es la primera de ellas. También es muy llamativa la presencia de necrosis tubular aguda en 4 de los pacientes fallecidos, hallazgo que ha sido reportado con baja incidencia en la literatura.

CONCLUSIONES

1. Se presenta la experiencia del tratamiento de la cetoacidosis diabética con dosis bajas de insulina por vía intramuscular, en 58 pacientes tratados en un periodo de 5 años en el Hospital México.
2. Se insiste en que dicho uso es adecuado, sencillo y fácil, sin necesidad de equipo o personal sofisticado, para ser empleado en cualquier Centro de Costa Rica.
3. Una hidratación adecuada, con reposición energética de sodio y potasio, son indispensables para el tratamiento, así como la vigilancia minuciosa y permanente atención del paciente.
4. Llama la atención que entre las causas de descompensación la "desconocida" ocupó el segundo lugar.
5. Sigue siendo la infección la primera causa de morbi-mortalidad de nuestros pacientes.
6. La mortalidad fue de 3.44% por cetoacidosis, permite que la experiencia sea comparada con cualquier otra serie.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alberti, G.; Darley, J.; Emerson, P.; Hackaday, T.: Biphosphoglycerate and tissue oxygenation in uncontrolled diabetes mellitus. LANCET, 2: 391, 1972.
- 2.- Alberti, G.; Hackaday, T.; Turner, R.: Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic "coma". LANCET, 2: 515, 1973.
- 3.- Alberti, G.; Christensen, N.; Ivensen, J.: Role of glucagon and other hormones in development of diabetic ketoacidosis. LANCET, 1: 1304, 1975.
- 4.- Alberti, G.: Comparison of different insulin regimens in diabetic ketoacidosis. LANCET, 1: 83, 1976.
- 5.- Alberti, G.: Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. ARCH. INT. MED., 137: 1367, 1977.
- 6.- Alberti, G.; Hackaday, T.: Diabetic coma a reappraisal after five year. CLIN. END. MET., 6: 421, 1977.
- 7.- Alberti, G.; Natras, N.: Several diabetic ketoacidosis. CLIN. MED. of N.A., 62: 799, 1978.
- 8.- Alberti, G.: Memorias del I Congreso Centroamericano y del Caribe de Endocrinología y Metabolismo, pág. 7, noviembre de 1981.
- 9.- Assal, J.; Aoki, T.; Manzano, F.: Metabolic effects of sodium bicarbonato in management of diabetic ketoacidosis. DIABETES, 23: 405, 1974.
- 10.- Bandezu, R.; Welland, R.; Furnest, B.; Mandel, M.; Genuth, C.; Schumacher, P.: Experience with low-dose insulin infusion in diabetic ketoacidosis or diabetic hyperosmolarity. ARCH. INT. MED., 138: 60, 1978.
- 11.- Beigelman, P.: Severe diabetic ketoacidosis (diabetic coma) in 82 episodes in 257 patients, experience of three years. DIABETES, 20: 490, 1971.
- 12.- Beigelman, P.: Potassium in several diabetic ketoacidosis. AMER. J. MED., 54: 419, 1973.
- 13.- Clarke, B.; Campbell, I.; Fraser, D.: Direct addition of small doses of insulin to intravenous infusion in several uncontrolled diabetes. BRIT. MED. J., 2: 1395, 1977.
- 14.- Chumek, N.; De Thoyer, A.; Nacije, R.: Treatment of diabetic coma with small intravenous boluses. BRIT. MED. J., 2: 394, 1976.
- 15.- Drap, S.; Duvon Arnoud B.; Gober, A.: Low-dose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection, a controlled comparative study of diabetic ketoacidosis. PEDIATRICS, 59: 733, 1977.
- 16.- Duck, S.; Weldon, V.; Pagliara, A.; Haymond, M.: Cerebral edema complicating therapy for diabetic ketoacidosis. DIABETES, 25: 111, 1976.
- 17.- Eskudsen, P.; Neruj, J.: Low-dose insulin treatment of diabetic ketoacidosis. ACT. MED. SCAND., 202: 295, 1977.
- 18.- Felig, P.: Insulin: rates and routes of therapy. NEW ENGL. J. MED., 291: 1031, 1974.
- 19.- Felig, P.; McCurdy, D.: The hypertonic state. NEW ENGL. J. MED., 292: 1444, 1977.
- 20.- Fisher, P.: Role of ketone bodies in etiology of diabetic coma. LANCET, 2: 635, 1976.
- 21.- Fisher, J.; Shohshohani, M.; Kitabchi, A.: Diabetic ketoacidosis low-dose insulin therapy by various routes. N. ENGL. J. MED., 297: 238, 1977.

- 22.- Fulup, M.; Tannemaum, H.; Dreyer, N.: Ketotic hyperosmolar coma. *LANCET*, 2: 635, 1976.
- 23.- Gabow, P.; Kochny, W.; Fennessey, P.; Goodman, S.; Gross, P.; Sherier, R.: Diagnostic importance of an increased serum anion gap. *NEW ENGL. J. MED.*, 303: 854, 1980.
- 24.- Gianmarco, R.; Goldstein, M.; Halperin, M.; Stinebough, B.: Renal tubular acidosis during therapy for diabetic ketoacidosis. *CAN. MED. ASSOC. J.*, 112: 463, 1975.
- 25.- González, N.; Cloney, R.: Isotopic and intracellular acid-base changes during metabolic acidosis. *PHYSIOLOGY*, 228: 1060, 1975.
- 26.- Hammeke, M.; Bear, R.; Lee, R.; Goldstein, M.; Halperin, M.: Hyperchloremic metabolic acidosis in diabetes mellitus. A case report and discussion of the pathophysiologic mechanisms. *DIABETES*, 27: 16, 1978.
- 27.- Heber, D.; Molitch, M.; Spanning, M.: Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with conventional insulin therapy. *ARCH. INT. MED.*, 137: 1377, 1977.
- 28.- Halperin, M.; Bear, B.; Hannaford, M.; Goldstein, M.: Selected aspects of the pathophysiology of metabolic acidosis in diabetes mellitus. *DIABETES*, 30: 781, 1981.
- 29.- Johnson, D.; Polumbo, P.; Chu-Pin, C.: Diabetic ketoacidosis in a community based population. *MAYO CLIN. PROC.*, 55: 83, 1980.
- 30.- Kidson, W.; Casey, J.; Knodgen, E.: Treatment of severe diabetes mellitus by insulin infusion. *BRIT. MED. J.*, 2: 691, 1974.
- 31.- Kitabchi, A.; Ayagori, V.; Guerra, S.: The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *ANN. INT. MED.*, 84: 633, 1976.
- 32.- Kitabchi, A.; Young, R.; Socks, H.: Diabetic ketoacidosis. *ANN. REV. MED.*, 30: 339, 1979.
- 33.- Knoches, J.: Roll of gluco-regulatory hormones potassium homeostasis. *KIDNEY INT.*, 11: 443, 1977.
- 34.- Krisberg, R.: diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *ANN. INT. MED.*, 84: 681, 1978.
- 35.- Madison, L.: Low-dose insulin: a pcea for caution. *NEW ENGL. J. MED.*, 294: 393, 1976.
- 36.- Makoff, D.; Siwa, J.; Rosebaum, B.; Levy, C.; Maxwell, M.: Hypertonic expansion acido-base and electrolyte changes. *AMER. J. PHYSIOL.*, 218: 1201, 1970.
- 37.- Man, S.; Bonerji, M.; Carrall, H.: The mechanisms of hyperchloremic acidosis during recovery phase of diabetic ketoacidosis. *DIABETES*, 30: 310, 1981.
- 38.- Maseley, J.: Diabetic crises in children treated with small doses of intramuscular insulin. *BRIT. MED. J.*, 1: 59, 1975.
- 39.- Matz, R.: Diabetic acidosis. Rationale for not using bicarbonate. *N.Y. STATE J. MED.*, 76: 1299, 1976.
- 40.- Ohman, J.; Marliss, E.; Aoki, T.; Munichoodoppa, C.; Klönna, V.; Koazk, G.: Cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. *NEW ENGL. J. MED.*, 284: 283, 1971.
- 41.- Padilla, A.; Loeb, J.: "Low-dose" versus "High-dose" insulin regimens in the management of uncontrolled diabetes. *AMER. J. MED.*, 63: 643, 1977.
- 42.- Padolsky, S.; Emerson, K.: Potassium depression in diabetic ketoacidosis. *DIABETES*, 22: 299, 1973.
- 43.- Page, B.; Alberti, G.; Greenwood, R.: Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *BRIT. MED. J.*, 2: 687, 1974.
- 44.- Piters, K.; Kumar, D.; Pej, E.; Bessman, A.: Comparison of continuous and intermittent intravenous insulin therapies for diabetic ketoacidosis. *DIABETOLOGIA*, 13: 318, 1977.
- 45.- Posner, J.; Pluni, F.: Spinal fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *NEW ENGL. J. MED.*, 277: 605, 1967.
- 46.- Rizza, R.; Mandarino, L.; Gerich, J.: Mechanism of insulin resistance in man. *AMER. J. MED.*, 70: 169, 1981.
- 47.- Rodríguez, G.; Arguedas, C.; Mora, J.: Tratamiento de la cetoacidosis diabética con dosis bajas de insulina. *ACT. MED. COST.*, 21: 167, 1978.
- 48.- Root, H.: The use of insulin and abuse of glucose in the treatment of diabetic coma. *JAMA*, 127: 557, 1945.
- 49.- Rosebaum, B.; Makoff, D.; Maxwell, N.: Acido-base and electrolyte change induced

- by acute isotonic saline infusion in the nephrectomized dog. *J. LAB. CLIN. MED.*, 74: 427, 1969.
- 50.- Sherrin, R.: Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis. A valid physiological approach- Not a Panacea. *ARCH. INT. MED.*, 137: 1361, 1977.
- 51.- Smith, N.; Carbascio, A.: Myocardial resistance to metabolic-acidosis. *ARCH. SURG.*, 92: 892, 1966.
- 52.- Soler, N.; Bennett, M.; Dizon, K.: Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *LANCET*, 2: 655, 1972.
- 53.- Soler, N.; Wrigh, A.; Fitzgerald, M.: Comparative study of different insulin regimen in management of diabetic ketoacidosis. *LANCET*, 1: 83, 1976.
- 54.- Sterns, R.; Cox, M.; Feig, P.; Singer, I.: Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *MEDICINE*, 60: 339, 1981.
- 55.- Tapia, J.; García de los Ríos, M.; Mella, I.; García, H.; González, C.; Ruiz, F.; Durruty, P.; Biget, J.: Cetoacidosis diabética. Tratamiento con dosis bajas de insulina por vía intramuscular. *REV. MED. CHILE*, 107: 593, 1979.
- 56.- Tattersal, R.; Gale, E.: Patient self-monitoring of blood glucose and requirements of conventional insulin treatment. *AMER. J. MED.*, 70: 177, 1981.
- 57.- Viberti, G.: Glucose induce hyperkalemia: a hazard for diabetics. *LANCET*, 1: 690, 1978.
- 58.- Walhous, W.; Kleimberger, G.; Korn, A.; Dudezak, R.; Brotuschmarnon, P.; Nollathy, P.: Several hyperglycemia effects of rehydration or endocrine demagement and blood glucose concentration. *DIABETES*, 28: 577, 1979.

Púrpura trombocitopénica crónica

Resultados terapéuticos en 52 pacientes

Luis Fdo. Vásquez C.*
Jorge Elizondo C.*

Se revisan 52 casos de P.T.I. manejados en el Hospital San Juan de Dios, con un porcentaje de curación de un 61.5%. El tratamiento con esteroides sometidos a esplenectomía tuvieron un porcentaje de remisión del 58.3%. Se sugiere el uso de la ciclofosfamida como tratamiento inmunosupresor en los casos refractarios.

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), es una entidad en la cual hay un factor antiplaquetario circulante, el cual provoca que las plaquetas sean destruidas rápidamente en el sistema reticuloendotelial. El curso de esta enfermedad varía en los niños, pues en ellos un 80% de los casos corresponde a un cuadro agudo, asociado generalmente a infección y que se recupera en forma espontánea (1). En los adultos el curso tiende a ser crónico, necesitando tratamiento con esteroides, y en muchos casos de esplenectomía e inmunosupresores. Hemos revisado el tratamiento efectuado en 52 pacientes vistos en el Hospital San Juan de Dios, con el fin de evaluar los resultados obtenidos y tomar en consideración algunas pautas para su manejo, especialmente en los casos refractarios.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes diagnosticados como púrpura trombocitopénica, en el Hospital San Juan

de Dios, comprendidos entre los años de 1970 y julio 1981. Se excluyeron aquellos casos en los cuales había una causa que explicara la trombocitopenia, por ejemplo hiperesplenismo, uso de drogas que inducen trombocitopenia, pacientes diagnosticados como lupus eritematoso, etc.

Se definió como curación, aquellos casos que se mantuvieron sin sangrado, y en los cuales las cuentas de plaquetas se mantuvieron normales por un lapso mínimo de 6 meses. Remisión con recaída, cuando se obtuvieron las condiciones anteriores, pero que las manifestaciones clínicas y la baja en el cómputo de plaquetas reaparecieron 3 meses después. Remisión parcial se denominó la mejoría de las manifestaciones clínicas, con ascenso de las plaquetas por arriba de $50 \times 10^9/L.$, pero siempre menor a lo normal. En todos los casos se practicaron estudios de médula ósea.

RESULTADOS

Se seleccionaron 52 pacientes que reunieron los criterios de diagnóstico de PTI. La distribución por edad y sexo se muestra en el cuadro 1. La presencia de púrpura se anotó en 51 pacientes, de los cuales en 48 se describe como leve, y de moderado a severo en 3. No se anotó la presencia de este signo en un paciente. En 32 pacientes, excepto púrpura, no hay historia de sangrados. Hubo 9 casos que presentaron epistaxis, 5 tenían

* Servicio de Hemato-Oncología Médica, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Costa Rica.

gingivorragia, 6 sangrado digestivo, en 4 había sangrado genital, y en 1 caso hematuria. En 3/52 pacientes (5.7%), se describe esplenomegalia, en 2 casos clínicamente y en uno radiológicamente.

El tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico en la mayoría de los casos fue menor de 2 meses (73.1%); de 2 a 6 meses en 5/32 pacientes (9.6%); y más de 6 meses en 9/52 (17.3%). Las cuentas de plaquetas fueron menores de $10 \times 10^9/L$, en 31 casos; y de 51 a $80 \times 10^9/L$, en 4 casos.

Cuadro 1
DISTRIBUCION DE PACIENTES
SEGUN EDAD Y SEXO

Edad años	Total	SEXO	
		Masculino	Femenino
10-20	22	6	16
21-40	17	6	11
41-60	10	4	6
61-80	3	—	3
Total	52	16	36

En todos los casos se utilizó como primera medida terapéutica la Prednisona, excepto en un caso en que se efectuó esplenectomía de emergencia por sangrado digestivo severo. Se obtuvo un 34.6% de curaciones con sólo el uso de esteroides. Posterior al uso de esteroides se esplenectomizaron 24 pacientes, obteniéndose un 58.3% de curaciones. Se utilizó Vincristina en 2 casos con respuesta parcial, y en 3 casos se utilizó Azatioprina, sin lograrse ninguna remisión. En el grupo total se obtuvo un 61.5 de pacientes curados. En la figura 1 se esquematizan los resultados obtenidos con esteroides y esplenectomía.

En todos los casos el estudio de la médula ósea mostró la presencia de megacariocitos. No hubo pacientes fallecidos como consecuencia de su cuadro de trombocitopenia.

COMENTARIO

Desde los estudios de Harrington, se confirmó la presencia de un factor humoral

que destruía las plaquetas (2). Hoy se sabe que en la mayoría de los casos se trata de una inmunoglobulina G, y se ha comprobado que pueden ser de todos los subtipos. En algunos casos la inmunoglobulina puede ser IgM (3).

Se ha logrado demostrar además la presencia de anticuerpos contra los megacariocitos, y se ha implicado también la presencia de complejos inmunes (4). Además se ha determinado que el bazo juega un papel importante en la síntesis de anticuerpos.

El tratamiento de la P.T.I. crónica, tiene como objetivo el obtener una remisión completa de la enfermedad, hecho que es posible en el 80-90% de los casos (4). Estudios realizados en personas mayores de 50 años muestran resultados similares (6).

El grupo analizado en nuestro Hospital, obtuvo un porcentaje de curación de un 61.5% no obstante debemos señalar que un grupo de pacientes que se pudieron beneficiar con esplenectomía no fueron operados (Figura 1).

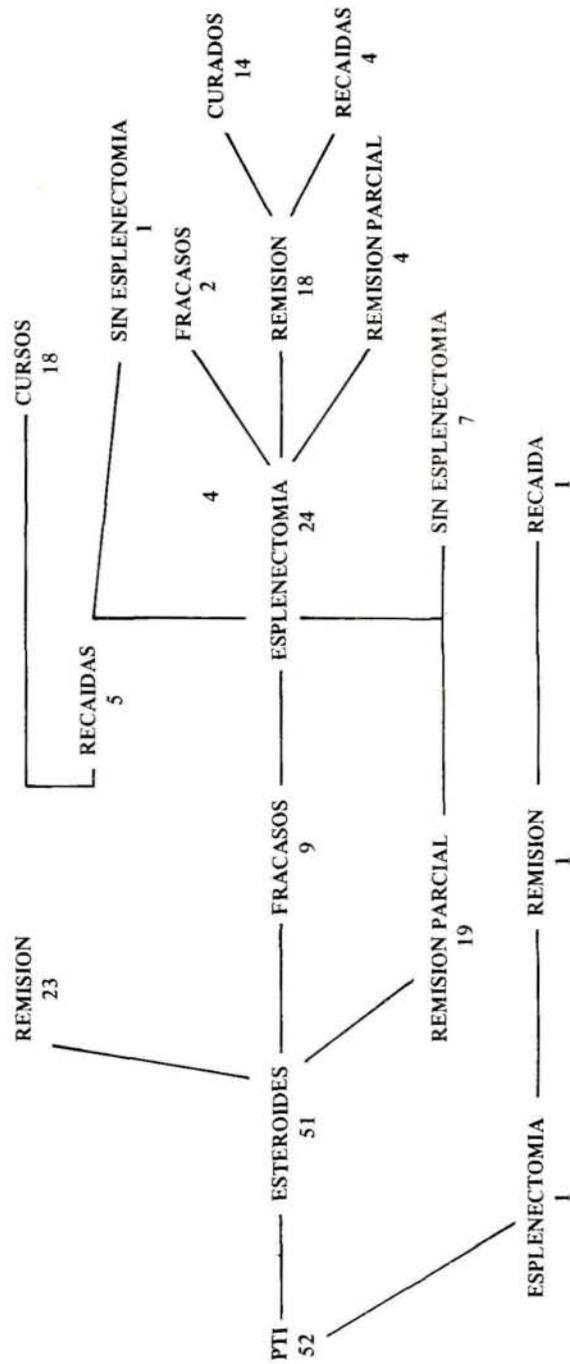
El tratamiento de elección inicial es el uso de esteroides a dosis de 1 mg x kg de peso por día. El efecto de los esteroides en estos casos va dirigido a disminuir la fagocitosis de plaquetas por el sistema reticuloendotelial, y disminuir la producción de anticuerpos (4,7,8). En el grupo estudiado se obtuvo un porcentaje de remisión con esta droga de un 34.6%, la cual es similar a lo reportado en la literatura (36.-44%).

La púrpura trombocitopénica por anticuerpos puede clasificarse en tres categorías (7): aguda, intermitente y crónica. La forma aguda se presenta usualmente en niños, después de un proceso infeccioso y con recuperación posterior. La forma intermitente se presenta en niños y adultos y en los cuales hay períodos en que la sobrevida y el cómputo de plaquetas son normales. En la forma crónica, común en adultos, se mantienen las plaquetas por debajo del valor normal.

En los casos de P.T.I. crónica es donde está indicada la esplenectomía, obteniéndose los mejores resultados en los pacientes que han tenido una respuesta inicial a esteroides (8).

Con este procedimiento se logra un porcentaje del 80% de curación en los operados (4,8), evidencia que contrasta con

Figura 1
RESULTADOS DE LA TERAPIA CON ESTEROIDES Y ESPLENECTOMIA
 Los números representan el número de pacientes en cada caso



la del presente estudio en el que se obtuvieron buenos resultados en un 58.3%, hecho que se comentó anteriormente.

En los pacientes esplenectomizados se ha observado una disminución en la producción de anticuerpos antiplaquetas, además de removerse el sitio de mayor destrucción de las mismas. Es importante la exclusión de un bazo supernumerario en los pacientes en que la esplenectomía ha fallado. En nuestro grupo no se detectó ningún paciente con bazo supernumerario.

En los casos refractarios a esteroides y esplenectomía, el objetivo es mantener las plaquetas en "niveles seguros" (más de 30.000), tratando de producir el menor efecto adverso posible (4). Deben tomarse en cuenta factores que pueden agravar la tendencia de sangrado en estos pacientes como lo son el trauma, la fiebre, la infección y el uso de drogas antiplaquetarias. Crosby ha señalado que los pacientes que tienen púrpura con sangrado activo de mucosas son los más susceptibles a presentar hemorragia intracraneana, y que por lo tanto deben tratarse con más agresividad (9).

Como lo hemos mencionado, es poca la experiencia y a la vez malos los resultados del uso de inmunosupresores. Se ha establecido que los mejores resultados se han obtenido con la ciclofosfamida, lográndose de un 30 a 40% de remisión (10). Esta droga no fue usada en nuestra serie. Las curaciones con Azatioprina no son frecuentes, requieren mucho tiempo, y necesitan comúnmente de esteroides. En cuanto a la Vincristina, se sabe que se obtienen respuestas pasajeras, y que su uso se ha reservado para aquellos casos en que se necesita elevar el nivel de plaquetas pronto (4).

Podemos concluir, de acuerdo a los datos del presente análisis, y los que se reportan en la literatura, que el tratamiento inicial debe hacerse a base de Prednisona en dosis de 1 mg x kg de peso por día, manteniendo la terapia de 4 a 6 semanas, con disminución posterior a razón de 10 mg por semana.

En los casos de P.T.I. crónica en que hay recaída o falta de respuesta a esteroides, está indicada la esplenectomía.

Si hay recaída posterior, debe excluirse bazo supernumerario, por medios gammagráficos. Descartada esta posibilidad se debe valorar la posibilidad de usar inmuno-

supresores, y pareciera de más valor, el uso de ciclofosfamida en dosis de 2-3 mg por Kg de peso por día, manteniéndose por espacio de 4 semanas después de normalizarse las plaquetas. La respuesta es esperable de 2 a 6 semanas, máximo a las 8 semanas.

En los casos severos, puede intentarse obtener remisión con ciclos de COP, dando 6 ciclos trisemanales (COP: Endoxan, Oncovin, y Prednisona) a las dosis habituales usadas en el linfoma no de Hodgkin.

En los casos en que no se obtiene respuesta, deben manejarse estos pacientes, como se especificó en párrafos anteriores sobre los casos crónicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lightsey, A.L. Thrombocytopenia in children. *Ped. Clin. N. Am.* 27 (2): 293, 1980.
- 2.- Harrington, N.R., Marder, V.J., et al. Demonstration of a thrombocytopenic purpura. *Lab. Clin. Med.* 38: 1, 1951.
- 3.- Von den Borne, A.E., et al. Autoimmune Thrombocytopenic: Detection of platelet autoantibodies with the suspension immunofluorescence test. *Br. J. Haematol.* 45: 319, 1980.
- 4.- Mc Millan, R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 304: 1135, 1981.
- 5.- Karpatkin, S., Strick, N., Siskind, G.W. Detection of splenic antiplatelet antibody synthesis in idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 23: 167, 1972.
- 6.- Shashty, G., Rath, C.H.E. Idiopathic thrombocytopenic purpura in the elderly. *Am. J. Med. Sci.* 276 (3): 245, 1978.
- 7.- Karpatkin, S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 56: 329, 1980.
- 8.- Difino, S.M., Ladrant, N.A., et al. Adult thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. *Am. J. Med.* 69: 439, 1980.
- 9.- Crosby, W.H. Wet purpura, dry purpura. *JAMA* 232: 244, 1975.
- 10.- Lacey, J.V., Penner, J.A. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemostas* 3: 160, 1977.

Alteraciones de la coagulación en enfermedad hepática y utilidad del tiempo de protrombina para valorarlas

A. Barrantes B.*

A. Martén O.**

R. Salas G.*

RESUMEN

El estudio de 49 pacientes con enfermedad hepática (35 cirrosis, 9 hepatitis alcohólicas y 9 hepatitis virales) demostró alteración en el tiempo de protrombina (38/49), el Normotest (39/49) y el Thrombotest (41/48), correlacionando esta alteración con niveles disminuidos de los factores II, VII y X. Usando tromboplastina de cerebro humano estandarizada con una de referencia, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,1$) comparándola con el Normotest. Esta sensibilidad similar a la del Normotest, unida a su simplicidad, rapidez y facilidad de ejecución, la hacen una prueba de gran utilidad para evaluar la función hepática.

INTRODUCCION

Las enfermedades hepáticas están asociadas frecuentemente a cambios hemostáticos, presentándose en algunas ocasiones síntomas clínicos, particularmente sangrado (20). Este síntoma es raro, pues sólo el 15% tiene sangrado anormal (21), aunque la mayoría de los pacientes tenga uno o más trastornos de la coagulación, fibrinólisis o ambos, revelado por los resultados de laboratorio. Deutsch (8) ha encontrado que por lo menos el 85% de los pacientes tiene una prueba de coagulación anormal, comprobando esta heterogeneidad de los resultados de laboratorio de coagulación, la complejidad de los defectos de la hemostasia en estos pacientes.

* Laboratorio de Investigación Clínica, Hospital México.

** Servicio de Gastroenterología, Hospital México.

La mayoría de los factores de la coagulación son producidos en el hígado, esto se ha establecido con certeza para los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V (proacelerina), VII (factor estable), IX (Christmas) y X (Stuart-Prower). A su vez, el factor VIII (antihemofílico) es producido en el sistema reticuloendotelial. Algunas proteínas inhibidoras de la coagulación como la antitrombina III, y del sistema fibrinolítico como el plasminógeno, son también producidos en el hígado. Los cambios en los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación en el paciente con enfermedad hepática, pueden ser debidos a una producción disminuida, a un consumo aumentado o a un aumento en el catabolismo (13,21).

Por otra parte, se midió la antitrombina III (AT-III) por el método inmunológico basado en la técnica de inmunodifusión radial de Mancini et al (14) con placas de la Casa Behringwerke.

Los estudios estadísticos se llevaron a cabo de acuerdo con Smart (22).

RESULTADOS

El Cuadro I, muestra los resultados de los exámenes rutinarios de la coagulación y de la AT-III en las tres condiciones clínicas estudiadas.

El Cuadro II, muestra los resultados de los factores de la coagulación.

El Cuadro III, muestra el número de

Cuadro I
RESULTADO DE LAS PRUEBAS RUTINARIAS DE COAGULACION
Y DE LA ANTITROMBINA III,
EN CIRROSIS HEPATICA, HEPATITIS ALCOHOLICA Y HEPATITIS VIRAL

	Control normal $\bar{X} \pm 1 \text{ D.E.}$	Cirrosis hepática $\bar{X} \pm 1 \text{ D.E.}$	Hepatitis alcohólica $\bar{X} \pm 1 \text{ D.E.}$	H. Viral $\bar{X} \pm 1 \text{ D.E.}$
Tiempo de protrombina	85 ± 7,5	52,7 ± 15,8 (25/31)	54 ± 17,3 (7/9)	64,4 ± 27,6 (6/9)
Normotest	100 ± 15	49,6 ± 16 (28/31)	56,5 ± 25,2 (5/9)	62 ± 46,3 (6/9)
Thrombotest	100 ± 15	42,1 ± 14,7 (29/31)	37,7 ± 30 (6/8)	54,2 ± 48,1 (6/9)
Tiempo de Trombo- plastina parcial	44 ± 3,5	52,5 ± 11,3* (10/29)	57,2 ± 17,4 (6/9)	59,5 ± 25,9 (4/7)
Antitrombina III mg/dl	24 ± 3	15,8 ± 6,9 (12/17)	23,1 ± 12,8** (2/6)	27,5 ± 16** (1/4)

* $p > 0,01$

** No significativo

El resto $p < 0,001$

() En paréntesis el número de pacientes con resultados anormales sobre el número total de pacientes estudiados.

pacientes que tuvo las pruebas de coagulación alteradas.

El Gráfico I, muestra los resultados del TP, NT y TT de todos los pacientes estudiados. Los resultados entre el TP y NT no dieron diferencia significativa ($t = 0,29$ $p > 0,1$), pero entre el TP y el TT sí la hubo ($t = 2,74$ $p < 0,01$), existiendo a su vez diferencia significativa entre los resultados del NT y el TT ($t = 2,14$ $p < 0,05$).

DISCUSION

Owren (17) ha puntualizado que la habilidad de sintetizar factores de la coagulación refleja la capacidad funcional del hepatocito. Por lo tanto, las pruebas de coagulación que se usan para medir factores producidos por el hígado, son en efecto, pruebas de función hepática. Aunque estas pruebas de factores de la coagulación reflejan la capacidad funcional del hepatocito, no son de gran valor en el diagnóstico diferencial de enfermedad hepática, especialmente en enfermedad hepatocelular (21).

Por otra parte, la severidad de las anomalías de la coagulación asociadas con la

enfermedad hepática depende, en gran medida, de la extensión del daño celular hepático. Mientras algunas anomalías pueden ser más típicas de un tipo de enfermedad hepática; debido a que existe un gran traslapo en los resultados, los estudios de coagulación solos, no constituyen pruebas específicas de diagnóstico (21).

La prueba de laboratorio que más se usa para valorar la función hepática y el riesgo hemorrágico en el paciente portador de una hepatopatía es el tiempo de protrombina, que es una prueba simple, rápida y de fácil ejecución; aunque se pone en duda su sensibilidad y grado de discriminación en la insuficiencia hepática leve (9).

Nos proponemos en el presente trabajo, determinar las pruebas rutinarias de la coagulación, cuantificar los factores de la coagulación así como la antitrombina III, en pacientes con enfermedad hepática; y además valorar la sensibilidad y utilidad del tiempo de protrombina para detectar deficiencia de síntesis hepática con relación a otras pruebas de la coagulación y a los niveles de los factores que esta prueba evalúa.

Cuadro II
NIVEL DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION EN CIRROSIS HEPATICA
HEPATITIS ALCOHOLICA Y HEPATITIS VIRAL

	Control normal $\bar{X} \pm 1$ D.E.	Cirrosis hepática $\bar{X} \pm 1$ D.E.	Hepatitis alcohólica $\bar{X} \pm 1$ D.E.	H. viral $\bar{X} \pm 1$ D.E.
Fibrinógeno	290 ± 60	225 ± 109* (8/31)	300 ± 147** (0/8)	244 ± 92** (2/8)
Factor II	95 ± 7,5	69 ± 26,5 (20/30)	78,8 ± 27,7** (4/9)	69,5 ± 26,5 (5/9)
Factor V	95 ± 7,5	56,8 ± 23,8 (25/30)	58,5 ± 33,5 (6/9)	72,4 ± 23,8 (5/9)
Factor VII	95 ± 7,5	47 ± 25,7 (20/24)	54,7 ± 39,5 (5/9)	69 ± 28,5 (4/7)
Factor X	95 ± 7,5	60,5 ± 26,8 (22/29)	83,2 ± 16,5** (1/9)	72 ± 39,8 (3/8)
Factor VIII	100 ± 25	195 ± 126 (10/21)	156 ± 97,5 (5/9)	177 ± 87,4 (3/8)
Factor IX	95 ± 17,5	76,2 ± 28** (0/10)	153 ± 118 (1/3)	74,2 ± 28,5** (0/4)

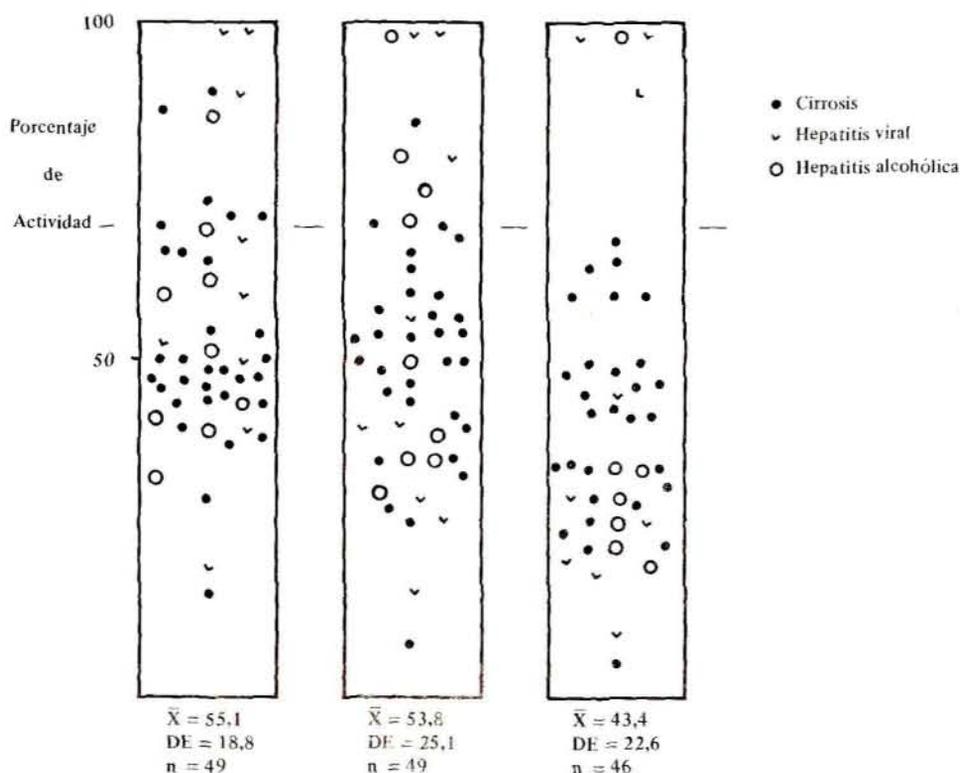
* $p > 0,01$
 ** No significativo
 El resto $p < 0,001$

() En paréntesis el número de pacientes con resultados anormales sobre el número total de pacientes estudiados.

Cuadro III
NUMERO DE PACIENTES CON PRUEBAS DE COAGULACION ALTERADAS
SOBRE EL NUMERO TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS

Prueba de la coagulación	Pacientes con prueba alterada	Total de pacientes
Tiempo de Protrombina	38	49
Tiempo de Tromboplastina Parcial	20	45
Normotest	39	49
Thrombotest	41	48
Antitrombina III	19	28

GRAFICO I
RESULTADOS DEL TIEMPO DE PROTROMBINA, NORMOTEST Y THROMBOTEST
EN 49 PACIENTES CON HEPATOPATIA



MATERIALES Y METODOS

Se tomó a 31 pacientes con cirrosis hepática, a 9 con hepatitis alcohólica y a 9 con hepatitis viral una muestra de sangre con citrato de sodio 3,8% en una proporción de 1 a 9.

Se le realizó a cada muestra los siguientes exámenes rutinarios: tiempo de protrombina (TP) (18) con tromboplastina preparada y estandarizada en nuestro laboratorio (1,2), tiempo de tromboplastina parcial (TTP) (19), normotest (NT) y thrombotest (TT) (Nyegaard & Co.). Asimismo, se cuantificaron los siguientes factores bioquímicos de la coagulación: fibrinógeno por el método de Clauss (7), factores II, V, VII, VIII, IX y X por los métodos ya descritos para nuestro laboratorio (6).

El presente estudio nos demuestra que la mayoría de los pacientes estudiados tiene

deficiente producción de factores, especialmente aquellos producidos en el hígado. Este dato además de confirmarnos el diagnóstico de la enfermedad hepática, nos permitió analizar la sensibilidad de las pruebas rutinarias de la coagulación usadas para valorar función hepática. Únicamente 3 pacientes (2 hepatitis virales y 1 cirrosis) de todos los estudiados tenían las cuatro pruebas rutinarias de la coagulación normales (TTP, TP, NT, TT), al contrario del resto de los pacientes que tenía una o más pruebas alteradas y además los factores específicos de la coagulación bajos; correlacionando los niveles disminuidos de los factores II, VII y X con porcentajes bajos de TP, NT y TT.

La AT-III que es sintetizada en su mayor parte en el hígado es de gran utilidad para evaluar función hepática, encontrándose en algunos estudios que su cuantificación es más

útil que la del Normotest para tal evaluación, postulando que esta ventaja analítica se debe a la alta sensibilidad del método inmunológico que se usó (15). Además en otro estudio se demostró que en la cirrosis hepática los niveles biológicos e inmunológicos descienden en igual proporción (3), lo cual es indicativo de que existe una disminución en la síntesis de la proteína.

En nuestro estudio, la AT-III tuvo igual utilidad práctica que en el estudio mencionado, pues de los 28 pacientes a los cuales se les cuantificó, 19 presentaron niveles disminuidos contra 21 que dieron alterado el NT.

Por otra parte, el fibrinógeno, aunque los resultados dieron diferencia significativa con el normal, sólo 8 de los 31 pacientes tuvo valores bajo el mínimo normal. El fibrinógeno no tiene gran valor diagnóstico, pues puede elevarse en procesos inflamatorios debido a que el hígado parece que tiene una capacidad

de reserva para la síntesis de esta proteína (23).

Analizando el resultado de las pruebas rutinarias, vemos que a pesar de que el TTP abarca un número mayor de factores dentro de su campo de acción, sólo 20 de los 45 pacientes dio resultados alterados. Esta situación se puede explicar por los niveles altos de factor VIII que presentan estos pacientes en enfermedad hepática, a cuya concentración es muy sensible el TTP; así que este factor que lo encontramos elevado en nuestros pacientes puede compensar la deficiencia de los otros factores. Por lo tanto, el TTP es una prueba de poca utilidad para evaluar función hepática.

El Normotest ha sido una de las pruebas de coagulación que más se ha recomendado para el estudio de la función hepática (10,11, 16,23), pues es un buen indicador de esta por su sensibilidad en detectar deficiencia de factores VII, X y II, secuencia ésta, en la cual

Figura 2
SIGNOS Y SINTOMAS
Abscesos Cerebrales en la Infancia - 31 Casos
H.N.N. 1965 - 1976

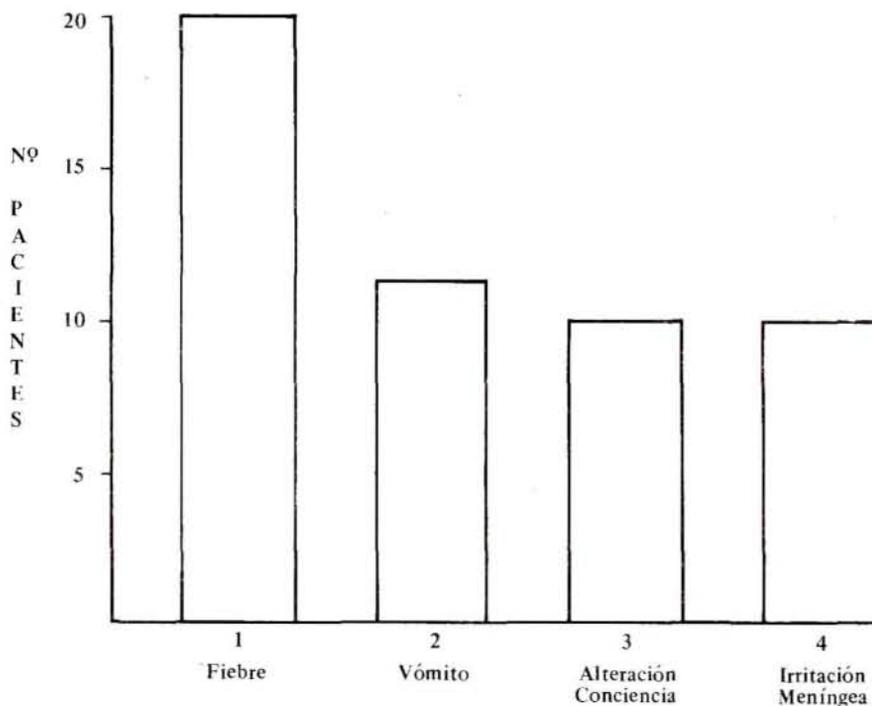
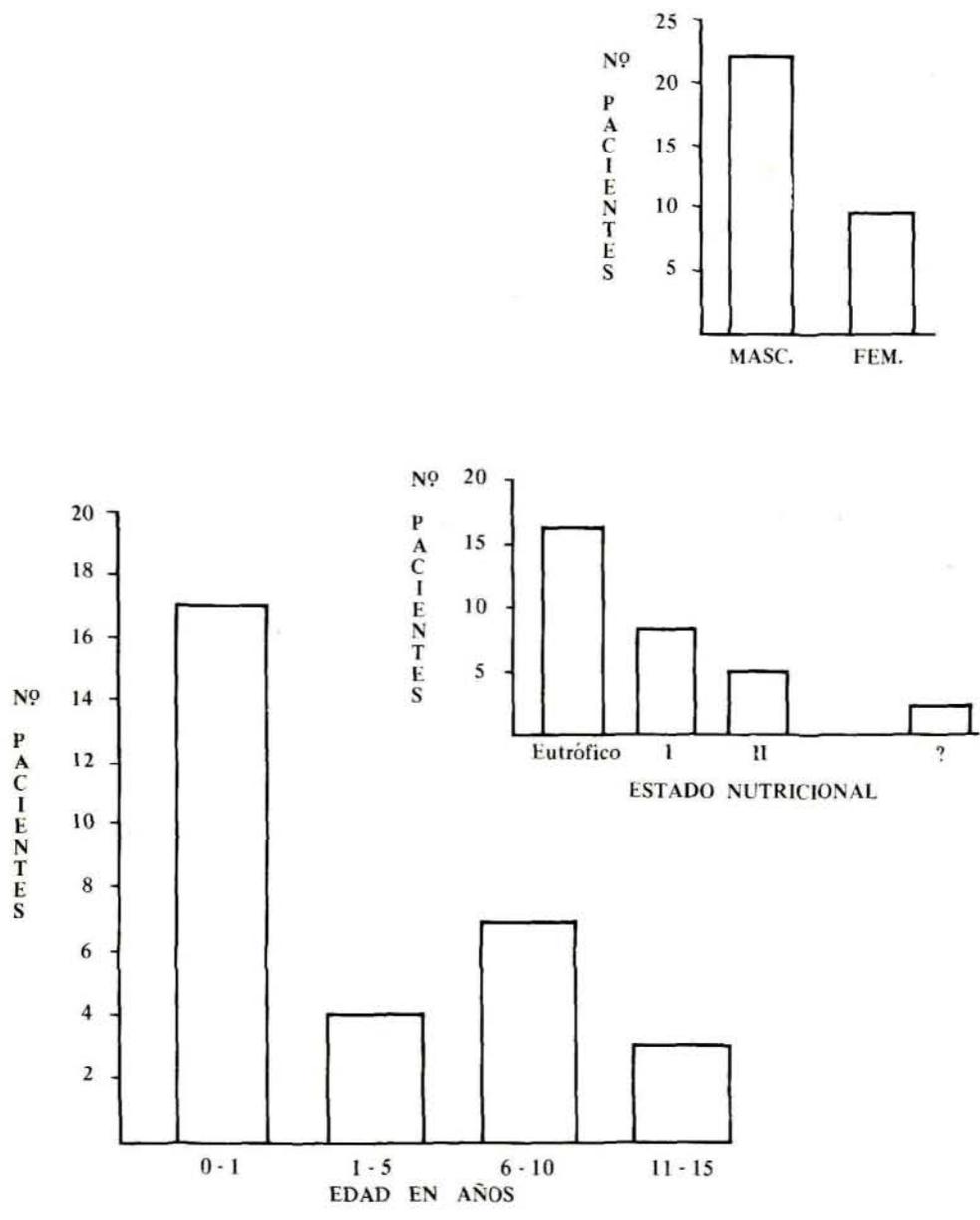


Figura 1
Absceso Cerebral en la Infancia - 31 Casos
H.N.N. 1969 - 1979
EDAD, SEXO, ESTADO NUTRICIONAL



se ha visto que disminuyen estos factores (12). Parece que el factor VII con una vida media muy corta (4-7 horas) es el primero en descender, seguido por los otros factores del complejo protrombínico. En una fase más avanzada de la enfermedad el V y luego el fibrinógeno comienzan a descender.

En este reporte, el estudio comparativo del NT con una tromboplastina de cerebro humano estandarizada, dio resultados similares en los pacientes con función hepática alterada, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa. En un estudio anterior (5) ya se había demostrado la sensibilidad de esta tromboplastina a la deficiencia de factores VII y X, encontrándose una sensibilidad similar a la de la British Comparative Thromboplastin (BCT), la cual se usó como referencia.

Las diferencias en porcentaje de actividad del TP y el NT con respecto al TT se pueden deber a la mayor sensibilidad de esta prueba, a la deficiencia de factores y a la capacidad de detectar inhibidores endógenos, tales como aquellos que se presentan en la deficiencia de vitamina K, en las hepatopatías crónicas y en la coagulación intravascular diseminada que puede acompañar algunas hepatopatías.

Los resultados de este estudio indican que la determinación del TP usando tromboplastina preparada a partir de cerebro humano y estandarizada con una tromboplastina de referencia, es de gran utilidad para evaluar función hepática. El TP es de fácil ejecución y capaz de medir correctamente la función de síntesis de las células hepáticas. A su vez con esta prueba se obvia la necesidad de medir los factores específicos de la coagulación.

Lógicamente el tiempo de protrombina es una prueba que explora sólo una fase de la hemostasia. El defecto hemostático en las hepatopatías es múltiple, comprende además de la deficiencia de factor, trastornos cuantitativos y cualitativos de las plaquetas (4) y alteraciones de las fibrinolisis (21). Por lo tanto, si lo que se desea es valorar el riesgo hemorrágico en pacientes con enfermedad hepática, es necesario usar pruebas adicionales para evaluar las otras fases de la hemostasia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Barrantes, A., Fonseca, J.E. Preparación y estandarización de una tromboplastina costarricense. *Act. Méd. Cost.* 21;213,1978.
- 2.- Barrantes, A., Fonseca, J.E. Estudio comparativo de la TCR con tres tromboplastinas comerciales. *Act. Méd. Cost.* 21;397,1978.
- 3.- Barrantes, A., Fonseca, J.E. Antitrombina III: niveles inmunológicos y biológicos en cirrosis hepática y en coagulación intravascular diseminada. *Sangre* 24;1043,1979.
- 4.- Barrantes, A., Martén, A., Montero, C., Cordero, R. Agregación plaquetaria en enfermedad hepática inducida por alcohol. *Act. Méd. Cost.* 23;223,1980.
- 5.- Barrantes, A., Salas, R. Sensibilidad de la tromboplastina costarricense de referencia (TCR) a los factores VII y X. *Act. Méd. Cost.* 21;313,1978.
- 6.- Barrantes, A., Salas, R. Hemostasis y Trombosis. Técnicas de estudio e interpretación. Centro de Docencia e Investigación, CCSS, 1980.
- 7.- Claus, A. Gerinnungs physiologische schnell method zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haemat.* 17;237,1957.
- 8.- Deutsch, E. Blood coagulation changes in liver disease. *Progr. Liver Dis.* 2;69,1965.
- 9.- Dioguardi, N., Mannucci, L., Pizzolato, M., Mannucci, P.M. La prove di coagulazione nella valutazione della funzione epatica e del rischio emorragico. *Atti del II Congresso Nazionale della Società Italiana per lo studio dell'Emostasia e della Trombosis*, Sassari, Giugno, 1972.
- 10.- Henning, H., Yano, M. Significance and practicability of Normotest in diagnosis of liver diseases. *Scand J. Gastroent.* 8 (Supp 19), 119, 1973.
- 11.- Hillebrand, P., Sherlock, Sh. Use of Normotest and Thrombotest coagulation tests in hepatocellular disease. *Scan. J. Gastroent.* 8 (Supp 19); 125, 1973.
- 12.- Koller, F. Theory and experience behind the use of coagulation tests in diagnosis and prognosis of liver disease. *Scan J. Gastroent.* 8 (Supp 19); 51, 1973.
- 13.- Losowsky, MS., Simmons, A. V., Miloszewski K. Coagulation abnormalities in liver disease. *Postgr. Med.* 8;231, 1973.
- 14.- Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F. Immunochemical quantitation of

- antigens by single radial immunodiffusion. *Int. J. Immunochem.* 2;235,1965.
- 15.- Mannucci, L., Dioguardi, N., Del Ninno, Z., Mannucci, P.M. Value of Normotest and antithrombin II in the assesment of liver function. *Scand. J. Gastroentr.* 8 (Supp 19); 103, 1973.
 - 16.- Ockermann, P.A., Bracconier, J.H. Ericksson, O. Normotest in acute hepatitis and chronic liver disease. *Scand. J. Gastroent.* 8 (Supp 19); 83, 1973.
 - 17.- Owren, PA. Normotest in liver disease. *Farmacoterapi.* 25;46, 1969.
 - 18.- Poller, L. The British Comparative Thromboplastin. Association of Clinical Pathologist, Broadsheet N°71, 1970.
 - 19.- Poller, L., Thompson, J.M. The partial thromboplastin (cephalin) time test. *J. Clin. Path.* 25;1038,1972.
 - 20.- Ro, J.S. Hemostatic problems in liver failure. *Scand. J. Gastroentr.* 8 (Supp 19); 71, 1973.
 - 21.- Roberts, H.R., Cederbaum, A.I. The liver and blood coagulation: physiology and pathology. *Gastroenterology* 63;297,1972.
 - 22.- Smart, J.V. Elementos de estadística médica. Ed. Marín, Barcelona, 1972.
 - 23.- Veltkamp, J.J., Kreuning, J. The diagnostic value of coagulation studies in chronic liver disease. *Scand. J. Gastroentr.* 8 (Supp 19); 93, 1973.

Esferocitosis hereditaria y síndrome de bilis espesa

Dr. German F. Sáenz,****

*Dr. Luis G. Zúñiga***

*Dr. Eduardo Brilla****

*Dr. Mario Chaves****

*Sr. Alberto G. Montero****

*Sr. Javier Jiménez****

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña recién nacida, con 36 semanas de gestación, en la que se hizo evidente a los pocos días de nacida un cuadro icterico colestásico tipo síndrome de bilis espesa con una enfermedad hemolítica de fondo, la cual a las 8 semanas se demostró que era esferocitosis hereditaria. La evolución ascendente de la ictericia obstructiva en unión de una anemia importante con reticulocitosis reitera una vez más lo trascendente de un seguimiento cuidadoso de cualquier paciente neonatal con la patología que nos interesa, así como de un preciso abordaje diagnóstico de laboratorio. Después del tercer mes de evolución del problema obstructivo éste cedió espontáneamente, tal y como era de esperar.

INTRODUCCION

Ocasionalmente en el período neonatal se observan casos clínicos de ictericia que ocurren en asociación de una hiperbilirrubinemia directa o conjugada. Algunos de estos procesos patológicos caen dentro de lo que se refiere como "Síndrome de Bilis Espesa" (SBE), medie o no una etiología hemolítica definida (15,30). En el presente reporte se menciona el caso de una niña recién nacida de 36 semanas de gestación, en la cual se presentó un cuadro icterico

ligero que fue incrementándose paulatinamente desde su nacimiento sin llegarse a un diagnóstico claro. Una observación cuidadosa del frotis sanguíneo dio oportunidad, al cabo de 8 semanas de evolución del proceso icterico, de sospechar con mucha solidez el diagnóstico de esferocitosis, hecho que luego fue definitivamente confirmado, permitiendo ello establecer un buen pronóstico del cuadro colestásico en desarrollo.

MATERIAL Y METODOS

Los métodos de los análisis hematológicos de rutina se hallan consignados en la literatura (7,27), e incluyen Hb, Hto, cómputo de reticulocitos y morfología eritrocítica. Las pruebas de fragilidad osmótica (F.O.) (con sangre fresca y post-incubación) se efectuaron con ligeras modificaciones introducidas por nosotros: con glóbulos rojos frescos se practicó la prueba en concentraciones de NaCl de 0.50, y 0.55%, en tanto que con la sangre incubada se utilizaron 0.60, 0.65, 0.70 y 0.75%. Para estos efectos como para otras pruebas, se usó sangre venosa obtenida estérilmente y anticoagulada con EDTA (9,17). Por la edad de la proposita, se procesó la prueba con sangre capilar anticoagulada con heparina. En cuanto a la prueba de la autohemólisis utilizamos una técnica simplificada (27) para la cual empleamos sangre tomada estérilmente con EDTA y solución estéril de glucosa al 5 por ciento en agua destilada. Las haptoglobinas séricas

* Centro de Investigación de Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA), Universidad de Costa Rica

** Servicio de Neonatología, Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense de Seguro Social.

*** Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

las medidas de acuerdo con el método de Owen et al. (25). Se investigó la G-6-PD a través de las técnicas del cianuro ascorbato (18) y de la generación de NADPH (3). También de acuerdo con los procedimientos de Beutler (3), y con el fin de descartar una etiología hemolítica eritro-enzimopénica, se investigó las enzimas eritrocitarias: glucosa-6-fosfato isomerasa, piruvato-quinasa, adenilato-quinasa y hexoquinasa. En cuanto a química clínica, se hicieron estudios cinéticos para TGP (Sigma) (alanina aminotransferasa, ALT), TGO (Sigma) (Aspartato aminotransferasa, AST), gama glutamiltransferasa (Behringer Mannheim), isoenzimas de fosfatasa alcalina por electroforesis (Sigma), bilirrubinemia total y fraccionada (Behringer Mannheim) y Urobilinógeno fecal, urinario y bilirrubina en orina, de acuerdo con los métodos convencionales. Los estudios virales se realizaron en el ICMRT.

Propositus:

Niña caucásica que nace el 27-5-81, parto cefálico, espontáneo, producto pre-término (36 semanas), peso adecuado (5 libras y 8 onzas) para su edad, talla normal, apgar de 8 y 9, dejándosele en incubadora por 24 horas. Grupo A Rh positivo (madre igual). La exploración física señala ausencia de ictericia, hepatomegalia y esplenomegalia, cardiovascular normal, pulmones limpios, fondo de ojo normal y también la radiografía de cráneo; alimentación leche materna. El 6/7/81 se notó ictericia. El 30/7/81, dos meses de edad, 9 libras de peso, talla 57 cm, ictericia, buen estado general, hígado a 1 cm del r.c., no esplenomegalia. Un hemograma reveló anemia importante, reticulocitosis y presencia de microesferocitosis. Tres días después un ECO de vías biliares fue normal. El 1/9/81, 3 meses de edad, curva ponderal ascendente, peso 101/2 libras, talla 60 cm, activa, neurológicamente bien, tinte icterico leve, hígado a 1 cm r.c., heces ligeramente acólicas. El 25/9/81, 4 meses, peso y talla normales, magnífico estado general, ausencia de ictericia, deposiciones amarillas; no hepatomegalia.

RESULTADOS

A partir de los 21 días de nacida y hasta la edad de 12 semanas, la propositus, con signo icterico importante y creciente, se

sometió a una serie de análisis, siendo normales o negativos los siguientes: IFA-toxo (IgM e IgG), VDRL, antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos (IgM) contra virus de la hepatitis A, tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, urianálisis general, cuerpos de inclusión citomegálicos, plaquetas, leucocitos, pruebas de Coombs. Fueron anormales o positivos: urobilinógenos urinario y fecal (ausencia de los mismos o trazas, bilirrubinuria (++)), bilirrubinas séricas totales de 5,5, 7.0, 6.0, 6.5, 11,3 y 5.5 mg/dl, y directas de 4,1, 5,5, 4,1, 4,5, 6,5 y, 3.8 mg/dl, respectivamente; TGO de 286, 385, 185 y 164 UI/l (normales: 5-27 UI/l), TGP 180, 170, 134, 78 UI/l (normales: 1-29 UI/l), fosfatasa alcalina total 420, 396, 378 UI/l (normales para adultos: 40-102 UI/l), un análisis electroforético para isoenzimas de esta enzima reflejó una banda hepática normal, una ósea francamente hiperactiva y una banda biliar apenas perceptible; gama glutamil transferasa de 82 y 61 UI/l (normales: menos de 44 UI/l); se reporta un Hto de 27 ml/dl a los 41 días de nacida, luego otro de 28.5% con Hb de 9.3 g/dl, CHCM de 33% y retis de 12% sin corregir (49 días de nacida), observándose en el frotis la presencia de muchos esferocitos y microesferocitos y marcada basofilia difusa. A los 53 días se hace estudio completo de la propositus y de sus familiares, cuyos resultados se indican en el cuadro I, lográndose establecer el diagnóstico de esferocitosis hereditaria, de origen paterno. A las 14 semanas, se pudo demostrar la presencia de urobilinógenos y disminución de los niveles de bilirrubinas.

DISCUSION

A pesar de que la esferocitosis hereditaria (EH) no es un problema médico mayor en términos de frecuencia, hay dos razones convincentes para seguir prestando atención a este problema hematológico: 1- puede hacerse mucho por el enfermo y sus parientes afectados una vez que se ha establecido el diagnóstico y, 2- los estudios de esta alteración han contribuido y contribuirán en el futuro a la comprensión de la genética médica, del metabolismo y estructura del eritrocito, así como de la circulación esplénica y sus efectos ante la estructura eritrocítica y su metabolismo. En vista de que la bilirru-

bina pasa rápidamente la barrera placentaria, la gran mayoría de los recién nacidos con enfermedad hemolítica no muestran ictericia al nacimiento, por lo que los niveles del pigmento en suero de cordón umbilical no reflejan la severidad del cuadro hemolítico. La ictericia usualmente se desarrolla durante las primeras 24 horas en los desórdenes hemolíticos graves en virtud de la pérdida del mecanismo excretorio placentario y a los bajos niveles de actividad de la glucuronil transferasa en el hígado del neonato (6), lo cual lleva a una acumulación sérica y tisular de la bilirrubina no conjugada o indirecta, siendo estos defectos funcionales más marcados en un niño prematuro (33). Toda vez que un diagnóstico temprano de ictericia es de gran importancia clínica, se debe tomar extremo cuidado para su detección, reconociéndose de antemano que cuando la ictericia ocurre en las primeras horas no es la llamada "fisiológica" y de que con mucha seguridad nos enfrentamos a enfermedad hemolítica.

Ocasionalmente una ictericia prolongada se asocia con hiperbilirrubinemia directa o conjugada en el período neonatal temprano o tardío (30). Este fenómeno colestático se le denominó "Síndrome de Bilis Espesa" (SBE), el cual acompaña a una gran variedad de condiciones clínicas, incluyendo obviamente a la eritroblastosis fetal (30), considerándose que si dicha hiperbilirrubinemia directa se presenta durante las primeras 24 horas, especialmente en sangre de cordón, el proceso se asocia con una enfermedad severa (10,24). Esta aberración en el metabolismo de la bilirrubina en la cual el defecto parece ser una incapacidad de la célula hepática para excretar la bilirrubina conjugada (10, 28), a manera de una persistencia en el bloqueo excretor intrahepático luego del bloqueo excretor del glucurónilo, podría explicar el SBE (14), como si las células hepáticas sobrecargadas del pigmento causaran comprensión al canalículo biliar. Los cilindros de bilis y proteínas que se observan en la histología hepática se han interpretado como el resultado más que la causa de la ictericia, al menos en la eritroblastosis fetal (35). Sin embargo, a ciencia cierta no se conoce la patogénesis del SBE y el término por sí mismo tiene

implicaciones que pueden ser incorrectas (4,33), a pesar de que sigue considerándose de gran utilidad clínica (30). En un estudio de muchos casos, este síndrome se presentó en un 15% de todos los pacientes con hiperbilirrubinemia (15). Los pacientes que en las primeras semanas de vida manifiestan evidencia de obstrucción biliar son miembros de un grupo con ictericia obstructiva prolongada sea por obstrucción propiamente dicha o por ausencia o atresia de ductos. El diagnóstico individual es usualmente difícil, pero tal complejidad se puede resolver con el tiempo gracias a un escrupuloso y continuo abordaje clínico y de laboratorio, e inclusive quirúrgico (30). Esta patológica colestática neonatal ha sido clarificada por Hsia y Walker (16) en las siguientes categorías: Obstrucción biliar causada por espesamiento de bilis (SBE) ya sea por mecanismo hemolítico de fondo, tal y como ocurre en la eritroblastosis fetal y otros cuadros hemolíticos, y la ictericia obstructiva provocada por la atresia congénita de los ductos intra y extra-hepáticos, incluido el ducto biliar común. Como cuadro adicional, se observa en esta patología heces acólicas, coluria, elevación de la bilirrubina total y directa, franca disminución de los urobilinógenos y, de acuerdo con la severidad del mecanismo etiopatogénico, hepatoesplenomegalia (30). Este tipo de patología dada por la ictericia obstructiva persistente en las primeras semanas o meses de la vida es relativamente un problema diagnóstico común (20), poseyendo alrededor de un 60% de los niños afectados atresia de vías biliares y un 15% SBE asociado con la eritroblastosis fetal. El remanente del 25% presentan una entidad conocida como hepatitis neonatal o hepatitis de células gigantes. En la mayoría de los casos de SBE la recuperación espontánea es la regla. Si se logra obtener una historia cuidadosa se encontrará que aproximadamente la mitad de los pacientes con EH manifiestan ictericia neonatal (32) o al menos una tercera parte de ellos (13), la cual comúnmente cursa con exagerada hiperbilirrubinemia neonatal, la cual puede requerir transfusión de recambio (11,29,30,31). Esta ictericia neonatal es usualmente aparente en los primeros dos o tres días de vida y perdura por aproximadamente dos semanas, a no ser que los niveles de bilirrubina se eleven lo

Cuadro I
HALLAZGOS HEMATOLOGICOS EN LA FAMILIA ESTUDIADA

Parentezco	Edad	Hto	Hb (g/dl)	CHCM (%)	Retis (%)	F. O.			Autohemólisis		haptoglobinas (mg/dl)	morfología eritrocítica
						Fresca	Pos incub.	sin gluc.	con gluc.			
Padre ⁺	41	38	13.3	37	8.0	↑	↑↑	++	+		26	esferocitosis
Madre	30	41	13.4	32	1.5	NI	NI	NI	NI		98	normal
Tío pat.	39	47	15.6	33	2.0	NI	NI	NI	NI		116	normal
Tío pat. ⁺	33	37	13.3	36	15.0	↑	↑↑	++	+		18	esferocitosis
Propositus ⁺	2-m	30	10.8	36	15.0	↑	↑↑	-	-		-	esferocitosis

suficiente como para que se justifique la exsanguino-transfusión.

La microesferocitosis se presenta también en la incompatibilidad materno fetal por el sistema ABO, por lo que la diferenciación debe hacerse con exactitud. Con los datos que se obtienen del tipo sanguíneo de madre e hijo, pruebas de Coombs, hemograma completo y fragilidad osmótica de los padres, se puede diferenciar la EH de la incompatibilidad ABO. En la EH los microesferocitos persisten en la sangre periférica contrario del problema isoimmune por ABO en el cual desaparecen a los pocos días (30). La prueba de la autohemólisis puede ser usada también para lograr esta diferenciación, ya que al ser anormal la prueba en ambas entidades nosológicas, la adición de glucosa usualmente corrige la hemólisis si la causa es EH pero no si la es por incompatibilidad ABO (19).

En el caso que nos ocupa, se cumplen los patrones que caracterizan al SBE, como complicación hepatobiliar de un fenómeno hemolítico de fondo, de etiología esferocítica hereditaria. Los perfiles de los análisis químico-clínicos y hematológicos desde un inicio señalaban la existencia de un fenómeno obstructivo biliar, sin mayor compromiso hepatocelular, asociado a un cuadro hemolítico inicialmente de origen oscuro o indeterminado. La cuidadosa observación de la morfología eritrocítica y un índice de CHCM normal alto (36%) inclinó el diagnóstico hacia fenómeno esferocítico hereditario, habida cuenta de que no mediaba incompatibilidad materno fetal por ABO, ni tampoco fenómeno microangiopático, en el cual también existe esferocitosis periférica (32). La índole hereditaria del trastorno se confirmó con el estudio familiar, en el cual se detectó la línea paterna de herencia. Todos los casos con la alteración hereditaria cumplieron con los requisitos que se exigen para el diagnóstico de certeza, vale decir, anemia ligera o moderada, esferocitosis en sangre periférica, reticulocitosis, fragilidad osmótica (F.O.) aumentada sobre todo post-incubación a 37°C, autohemólisis incrementada que corrigió sustancialmente con glucosa, aumento ligero o moderado de la bilirrubina indirecta; disminución de las haptoglobinas y un patrón familiar con herencia de tipo mendeliano. Tal y como ha

sido descrito (1,8,11,21,22,29,33), en los dos familiares de la propositus en los que se mostró el rasgo hereditario, la expresión de éste dio la imagen de un síndrome hemolítico compensado.

Llamamos la atención sobre valores altos de la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) en los casos positivos, tal y como se ha reiterado en la literatura (4,11,12,14,29).

Uno de los padres biológicos en un caso particular de EH debe esperarse que tenga el gene anormal (en ausencia de la rara posibilidad de una nueva mutación) y por supuesto 50 por ciento de sus hijos, como promedio, deberían presentar la anomalía genética (5). En vista de que aproximadamente el 25 por ciento de los casos de EH son esporádicos (34), una penetración incompleta del gene o, menos frecuentemente, una mutación espontánea, son mecanismos que se han esgrimido para explicar las diferencias que se observan tratándose de una enfermedad hereditaria mediada por un gene autosómico dominante (11,26). Se citan en la literatura casos en donde no se pudo demostrar el defecto en los padres (11,23,29,34), especialmente por ser normal la prueba de F.O. (2, 8,11). En vista de la naturaleza tratable de la enfermedad y de su patrón hereditario de dominancia autosómica, es muy importante hacer el diagnóstico correcto en un paciente dado, así como a sus familiares en riesgo de haber heredado del gene anormal, a efecto de poder ofrecerle a todos los afectados el tratamiento efectivo, a saber, la esplenectomía. En este sentido, la EH es un ejemplo claro del uso de la genética para practicar la medicina preventiva (5). A pesar de que la mayoría de los pacientes con EH son asintomáticos, la necesidad de ese diagnóstico preciso es evidente cuando observamos la severidad en que pueden presentarse las complicaciones por crisis aplásticas y hemolíticas, colelitiasis y enfermedad hemolítica en el recién nacido (8).

La evolución clínica de la pequeña paciente prematura encajó dentro del buen pronóstico que conlleva el SBE, el cual, en este caso, fue la consecuencia de una esferocitosis hereditaria, con importante expresión clínica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anselstetter, V.: Gel electrophoresis of the Human Erythrocyte Membrane Proteins: Aberrant Patterns in Hematological and Non-hematological Diseases. *Blut*, 36:135, 1978.
- 2.- Bernard, J. & Levy, J.P.: *Manual de hematología* 2ª Ed., 78 pp. Toray-Masson, S.A., 1979.
- 3.- Beutler, E.: Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. Grune & Stratton, N.Y., 62 pp., 1967.
- 4.- Brent, R.L.: Persistent jaundice in infancy. *J. Pediatr.*, 61:111,1962.
- 5.- Brewer, G.J.: Inherited erythrocyte metabolic and membrane disorders. In: *Medical Clinics of North America*, W.B. Saunders, Co., Pa. 1980; Vol 64(4),588-590 pp.
- 6.- Brown, A.K., Zuelzer, W.W.: Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugating system. *J. Clin. Invest.*, 37:332, 1958.
- 7.- Dacie, J.V. & Lewis, S.M.: *Practical haematology*. 5th. Ed., 21-82 pp. Churchill Livingstone, 1975.
- 8.- Fukagawa, N., Friedman, S., Gill, F.M., Schwartz, E., & Shaller, C.: Hereditary spherocytosis with normal osmotic fragility after incubation. Is the autohemolysis test really obsolete? *JAMA*, 242:63,1979.
- 9.- Gear, A.R.L.: Erythrocyte Osmotic Fragility: Micromethod bases on Resistive-Particle Counting. *J. Lab. Clin. Med.*, 90:914,1977.
- 10.- Harris, L.E., Farrell, F.J., Shorter, R.G., Banner, E.A., and Mathieson, D.R.: Conjugated serum bilirubin in erythroblastosis fetalis; analysis of 38 cases, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 37:574,1962.
- 11.- Harris, J.W. y Kellermeyer, R.W.: *The Red Cell*. Rev. Edit., 1970 Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 542 pp.
- 12.- Hillman, R.S., Finch, C.A., Boggs, D.R. et al.: *Manual de Hematología*, p.67, Edit. El Manual Moderno, S.A., 1977.
- 13.- Hoffbrand, A.V. & Lewis, S.M.: *Postgraduate Haematology*. 2nd. Ed. 178-186 pp., 1981. William Heinemann Medical Books Ltda., London.
- 14.- Hoffmann, H.N. II, Whitcomb, F.F., Jr., Butt, H.R., and Bollman, J.L.: Bile pigments of jaundice. *J. Clin. Invest.*, 39:132,1960.
- 15.- Hsia, D.Y-Y, Patterson, P., Allen, F.H., Diamond, L.K. & Gellis, S.S.: Prolonged obstructive jaundice in infancy. I. General survey of 156 cases. *Pediatrics* 10:243,1952.
- 16.- Hsia, D.Y-Y., and Walker, F.A.: Variability in the clinical manifestations of galactosemia, *J. Pediat.* 59:872,1961.
- 17.- Ito, Y., Carmeci, P., and Steele, R.: Continuous Flow Method for Determination of Erythrocyte Osmotic Fragility. *Am. J. Hemat.* 2:402,1977.
- 18.- Jacob, H.S. & Jandl, J.H.: A simple visual screening test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency employing ascorbate and cyanide. *N. Engl. J. Med.*, 274:1162,1966.
- 19.- Kostinas, J.E., Cantow, E.F., Wetzel, R.A. (1967): Autohemolysis of cordo blood in congenital spherocytosis and ABO incompatibility. *J. Pediatr.* 70:273.
- 20.- Lancet Editorial: Neonatal hepatitis; a new syndrome? *Lancet*, 1:1011,1969.
- 21.- MacKinney, A.A., Morton, N.E., Kosower, N.S. et al: Ascertaining genetic carriers of hereditary spherocytosis by statistical analysis of multiple laboratory tests. *J. Clin. Invest.* 41:554,1962.
- 22.- McCann, S.R., Jacob, H.S.: Spinal cord disease in hereditary spherocytosis: report of 2 cases with a hypothesized common mechanism for neurologic and red cell abnormalities. *Blood* 48:259,1976.
- 23.- Montero, J., Alvarez, C. & Serrano, V.: Esferocitosis hereditaria. A propósito de un caso. *Rev. Clin. Esp.*, 145:387,1977.
- 24.- Oski, F.A., Naiman, J.L.: Hematologic problems in the newborn. (Erythroblastosis fetalis). In: *Major Problems in Clin. Pediatr.*, Vol IV, 144 pp., 1966.
- 25.- Owen, J.A., Better, F.C. & Hoban, J.: A simple method for the determination of serum haptoglobins. *J. Clin. Path.*, 13:163, 1960.
- 26.- Rubins, J., Lawrence, E.Y.: Hereditary Spherocytosis and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Double hemolytic Jeopardy. *JAMA*, 237:797,1977.
- 27.- Sáenz, G.F. & Moreira, J.: *Laboratorio Hemoglobinopatías*. Manual Latinoamericano. 40 pp. Ministerio de Salud, Costa Rica. Depto. Publicaciones e impresos, 1980.
- 28.- Schiff, L., Biling, B.H., and Oikawa, Y.:

- Familiar nonhemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum, *New Eng. J. Med.* 260:1315,1959.
- 29.- Schilling, R.F.: Hereditary spherocytosis: A study of splenectomized persons. *Seminars in Hematology.* 13(3):169 pp., 1976.
- 30.- Smith, C.H.: Blood diseases of infancy and childhood. 3th. Ed. 104 pp. The C.V. Mosby C., 1972.
- 31.- Stamey, C.C., Diamond, L.I. (1957): Congenital hemolytic anemia in the newborn. *Am. J. Dis. Child.* 94:616.
- 32.- Stockman, J.A., Oski, F.A.: Erythrocytes of the Human Neonate. In: *Current Topics in Hematology.* Alan R. Liss, Inc., N.Y. 1978; 1:193.
- 33.- Wintrobe, M.M.: *Clinical Hematology.* 6th. Edit., 898 pp., Lea & Febiger, Phil., 1974.
- 34.- Young, L.E.: Hereditary spherocytosis, 115 pp. In Weed, RI (ed): *Hematology for Internists.* Little Brown & Co., 1971.
- 35.- Zuelzer, W.W. and Brown, A.K.: Neonatal jaundice; review, *Amer. J. Dis. Child.*, 101:87,1961.

Compromiso pleural metastásico

Dr. Sigifredo Aiza Campos*
Dr. Daniel Quesada Rodríguez*
Dr. Carlos J. Alfaro Rodríguez*

RESUMEN

Un total de 43 pacientes con invasión pleural por tumor maligno, fueron encontrados en la revisión de 4737 protocolos de autopsia, practicados en el Hospital México de 1969 a 1979.

Se encontró que los tumores malignos que más frecuentemente invaden la pleura, son los provenientes de pulmón, mama y estómago.

La descripción macroscópica del líquido de derrame, en los pacientes con compromiso pleural metastásico, fue descrito en 15 casos, (51.72%), como amarillento y en 13 casos como sanguinolento.

En un 32.56% de los casos no se encontró derrame pleural, a pesar de estar la pleura invadida por tumor.

Por otra parte, de 61 autopsias con derrame pleural y algún tipo de tumor que no comprometía pleura, hubo 18 casos donde la presencia del derrame podría explicarse por el hallazgo de metástasis a ganglios mediastinales y a pulmón.

El pronóstico de los pacientes con infiltración maligna de pleura es sumamente reservado; encontrándose que el 86.36% mueren antes de los 30 días posteriores al diagnóstico de derrame pleural.

En el 100% de los casos se encontró que había metástasis por lo menos en dos diferentes órganos de la economía, acompañando al derrame pleural.

INTRODUCCION

Está bien demostrado que la presencia de invasión pleural, en pacientes portadores de tumor maligno, ensombrece el pronóstico y conlleva a la muerte a corto plazo, a pesar de

la terapia administrada; habiéndose observado mejor pronóstico en pacientes con carcinoma de mama, que en los pacientes con carcinoma gástrico (promedio 3.1 meses posterior al diagnóstico de invasión pleural) (1,4).

La presencia de un derrame pleural en viejos, tiene un 60% de probabilidades de ser maligno (10) y las estadísticas demuestran que el tumor que más frecuentemente da metástasis a pleura, es el carcinoma proveniente de pulmón.

OBJETIVO

Revisar en material de autopsia de 1969 a 1979:

- Frecuencia de invasión tumoral maligna a pleura.
- Identificación de la neoplasia que origina la metástasis a pleura.
- Sobrevida de los pacientes con invasión pleural tumoral.

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron protocolos de autopsia efectuados en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de marzo de 1969 a diciembre de 1979, con el propósito de estudiar la patología pleural metastásica en nuestro medio.

En ese período se efectuaron 4737 autopsias, de las cuales 43 correspondieron a tumor maligno con metástasis a pleura, para una incidencia de 0.9% del total de autopsias.

* Servicio de Medicina Interna, Sección de Medicina, Hospital México, C.C.S.S.

RESULTADOS

Se encontró que el número mayor de pleuras comprometidas por tumor, correspondían a pacientes cuyo tumor primario era pulmonar; le siguen en orden de frecuencia, tumores de mama y estómago con 5 casos, respectivamente. (Ver tabla I).

En nuestro material, cabe la observación, sin embargo, que proporcionalmente el tumor primario de mama hizo metástasis a pleura con mayor frecuencia, tomando en cuenta el número total de autopsias practicadas en el período 1969 a 1979 de esta neoplasia. (Ver tabla II).

En nuestro material, el mayor número de casos se presentaron entre los 61 y 70 años de edad (ver tabla III), para un promedio de 58.86 años.

La distribución de acuerdo al sexo correspondió a 22 mujeres y 21 hombres.

En el momento de la autopsia, 29 casos (67.44%) tenían derrame pleural. En 14 casos (32.56%) no se encontró líquido en pleuras.

En aquellos casos en los cuales hubo derrame pleural, no se encontró otra causa, fuera de la patología metastásica, que explicara la colección de líquido en la cavidad pleural.

Sólo en 8 casos (18.60%), el derrame se presentó como primera manifestación de la neoplasia.

De los 43 casos con compromiso pleural tumoral, en 30 casos la metástasis se encontró en ambas pleuras, en 6 casos en pleura derecha y en 7 casos en pleura izquierda. Mientras que el derrame pleural fue bilateral solamente en 10 casos, en 11 casos fue derecho, y en 8 casos izquierdo.

Analizando la tabla IV, vemos que en 14 casos no hubo producción de derrame, a pesar de estar la serosa comprometida. Por lo tanto, no todos los pacientes con metástasis pleural hicieron derrame, y por otra parte, no todos los pacientes con derrame, necesariamente tienen metástasis pleural, ya que se revisaron 602 autopsias de

Tabla I
FRECUENCIA DE METASTASIS PLEURALES
EN RELACION CON EL SITIO Y TIPO HISTOLOGICO DE LA NEOPLASIA PRIMARIA

Tubo digestivo.	6	5 gástricos 1 recto	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	11.63% 2.32%
Pulmón.	11	Pulmón	3 adenocarcinoma 4 Ca. epidermoide 4 Ca. indiferenciado	25.58%
Genitales	5	2 cérvix 2 ovario 1 endometrio	Ca. epidermoide Adenocarcinoma Adenocarcinoma	4.65% 4.65% 2.32%
Páncreas	3	Páncreas	Adenocarcinoma	6.97%
Hígado y vías biliares	6	3 hígado 3 vías extrahepáticas	2 hepatocarcinomas 1 colangiocarcinoma Adenocarcinomas	6.97% 6.97%
Mama.	5	Mama	Adenocarcinomas	11.65%
Otros	7	2 piel 1 peritoneo 1 músculo 2 linfáticos 1 sitio desconocido	Melanomas Mesotelioma Rabdomiosarcoma Linfoma Ca. epidermoide	4.65% 2.32% 2.32% 4.65% 2.32%

Tabla II
INCIDENCIA DE METASTASIS PLEURALES,
EN CASOS AUTOPSIADOS EN EL HOSPITAL MEXICO,
EN RELACION CON EL NUMERO TOTAL DE NEOPLASIAS ENCONTRADAS

	Autopsias realizadas por tumor	Casos con infiltración pleural	Porcentaje de incidencia
Tubo digestivo:	131 gástrico 23 recto	5 1	3.81 4.34
Pulmón:	136	11	8.09
Genitales:	62 cérvix 22 ovario 12 endometrio	2 2 1	3.22 9.09 8.33
Páncreas:	42	3	7.14
Mama:	36	5	13.88
Hígado y vías biliares:	109	6	5.50

pacientes con derrame pleural, de los cuales 61 casos tenían algún tipo de tumor que comprometía pulmón y/o ganglios mediastinales, sin comprometer pleuras. De éstos, en 43 casos el derrame podría explicarse por otras patologías agregadas, como son: desnutrición, hipoproteinemia, insuficiencia cardíaca, procesos infecciosos pulmonares y otros. Sin embargo, en 18 casos (29.51%), la única explicación para el acúmulo de líquido en la cavidad pleural, es la invasión pulmonar y a ganglios mediastinales.

Tabla III
METASTASIS PLEURALES:
DISTRIBUCION POR EDADES

Edad en años	# de casos
0 - 10	0
11 - 20	2
21 - 30	1
31 - 40	3
41 - 50	6
51 - 60	6
61 - 70	16
71 - 80	6
81 - 90	3
91 - 100	0

Se encontró 29 casos de invasión pleural y derrame, de los cuales en 15 casos (51.72%) el líquido fue descrito macroscópicamente como amarillento; en 13 casos fue sanguinolento y sólo en 1 caso se reportó purulento y el cultivo fue positivo por Klebsiella.

En un 75.86% (22 casos) el derrame pleural se diagnosticó en vida; 12 casos de estos 22, se llegó a la conclusión de invasión pleural tumoral maligna antes de la muerte del paciente, ya sea por citología, biopsia o ambas. (Ver tabla V).

El pronóstico de los pacientes se ensombrece cuando hay invasión del tumor maligno a pleura. De los 22 casos a los que se les diagnosticó derrame pleural en vida, sólo 2 casos sobrevivieron 9 meses (un adenocarcinoma de ovario y un adenocarcinoma de mama); un caso logró completar un mes más de vida y el resto, que corresponde al 86.36% (19 casos), murieron antes de los 30 días posteriores al diagnóstico de derrame pleural maligno.

COMENTARIO

Al igual que otros autores (1,2,6,7), nosotros encontramos que el tumor que más frecuentemente da compromiso a pleuras, es

el proveniente de pulmón, con un 25.58% de frecuencia. Sin embargo, cabe la observación que, proporcionalmente, el tumor de mama tiene más posibilidad de dar metástasis a pleura, tomando en cuenta el número total de autopsias practicadas de este tumor y el número de casos que dieron metástasis a pleura.

Tabla IV
Comparación frecuencia de metástasis a pleura y derrame pleural

	I* # casos	D** # casos	A*** # casos
Derrame pleural	8	11	10
Pleura con metástasis	7	6	30

* = izquierdo. ** = derecho. *** = ambos.

Chernow y Salm (1), reportan en su casuística, que alrededor del 33% de las carcinomatosis pleurales, son secundarias a un tumor primario de pulmón. Anderson, en 1974 y Adler en 1970, reportan frecuencias del orden del 26 y 49%, para el carcinoma de pulmón. (3,11,12).

Esta patología afecta a pacientes mayores de 50 años y se dice que la etiología más frecuente del derrame pleural en viejos, es por tumor maligno. (10).

Maier y Berger, encuentran en 46 casos de derrame pleural masivo, un 67% de enfermedad maligna. Pero se han reportado casos en niños (5), ya que la posibilidad de encontrar metástasis pleural para un determinado tumor, depende de la edad más frecuente de presentación del mismo.

En el mecanismo de producción de derrame pleural en presencia de una neoplasia, intervienen varios factores (1,2), entre los cuales están: invasión directa a pleura, obstrucción venosa y linfática, obstrucción endobronquial, atelectasia, neumonía post-obstrucción, derrame paraneumónico o hipoproteinemia. De ahí que haya derrames pleurales donde la biopsia y la citología son negativas. (1,7). Nosotros encontramos 18 pacientes con derrame pleural, en los cuales no se detectaron metástasis tumorales a pleura, documen-

tándose, sí, metástasis pulmonares y a ganglios mediastinales.

Por otra parte, en un 32.56% de los casos, a pesar de estar la pleura invadida por el tumor, no hubo producción de derrame.

Clásicamente se describe que el derrame pleural por compromiso pleural tumoral, es de aspecto sanguinolento. De los 43 casos analizados en nuestro trabajo, encontramos que en un 48.28% el líquido era francamente sanguinolento. Decker (7) analiza 73 casos de pacientes con derrame pleural maligno y encuentra que en el 71% el líquido no es sanguinolento (8) y la presencia de líquido pleural sanguinolento la asocia a pésimo pronóstico.

Nuestro hallazgo de implantación metastásica en dos o más órganos diferentes de la economía en el 100% de los casos, limita grandemente el beneficio terapéutico que se le puede ofrecer a estos pacientes (1,7), obteniéndose mejor pronóstico en pacientes con carcinoma de mama (4,9).

En el material analizado, el 86.36% de los pacientes con derrame pleural maligno, habían fallecido antes de los 30 días posteriores al diagnóstico. Otros autores (1), reportan un 52% de muerte en el mismo período de tiempo.

En términos generales, la presencia de derrame pleural maligno condena indefectiblemente al paciente a la muerte a corto plazo.

Tabla V
POSITIVIDAD DIAGNOSTICO DE INVASION TUMORAL A PLEURA

Método diagnóstico	# casos	%
Citología	6	13.95
Biopsia	2	4.65
Citología + biopsia	4	9.30
Autopsia	31	72.10
TOTAL:	43	100%

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Chernow, B.; Salm, S.A.: Carcinomatous involvement of the pleura. *The Am. J. of Med.* 63: 695, Nov. 1977.
- 2.- Light, R.W.; MacGregor, M.L.; Luchsinger, P.C., et al: Pleural effusions. The diagnostic separation of transudates and exudates. *Am. Intern. Med.* 77: 507, 1972.
- 3.- Leff, A.; Hopewell, P., et al: Pleural effusion from malignancy. *Ann. Intern. Med.* 88: 532, 1978.
- 4.- Lees, A.W.; Hay, W.: Management of pleural effusions in Breast. *Cancer* 75(1): 51, January 1979.
- 5.- Bowie, R.P.; Teixeira, H.O.; Carpenter, B.: Malignant thymoma in a nine year-old boy presenting with pleuropericardial effusion. *The J. Thorc. and C.V. Surg.* 77(5): 777, 1979.
- 6.- Austin, E.H.; Flye, W.M.: The treatment of recurrent malignant pleural effusion. *The Annals of Thor. Surg.* 28 (2): 190, August 1979.
- 7.- Decker, A.D., et al: The significance of a cytologically negative pleural effusion in broncogenic carcinoma. *Chest* 74(6): 640, 1978.
- 8.- Smith, S.D.; Opiari, M.I.: Primary pleural melanoma. *Thor. & C.V. Surg.* 75(6): 827, 1978.
- 9.- Good, J.T.: Management of effusion in cancer of Breast. *Chest* 76(2): 241, August 1979.
- 10.- Maher, G.G. and Berger, W.H.: Massive pleural effusion: malignant and non-malignant causes in 46 patients. *Am. Rev. of Resp. Dis.* 105: 458, 1971.
- 11.- Anderson, C.B.; Philpott, G.W.; Ferguson, T.: The treatment of malignant pleural effusion. *Cancer* 33: 916, 1974.
- 12.- Adler, R.H.; Sayek, I.: Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and Talc. *Ann. Thor. Surg.* 22: 8, 1976.

Síndrome nefrótico del niño

Revisión de 85 casos en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Dr. Gilbert Madrigal C.

Dr. David Montvelisky K.

RESUMEN

El Síndrome Nefrótico (S.N.) del niño tiene características clínicas, de laboratorio e histológicas que lo diferencian del S.N. del adulto.

Es por ejemplo, raras veces secundario a una enfermedad sistémica o causa demostrable, siendo en un 95% de los casos, de tipo Idiopático o Primario (S.N.P.). Cursa con albuminurias mucho menores que las del adulto, y la frecuencia relativa de los diferentes tipos histológicos, delineada principalmente por el Estudio Internacional de las Enfermedades Renales del Niño (E.I.E.R.N.) es también diferente (3).

Así en S.N. con lesiones mínimas en la biopsia (S.N.P.L.M.) representa más del 80% del total, siendo menos frecuentes los otros tipos histológicos (1,2,3). La incidencia del S.N. en niños en Costa Rica no se conoce. En otras partes del mundo varía de 2 a 7 casos por 100 mil habitantes por año en menores de 10 años, siendo 4/5 partes de éste del tipo Primario o Idiopático (5). Esto implica, que teniendo el 80% de los Primarios, lesiones mínimas en la biopsia, su incidencia anual es de 1.6 a 5.6 casos por 100 mil habitantes por año en menores de 10 años (5). En Costa Rica, con una población de poco más de 2 millones de habitantes, de los cuales el 40% de ellos son menores de 10 años, teóricamente deberíamos tener una incidencia de S.N.P.L.M. de 12.8 a 44.8 casos nuevos por año.

Los objetivos de nuestro reporte son los de revisar la incidencia anual de S.N.P.L.M. en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, algunas de sus características demográficas y de su evolución clínica.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron todos los expedientes que tuvieran como diagnóstico de salida el de S.N., durante el período comprendido entre

enero de 1973 y diciembre de 1978. Se extrajeron datos como edad, sexo, procedencia, número de recaídas y respuesta de la Prednisona.

El diagnóstico se hizo en todos los casos, sólo si el paciente presentaba una proteinuria igual o superior a 50 mg/Kg/día y/o 40 mg/m²/hora, y éste se completaba además del edema, con la presencia de hipoproteïnemia, hipoalbumemia de menos de 2.5 gm% e hipercolesterolemia.

Una vez descartada una etiología específica, y establecido ya que se trataba de un S.N.P., lo cual ocurrió en la gran mayoría de los parámetros clínicos y de laboratorio que orientan hacia un S.N.P. con lesiones mínimas, como son la ausencia de un síndrome nefrótico, ausencia de azotemia e hipocomplementemia etc. (cuadro N°1). Hasta fines de 1977 se practicó biopsia percutánea renal a todos los 43 pacientes diagnosticados como S.N.P. A partir de ese año se dejó el procedimiento para los niños mayores de 6 años, los cuales tienen mayores probabilidades de tener una glomerulonefritis membrano-proliferativa de fondo (3), o para aquellos que tuvieran parámetros clínicos y de laboratorio dudosos de S.N.P.L.M. 85 niños cumplieron con los requisitos para S.N.P.L.M. A todos los seleccionados como L.M. se le trató con Prednisona en las dosis habituales (1). Se consideró como una respuesta positiva, si en un lapso menor de 2 meses de tratamiento

Cuadro N°1
CARACTERISTICAS DEL SINDROME NEFROTICO CON LESIONES MINIMAS Y
OTROS TIPOS DE SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO O PRIMARIO

Características de comienzo	Lesiones mínimas	Glomerulosclerosis focal	Glomerulonefritis membrano-proliferativa	Glomerulonefritis membranosa
Edad usual de presentación en años	1-6	Cualquiera	6-16	1-14
Sexo: Masc.-Fem.	2-1	3-2	1-1	3-1
Hematuria (% de casos)	13%	Macro: rara Micro: 66%	Macro: 20% Micro: 68%	Macro: 20% Micro: 70%
Hipertensión	9%	10%	25%	6%
Creatinina sérica	4%	10%	31%	4%
Complemento C3	NI	NI	Dism. en 68%	NI
Resp. inic. a ester	98%	25%	Mala. Puede complic.	Mala

H.N.N., 1981
 S. Nefrología

Cuadro N°2
DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD DE 85 NIÑOS
CON SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO, CON LESIONES MINIMAS

SEXO	EDAD EN AÑOS				TOTAL
	1 a 3	4 a 6	7 a 9	10 a 12	
MASCULINO	28	10	11	4	53
FEMENINO	20	8	4	—	32
TOTAL:	48	18	15	4	85

H.N.N., 1981
 S. Nefrología

(1 mes diario y otro mes día por medio) desaparecían el edema, la albuminuria y los otros cambios bioquímicos por completo. Se consideró como recaída, la reaparición de la albuminuria con o sin edema, al disminuir la dosis o suspender la Prednisona por completo. Por último, se analizó el número de recaídas por paciente.

RESULTADOS

85 pacientes fueron seleccionados como S.N.P.L.M., y su distribución por sexo y edad se pueden apreciar en el cuadro N°2,

notándose un predominio del sexo masculino de 2 es a 1. Además, aunque se presentó prácticamente en todas las edades pediátricas que cubre nuestro hospital (0 a 13 años), no hubo un sólo caso menor de 1 año, y la gran mayoría (77.6%) se agrupó entre 1 y 6 años de edad (gráfico N°1).

Los niños procedían de todas las 7 provincias del país, predominando San José y Alajuela con el mayor número (cuadro N°3).

Fue interesante revisar el número de casos nuevos por año. De 1973 a 1975 se presentó un promedio de 10.33, casos nuevos

por año, para luego aumentar de 1976 a 1978 a 18 casos promedio por año.

73 pacientes fueron seguidos de 3 a 8 años después de su primer ataque, 12 niños no volvieron a controlarse. De los 73 pacientes seguidos (48 hombres y 24 mujeres), todos respondieron a las dosis usuales de Prednisona y por el tiempo establecido, con desaparición del edema y de la albuminuria. Sin embargo, sólo 2 pacientes (2.7%) se curaron definitivamente y no habían vuelto a recaer al momento del último control. Otros 25 (34.2%) recayeron una sola vez (todos durante el primer año de enfermedad) y no volvieron a recaer más.

De los 46 restantes 13 recayeron 2 veces, otros 13, 3 veces y otros 19, tuvieron 4 ó más recaídas (figura N°1). Un paciente falleció durante su segunda recaída debido a una septicemia con peritonitis por *Streptococo Pneumoniae*.

DISCUSION

La etiología del S.N.P.L.M. es desconocida (1,2,6), presentándose en todos los países y en las diferentes razas del mundo (5); pero no existen datos suficientes ni adecuados sobre la variación geográfica del mismo. Se sabe que hay diferencias cuantitativas regio-

Figura # 1
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PREDNISONA DE 73 NIÑOS
CON SINDROME NEFROTICO CON LESIONES MINIMAS
EN 3 a 8 AÑOS DE SEGUIMIENTO
(Servicio Nefrología H.N.N.)

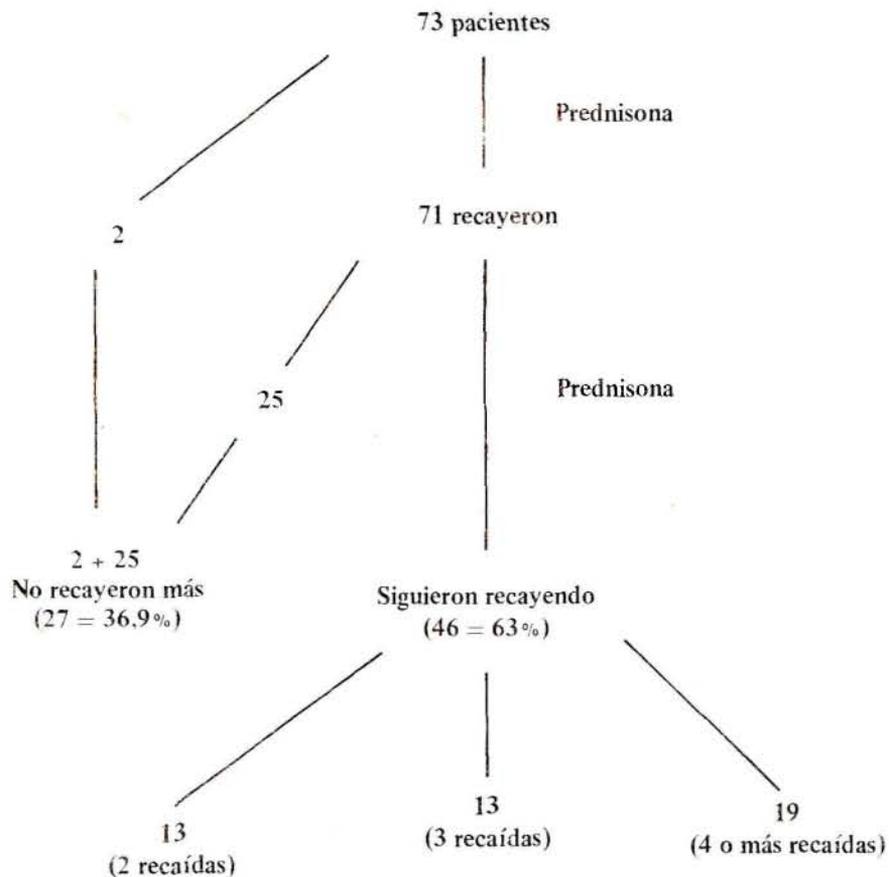
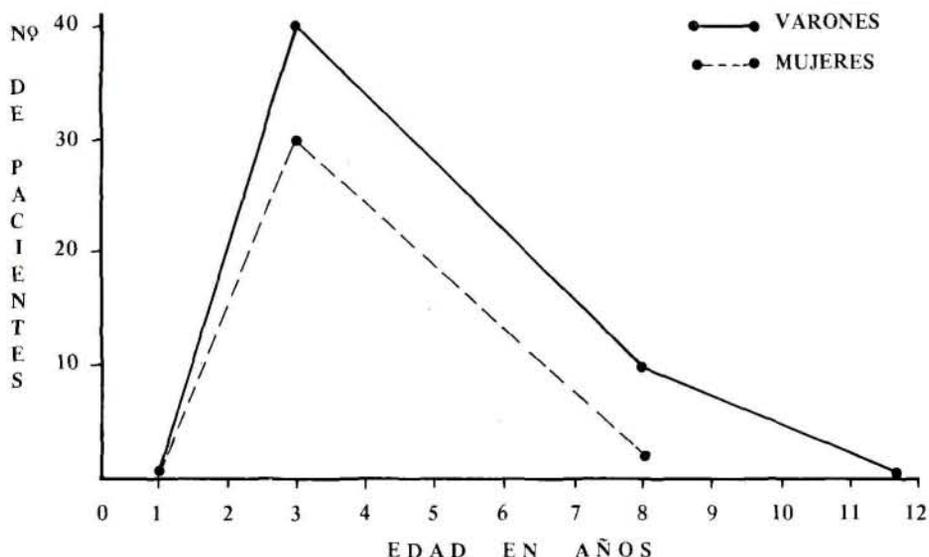


Gráfico N° 1
REPRESENTACION GRAFICA DE LA DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD
DE 85 NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO
CON LESIONES MINIMAS (1973-78)
Servicio de Nefrología H.N.N.



nales del S.N.P.L.M. a través del Estudio Internacional de Síndrome Nefrótico (E.I.S.N.) (3).

La herencia, aunque raras veces se manifiesta en esta enfermedad, se ha reportado en el 2.5 al 3.5% de los casos con lesiones mínimas, casi exclusivamente entre hermanos y afectando una sola generación (4,5). No tenemos en nuestra serie ningún grupo familiar con más de un caso.

En cuanto a la distribución por edad, ésta es muy similar a la obtenida por el E.I.S.N., en la cual el 60% de los niños con S.N.P.L.M. tenían entre 2 y 6 años de edad.

El predominio del sexo masculino sobre el femenino se ha reportado con una relación entre 2.6:1 y 2:1 (2), siendo en nuestro estudio de 2:1.

La cifra anual de casos nuevos, observada en los primeros años del estudio, la cual es más baja en promedio que la de los años 76, 77, 78, muy probablemente tengan relación con la afluencia de niños asegurados durante este último período, al traspasarse el Hospital Nacional de Niños a la Caja Costarricense de Seguro Social y concentrarse casi todos los

casos de referencia de Nefrología Pediátrica en este hospital. Existe siempre la posibilidad de no registro de algunos casos que se han tratado en hospitales de provincia, o en servicios de nefrología de adultos, pero el porcentaje de estos casos actualmente es muy bajo.

La respuesta positiva de todos los pacientes a la terapia con esteroides, más la demostración mediante biopsia renal en 43 casos, prácticamente descarta otra histología de fondo, que no sea la de lesiones mínimas, en el grupo analizado.

El 2.5% de los pacientes se curó aparentemente con solo un curso de 8 semanas de esteroides, pero ignoramos si los otros 12 pacientes, que no volvieron a control después del curso inicial de Prednisona, también estén curados.

Otros 25 pacientes (34.3% del total de casos seguidos) curaron después de recibir tratamiento para su primera recaída, lo que da un total de 27 pacientes curados (36.9%). Sin embargo, las cifras definitivas sobre el porcentaje de pacientes completamente curados se podrán evaluar hasta pasados 10

Cuadro N°3
Síndrome Nefrótico
DISTRIBUCION POR AÑO Y PROVINCIA DE ORIGEN DEL PACIENTE

PROVINCIA	AÑO						TOTAL
	1973	1974	1975	1976	1977	1978	
San José	3	1	4	3	5	6	22
Cartago	—	2	2	—	1	1	6
Heredia	—	1	2	1	—	1	4
Puntarenas	2	2	1	3	3	—	11
Guanacaste	2	1	—	2	4	5	14
Limón	1	—	—	2	1	1	6
Alajuela	2	5	1	3	7	4	22
Total	10	10	11	14	21	19	85

N.N.N., 1981
S. Nefrología

años después de suspender el tratamiento (5).

Un 63.3% de los pacientes continuaron con un número variable de recaída por año (cuadro N°4), las cuales fueron cada vez menos frecuentes, aunque creemos que el uso de ciclofosfamida, a partir de 1972, en los pacientes esteroide-dependientes, ha jugado un papel importante en la disminución de las recaídas (1). Este último aspecto será motivo de otro estudio nuestro.

El único paciente que falleció fue debido a una septicemia con peritonitis por neumoco, complicación relativamente frecuente en estos niños durante sus primeras recaídas (3,4).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abramawicz M.: Controlled trial of azothioprine in children with nephrotic syndrome. A report of the International Study of
- 2.- Churg J., Habib R., White R.: Pathology of the nephrotic syndrome in Children. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1:1299, 1970.
- 3.- International Study of Kidney Disease in Children. The nephrotic syndrome in children. Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis. *Kidney Int.* 13:43, 1978.
- 4.- Moncrieff M.H., White R.H., Glasgow E., et al: The familial nephrotic syndrome. A clinico-pathological study. *Clin. Nephrol.* 1:220, 1973.
- 5.- Rothenberg M., Heymann W.: The incidence of the nephrotic syndrome in children. *Ped.* 19: 446, 1957.
- 6.- Schlesinger E., Sultz H., Mesher W., Feldman J.: The nephrotic syndrome. Its incidence and implications for the community. *Am J. Dis. Child.* 116: 623, 1968.

Niveles séricos de difenilhidantoína

Jessie Orlich*

Benjamín Mejía*

Rafael Castillo**

Silvia Lahmann**

RESUMEN

Se determinó los niveles séricos de difenilhidantoína en 100 pacientes epilépticos, encontrándose que sólo el 26 por ciento se ubican dentro del rango terapéutico, estando 37 por ciento submedicados y 37 por ciento sobremedicados.

Estos datos hacen necesario recalcar la importancia de combinar la información de laboratorio con el juicio clínico del médico tratante, para el adecuado manejo de estos pacientes.

INTRODUCCION

La difenilhidantoína (DPH) es la droga anticonvulsiva más importante para el manejo de la epilepsia, sobre todo del tipo "grand mal" (2). La DPH, al igual que muchos otros medicamentos, se parahidroxila a nivel hepático, luego se conjuga con ácido glucurónico para ser eliminada por riñón (9). Esta vía metabólica presenta grandes variaciones individuales, ya que factores genéticos y ambientales afectan el sistema enzimático parahidroxilante (7,8).

Por eficiencia y seguridad terapéutica, conviene mantener los niveles sanguíneos de DPH dentro de un rango óptimo, que varía según el tipo de epilepsia, su severidad y variaciones individuales de cada paciente. Sin embargo, se ha establecido un rango terapéutico que cubre la mayoría de las

posibilidades observándose clara disminución en el número y severidad de las convulsiones al subir los niveles sanguíneos de DPH hasta estos valores (11).

Las personas con daño hepático metabolizan más lentamente la droga, que puede acumularse y presentar síntomas tóxicos (2,8,9). Otros factores que alteran los niveles sanguíneos del DPH son las idiosincrasias individuales, hipersensibilidad, baja tolerancia al medicamento, y deficiencias enzimáticas hereditarias (4,6,8).

No existe la menor duda de la conveniencia de evaluar periódicamente los niveles de DPH en sangre (7,10,13).

Hemos notado, sin embargo, cierta resistencia para la utilización de este recurso, por lo que consideramos importante explorar la situación en pacientes epilépticos internados en el Hospital Nacional Psiquiátrico, y así recalcar la importancia de la evaluación periódica del DPH sanguíneo en estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Se escogió al azar cien pacientes epilépticos internados en el Hospital Nacional Psiquiátrico, bajo terapéutica con difenilhidantoína, ochenta y nueve con dosis de 300 mg/día, cuatro con 200 mg/día y siete con 100 mg/día. Para los efectos de este estudio, no se evaluó el estado clínico de los

* Laboratorio Clínico Hospital Nacional Psiquiátrico.

** Laboratorio de Radioinmunología e Investigación Hormonal, Hospital Calderón Guardia.

pacientes, su edad, sexo ni otros datos clínicos o de laboratorio.

Dado que el DPH tiene una vida media de 22 ± 9 horas (10,13), no es necesario estandarizar la hora de la toma de la muestra.

Se efectuó la determinación del DPH mediante la técnica de radioinmunoensayo, (Amersham, England) (12). Los niveles terapéuticos se ubican entre 40 y 80 μ moles/l.

RESULTADOS Y DISCUSION

La tabla 1 muestra la distribución de los niveles de DPH. Los siete pacientes con dosis de 100 mg/día, y dos de los cuatro con 200 mg/día, presentaron niveles subóptimos. Los otros dos con 200 mg/día tuvieron niveles terapéuticos. Los pacientes restantes, con 300 mg/día, se ubicaron en las tres categorías señaladas en la tabla.

En dos pacientes con 300 mg/día, no se detectó la droga en sangre, lo que sugiere que los pacientes no estaban ingiriendo el DPH prescrito o que presentaban serios problemas metabólicos o de absorción. Ambas situaciones ameritan estudios exhaustivos, y hubieran pasado desapercibidos a no ser por la determinación sanguínea efectuada. Esto se ha documentado en la literatura (7,9,10,13).

Los síntomas tóxicos se presentan a partir de 100 μ moles/l (8). En el presente estudio, el nivel superior máximo fue de 109

μ moles/l, que muestra un grado de intoxicación de alto riesgo.

Es alarmante observar la proporción de pacientes sobremedicados que se encontró (37 por ciento), lo que comprueba la necesidad de efectuar esta prueba en forma regular.

Es bien sabido que en la sobredosis crónica aumenta, en forma extraordinaria, la capacidad parahidroxilante a nivel del hepatocito (8) lo que aparentemente ha protegido a estos pacientes. Pero dada la sintomatología propia del paciente psiquiátrico, es posible que síntomas de intoxicación por DPH como letargo, nistagmus, atoxia, confusión, somnolencia, inhabilidad para concentrarse y desorientación (8) pasen desapercibidos o se atribuyan a otras causas diferentes a intoxicación por DPH (1,13). Otros síntomas no se relacionan con la dosis, se dan cuando los niveles sanguíneos se ubican dentro del rango terapéutico y desaparecen sólo descontinuoando la droga (6).

Definitivamente hay una correlación entre la dosis administrada, los efectos terapéuticos, tóxicos y los niveles plasmáticos, relación evidente y reproducible en cada individuo y que es relativamente estable para cada persona (7). Se recomienda establecer el nivel terapéutico basal individual, determinando el DPH sanguíneo una vez que se estabiliza el tratamiento, a los 5-10 días (7). Debe determinarse, posteriormente, si hay cambios en la dosis, en la frecuencia de las convulsiones, cuando aparezca cualquier síntoma de intoxicación, si se administran otros medicamentos que puedan afectar el metabolismo del DPH o por enfermedad hepática o renal (4,5,6,7,10,13). Finalmente, en pacientes controlados, es conveniente obtener dos o tres controles anuales, aún en ausencia de convulsiones o síntomas de toxicidad (7,10,13).

Los cambios hormonales del adolescente obligan a controlar a estos pacientes más frecuentemente (10), lo mismo que si se usa terapia combinada del DPH y antiácidos (3).

Si el DPH se administra por vía intramuscular, es fundamental el control sanguíneo, ya que se sabe que la absorción por esta vía es errática y generalmente se obtienen valores más bajos (7).

Los mejores resultados terapéuticos se logran combinando el juicio clínico con la

Tabla 1
Distribución de los niveles séricos de DPH en 100 pacientes internados en el Hospital Nacional Psiquiátrico

RANGO (μ moles/l DPH)	Nº PACIENTES
TOTAL	100
Subóptimo: 0 - 39	37
Terapéutico (óptimo): 40 - 79	26
Tóxico (80 y más)	37
80 - 119	22
120 - 159	10
160 y más	5

información del laboratorio. De esta forma, se controlan más del 50 por ciento de los epilépticos, y se detectan frecuentemente las causas del fallo terapéutico, la principal de las cuales es la falta de regularidad en la ingesta de medicamento (7).

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Gary Arce, por su ayuda en la selección de pacientes con terapéutica del DPH.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aanderaud S., Strandjord E. Hypothyroidism induced by antiepileptic therapy *Acta Neurol Scand.* 1980; 61(5): 330-332.
- 2.- Ferry D.G., Ferry D., McQueen E.G., Blood level estimation in Phenytoin treatment of epilepsy. *N.Z. Med. J.* 1975; 81: 3-6.
- 3.- Garnett W.R., Carter B.L., Pellock J.M. Effect of Calcium and Antiacids on Phenytoin Bioavailability. *Arch. Neurol.* 1979; (7): 467.
- 4.- Haruda F. Phenytoin hypersensitivity: 38 cases. *Neurology* 1979; 29 (11): 1480-1485.
- 5.- Hooper W.D., Sutherland J.M., Bochmer F., Tyrer J.K., Eadie M.J. The effect of certain drugs on the Plasma Protein Binding of Phenytoin *Aust N.Z.J. Med* 1973; 3: 377-381.
- 6.- Josephs S.H., Rotheman S.J., Buckley R.H. Phenytoin hypersensitivity. *J. Aller Clin Immunol* 1980; 66 (2): 166-172.
- 7.- Kutt H., Penry J.K., Usefulness of Blood Levels of Antiepileptic Drugs. *Arch Neurol* 1974; 31 (5): 283-288.
- 8.- Kutt H., Winters W., Kokenge R., McDowell F. Diphenylhydantoin metabolism, blood levels and toxicity. *Arch Neurol* 1964; 11 (12): 642-648.
- 9.- Kutt H., Winters W., Scherman R., McDowell F., DPH and Phenobarbital toxicity *Arch Neurol* 1964; 11 (12): 649-656.
- 10.- Levine I Getting to know the epilepsies. *Patient care* 1977; 11 (8): 1-20.
- 11.- Hund L. Anticonvulsant effect of DPH relative to plasma levels. *Arch Neurol* 1974; 31 (11): 289-194.
- 12.- Tigelaar R.E., Rapport II R.L., Inman J.K., Kirpferberg H.J. A radioimmunoassay for DPH *Clin Chem Acta* 1973; 43: 231-241.
- 13.- Wilder B.J. Perchalski R.J. How Assay methods can guide drug therapy for epileptic patients. *Modern Medicine* July 1, 1975; 68-71.

Ascaridiasis masiva de las vías biliares

Dr. Braulio Alfaro Briansó*

Dr. Juan José Pérez Quispe**

RESUMEN

Se presenta un caso de ascaridiasis masiva de las vías biliares, operado en el Hospital de Golfito en el mes de noviembre de 1981. Se trata de un paciente adulto de 32 años, que ingresa con el diagnóstico de pancreatitis secundaria a parasitismo errático y masivo, por lo que es operado con la sospecha de obstrucción de las vías biliares por áscaris, encontrándose 15 áscaris; uno en cístico hacia la vesícula y 14 en el coledoco. Se vuelve a intervenir a los 10 días y se encuentran otros 15 áscaris en el coledoco y saliendo alrededor de la sonda en T. Se operó por tercera vez, pero fallece a pesar de las medidas que se tomaron.

CASO CLINICO

M.C.S. de 32 años, procedente de San Isidro de El General, agricultor, ingresa al hospital el 27-10-81 con cuadro de 3 días de evolución de dolor tipo cólico en epigastrio, posterior a la ingesta de sardina, dolor que fue en aumento asociado a vómitos en número incontable con expulsión de 4 áscaris el día anterior y al ingreso 20 parásitos; además deposiciones semilíquidas con salida de áscaris. Al examen físico, con facies de dolor taquicárdico, con dolor a la palpación epigastrio e hipocondrio derecho, abdomen duro, resto del examen normal.

Laboratorio. Hemoglobina: 16.7 gr/%, leucocitos: 20.000, bandas: 6, segmentados: 62, eosinófilos: 1, linfocitos: 28, glicemia: 117 mg/%, amilasa: 409 US, amilaturia 2h:

* Médico en servicio social en el Hospital de Golfito.

** Jefe de Cirugía del Hospital de Golfito.

681 U/h, TGO: 194 u/ml, TGP: 180 u/ml, fosfatasa alcalina: 78 UF, bilirrubina total: 4.4 mg/%, bilirrubina indirecta: 2.8 mg/%, tiempo protrombina: 81%.

Se interviene quirúrgicamente, encontrándose una colecistitis aguda con colangitis, provocada por 14 áscaris que se hallaban en las vías biliares; se deja sonda en T. (ver foto # 1).

El líquido biliar cultivó más de 100.000 UFC de E. Coli.

Control post operatorio. Hemoglobina: 10.7 gr/%, tiempo protrombina: 59%, proteínas totales: 3.5 gr/%, albumina: 1.4 gr/%, globulina: 2.1 gr/%, nitrógeno ureico: 42 mg/%, creatinina: 1.5 mgr/%, se le transfundió 1000 cc de sangre.

Al quinto día post operatorio se le practicó colangiografía por sonda en T, observándose imágenes radiotransparentes, longitudinales en conducto hepático izquierdo, hepatocoleoco, lo mismo que en conducto pancreático en su porción inicial comparables con áscaris lumbricoides (ver foto # 2 y 3); por lo que se le da tratamiento con Pamoato de Pirantel V.O. y por la sonda en T irrigando, expulsando una masacote de áscaris por recto y gran cantidad por la boca.

Como no mejoraba su condición general, se vuelve a intervenir, encontrándose un biliperitoneo y cerca de 15 áscaris en coledoco que además salían alrededor de la sonda en T, persistiendo en mal estado, con

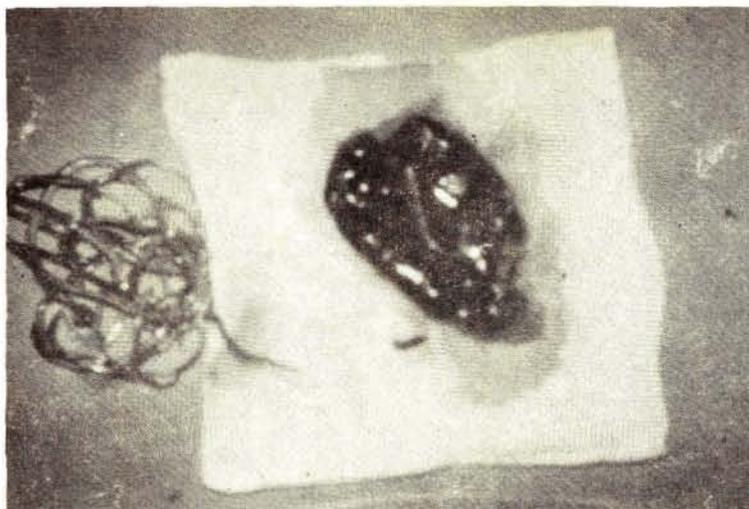


FOTO 1. Vesícula biliar con un áscaris adentro y a la par el masacote que se encontraba en las vías biliares.



FOTOS 2 y 3. Colangiografía por sonda en T que muestra nuevos áscaris en el coledoco y hepático común.

gran distensión abdominal e iniciando anasarca. Seis días después se vuelve a operar para reconstruir las vías biliares y cambiar sonda en T.

El paciente persiste en estado crítico, precipitándose aun más por un desequilibrio hidroelectrolítico que no se puede valorar bien por no hacerse electrolitos en este Centro; acompañado de su biliperitoneo y su colangitis, alteración de las pruebas de función hepática, no respondiendo a la antibioticoterapia implantada inicialmente con ampicilina y clindamicina; luego se le agrega cloranfenicol y penicilina sódica, produciéndose la muerte.

No se le practicó autopsia por no contarse con servicio de patología en este Hospital.

DISCUSION Y COMENTARIOS

Como sabemos, la migración de helmintos procedentes del tracto digestivo no es infrecuente hacia las vías biliares, encontrándose hasta hace 10 años sólo reportados en la literatura nacional 10 casos, 5 por el Dr. Céspedes (3) en autopsias, encontrando 2 áscaris en el primer caso, 3 en el segundo, 7 de coledoco y 1 en vesícula en el tercer caso y 5 áscaris en el quinto. De los 5 casos reportados por los Dres. López, Fonseca, Coto y Alvarez (7), hablan de un áscaris en cada uno de los pacientes operados.

Se sospechó la obstrucción por áscaris en el segundo grupo presentados por el Dr. Céspedes y en el quinto del segundo grupo en una colangiografía posterior a colecistectomía por coledocolitiasis y dilatación del esfínter. Comparativamente con el caso que se presenta, se intervino quirúrgicamente con la sospecha de obstrucción por áscaris, aparte de encontrarse una gran cantidad de áscaris en el coledoco, aparentemente no descrito ningún caso en la literatura nacional hasta la fecha.

En el Groote Shuur Hospital, en Cape Town, entre 1968 y 1972, hubo 154 casos de ascariasis biliar en niños y uno solo en adulto en 1974 Cremin y Fischer, 1976 (14).

Se considera que cualquier factor capaz de perturbar las condiciones de vida del áscaris lumbricoides dentro del intestino delgado humano puede predisponer a la migración de los parásitos (3), entre las causas que provocan dicha migración están la

infestación masiva, la anestesia, la fiebre, tratamiento inapropiado, dieta con picante; además se menciona la insuficiencia del esfínter de Oddi (3), acidez gástrica (8), oclusión intestinal e incluso, el simple peristaltismo aumentado (7-10); pero además estos parásitos tienen aparentemente una tendencia natural a introducirse en los pequeños agujeros (1).

Entre los parásitos que pueden migrar hacia las vías biliares se encuentra la lambia, los helmintos, tenia, faciola hepática, amebas (12); el angiostrongilos que migra a hígado (9).

Llama la atención que entre los diferentes leucogramas ninguno presenta eosinofilia, a pesar del cuadro de parasitosis tan severo. Aparentemente puede explicarse porque la ascariasis que presentaba en fase hística, o sea, cuando hace el ciclo de Loos, pasando por hígado y pulmón, llegando a producir sensibilización del huésped; mientras que en la fase intestinal parecen ser más importantes los mecanismos reflejos y producir efectos graves, a veces mortales, que se debe a la migración de los gusanos adultos, puede regurjitarlos y vomitarlos, o invadir vías biliares, hígado, apéndice u ocluir el ámpula de Vater y causar pancreatitis aguda (5), como ocurrió probablemente cuando ingresó el paciente al tener la amilasa y la amilaturia de 2h elevadas. Pueden hasta perforar el intestino (13), formar abscesos hepáticos (4) o invadir la piel (2).

A pesar del uso de Pamoato de Pirantel post operatorio por vía oral y por la sonda en T, se comprueba la presencia de parásitos. Al intervenirlos nuevamente se observaron áscaris muertos y algunos necróticos en el coledoco, lo que nos habla de la posible acción del antihelmíntico al paralizarlos. En los experimentos realizados por el Dr. Morera con el uso de algunos antihelmínticos, in vitro sobre el *Ascaris Lumbricoides*, encontró que el aumento de la dosis de Pamoato de Pirantel acorta el tiempo de inmovilización del parásito (8).

Los áscaris suelen acarrear gérmenes productores de infección y además dar una colangitis en forma simultánea (6), explicando el cuadro febril que presentaba el paciente.

Entre los datos de laboratorio se encontró una prueba de AgHB_s positivo que se puede

explicar porque posiblemente era un portador sano o lo obtuvo en alguna de las transfusiones sanguíneas que se le realizaron.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Beaver, P.C. Ascaris Strangled in a shoe eyelet. *Am. J. Trop. Hyg.* 13: 295, 1964.
- 2.- Brenes, R.; Sáenz, A.; Pereira, C.; Monge, E.; Muñoz, G.; Rojas, G. Parasitismo errático, adulto de *Ascaris Lumbricoides* (útero de hembra no fecunda) en piel humana. *Excerta Parasitológica en memoria del Dr. Eduardo Caballero y Caballero*, Pág. 401-407, 1977.
- 3.- Céspedes, R. Ascaridiasis hepática y de las vías biliares. *Rev. Biol. Trop.* 1(2): 197, 1953.
- 4.- Céspedes, R.; Pereira, C. Abscesos Hepáticos por *Ascaris Lumbricoides*. *Acta Méd. Cost.* 8(2) 121-128, 1965.
- 5.- Jiménez, G. *Gastroenterología*. CCSS, Costa Rica. Pág. 156-157, 1977.
- 6.- Krupp, M.; Chatton, M. Diagnóstico clínico y tratamiento. Editorial El Manual Moderno, México. Pág. 1034-1036, 1981.
- 7.- López, E.; Fonseca, A.; Coto, R.; Alvarez, I. Ascaridiasis del coledoco y vías biliares. *Acta Méd. Cost.* 15: 129, 1971.
- 8.- Morera, P. Acción in vitro de algunos antihelmínticos sobre *Ascaris Lumbricoides* Sunn. Resumen de trabajos del V Congreso Latinoamericano de Parasitología. II Congreso de Parasitología y II Simposio Internacional de Enfermedad del Chagas. Buenos Aires, Argentina. Nov. 25 - Dic. 1 de 1979.
- 9.- Morera, P.; Céspedes, R. Angiostrongilosis abdominal, una nueva parasitosis humana. *Acta Méd. Cost.* 14: 159, 1971.
- 10.- Okumura, M.; Nakashima, Y.; Curti, P. and Paula de W. Acute intestinal obstrucción by ascaris. Analysis of 455 cases. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 16: 292, 1974.
- 11.- Pedro-Pons, A. *Tratado de Patología y Clínica Médica*. Salvat, Barcelona. Pág. 967-968, 1964.
- 12.- Pedro-Pons, A.; Jiménez, S. *Formulario Médico Daimon*. Salvat, Barcelona. Pág. 360, 1968.
- 13.- Troper, L.; Arroyo, R. Perforación intestinal por *Ascaris Lumbricoides*. *Acta Méd. Cost.* 21(2) 201-205, 1978.
- 14.- Zbigniw, S. Pawloski. *Parásitos Intestinales*. Clínicas de Norteamérica. Pág. 155-167, 1979.

Estudio citogenético del tumor ascítico querin t8 después de diez años de pasajes en serie utilizando hospederos homólogos

Virginia Solís Alyarado*

RESUMEN

Los resultados de nuestro estudio se compararon con un estudio anterior realizado a los cinco años de pasaje del tumor, para determinar los cambios ocurridos dentro de la población tumoral y que son los siguientes:

- El grado de dispersión de la población celular se redujo (34-120 cromosomas)
- La línea celular principal casi diploide se mantuvo conservando la misma clase predominante (46-48), pero tuvo células con número de cromosomas entre 38 y 52; se aumentó la frecuencia de células con número más pequeño de cromosomas (36-46) y se disminuyó la frecuencia de las células con número mayor de cromosomas (48-58).
- La línea secundaria se modificó completamente. Tuvo una dispersión cromosómica menor (76-86 cromosomas), una clase celular predominante de 78-80 cromosomas y en su establecimiento participaron células con números más pequeños de cromosomas.
- Los cromosomas perdidos más frecuentemente fueron telocéntricos y los ganados más frecuentemente metacéntricos.
- Aparecieron siete cromosomas nuevos formados por deleciones de los cromosomas 1 y 2 y translocaciones entre los cromosomas 1 ó 2, 3, 5, 10, 13 y 14.
- Los cromosomas minúsculos mostraron tendencia a aumentar con el aumento del número de cromosomas.

Los datos parecen indicar que el tumor se ha estabilizado bastante y que los procesos selectivos tienden a eliminar las células con números altos de cromosomas, favoreciendo al mismo tiempo a las que tienen un número de cromosomas alrededor del número diploide.

* Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica.

INTRODUCCION

La evolución de las poblaciones celulares tumorales es considerada por la mayoría de los autores, como el resultado de una competencia selectiva entre la multitud de líneas celulares, llegando a predominar aquella que es favorecida metabólicamente de un cambio que intervino en un determinado momento en el medio (terapia, pasaje, acumulación de metabolitos, etc.). (8,11,13,17,19) y la cual llega a constituir la línea principal del tumor, siendo la principal responsable del crecimiento de éste (23).

Según Hsu (10), de la línea principal pueden derivar otras líneas tumorales dependiendo de las condiciones del medio.

En un tumor al lado de la línea principal, se encuentran varias líneas colaterales con número de cromosomas diferente y menor frecuencia.

La existencia de un número mayor o menor de líneas colaterales refleja el grado de heterogeneidad del tumor y se traduce por una dispersión mayor del número de cromosomas; expresando las potencialidades fisiológicas sumamente diversas de la misma población celular.

En la caracterización de la línea principal es muy importante la presencia constante de uno o varios cromosomas marcadores, diferentes estructuralmente de los cromosomas de la especie. Su importancia reside en que pueden indicar la naturaleza maligna de las

células que los poseen y el origen común de éstas a partir de una sola célula original; además permiten seguir la evolución de aberraciones suplementarias que afectan la constitución cromosómica (14).

Otra modificación del cariotipo tumoral son los cromosomas minúsculos, que constituyen fragmentos cromosómicos con centrómero (14).

Según Mitelman y Levan (24) hay dos tipos de aberraciones cromosómicas involucradas en el proceso neoplásico. El primero es el resultado de la interacción directa entre el factor(es) oncogénico(s) y el material genético de la célula. Estas aberraciones primarias pueden ser translocaciones, deleciones, duplicaciones, pero probablemente más a menudo son cambios genéticos submicroscópicos. Estos producen una célula transformada, liberada del control del hospedero y con el potencial de una vida indefinida.

Debido al estado de transformación, la población celular en desarrollo puede acumular cambios cromosómicos secundarios, pasivamente y al azar pero sujetos a selección celular, de manera que sólo las células en las que se acumulen aberraciones que les confieran ventaja proliferativa persistirán y dominarán más tarde la población celular.

La presentación de un cambio ambiental, puede trastornar el equilibrio causando cambios de cariotipo en la población tumoral y/o desarrollar una competencia entre las diversas líneas celulares que culmina con la selección de aquélla que posea una estructura genética acorde con los nuevos requerimientos ambientales. Esta línea se multiplica rápidamente, llegando a constituir la línea principal, mientras que las otras líneas celulares coexisten paralelamente con ella como material de reserva, para futuros cambios en el ambiente celular. Cada línea principal del tumor representa la "supervivencia de la más apta" (18,23).

El estudio de cromosomas en tumores ascíticos animales a partir de 1950, suplementado pronto con resultados de efusiones humanas malignas, aclaró las reglas del comportamiento cromosómico en poblaciones celulares malignas avanzadas (18,23).

El estado presente de la citogenética del cáncer en lo referente a los tumores experi-

mentales puede ser resumido de la siguiente manera:

Los cromosomas cambian durante la oncogénesis formando patrones cromosómicos predeterminados, influenciados por el agente inductor, que evidentemente programa el cariotipo para una secuencia específica de cambios cromosómicos, diferentes para los distintos agentes. Esto implica íntima interacción entre la materia hereditaria de la célula huésped y los agentes inductores. La variación cromosómica significativa afecta solamente un pequeño número de cromosomas específicos, mientras los demás no son alterados y toman parte únicamente en disturbios accidentales (18).

Cuadro 1
Distribución del número de copias por célula de cada tipo de cromosoma normal, en 14 células ascíticas pertenecientes a la línea principal.

Tipo de cromosoma	Número de copias por célula				
	0	1	2	3	4
1	1	12	1		
2	1	12	1		
3		3	7	4	
4		5	9		
5		8	5	1	
6		9	5		
7		7	6	1	
8		7	6	1	
9	1	5	5	3	
10		8	5	1	
11		1	11	2	
12		3	10	1	
13	1	4	9		
14		1	12	1	
15		4	5	5	
16		2	11	1	
17		7	6	1	
18		3	9	2	
19		2	8	2	2
20		2	3	5	4
X		13	1		
Y	1	9	4		

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron machos de ratas Wistar (Bratislava) de aproximadamente 150 g. para el mantenimiento del tumor ascítico, de la siguiente manera: Se recogió el líquido ascítico por punción intraperitoneal y se preparó una suspensión celular en suero fisiológico, de la cual se inoculó 1 ml (10-20) 10^3 células a la rata huésped. De esta manera fue pasado el tumor de un huésped a otro por diez años, al cabo de los cuales se realizó este estudio.

El líquido ascítico usado para el estudio fue obtenido a partir de 10 ratas inoculadas con el tumor 15 días antes de obtener las muestras.

Dos horas antes de recoger el líquido ascítico las ratas fueron inoculadas intraperitonealmente con una solución de colquicina al 0,02% en suero fisiológico, en una dosis de 5 ug./g. de peso.

El líquido ascítico se recogió por punción intraperitoneal y se sometió a un tratamiento hipotónico de 30 minutos con agua destilada a 37°C.

Se efectuaron tres fijaciones sucesivas de 30 minutos cada una a 4°C con una mezcla de alcohol metílico absoluto : ácido acético glacial 3 : 1.

Como controles se utilizaron tres ratas Wistar machos de aproximadamente 150 g., las cuales fueron inyectadas intraperitoneal-

mente con una solución de colquicina 0,02% en suero fisiológico, correspondiente a una dosis de 5 ug./g. de peso. A la hora y media los animales fueron sacrificados y se les extrajo la médula del fémur. Esta fue colocada en una solución de KCl 0,5% a 37°C y dejada 30 minutos. Se le hizo tres fijaciones sucesivas de 30 minutos cada una con alcohol metílico absoluto : ácido acético glacial 3 : 1.

Tanto las láminas obtenidas del tumor ascítico como las del grupo control, fueron incubadas 4 horas en una solución 0,25 M de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ en agua bidestilada, a 63°C y enjuagadas tres veces en agua destilada. Se dejaron secar y se tiñeron por 10 minutos en una solución de Giemsa con la siguiente composición: 5 ml Giemsa, 2 ml solución de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ al 5%, 93 ml agua destilada. Por medio de este tratamiento se obtuvo bandeó G de los cromosomas normales y tumorales.

Las metafases de buena calidad fueron fotografiadas, además se hizo conteo del número de cromosomas y cromosomas minúsculos a 309 células tumorales escogidas al azar.

Las fotografías fueron cariotipadas según el modelo patrón (1973) (5) y según el modelo propuesto por Levan (16), Fig. 1.

Se determinó el número de copias de cada tipo de cromosoma y el posible origen de los cromosomas con reestructuraciones, utilizando 14 cariotipos de la línea principal del tumor.

Los resultados del estudio se compararon con los obtenidos por Cirnu (1971) (3) luego de efectuar un estudio del tumor al cabo de 5 años de pasajes en hospederos homólogos.

Cuadro 2

Distribución del número de copias por célula de los cromosomas con reestructuraciones, en 14 células ascíticas pertenecientes a la línea principal.

Tipo de cromosoma	Número de copias por célula				
	0	1	2	3	%
A = del (1) (q)	1	7	5	1	93
B = t (5q; 13 q)	12	2			14
C = t (? 1-2q; 14 p)	12	2			14
D = t (3 q; 10 q)	11	3			21
E = del (2) (q)	9	4	1		36
F = t (? 1-2q; 14 q)	8	6			43
G = t (? 1-2q; 13 q)	11	3			21

RESULTADOS

El análisis del número de cromosomas mostró que el grado de dispersión se redujo (34-120 cromosomas) comparado con el anterior estudio (36-176 cromosomas) (3), Fig. 1.

La clase predominante de la línea celular principal fue la misma en los dos estudios (46 a 48 cromosomas), mientras que la clase predominante a la línea tumoral secundaria cambió de 92 a 94 cromosomas en el estudio anterior, a 78-80 cromosomas en este estudio.

Aunque la clase predominante de la línea

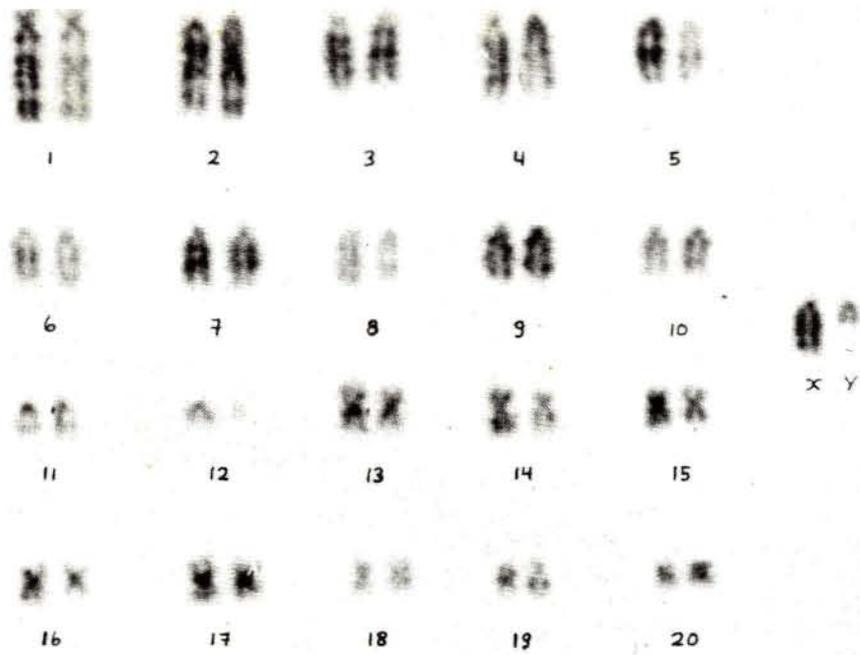


FIGURA 2

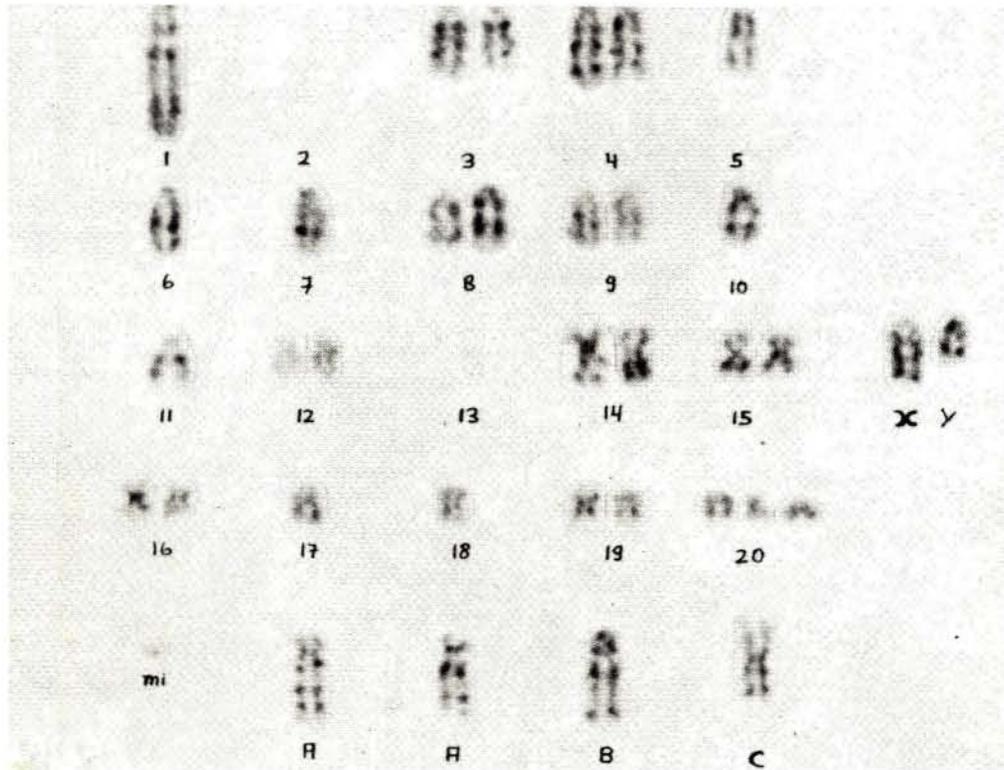


FIGURA 3

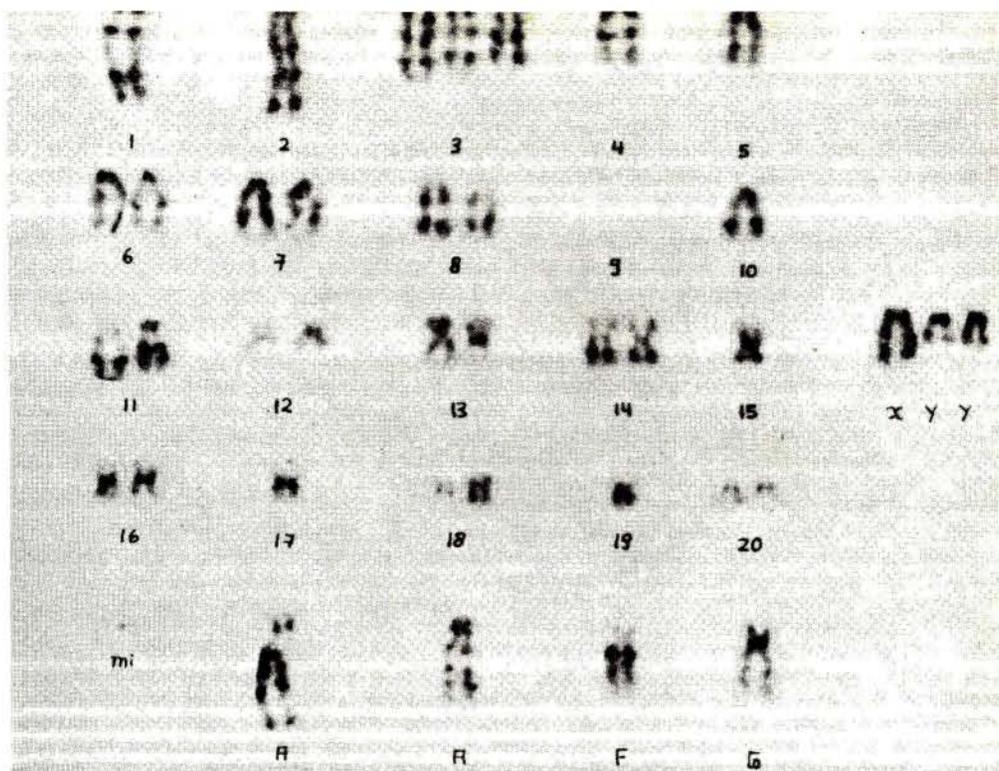


FIGURA 4

tumoral principal se mantuvo, dentro de las clases tumorales menos importantes numéricamente, se produjo un aumento de frecuencia de las células con números menores de cromosomas (36 a 46) y una disminución de la frecuencia de las clases celulares con números mayores de cromosomas (48 a 58).

La línea tumoral secundaria se modificó completamente en lo referente a importancia numérica, dispersión celular y cambio de la clase predominante, participando en su establecimiento células con números menores de cromosomas.

Los cromosomas que se perdieron más frecuentemente fueron los telocéntricos y los que se ganaron más frecuentemente fueron los metacéntricos (Cuadro 1).

Se encontraron siete cromosomas con reestructuraciones formados por posibles deleciones y translocaciones entre diferentes cromosomas (Cuadro 2, Figs. 3, 4, 5).

Los cromosomas minúsculos mostraron una tendencia a aumentar con el aumento

del número de cromosomas, de 1 a 4 por célula.

DISCUSION

La constitución cromosómica del tumor ascítico no se mantuvo igual después de diez años de pasajes en serie, aunque se conservó la misma clase predominante.

Los cambios encontrados indican la existencia todavía de procesos evolutivos, que lleven a la selección de las células más capaces de multiplicarse en el medio intraperitoneal, con el consiguiente ajuste estructural del cariotipo.

En los tumores mantenidos por trasplante mucho tiempo, la línea principal es relativamente estable, mientras que en los recién establecidos va variando.

Las experiencias realizadas por Koller (1960) (14) con el tumor ascítico Yoshida, mostraron que, dependiendo del lugar en el cual se trasplantó el tumor (subcutáneamente o intraperitonealmente), la frecuencia

de las células de la línea principal varió, llegando a tener una frecuencia cuatro veces mayor en la región subcutánea.

Las modificaciones que se producen después del trasplante, a veces pueden formar líneas tumorales nuevas desde el punto de vista metabólico y citogenético, que las diferencian del tumor primario, como es el caso de las tres sublíneas ascíticas del adenocarcinoma mamario T A 3, analizadas por Levan en 1956 (15).

En nuestro caso, el grado de dispersión se redujo, resultado parecido al obtenido por Haushka y Levan (12) con los tumores ascíticos Krebs y Landschutz de ratón, llegando a la conclusión que el trasplante en hospederos homólogos limita el grado de dispersión debido a las semejanzas metabólicas, genéticas y de histocompatibilidad entre el animal donante y el hospedero.

Sobre el significado de la poliploidía en la evolución citogenética de los tumores existen varias opiniones.

Según Levan (15) y Hsu (10) las células poliploides tienen dentro de la población tumoral mayor resistencia y posibilidades de sobrevivir en condiciones desfavorables, confiriéndole además la capacidad de desarrollarse en hospederos con fenotipo diferente.

Es posible que en el caso de este tumor ascítico, las células poliploides le confirieron ventaja metabólica a la población tumoral en los primeros años de pasajes en serie, cuando la cavidad intraperitoneal era un medio todavía extraño para las células y al cual debía adaptarse, siendo seleccionadas, aunque en menor grado, al lado de las células casi diploides, ocasionando la gran dispersión de la población celular, así como la mayor frecuencia celular de la línea secundaria casi tetraploide, en el primer estudio comparado con el nuestro.

Puesto que los pasajes en serie se hicieron en hospederos homólogos, el ambiente para las células fue en general el mismo. Probablemente las células poliploides ya no corresponden a los requerimientos metabólicos y tienden a ser eliminadas progresivamente.

Por el contrario, las células casi diploides mantuvieron una frecuencia alta, testificando su selección como las más favorecidas por las condiciones fisiológicas imperantes en el medio intraperitoneal.

De cualquier modo la poliploidía debe tener un papel importante en la neoplasia, por la frecuencia alta que presenta en algunos tumores (36).

Después de diez años de pasajes, el tumor sufrió modificaciones en la distribución de los cromosomas por grupos morfológicos, que afectó de manera diferente cada grupo de cromosomas.

Una observación similar se ha realizado en tumores humanos, en los cuales se ha observado un aumento numérico de los cromosomas submetacéntricos del grupo C, al mismo tiempo que una disminución en el número de cromosomas telocéntricos D y G (20, 38). Este fenómeno es muy evidente en las leucemias humanas (27, 28, 32, 33).

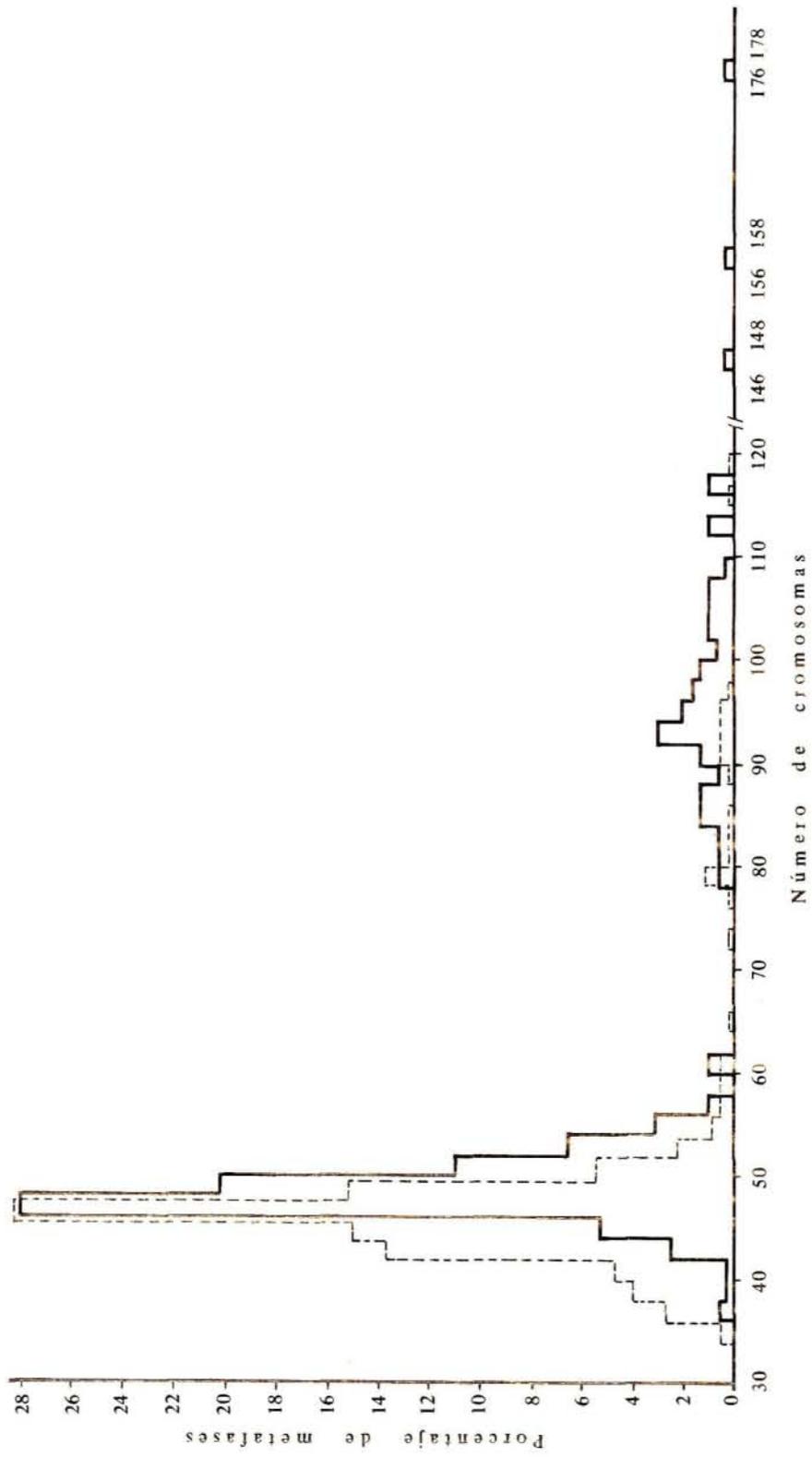
En nuestro estudio aparecieron siete cromosomas nuevos, de los cuales los más característicos son el cromosoma A: del (1) (q) y el F: t (? 1-2 q; 14q).

Levan (16) encontró también en la rata blanca el cromosoma 1 implicado en la formación de otros cromosomas, uno de ellos representado por un cromosoma 1 deletado del (1) (q35) en un tumor inducido químicamente con 3-4 benzopireno y el otro formado por una deleción intersticial, del (1) (cen \longrightarrow q 21) en un sarcoma inducido con 7-12 dimetilbenzo (α) antraceno. Además observó los cromosomas 3 y 5 implicados en la formación de cromosomas nuevos en tumores inducidos con las dos sustancias anteriores y una más, el 20-metil-colantreno.

La participación preferencial de algunos cromosomas en la formación de cromosomas nuevos tanto en los tumores espontáneos como en los inducidos, no es al azar. Los agentes oncogénicos pueden atacar regiones cromosómicas específicas y determinar los patrones cariotípicos de las células malignas (23).

En la aparición de cromosomas nuevos pueden participar mecanismos diferentes como translocaciones, inversiones, deleciones, translocaciones Robertsonianas, pero obligatoriamente se debe producir la fractura de uno o varios cromosomas seguido de reunión o no de los fragmentos (8, 11, 30).

Cada tumor tiene un patrón de cariotipo específico, diferente incluso de otros tumores originados en el mismo tejido u órgano (20). En general, casi todos los tumores presentan cromosomas nuevos, pero



hasta ahora han tenido carácter constante sólo el marcador Ph¹ (Philadelphia) característico de la mayoría de pacientes con leucemia crónica mieloide (2, 25, 31), el cual se ha presentado también en casos aislados de leucemia aguda linfocítica y leucemia aguda mieloide (1, 6, 26, 29, 37), y el marcador 14 q+ presente en la mayoría de pacientes con linfoma Burkitt (21).

En otros tumores aparecen y desaparecen estos cromosomas nuevos con la evolución del tumor. En nuestro caso, únicamente los cromosomas A y E se mantuvieron durante la evolución del tumor, los otros cinco aparecieron en su transcurso.

La conclusión a la que se ha llegado en varias investigaciones recientes es que la participación de los cromosomas en el desarrollo de la neoplasia no es un fenómeno al azar (9, 18, 22, 23, 24, 34). En un estudio hecho de 856 casos de 15 diferentes tumores humanos, se observó que las aberraciones cromosómicas tienden a agruparse en 12 cromosomas específicos del cariotipo (24).

Según los mismos autores, los cromosomas más frecuentemente afectados llevan material genético que posiblemente es importante para la regulación de la proliferación celular y que requiere ser manipulado en el proceso de transformación maligna. Resultados similares han sido obtenidos en tumores experimentales espontáneos e inducidos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco su valiosa colaboración al Dr. Ioan Moraru, a la Dra. Liliana Georgian, a la Dra. Cornelia Geormaneanu, a las asistentes médicas Grapina Vrabie y Mariana Suba, del Instituto de Patología y Genética Médica Dr. Víctor Babes, Bucarest.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ayraud, N., Dujardin, P. y P. Audoly. Leucémie aigüe lymphoblastique avec chromosome Philadelphie. Role probable d'une translocation 14-22. *Nouv. Presse Med.*, 4: 3013, 1975.

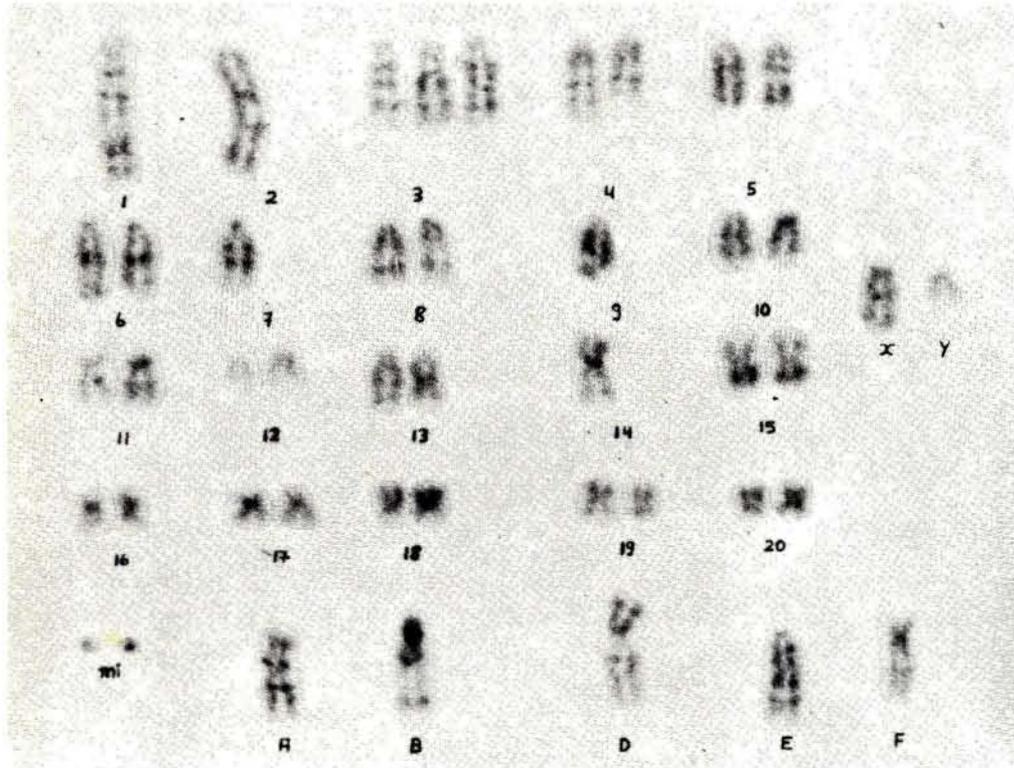


FIGURA 5

- 2.- Caspersson, T., Gahrton, G., Lindsten, J. y L. Zech. Identification of the Philadelphia chromosome as a number 22 by quinacrine mustard fluorescence analysis. *Exptl. Cell Res.*, 63: 238, 1970.
- 3.- Cirnu-Georgian, L. Analyse cytogénétique de l'ascite Guérin T 8 après cinq ans de passages en série. *Bull. de Cancer*, 58: 485, 1971.
- 4.- Committee for a Standardized Karyotype of *Rattus norvegicus*. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 12: 199, 1973.
- 5.- Den Berghe, H. van, Louwagie, A., Broeckaert van Orshoven, A., David A., Verwilghen, R., Michaux, J.L. y G. Sokal. Philadelphia chromosome in human multiple myeloma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 63: 11, 1979.
- 6.- Ford, C.E., Hamerton, L. y H. Mole. Chromosomal changes in primary and transplanted reticular neoplasms of the mouse. *J. Cell. Compar. Physiol.*, 52: suppl. 1: 235, 1958.
- 7.- Hardnden, D.G. The relationship between induced chromosome aberrations and chromosome abnormality in tumour cells. In: *Human Genetics. Excerpta Médica*, Amsterdam, p.p. 355-366, 1977.
- 8.- Hsu, T.C. Chromosomal evolution in cell populations. *Int. Rev. Cytol.*, 12: 69, 1961.
- 9.- Hsu, T.C., Billen, D. y A. Levan. Mammalian chromosomes in vitro. XV. Patterns of transformation. *J. Natl. Cancer Inst.*, 27: 215, 1961.
- 10.- Hauschka, T.S. y A. Levan. Cytologic and functional characterization of single cell clones isolated from the Krebs-2 and Ehrlich ascites tumors. *J. Natl. Cancer Inst.*, 21: 77, 1958.
- 11.- Hauschka, T.S., Grinnell, S.T., Revesz, L. y G. Klein. Quantitative studies on the multiplication of neoplastic cells in vivo. Influence of doubled chromosome number on the growth rate and final population size. *J. Natl. Cancer Inst.*, 19: 13, 1957.
- 12.- Koller, P.C. *The Role of Chromosomes in Cancer Biology*. Springer Verlag, New York, p.p. 7-87, 1972.
- 13.- Levan, A. The significance of polyploidy for the evolution of mouse tumors. Strains of the T A 3 mammary adenocarcinoma with different ploidy. *Exptl. Cell Res.*, 11: 613, 1956.
- 14.- Levan G. Nomenclature for G-bands in rat chromosomes. *Hereditas*, 77: 37, 1974.
- 15.- Levan, A. y J.J. Biesele. Role of chromosomes in cancerogenesis as studies in serial tissue culture of mammalian cells. *Ann. Y.Y. Acad. Sci.*, 71: 1022, 1958.
- 16.- Levan A. Levan G. y F. Mitelman. Chromosomes and cancer. *Hereditas*, 86: 15, 1977.
- 17.- Makino, S. y K. Kano. Cytological studies of tumors. IX. Characteristic chromosomal individuality in tumor strain cells in ascite tumors of rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, 13: 1213, 1953.
- 18.- Makino, S., Sasaki, M.S. y A. Tonomura. Cytological studies of tumors. XL. Chromosome studies in fifty-two human tumors. *J. Natl. Cancer Inst.*, 32: 741, 1964.
- 19.- Manolov, G. y Y. Manolova. Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphoma. *Naure*, 237: 33, 1972.
- 20.- Mark, J. Chromosomal abnormalities and their specificity in human neoplasms. An assessment of recent observations by banding techniques. *Adv. Cancer Res.*, 24: 165, 1977.
- 21.- Mitelman, F. Cytogenetics of experimental neoplasms and non-random chromosome correlations in man. *Clinics in Haematol.*, 9: 195, 1980.
- 22.- Mitelman, F. y G. Levan. Clustering of aberrations to specific chromosomes in human neoplasms. III. Incidence and geographic distribution of chromosome aberrations in 856 cases. *Hereditas*, 89: 207, 1978.
- 23.- Nowell, P.C. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia. *Science*, 132: 1497, 1960.
- 24.- Oshimura, M. y A.A. Sandberg. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XXV. Significance of the Ph¹ (including unusual translocations) in various acute leukemias. *Cancer*, 40, 1149, 1977.
- 25.- Pedersen, B. The karyotype evolution in chronic granulocytic leukaemia. I. The chromosomes gained and lost during initiation of the evolution. *Eur. J. Cancer*, 9: 503, 1973.
- 26.- Pedersen, B. The karyotype evolution in chronic granulocytic leukaemia. II. The chromosome and karyotype pattern of advanced evolution. *Eur. J. Cancer*, 9: 509, 1973.
- 27.- Propp, S. y F.A. Lizzi. Philadelphia chromosome in acute lymphocytic leukaemia. *Blood*, 36: 353, 1970.

- 28.— Raicu, P. *Genetica. Editura Didactica si Pedagogica, Bucuresti*, p.p. 353-404, 1974.
- 29.— Rowley, J.D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa stain. *Nature*, 243: 290, 1973.
- 30.— Rowley, J.D. Missing sex chromosomes and traslocation in acute leukaemia. *Lancet*, ii: 835, 1974.
- 31.— Rowley, J.D. Nonrandom chromosomal abnormalities in hematologic disorders of man. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 72: 152, 1975.
- 32.— Rowley, J.D. A possible role for nonrandom chromosomal changes in human hematologic malignancies. In: *Chromosomes Today*. Eds. A. De La Chappelle y M. Sorsa. Elsevier, North-Holland Biomedical Press, Amsterdam. p.p. 345, 1977.
- 33.— Sandberg, AA., Yamada, K., Kikuki, Y. y N. Takagi. Chromosomes and causation of human cancer and leukaemia. III. Karyotypes of cancerous effusions. *Cancer*, 20: 1099, 1967.
- 34.— Secker-Walker, L.M. y J.D. Hardy. Philadelphia chromosome in acute leukemia. *Cancer*, 38: 1619, 1977.
- 35.— Stenis, H. van. Chromosomes and cancer. *Nature*, 209: 811, 1966.

Revisión de la literatura sobre inducción de la ovulación

Dr. Donald Fernández Morales*

RESUMEN

Sin lugar a dudas, la posibilidad de controlar el funcionamiento ovárico, ha sido uno de los elementos que más han influido en el conocimiento de la endocrinología de la reproducción. En la actualidad es posible estimular el ovario de diferentes maneras y ello se ha aprovechado tanto para resolver problemas de esterilidad, como para el diagnóstico diferencial de entidades que cursan con una deficiencia gonadal.

Desde que Stein y Leventhal hicieron su comunicación acerca de los resultados que obtuvieron en el manejo del ovario poliquístico, únicamente se contaba como recurso efectivo para inducir la ovulación, con la resección en cuña del ovario. Fuera de ello, todos los intentos hechos desde 1936 a 1960, fueron poco exitosos. En el terreno médico se intentaron ciclos esteroideos a base de estrógenos y progesterona, semejando el ciclo normal, para que posteriormente al tratamiento se estableciera en forma espontánea el ciclo ovulatorio, pero los resultados fueron pobres. Por los años 50, se inicia la llamada inducción de la ovulación en dosis masivas de estrógenos conjugados en el día probable de la ovulación. Aunque los resultados iniciales eran prometedores, posteriormente cayeron en desuso.

Sin embargo, el avance que han tenido los inductores médicos de la ovulación en los últimos años ha sido notable, al grado de que en la actualidad los problemas de anovulación en la mujer estéril, tienen solución muy satisfactoria, insospechada todavía hace una década, y la utilización de estos medicamentos se ha hecho prácticamente rutinaria, en el tratamiento de la anovulación.

MÉTODOS PARA INDUCIR LA OVULACION

- Médicos:
 1. *Químicos:*
 - Citrato de clomifeno.
 2. *Gonadotropinas:*
 - de hipófisis humana
 - de orina de mujer menopáusica
 3. Hormonas hipotalámicas hipofisiotrópicas
 4. Corticoides
 5. *Otros:*
 - Bromoergocriptina.
- Quirúrgicos:
 1. Resección en cuña de ovario.

En esta revisión de la literatura sobre la inducción de la ovulación, me referiré principalmente al citrato de clomifeno y gonadotropinas.

INDICACIONES PARA INDUCIR LA OVULACION

En general, se consideran cuatro indicaciones principales para la inducción de la ovulación: (2-7-9).

1. Fertilidad en mujeres anovulatorias
2. Pacientes oligomenorreicas que necesitan inseminación artificial
3. Maduración del oocito para fertilización in vitro
4. Para demostrar buen funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

* Trabajo hecho durante la Residencia de Gineco-Obstetricia. Hospital México. 1981.

Algunos autores incluyen además como indicaciones para inducir la ovulación, el tratamiento de ciertos estados o condiciones hiperestrogénicas, el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional especialmente en jóvenes y tratamiento antes de uso de gonadotropinas de mujer menopáusica. Estas dos últimas indicaciones se refieren al clomifeno especialmente.

EVALUACION ANTES DE TRATAMIENTO

Se debe evaluar antes de la inducción de la ovulación los siguientes parámetros: (9).

1. Documentar anovulación u oligomenorrea. La inducción de la ovulación no aumenta la fertilidad en mujeres ovulatorias.
2. Diagnóstico y tratamiento de anomalías que requieren tratamiento específico.
3. Documentar presencia de tejido ovárico funcional. Esto se puede realizar induciendo sangrado por privación con progesterona y la presencia de niveles de gonadotropinas séricas normales. Los intentos de inducción de la ovulación en ausencia de tejido ovárico funcional, son infructuosos.
4. Investigación de otras causas potenciales de esterilidad, tanto en el hombre como en la mujer.

CITRATO DE CLOMIFENO

Cada tableta ranurada contiene 50 mg. de citrato de clomifeno. Es un agente no esteroideo activo oral, relacionado distantesmente al dietil-etil-bestrol. Químicamente es el citrato dihidrogenado de trietilamina.

Su similitud estructural con una sustancia estrogénica es la clave de su mecanismo de acción. El clomifeno tiene un efecto biológico estrogénico débil. No estimula directamente la ovulación, pero inicia una secuencia de eventos que son factores fisiológicos de un ciclo normal. La efectividad de la droga está restringida a su habilidad para causar una apropiada descarga de FSH. (7-9-13-14).

El clomifeno no tiene efectos progestacionales, androgénicos o antiandrogénicos. Tampoco interfiere con la función tiroidea o adrenal. Aunque esta terapia debe ser suspendida ante la posibilidad de embarazo, no hay evidencias que sea teratogénico en humanos.

La sobrevida de los productos y su comportamiento ha sido normal. (1).

Selección de pacientes:

La ausencia o infrecuente ovulación es la principal indicación para su uso. Se deben descartar trastornos no reproductivos de la hipófisis, suprarrenales y tiroides, que requieran tratamiento específico antes de usar el clomifeno. Además, una historia clínica completa y examen físico son necesarios.

Mientras el efecto de la droga es breve, sólo el 51% de la dosis oral es excretada luego de 5 días y la radiactividad de clomifeno marcado aparece en las heces hasta 6 semanas luego de su administración. Si la historia y el examen físico sugieren hepatopatía, se requiere una evaluación de la función hepática antes de iniciar la terapia con clomifeno. (13).

Una biopsia de endometrio es una buena precaución en una paciente que ha sido anovulatoria por mucho tiempo, debido a la tendencia de estos pacientes a desarrollar hiperplasia adenomatosa e incluso carcinoma de endometrio. También es prudente iniciar la terapia luego de completar todos los estudios destinados a investigar los factores de esterilidad, para evadir pérdidas de tiempo y esfuerzo. Los autores consideran que el 75% de los embarazos ocurren en los primeros 3 ciclos de tratamiento. (13).

Los casos de insuficiencia ovárica no responden a ninguna forma de ovulación. De esta manera, se debe documentar la presencia de tejido ovárico capaz de responder. La paciente con amenorrea que no sangre luego del tratamiento de un agente progestacional, debe ser evaluada. Se debe confiar en la determinación de niveles de gonadotropinas y la respuesta a progesterona, para evitar el riesgo quirúrgico y anestésico innecesario de una laparotomía. Niveles de FSH en los rangos de postmenopáusicas o castradas, indican una ausencia de tejido ovárico productor de estrógenos.

Los pacientes que mejor responderán al clomifeno deben mostrar alguna evidencia de actividad hipófisis-ovárica, expresada por la presencia biológica de estrógenos (sangrado espontáneo o por privación). Hay mujeres anovulatorias que tienen producción de gonadotropinas y estrógenos, pero no tienen

ciclo. La paciente que es deficiente en secreción de gonadotrofinas resultando ser hipoestrogénica, no se debe esperar que responda a una disminución mayor de estrógenos y por consiguiente, no responderá al clomifeno. Sin embargo, este concepto no es aplicable en la práctica clínica. Ocasionalmente alguna paciente hipoestrogénica responderá.

Cualquier paciente no complicada médicamente, con esterilidad secundaria a ausencia de ovulación, es una candidata al tratamiento con clomifeno. También estaría indicado en pacientes que ovulan ocasionalmente, para mejorar el tiempo y frecuencia de la ovulación, aumentando las posibilidades de concepción.

El uso de drogas para inducción de la ovulación no mejora la calidad del óvulo y las posibilidades de embarazo no aumentan en mujeres que ovulan regularmente y espontáneamente.

La ovulación sucede en un intervalo de 5-10 días luego del último día del tratamiento. La administración muy tarde en el ciclo, luego del día 9, no tiene efecto.

Contraindicaciones:

La casa productora menciona principalmente cuatro contraindicaciones del producto:

1. Embarazo. Para evitar la administración inadvertida de clomifeno durante los primeros días del embarazo, debe registrarse la temperatura basal durante todos los ciclos de tratamiento y observar cuidadosamente a la paciente para determinar si hubo ovulación.
2. Enfermedad hepática.
3. Sangrados anormales.
4. Síntomas visuales. Si la paciente tiene cualquier síntoma visual, deberá discontinuar el tratamiento y hacerse una evaluación oftalmológica completa.

Precauciones:

Es obligatorio el examen pélvico completo previo al tratamiento, mismo que habrá de repetirse antes de cada serie subsecuente. No deberá darse clomifeno en presencia de un quiste de ovario, ya que posteriormente podría ocurrir un agrandamiento del ovario.

Con el fin de disminuir el peligro ocasional de crecimiento ovárico anormal, asociado a

la terapia, deberá usarse la más baja dosis compatible con los buenos resultados esperados. Algunos pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, que son extraordinariamente sensitivos a las gonadotrofinas, pueden tener una respuesta exagerada a las dosis comunes. Debe tenerse en mente que el crecimiento máximo del ovario, ya sea fisiológico o anormal, no ocurre sino hasta varios días después de discontinuado el clomifeno. La paciente que se queje de dolor pélvico después de recibir clomifeno, deberá ser examinada con cuidado. A menos que exista una indicación para laparotomía, el crecimiento quístico deberá ser manejado siempre en forma conservadora.

Complicaciones del tratamiento:

Los efectos secundarios no están relacionados con la dosis, pues ocurren más frecuentemente con los 50 mg. por día. (13).

Los más frecuentes son: bochornos vasomotores en un 10%, distensión abdominal y llenura en un 5.5%, náuseas y vómitos 2.2%, desconuelo mamario 2%, trastornos visuales 1.5%, cefalea 1.3% y pérdida del cabello .3%.

Los trastornos visuales incluyen visión borrosa, escotomas y percepción anormal. La causa es desconocida, pero en todos los casos han desaparecido luego de discontinuada la medicación y no se han reportado efectos permanentes. Usualmente estos síntomas desaparecen en unos pocos días, pero puede tomar 1-2 semanas. La ocurrencia de síntomas visuales es una contraindicación para el uso futuro de la droga.

El crecimiento ovárico significativo está asociado con largos períodos de tratamiento y es poco frecuente con el curso de 5 días. Si la paciente es sintomática, el examen pélvico, relaciones y ejercicio, deben ser evitados porque los ovarios crecidos son muy frágiles.

Modo de usarse:

El tratamiento con clomifeno se inicia al quinto día de un ciclo luego de sangrado espontáneo o inducido. La dosis inicial es de 50 mg por día por 5 días. No hay ninguna ventaja en usar al inicio una dosis mayor de 50 mg. por día, debido a que los porcentajes de embarazo son idénticos y a la mayor incidencia de efectos secundarios asociados con la dosis de 50 mg. por día.

Si no se obtiene ovulación con el primer ciclo de tratamiento, la dosis se aumenta a 100 mg. por día. El incremento en casos de no lograrse la ovulación es de 50 mg. por día hasta alcanzar los 200 mg. por día por 5 días. Esta última dosis se da por 3-4 meses antes de considerar al clomifeno como fracaso. (2-3-7-9-11-13-14).

El paciente debe mantener relaciones cada día por medio de una semana, comenzando 5 días luego del último día de la medicación.

Antes de un ciclo de tratamiento, el paciente debe ser evaluado por efectos secundarios, crecimiento ovárico residual y cambios en la temperatura basal.

El uso adicional de gonadotropinas coriónicas está limitado a aquellos casos en que hay insuficiencia para ovular con la dosis de 200 mg. o cuando hay demostrada una fase lútea corta. La mayoría de los autores usan 10.000 u. IM. al 7-10 día luego del clomifeno, cuando la maduración folicular está al máximo.

En el manejo clínico de los pacientes estériles, el tratamiento es monitorizado por la curva de temperatura basal. Los cambios bifásicos son tomados como una indicación de ovulación. Sin embargo, pueden suceder estos cambios en ausencia de salida del óvulo. La luteinización de las células foliculares sin liberación del óvulo, ha sido demostrada. Esta es posiblemente la explicación de la disparidad entre los promedios de ovulación y el embarazo vistos con el clomifeno. (13).

Resultados:

En pacientes apropiadamente seleccionados, el 70% se produjo ovulación y el 40% se embarazaron. El porcentaje de embarazos por ciclo ovulatorio inducido es de un 15%. Los embarazos múltiples fueron de un 8%. De un estudio de 2369 embarazos, el 92% fueron simples, 6.9% gemelares, 0.5% triples, 0.3% cuádruples y 0.13% quintuples.

El porcentaje de abortos no está aumentado. La incidencia de malformaciones congénitas no está aumentada, ni la sobrevivencia de los productos, así como su comportamiento posterior. (1-5).

Es importante recordar que la respuesta al

clomifeno está limitada al ciclo en que la droga se usa.

GONADOTROPINAS DE MUJER MENOPAUSICA

Desde su descubrimiento en 1927 por Ascheim y Zondeck, las hormonas gonadotrópicas comenzaron a ser utilizadas con fines terapéuticos, y en especial en la anovulación. En un principio se intentó estimular el crecimiento folicular mediante la hormona extraída de la orina de yeguas preñadas. Esta terapéutica asociada además con gonadotropina coriónica, además de ser poco eficaz, provocaba la formación de antihormonas que disminuían sus efectos y debido a que se suministraba proteína heteróloga, causaba reacciones anafilácticas, que en ocasiones llegaron a tener consecuencias mortales.

En 1958, Gemzell y Tilinger, hicieron la primera comunicación sobre el empleo clínico de gonadotropinas, extraída de la hipófisis de cadáveres, encontrándose que era capaz de inducir el crecimiento folicular. Aunque los reportes iniciales fueron muy satisfactorios, el uso era muy limitado, además de que se extraía en pequeñas cantidades.

Albert y cols., comenzaron a extraer la hormona de orina de mujer menopáusica. Las propiedades de esta hormona no eran diferentes de la extraída de cadáveres de hipófisis y por lo tanto, fue preparada para uso comercial.

El preparado comercial contiene 75 unidades de FSH y 75 unidades de LH. Es inactiva oral y debe ser dada intramuscular. (13-14).

Selección de pacientes:

Aproximadamente un 30% de las pacientes con evidencia de producción estrogénica no responden al clomifeno, pero se embarazan con gonadotropinas de mujer menopáusica. La evaluación de la paciente es importante, debido a que la anovulación persistente y ovarios poliquísticos han demostrado bajos porcentajes de embarazo tratados con dicha hormona.

Para la selección adecuada de los pacientes a tratar, se debe demostrar que el ovario responde. Niveles elevados de FSH con deficiencia de sangrado por privación, indican insuficiencia ovárica.

Modo de usarse:

El objetivo es producir crecimiento folicular y maduración. La estimulación folicular se logra con tratamiento por 7-14 días de hormona, comenzando con 2 ampollas diarias. La respuesta se juzga por el nivel producido de estrógenos por los folículos en crecimiento. Clínicamente la cantidad y cualidad del moco cervical es usada como indicadores de la producción estrogénica. Además, el paciente es vigilado periódicamente por la determinación de la excreción urinaria de estrógenos totales en orina de 24 horas. (13-14).

Debido a la similitud estructural y biológica con LH, las gonadotropinas coriónicas obtenidas de orina humana y tejido placentario, son usadas para simular el pico ovulatorio de la LH. A la paciente se le advierte que mantenga relaciones el mismo día de la inyección de HGC y por los siguientes dos días. Debido a la fragilidad de los ovarios hiperestimulados, más relaciones así como el ejercicio extenuante, no es permitido.

Menos de 100 ug. de estrógenos totales por día, están asociados con un porcentaje de embarazos significativo pero no máximo. Más de 200 ug/día hay una hiperestimulación significativa. Se ha demostrado que entre 100 a 200 ug/día de estrógenos totales, se puede encontrar hiperestimulación u ovulación múltiple, pero se obtiene el máximo porcentaje de embarazos. (13).

Algunos autores miden el estradiol por radioinmunoensayo, para vigilar la producción de estrógenos, determinándose que el rango óptimo parece ser entre 1000 y 1500 pg/ml. Se debe recordar siempre que el rango entre la dosis que produce ovulación y la que produce hiperestimulación, es muy estrecho.

Resultados:

En general, más del 90% de los pacientes con ovarios competentes, ovularán en respuesta al tratamiento con HMG-HGC, obteniéndose un promedio de embarazos de 50-70%. (14). Así como en el clomifeno, hay una incidencia normal de malformaciones congénitas y los niños nacidos se desarrollarán normalmente.

Se obtienen embarazos múltiples en un 20% (gemelares 15:tres o más 5%) (2). Los embarazos múltiples son secundarios a múltiples ovulaciones, de modo que los niños

no son idénticos. Hay abortos en un 20%.

Complicaciones:

Se produce hiperestimulación en un 1%. (13). Hay crecimiento ovárico, distensión abdominal y ganancia de peso. En casos severos se produce ascitis, derrame pleural, trastornos electrolíticos, hipovolemia, hipotensión y oliguria. Los ovarios son tremendamente grandes, con múltiples quistes foliculares, edema del estroma y muchos cuerpos lúteos.

El trastorno básico es una desviación de fluido del espacio intravascular a la cavidad abdominal, creando un tercer espacio. La génesis de la ascitis no está clara. Los altos niveles de estrógenos secretados por los ovarios, aumentan la permeabilidad capilar local. El paso de líquidos depende de la masa, volumen y superficie de los ovarios.

El tratamiento es conservador y empírico. Cuando una paciente presenta excesiva ganancia de peso (20 libras o más), hemoconcentración (Hto. sobre 50), oliguria, disnea o hipotensión postural, debe ser internada. El examen pélvico y abdominal está contraindicado, en vista de la extrema fragilidad de los ovarios crecidos. La ruptura ovárica y hemorragia son fácilmente provocados.

El paciente se coloca en reposo, con peso diario, ingesta y excreta estricta, signos vitales frecuentes. Determinaciones seriadas de hematocrito, nitrógeno ureico, creatinina, electrolitos, proteínas totales y fraccionadas, estudios de coagulación, sodio urinario y potasio, ECG para evaluar hiperkalemia. Líquidos intravenosos, expansores del plasma y albúmina, son dados como sean necesarios.

La posibilidad de ruptura ovárica siempre debe ser considerada y los hematocritos seriados son la única clave de hemorragia intraperitoneal.

Lo importante es que el síndrome de hiperestimulación llevará a una gradual resolución con el tiempo. Durará 7 días en una paciente no embarazada y 10-12 días en una embarazada. No se desarrolla si la dosis ovulatoria de gonadotropinas coriónicas no es dada. Los casos severos de hiperestimulación no se producen si no ha habido ovulación.

NUEVOS METODOS

El uso secuencial de clomifeno-gonadotrofinas de mujer menopáusicas, ha disminuido la dosis de gonadotropinas en un 50%, aunque los riesgos de embarazo múltiple e hiperestimulación estén presentes. Esto se logra sólo en aquellos pacientes que hayan presentado un sangrado por privación o tengan menstruaciones espontáneas. (8-9-13).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adashi, E.: Gestational outcome of clomiphene-related conceptions. *Fertil. Steril.* 31: 620, 1979.
- 2.- Evans, J.: The induction of ovulation. *Am. J. Gynecol.* 125:321,1976.
- 3.- García, J.: The use of clomiphene citrate. *Fertil. Steril.* 28: 707, 1977.
- 4.- Givens, J.R.: Induction of ovulation. *Gynec. Endocrin.* Chicago. Year Book Medical Publishers, Inc. 143, 1977.
- 5.- Gurlitsky, G.R.: Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. 51: 265, 1978.
- 6.- Graff, G.: Suppression of cervical mucus during clomiphene therapy. *Fertil. Steril.* 23: 209, 1971.
- 7.- Huppert, L.C.: Induction of ovulation with clomiphene citrate. *Fertil. Steril.* 31: 1, 1979.
- 8.- March, C.M.: Effect of clomiphene citrate upon amount and duration of human menopausal gonadotropin therapy. *Am. J. Obst. Gynec.* 125: 699, 1976.
- 9.- Marshall, J.R.: Induction of ovulation. *Clin. Obstet. Gynecol.* 21: 147, 1978.
- 10.- Radwanska, E.: Current experience with a standardized method of human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin administration. *Fertil. Steril.* 33: 510, 1980.
- 11.- Rust, L.: An individualized graduated therapeutic regimen for clomiphene citrate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120: 785, 1974.
- 12.- Spadoni, L.R.; Cox, D.W.; Smith, D.C.: Use of human menopausal gonadotropin for the induction of ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120: 988, 1974.
- 13.- Speroff, L.; Glass, R.H.; Kase, N.G.: Induction of ovulation. *Clin. Gynecol. Endocrin. and Infertility.* Second edition, Baltimore, Williams & Wilkins Co. 375, 1978.
- 14.- Taymor, M.L.: Evaluation of anovulatory cycles and induction of ovulation. *Clin. Obstet. Gynec.* 22: 145, 1979.

Manifestaciones pleuropulmonares de la artritis reumatoidea

Dr. Dimas Tagarro F.*

Hemos hecho una revisión bibliográfica de las diversas formas pleuropulmonares de la Artritis Reumatoidea con el afán de establecer una clasificación clínica y que a la vez sirva de guía terapéutica.

Antes de entrar a fondo en este tema revisaremos rápidamente algunos aspectos importantes de la Artritis Reumatoidea.

a) DEFINICION

(5, 12, 33)

Es una enfermedad sistémica que se caracteriza por una artritis inflamatoria, subaguda o crónica, de tipo no supurativo que afecta principalmente las articulaciones periféricas, generalmente de manera simétrica.

Clínicamente la enfermedad evoluciona con períodos prolongados de remisiones o exacerbaciones.

b) EPIDEMIOLOGIA

(5, 12, 21, 29)

La prevalencia en los adultos es de 3% en mujeres y de 1% en hombres para las formas definitiva y probable, si aplicamos los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Reumatología.

La relación entre mujeres y hombres es de 2:1 ó 3:1, siendo la edad de aparición variable, estando el 70% de los pacientes

entre la tercera y séptima décadas de la vida con un pico en la cuarta década.

c) ETIOLOGIA

(16, 16, 24, 33)

Los mecanismos inmunes son los más importantes. La interacción entre la I g G (alterada por su combinación con un antígeno) y el factor reumatoideo (I g G, I g M, I g A) ponen en marcha el mecanismo inflamatorio. Aunque este factor está presente en un 75% de los pacientes, por sí solo no contribuye a la patogénesis de la enfermedad sino que también los depósitos de inmunoglobulinas con componentes del complemento activado o la activación de la secuencia del complemento por estos complejos inmunes atraen y generan factores vasoactivos y quimiotácticos. De manera que los leucocitos polimorfonucleares son atraídos al sitio en cuestión y al fagocitar los elementos mencionados se produce liberación de enzimas procedentes de los granulos lisosómicos, los cuales son capaces de producir injuria tisular.

Es también un hecho establecido que la inmunidad tisular también interviene en este proceso. Los linfocitos tipo "T" al reaccionar con los antígenos se convierten en macrófagos activados que también liberan enzimas lisosómicas similares a los de los neutrófilos produciéndose la injuria tisular.

En la figura # 1 esquematizamos los varios mecanismos que juegan papel en la

*Trabajo para incorporación como Médico Especialista en Medicina Interna.

producción de las lesiones pleuropulmonares.

d) MANIFESTACIONES PLEURO-PULMONARES

(1,5,8,11,15,16,21,29,31,33)

En el año de 1948 Ellman y Ball acuñaron el término de Enfermedad Reumatoidea para indicar que la Artritis Reumatoidea no se limitaba al sistema locomotor sino que podía afectar otros órganos, entre ellos el pulmón.

Desde entonces se había aceptado que no había relación entre la enfermedad pulmonar y la severidad de la Artritis Reumatoidea, pero estudios recientes indican que existe un subgrupo de pacientes más susceptibles a las complicaciones sistémicas y tienen una o más de las siguientes anomalías:

- a. Vasculitis generalizada
- b. Disminución del complemento sérico
- c. Eosinofilia
- d. Niveles altos de Factor Reumatoideo en un 80% (aunque resultados negativos no excluyen el diagnóstico, especialmente en los primeros dos años de la enfermedad)
- e. Complejos inmunes circulantes
- f. Mayor incidencia a nódulos subcutáneos.

En algunos casos, las manifestaciones pulmonares pueden preceder a la Artritis Reumatoidea hasta por 8 años; el diagnóstico se sospecha por la presencia de un Factor Reumatoideo positivo o más adelante, cuando otras manifestaciones clínicas o serológicas se hacen positivas.

En otras ocasiones coincide con ella y lo más frecuente es que hagan su aparición después de establecido el cuadro clínico y serológico de la Artritis Reumatoidea.

Es un hecho demostrado que la mayoría de los pacientes con manifestaciones pleuropulmonares son hombres en contraposición a la prevalencia de la Artritis Reumatoidea en mujeres.

Mucho se ha especulado al respecto y recientemente los experimentos de De Horatius y Williams demuestran que para que el Factor Reumatoideo cause lesiones en el pulmón de animales de laboratorio se necesita que exista otro proceso inflamatorio agregado, pudiendo ser éste el cigarrillo. De esta manera podríamos explicar el

porqué de la mayor frecuencia de las lesiones pleuropulmonares en hombres al predominar el hábito tabáquico en ellos.

e) CLASIFICACION CLINICA

(1,5,24,29,30,31,33)

La enfermedad pulmonar asociada con la Artritis Reumatoidea abarca seis categorías, cada una de las cuales tienen su propio patrón clínico, patológico y radiológico (Ver cuadro # 1).

A continuación entraremos a discutir cada uno de ellos:

1) Pleuresia con o sin derrame:

(2,5,9,12,14,17,18,24,26,28,31,32)

Es la manifestación más frecuente y de hecho la mitad de los pacientes con Artritis Reumatoidea tienen paquipleuritis, derrame o ambos en estudios post mortem. Una tercera parte de los pacientes están asintomáticos y no hay predilección en cuanto a su localización.

El derrame pleural se caracteriza por:

- a) Abundantes polimorfonucleares y linfocitos (igual que en el líquido sinovial).
- b) Polimorfonucleares que contienen nódulos negros de 0.5 a 1.5 micras de diámetro (células de la Artritis Reumatoidea) que libera el Factor Reumatoideo al desintegrarse.
- c) El líquido es un exudado con glucosa muy baja, en promedio menor de 25mg%, probablemente por un defecto de transporte. Este dato es el hallazgo que más ayuda en el diagnóstico.
- d) El complemento puede estar disminuido y el Factor Reumatoideo presente o ausente.
- e) La biopsia pleural generalmente muestra cambios inflamatorios inespecíficos y sólo en un 40% de los casos se observan lesiones semejantes a los nódulos reumatoideos subcutáneos.

Tratamiento:

Existe poca información disponible. Creemos que el siguiente puede ser el abordaje de estos pacientes.

- a) El primer paso es obtener el líquido para estudio y llevar a cabo una biopsia de pleura.
- b) Una vez establecido el diagnóstico se debe aspirar el líquido pleural (recor-

dando que el 75% de los derrames desaparecen sin tratamiento específico).

- c) Si el derrame persiste se debe dar un curso corto de tratamiento con esteroides.
- d) De persistir el derrame se puede intentar la obliteración del espacio intrapleural con un agente como la tetraciclina.
- e) La decorticación será necesaria en solo aquellos pocos casos en que persista el derrame.

2) Nódulos Necrobióticos:

(1,3,5,8,12,14,17,18,20,23,24,26,29,31)

Estos nódulos son una manifestación rara, diagnosticados la gran mayoría en los estudios post-mortem o al ser removidos quirúrgicamente en el diagnóstico diferencial con el carcinoma broncogénico. Son más frecuentes en pacientes que tienen nódulos subcutáneos y cuya artritis es de larga data.

Tienen forma regular, de 1-5 cms., usualmente múltiples y de localización subpleural por lo cual en ocasiones al cavitarse pueden producir fístulas broncopleurales y por ello en todo paciente con Artritis Reumatoidea, tos y hemoptisis se deben sospechar. Histológicamente son iguales a los nódulos subcutáneos.

Tratamiento:

Debido a que estas lesiones por sí mismas no producen alteraciones pulmonares, no necesitan tratamiento, salvo que se caviten

o se infecten. Los esteroides u otras drogas no han demostrado utilidad en la mayoría de las series reportadas.

Rara vez los nódulos necrobióticos se presentan como un nódulo pulmonar solitario y en estos casos existe el dilema diagnóstico con el carcinoma broncogénico, situación ésta que debe individualizarse a cada paciente.

3) Síndrome de Caplan:

(1,4,5,8,12,13,14,17,18,19,23,24,26,29,31)

Anthony Caplan descubrió en 1953, en un grupo de mineros de carbón del Sur de Gales, a un grupo de pacientes con neumoconiosis leve (0-1) y Artritis Reumatoidea que presentaba nódulos pulmonares caracterizados por ser redondeados, radioopacos, bien definidos, de un diámetro de 0.5-5 cms. y en la periferia del pulmón.

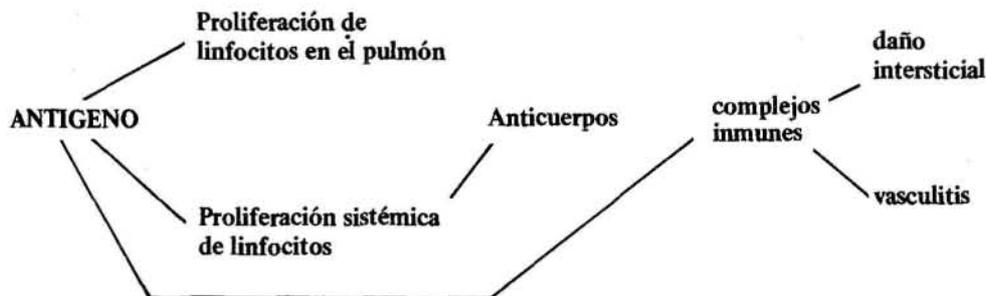
Estas lesiones se caracterizan porque aparecen subpleuralmente en grupos, en asocio con la exacerbación de la enfermedad de fondo y de la presencia de nódulos subcutáneos.

Posterior a la descripción de este cuadro clínico, el síndrome de Caplan ha sido descrito con otras neumoconiosis, con o sin Factor Reumatoideo positivo, y aún más, precediendo hasta por años la Artritis Reumatoidea.

Está bien establecido que cualquier paciente con inhalación de sílica produce

Representación esquemática de los mecanismos responsables de las enfermedades de la colágena en el pulmón (15,16,33)

DAÑO TISULAR MEDIADO POR CELULAS



este cuadro, pero se desconoce el porqué de su rareza en Estados Unidos.

Histológicamente los nódulos presentan un área central necrótica con polvo y tejido colágeno, una capa intermedia con histocitos y fibroblastos en forma de "palizada" y a su vez rodeada por células linfoplasmocitarias. En los nódulos hay I g G, complemento y Factor Reumatoideo. La presencia de polvo las diferencia de los nódulos necrobióticos.

Tratamiento:

La mayoría de los pacientes son asintomáticos y cuando éstos aparecen se deben al tabaquismo o la neumoniosis, por lo que no hay tratamiento específico.

4) Enfermedad intersticial difusa:

(1,5,6,8,9,11,12,14,17,22,24,25,29,33)

Esta entidad fue descrita originalmente por Emlen y Ball en 1948. Snider ha sugerido que el 20% de todos los casos de Fibrosis Pulmonar idiopática que se asocian a la Artritis Reumatoidea definitiva tienen alteraciones en las pruebas de función pulmonar compatible con este diagnóstico.

De no existir otras manifestaciones radiológicas pleuropulmonares, esta fibrosis pulmonar es indistinguible de la forma idiopática.

También los hallazgos clínicos son semejantes a los de la Fibrosis Pulmonar idiopática, por ejemplo, disnea, tos seca, uñas en vidrio de reloj y crujidos bibasales.

Usualmente la Artritis Reumatoidea precede las manifestaciones pulmonares, aunque en unos pocos casos pueden estas

manifestaciones preceder a la Artritis Reumatoidea.

En estos pacientes hay gran incidencia de nódulos subcutáneos y el Factor Reumatoideo usualmente está presente a títulos altos.

Se acepta hoy en día que los primeros cambios histológicos son inflamatorios a base de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y algunos neutrofilos y eosinofilos; posteriormente se establece la fibrosis, llegando en ocasiones al extremo de formar el "pulmón en panal de abejas".

Desde el punto de vista fisiológico existen anomalías de tipo restrictivo con disminución del factor de transferencia (difusión).

Tratamiento:

En caso de que las alteraciones fisiológicas y los síntomas sean severos, el tratamiento de elección son los esteroides y/o inmunosupresores.

5) Arteritis Pulmonar e hipertensión:

(1,5,8,10,12,18,24,26,27,29,31)

Ocurre muy raramente. El cuadro clínico es igual al que se observa en una hipertensión pulmonar idiopática, con la excepción de la Artritis.

Muy pocos casos han sido descritos y en éstos las radiografías de tórax han sido normales.

Usualmente los pacientes presentan fenómeno de Raynaud con los mismos hallazgos histológicos en las arterias digitales.

Tratamiento:

No se ha confirmado la utilidad de los esteroides, reserpina, vasodilatadores, etc.

6) Infecciones respiratorias:

(5,11,30,31).

Walker en el año de 1967 comparó 516 casos de Artritis Reumatoidea y 301 casos de enfermedad articular degenerativa y encontró un número mayor de bronquiectasis en el primer grupo.

Es interesante anotar que las bronquiectasias precedieron por varios años al cuadro clínico de la Artritis Reumatoidea.

Beck y Hoffbrand han reportado 3 casos de infiltraciones agudas pulmonares asociadas a paquipleuritis, pero es difícil estar seguro que estos cuadros correspondieron específicamente a manifestaciones pulmonares de la Artritis Reumatoidea.

Geddes en 1977 relacionó la bronquiect

Cuadro # 1
CLASIFICACION DE LAS MANIFESTACIONES
PLEUROPULMONARES DE LA
ARTRITIS REUMATOIDEA (5,21,30) -

1. Pleuresia con o sin derrame
2. Nódulos necrobióticos (nódulos intrapulmonares reumatoideos pneumoconióticos)
3. Síndrome de Caplan (pneumoconiosis reumatoidea)
4. Enfermedad intersticial difusa
5. Arteritis pulmonar e hipertensión pulmonar.
6. Infecciones respiratorias.

tasis obliterante con la Artritis Reumatoidea, pero estudios posteriores parecen indicar que ésta es más bien una complicación del uso de la Penicilamina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aronoff, A., Bywaters, E.G.L.: Lung lesions in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.* 2: 228, 1955.
- 2.- Berger, H.W., Sechler, S.G.: Pleural and pericardial effusion in rheumatoid disease. *Ann. Intern. Med.* 64: 1291, 1966.
- 3.- Burrows, F.G.D.: Pulmonary Nodules in rheumatoid disease. *Br. J. Radiol.* 40: 266, 1967.
- 4.- Coplan, A.: Certain unusual radiological appearance in the chest of coal Miners suffering from rheumatoid. *Arthroitis. Thorax.* 8: 29, 1953.
- 5.- Crofton, J.: Respiratory diseases. Blackwell Scientific Publications Oxford. 508-530, 624-628, 1975.
- 6.- Cruickshank, B.: Interstitial pneumonia and its consequence in rheumatoid diseases. *Br. J. Dis. Chest.* 53: 226, 1959.
- 7.- Dodson, W.H., Hollingworth, J.W.: Pleural effusion in rheumatoid arthritis. Impaired transport of glucose. *New Engl. J. Med.* 275: 1337, 1966.
- 8.- Ellman, P., Ball, R.E.: Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *Br. Med. J.* 2: 816, 1949.
- 9.- Frank, S.T., Weg, J. G.: Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest.* 27: 63, 1973.
- 10.- Gardiner, D.L., Duthie, J.J.R.: Pulmonary hypertension in rheumatoid arthritis. *Scot. Med. J.* 2: 183, 1957.
- 11.- Geddes, D.M., Corrin, B.: Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *Q.J.Med.* 184: 427, 1977.
- 12.- Gordon, D.A., Stein, J.L.: The extra-articular features of rheumatoid arthritis: a systemic analysis of 127 cases. *Am. J. Med.* 54: 445, 1973.
- 13.- Gough, J., Rivers, D., Seal, R.M.E.: Pathological. Studies of modified pneumoconiosis in coal miners with rheumatoid arthritis. *Thorax.* 10: 9, 1955.
- 14.- Hart, F.D.: Complicated rheumatoid disease: *Br. M. J.* 2: 131, 1966.
- 15.- Hallander, J.L., McCarthy, D.J., Astorga, G., Castro Murillo, E.: Studies on the pathogenesis of rheumatoid joint inflammation. *Ann. Intern. Med.* 62: 27, 1965.
- 16.- Howinder, L.S., McDuffie, F.C.: Immune complexes in sera and synovial fluids of patient with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 56: 458, 1975.
- 17.- Locke, C.B.: Rheumatoid lung. *Clin. Radiol.* 14: 43, 1962.
- 18.- Martel, W., Abell, M.R.: Pulmonary and pleural lesions in rheumatoid disease. *Radiology.* 190: 641, 1968.
- 19.- Morgan, W.K.C., Lopp, N.L.: State of the art. Respiratory diseases in coal miners. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 113: 531, 1976.
- 20.- Pannattive, F., Chandler B.F.: Pulmonary cavitation in rheumatoid disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 89: 97, 1968.
- 21.- Petty, T.I., Wilkins, M.: The five manifestations of rheumatoid lung. *Dis. Chest.* 49: 75, 1966.
- 22.- Rubin, E.H.: Pulmonary lesions in rheumatoid disease with remarks on diffuse interstitial fibrosis. *Am. J. Med.* 19: 569, 1955.
- 23.- Rubin, E.H., Gardon, M., Thelms, W.L.: Nodular pleuropulmonary rheumatoid disease. *Am. J. Med.* 42: 567, 1967.
- 24.- Sherr, J.T., Calkins, E.: Observations on the clinical, chemical, and serological manifestations of rheumatoid arthritis based on the course of 154 cases. *Medicine (Baltimore).* 43: 41, 1964.
- 25.- Stretton, T.B., Seeming, J.T.: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis in patients with positive Sheep. Cell agglutination test. *Thorax.* 19: 79, 1964.
- 26.- Talbott, J.A., Calkins, E.: Pulmonary involvement rheumatoid arthritis. *JAMA.* 189: 911, 1964.
- 27.- Wade, G., Ball, J.: Unexplained pulmonary hypertension. *Q. J. Med.* 26: 83, 1957.
- 28.- Wallack, H.W.: Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. *Chest.* 68: 510, 1975.
- 29.- Walker, W.C.: The lungs in Rheumatoid Arthritis, Edinburg University. M.D. Thesis.

- 30.- Walker, W.C.: Pulmonary infections and rheumatoid arthritis. *Q. J. Med.* 36: 239, 1967.
- 31.- Walker, W.C., Wright, U.: Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine.* 47: 501, 1968.
- 32.- Ward, R.: Pleural effusion and rheumatoid disease. *Lancet.* 2: 1336, 1961.
- 33.- Waruwick, M.: Comunicación Personal. 1976.

Errores en la administración de formas dosificadas líquidas a pacientes infantiles ambulatorios

Oscar A. Ramírez G.*

Juan Bautista Chavarría Ch.**

Aurea Vargas B.***

RESUMEN

En forma sistémica y aleatoria se escogieron 369 pacientes infantiles para analizar la forma de administrarles preparaciones farmacéuticas líquidas en sus hogares, y detectar posibles subdosificaciones, sobredosificaciones y desfases en los lapsos señalados para tomarlas. Se emplearon entrevistadores y un cuestionario, y los datos obtenidos se trataron estadísticamente con la ayuda de un microcomputador.

El estudio refleja, en la gran mayoría de los casos, una marcada tendencia hacia la subdosificación, debido a errores humanos en la medición de las dosis y a la gran variabilidad de tamaño de las cucharitas usadas. Asimismo, se nota gran irregularidad en la administración de los medicamentos según los intervalos de tiempo prescritos. La detección de ambos tipos de errores, acentuados y simultáneos en gran cantidad de tratamientos, hacen suponer que muchos de estos no tuvieron la eficacia esperada. Se recomiendan varias soluciones, entre ellas, incluir en los fármacos medidas estandarizadas y proporcionar a los pacientes o a sus encargados instrucciones bien explícitas y racionales en que atañe a la administración de sus medicinas.

INTRODUCCION

Es un hecho bien conocido que el costo promedio del diagnóstico de una enfermedad

en un paciente es alto, así como lo es también el tratamiento medicamentoso correspondiente. No obstante, en muchas ocasiones, todo ese esfuerzo se malogra parcial o totalmente por irregularidades diversas en la administración de las medicinas. En efecto, según Covington, quien analizó 39 trabajos realizados en los Estados Unidos y Europa sobre esta clase de irregularidades, los errores de implicación clínica más frecuentes entre pacientes ambulatorios fueron: subdosificaciones, sobredosificaciones e ingestión o aplicación de fármacos incorrectos de tiempo (1). Por otra parte, la prescripción de medicamentos a niños en formas farmacéuticas líquidas y su dosificación por cucharitas es de uso rutinario en Costa Rica (2).

Por todo ello, consideramos plausible realizar un estudio sobre la administración de productos farmacéuticos líquidos prescritos a pacientes infantiles ambulatorios que abarcara:

1. Posibles subdosificaciones o sobredosificaciones, basadas en la determinación de la cantidad de medicamento medido por quien lo administra al niño y su relación con la dosis prescrita en cucharitas enteras, múltiples o fraccionadas.
2. Magnitud de la irregularidad con que se administran las medicinas en función de los intervalos de tiempo prescritos.

PROCEDIMIENTO Y METODOS

* Catedrático Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

** Profesor Escuela de Estadística, Universidad de Costa Rica.

*** Directora de la Farmacia del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera y Profesora de la Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

El estudio comprendió 369 pacientes infantiles del Area Metropolitana de San José, Costa Rica, a quienes se les administró en sus hogares alguna forma dosificada líquida dispensada en el Servicio de Farmacia de consulta externa del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.

Se usó un cuestionario para obtener la información necesaria directamente de la madre, padre o encargado del niño, que incluyó preguntas para obtener:

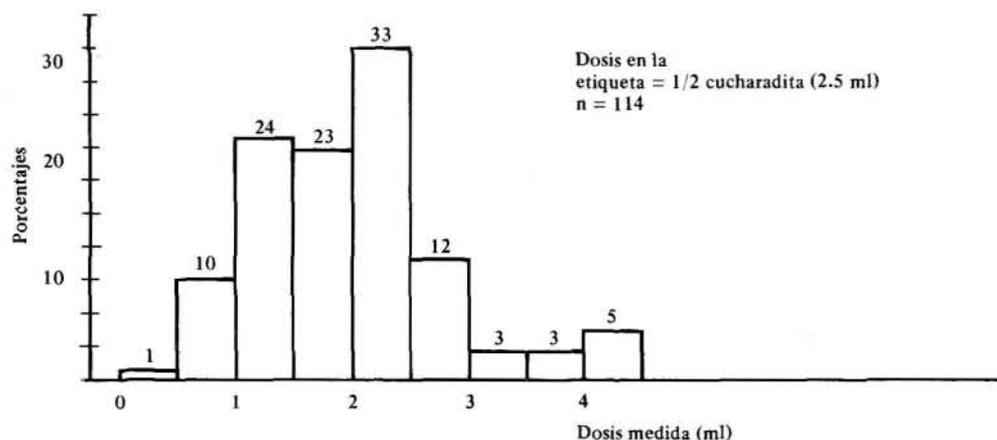
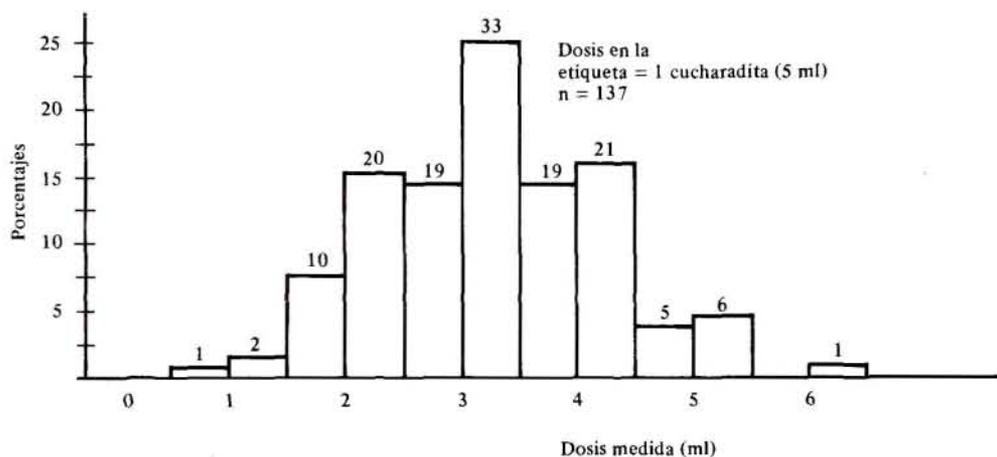
1. Datos de identificación (nombre del paciente, edad, dirección del hogar,

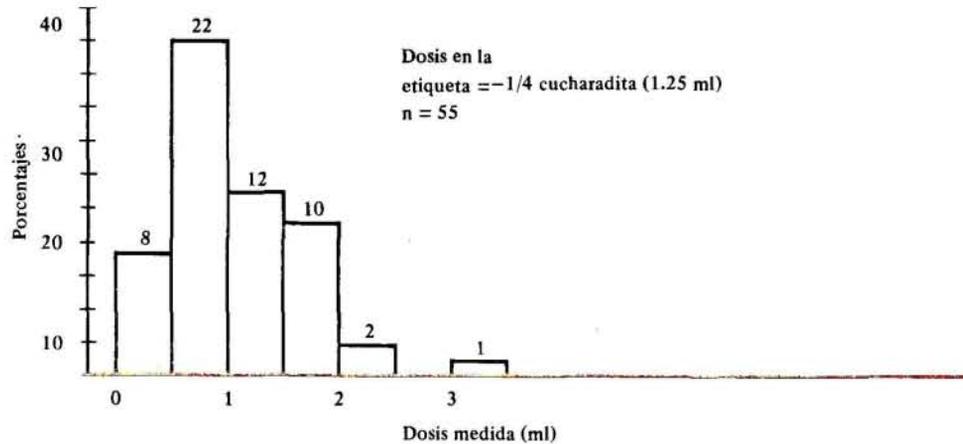
número de la receta despachada, etc.).

2. Intervalos de tiempo entre las dosis. Para estos efectos, se comparó lo indicado al respecto en la etiqueta del medicamento con la forma como se había estado administrando el fármaco al niño en las últimas veinticuatro horas.

3. Medición de dosis y cucharitas. En este caso se tomó nota de la dosis indicada en la etiqueta de la medicina. Luego, se hizo medir una dosis al encargado de administrar el medicamento con la

Figura 1
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LAS DOSIS MEDIDAS
POR LOS ENCARGADOS DE ADMINISTRARLAS,
SEGUN LA RESPECTIVA POSOLOGIA PRESCRITA.
(Los números sobre las barras son frecuencias absolutas)





cucharita utilizada más frecuentemente para tal efecto. Esta dosis la midió enseguida el entrevistador con una probeta; y el volumen total de la cucharita con que se administró el fármaco lo determinó el entrevistador por medio de una pipeta. También se anotó en el Cuestionario el nombre del medicamento que se administró al paciente.

Los pacientes entrevistados fueron los primeros ocho que los días lunes y martes de cada semana, a partir de la una de la tarde, al recibir sus medicinas en el Hospital, estuvieron de acuerdo en colaborar con el Proyecto. Las encuestas se realizaron en el período comprendido entre abril y octubre de 1980.

Las encuestas las efectuaron cinco entrevistadores, todos ellos alumnos regulares de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, quienes fueron entrenados y supervisados directamente por los investigadores.

Para efectuar la medición de las dosis y del volumen de las cucharitas el encargado del niño y el entrevistador usaron medicamentos idénticos a los que se estaban administrando a los pacientes, habida cuenta de la influencia de la viscosidad de los líquidos al efectuar las mediciones.

Análisis de datos:

Los datos de los cuestionarios se analizaron en un microcomputador modelo HP- 9825 A. Con tal finalidad se desarrollaron programas nuevos y se modificaron algunos de los existentes. Los pasos seguidos

en el tratamiento analítico de los datos fueron los siguientes:

1. Codificación
2. Grabación en un "cassette" del computador
3. Revisión de incongruencias (limpieza de datos)
4. Listado de cuestionarios
5. Obtención de distribuciones de frecuencias
6. Cálculo de promedios y desviaciones estándar
7. Cruces de variables
8. Dibujo de histogramas.

RESULTADOS

De los 369 niños que constituyeron la muestra, el 25% (93 pacientes) fue menor de 1 año y el 80% (294 pacientes) menor de 6 años.

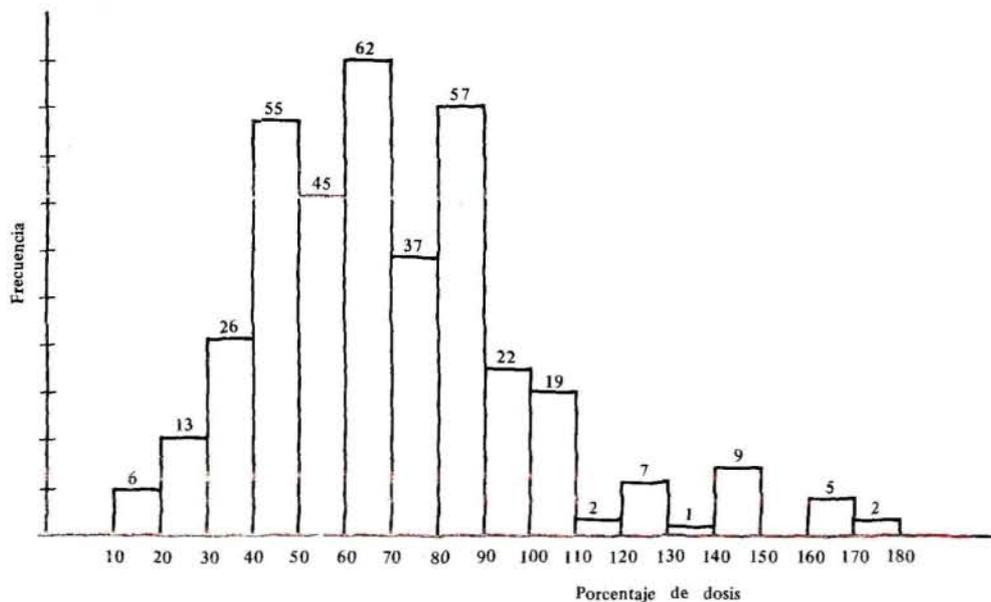
La bromhexina, el elíxir de teofilina, un descongestionante respiratorio a base de bromofeniramina, el acetaminofen y la ampicilina fueron los medicamentos recetados con mayor frecuencia, los cuales constituyeron el 70% de la muestra (260 prescripciones).

La dosis prescrita más corrientemente fue la cucharadita, o sea 5 ml, que se presentó en 137 casos. En orden de frecuencia siguieron la media cucharadita, o sea 2.5 ml, indicada a 114 pacientes, y el cuarto de cucharadita, es decir 1.25 ml, prescrita en 55 casos. Hubo 26 pacientes cuya dosificación correspondió a dos cucharaditas, es decir a 10 ml, y 4 cuya indicación correspondió a tres cucharaditas, o sea 15 ml. Las

Cuadro 1
**DOSIS MEDIDAS POR LOS ENCARGADOS DE ADMINISTRARLAS, COMPARADAS CON
 LAS DOSIS PRESCRITAS CORRESPONDIENTES**

Dosis en la etiqueta (ml)	DOSIS MEDIDA (ml)																	Total						
	-de 0.50	.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0		8.5	9.0	9.5	10.0	Mayor	
1.25	8	22	12	10	2		1																	55
2.50	1	10	24	23	33	12	3	3	5															114
3.75		1	2	3	2			1																8
5.00		1	2	10	20	19	33	19	21	5	6	1	1											137
6.25			1					1	1					1		1								5
7.50		1	1						1	2	2	1	2	2										12
8.75					1						1		1											3
10.00					1		3	1	2	2	2	6	2	2		1	1	1	1	2				26
12.50													1		2				1					4
15.00									1								1	1	1					4
mayor																						1		1
																								369

Figura 2
FRECUENCIA DE LOS PORCENTAJES DE DOSIS
OBTENIDOS POR LOS ENCARGADOS, AL MEDIR SEGUN LA
POSOLOGIA PRESCRITA CORRESPONDIENTE
(Los números sobre las barras son frecuencias absolutas)



dosificación fraccionada mayor de 5 ml, alcanzaron en conjunto sólo 24 casos e incluyeron dosificaciones de cucharadita y cuarto (6.25 ml), cucharadita y media (7.5 ml), cucharadita y tres cuartos (8.75 ml) y dos cucharaditas y media (12.5 ml).

Comparación entre las dosis prescritas y las dosis medidas por los encargados de los pacientes:

De las 137 cucharaditas prescritas, en 123 casos (el 82.4%) los encargados de administrar los medicamentos a los niños midieron una cantidad significativamente menor (4 ml o menos), y en 33 casos (el 24% de los 137) midieron menos de la mitad de la dosis. No hubo, dentro de esta clase de posología, mediciones correspondientes a sobredosificaciones peligrosas.

En las medias cucharaditas (2.5 ml) la medición correcta alcanzó un 39.4% (45 casos de 114), porcentaje mayor que el correspondiente a la cucharadita entera (5 ml) y al cuarto de cucharadita (1.25 ml). Sin embargo, en alrededor de 31 casos dosificados a razón de 2.5 ml (el 27.1% de ellos),

las mediciones de las dosis efectuadas por los encargados de los niños correspondieron a la mitad o menos de lo indicado en la etiqueta. Además, 8 mediciones de esta clase revelaron la posibilidad de sensibles sobredosificaciones (el 6.5% de este grupo).

En lo referente a la dosificación por cuartos de cucharadita hay que hacer notar que en 8 casos de los 55 dosificados en esa forma (el 14.5%), los encargados midieron menos de 0.5 ml. De este grupo 3 mediciones indicaron posibles altas sobredosificaciones. Los resultados de todas esas comparaciones aparecen en el cuadro 1; y la figura 1 muestra en forma aproximada los datos más importantes.

En el 60% de los casos (196) hubo faltantes mayores de 1 ml en las dosis medidas por los encargados de los pacientes, cuando éstas se compararon con las dosis prescritas (etiquetadas). El Cuadro 2 ofrece una distribución de ellos. Obsérvese que en 69 casos (19% de la muestra) —presentados en celdas sombreadas en el cuadro precitado— el faltante correspondió a la mitad o más de la mitad de la dosis indicada.

Las dosis medidas por los encargados de administrarlas a los niños apenas alcanzaron, en promedio, un 69% de lo indicado en las etiquetas de los respectivos productos farmacéuticos, con una desviación estándar de 29.4%. La frecuencia de los diversos porcentajes de dosis obtenidos por los encargados, al medir según la posología prescrita (indicada en las etiquetas de las medicinas correspondientes), aparece en la figura 2.

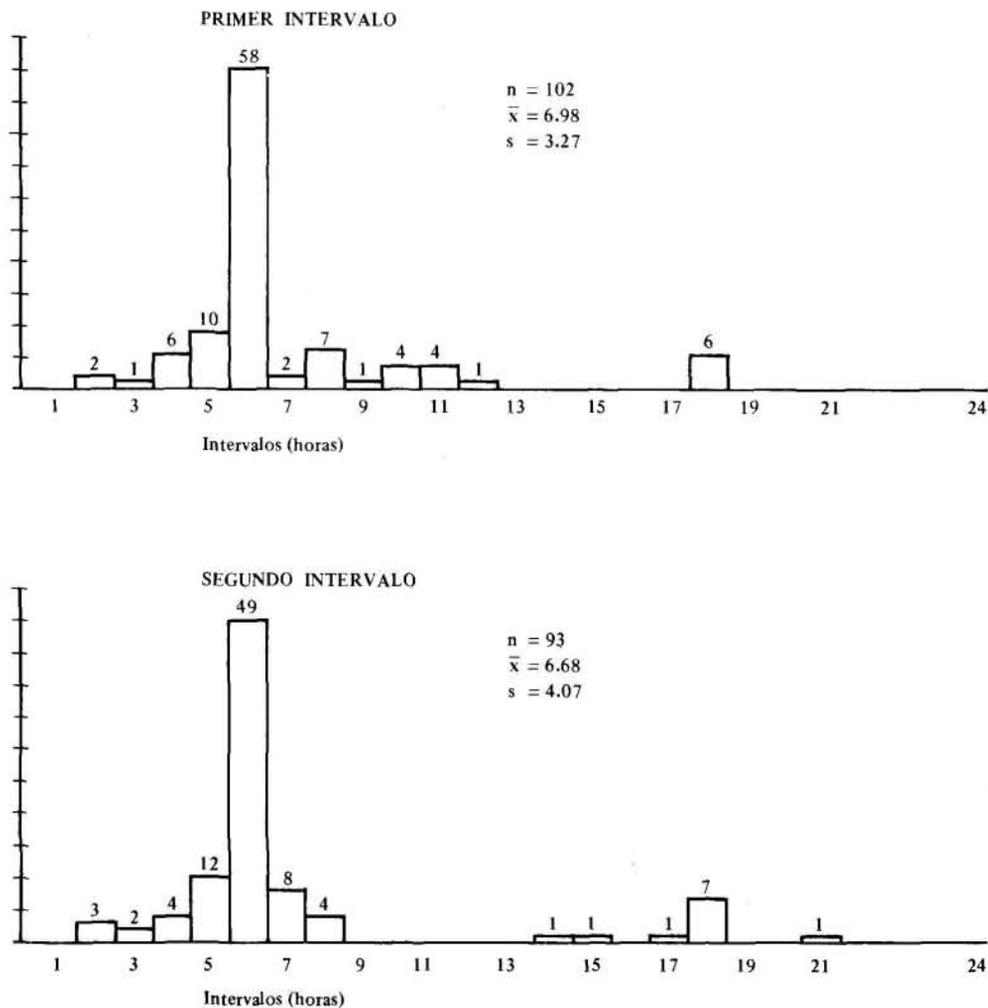
Volúmenes de las cucharitas:

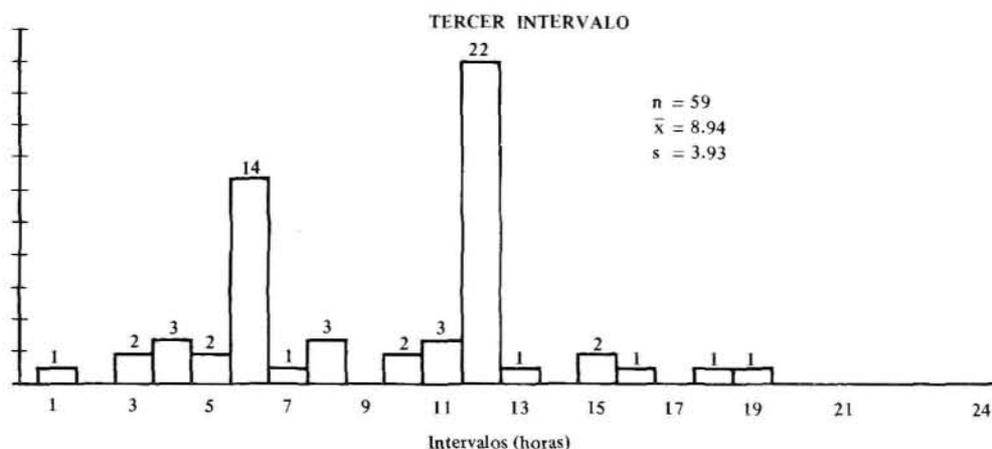
El volumen de la gran mayoría de las medidas utilizadas para administrar las dosis

osciló entre 2.5 ml y 6 ml (339). Sólo en 115 pacientes se utilizaron cucharitas de 5 ml, lo cual corresponde a un 31% de la muestra. Ciento veintiocho, el 34.7% de la muestra, oscilaron entre 3.5 ml y 4.4 ml. El 25.7% (95 cucharitas) midieron menos de 3.5 ml. Quince midieron menos de 2.5 ml y otras quince 6.5 ml o más. La variabilidad de los volúmenes de las medidas que se usaron para administrar los medicamentos a los niños, relacionados con las respectivas dosis prescritas, aparece en el cuadro 3.

En 33 casos el medicamento traía una

Figura 3
DISTRIBUCIONES DE FRECUENCIA DEL PRIMERO AL TERCER INTERVALO
EMPLEADOS CUANDO LO INDICADO FUE TOMAR LA MEDICINA CADA 6 HORAS





Cuadro 2
FALTANTES MAYORES DE 1 ml ENCONTRADOS EN LAS DOSIS MEDIDAS POR
LOS ENCARGADOS DE LOS PACIENTES,
AL COMPARARLAS CON LAS DOSIS ETIQUETADAS

Faltante en las dosis (ml)	DOSIS EN LA ETIQUETA (ml)											Total
	1.25	2.5	3.75	5.0	6.25	7.5	8.75	10.0	12.5	15.0	45.0	
Más de 14 a 15											1	1
Más de 10 a 11										1		1
Más de 7 a 8								1				1
Más de 6 a 7						1	1	4	1	2		9
Más de 5 a 6					1	1		4	2	1		9
Más de 4 a 5				1				8				9
Más de 3 a 4			1	12		1	1	4	1			20
Más de 2 a 3		1	4	39	1	4	1	1				51
Más de 1 a 2	1	34	2	52	1	3		2				95
Total	1	35	7	104	3	10	3	24	4	4	1	196

cucharita de 5 ml (o de 5 ml en un extremo y 2.5 ml en el otro) para administrar el fármaco, la cual se usó con ese propósito en 32 pacientes. Todas las medidas que acompañaban a los medicamentos se ajustaron al volumen aproximado correcto señalado por el laboratorio fabricante. No obstante, cuando se trataba de cucharitas que tenían diferente volumen en cada extremo (5 ml y

2.5 ml), algunos encargados de administrar la medicina utilizaron la medida más pequeña, aunque la dosis prescrita (indicada en la etiqueta del producto farmacéutico) fuera de 5 ml. Sólo en 5 casos de los 32 (15.6%), las dosis medidas se ajustaron al margen aceptable de $\pm 10\%$ de la posología prescrita correspondiente, lo cual se destaca con asteriscos en el cuadro 4.

Frecuencia e irregularidad en la administración de las medicinas:

Doscientos setenta medicamentos (el 74% de la muestra) indicaron en sus etiquetas que administraran las dosis a intervalos de tiempo específicos (por ejemplo cada 8 horas), en tanto que el resto (26%), indicó que las tomaran un determinado número de veces al día.

De las medicinas prescritas a intervalos específicos, 240 (el 87.91% de ese grupo) indicaron que las tomaran cada 6 horas y cada 8 horas; 28 (un 10%) cada 12 horas, y apenas 5 especificaron cada 3 horas y cada 4 horas. De los fármacos para tomar un determinado número de veces al día, hubo 44 prescritos a razón de 3 veces al día y 30 a razón de una vez diaria. Once se indicaron cuatro veces al día y 7 dos veces diarias.

Por ser mucho mayor el número de medicamentos prescritos a intervalos de tiempo específicos, y los desfases más susceptibles de cuantificarse con este grupo, se trabajó para estos efectos sólo con él, encontrándose lo siguiente:

1. El primer intervalo muestra menos irregularidad en la indicación cada 6 horas que en la referente a cada 8 horas.
2. El segundo intervalo de las tomas cada 6 horas se mantiene relativamente similar al primero; pero en las indicadas a razón de cada 8 horas el lapso se empieza a acortar.
3. El tercer intervalo aparece con una tendencia a alargarse en ambos períodos de dosificación. Lo expresado en estos tres puntos se puede apreciar en las figuras 3 y 4, las cuales ofrecen la distribución de frecuencia del primero al tercer intervalo empleados, respectivamente, para la administración de los medicamentos cada 6 horas y cada 8 horas.
4. Los promedios, las desviaciones estándar o ambas medidas referidas a cada intervalo de 6 horas y de 8 horas confirman estos resultados. Tales datos aparecen en las figuras precitadas.

DISCUSION

a) Sobre las dosis administradas:

En la gran mayoría de los casos que contempló la muestra utilizada en este

estudio, los encargados de proporcionar los medicamentos a los niños no lograron medir correctamente la dosificación indicada con la cucharadita que al efecto usaban, observándose una tendencia marcada a medir menos de lo prescrito. Esta tendencia hacia la subdosificación vale, tanto para los casos en que se usaron cucharitas del hogar, como para aquellos en que se utilizaron las que traía el medicamento.

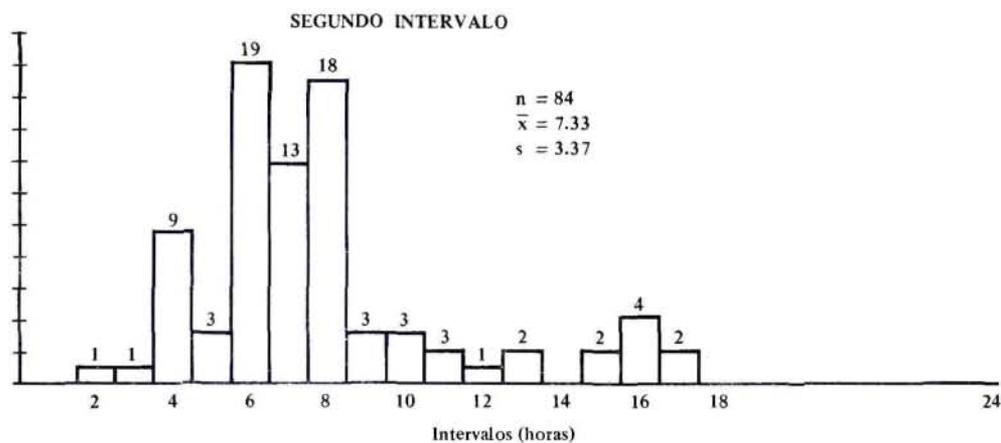
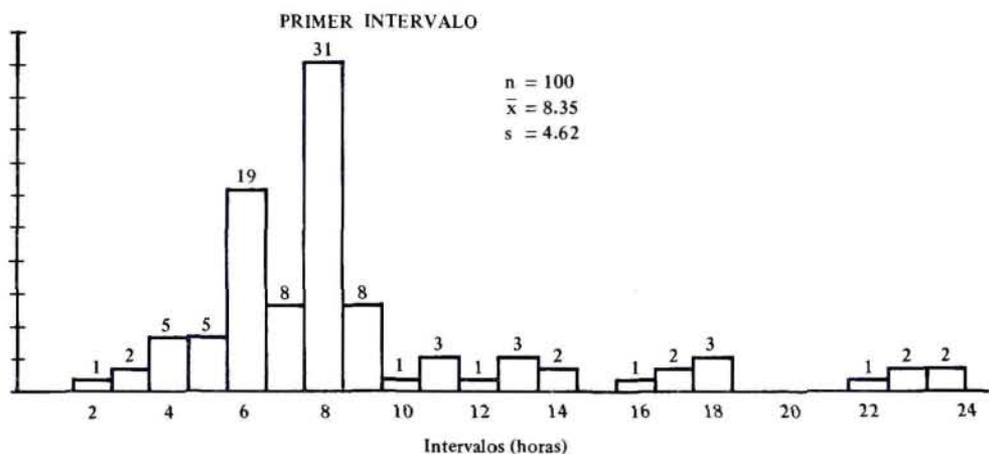
En muchas ocasiones, la magnitud del error de medida en que incurrieron los entrevistados fue no sólo significativa, sino realmente alarmante. Tómese en cuenta que el libro oficial U.S. Pharmacopeia XX (3), estipula que las medidas de dosis con cucharitas no deben tener un margen de error superior a un 10%.

Debido a la gran disparidad encontrada en los volúmenes de las cucharitas no calibradas (las usadas en los hogares para medir o tomar alimentos), es indispensable proporcionarle a cada paciente que ingiera preparaciones farmacéuticas líquidas un instrumento de medición apropiado.

No obstante, si se parte del hecho comprobado de que aun en los casos en que se usaron cucharitas de igual volumen, la mayoría de los entrevistados midieron volúmenes muy distintos de una misma dosis —lo cual coincide con otros trabajos realizados (4)—, se concluye fácilmente que el punto 3 anterior, por sí solo, no es suficiente para lograr la administración adecuada de medicamentos líquidos, si se trata de medir con cucharitas o cucharas, pues, éstas —aun provistas de capacidad uniforme— dada su forma hemiovoidea de relativamente gran perímetro en su parte superior, son susceptibles de alojar cantidades muy variables de líquido, según la manera de medir de cada persona.

Por lo que antecede, habría que pensar en proporcionar instrumentos con los que se pueda medir más correctamente que con las cucharitas, o bien, ofrecer éstas estandarizadas y que el Farmacéutico explique muy bien a los pacientes (o a sus encargados) cómo medir correctamente. Esta recomendación no sólo es lógica, sino que se apoya en los resultados obtenidos en sus estudios por otros investigadores sobre cumplimiento de las indicaciones por los pacientes. En efecto, Latiolais (5) encontró que la razón

Figura 4
DISTRIBUCIONES DE FRECUENCIA DEL PRIMERO AL TERCER INTERVALO
EMPLEADOS CUANDO LO INDICADO FUE TOMAR LA MEDICINA CADA 8 HORAS

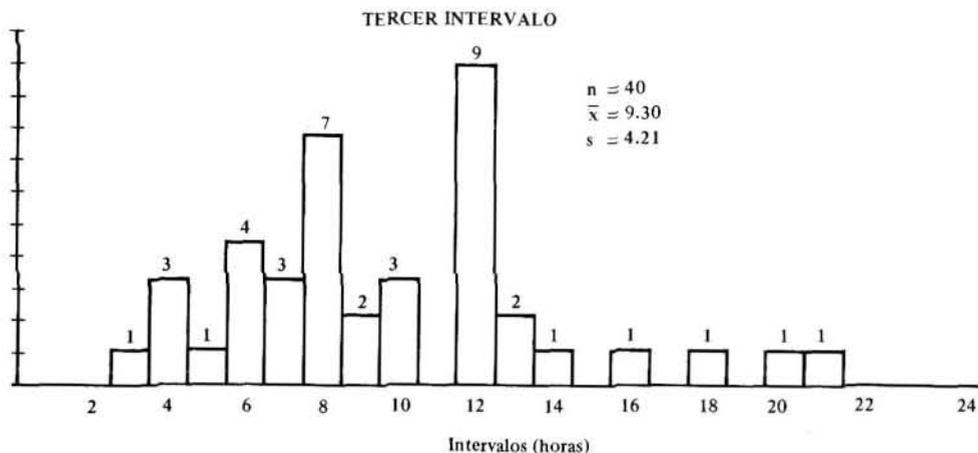


más frecuente de uso inadecuado de medicamentos se debió a falta de comprensión de las indicaciones. Estas, aunque sean simples, pueden causar cierta incompatibilidad con el estilo de vida del paciente, lo cual eventualmente redonda en rehusar cumplir el régimen de tratamiento especificado (6). Mohler (7) y Griener (8) afirman que si al paciente se le ofrece la oportunidad de entender la racionalidad que hay detrás del tratamiento medicamentoso y se dan instrucciones bien explícitas sobre los métodos de administración de las medicinas y su régimen posológico, el grado de cumplimiento adecuado de las indicaciones en los pacientes aumenta considerablemente.

La administración de medicamentos por fracciones de cucharadita diferentes a 1/2 debe sustituirse por otra forma de dosificación, ya que en tales casos se carece de pautas para instruir a los pacientes (o a sus encargados) sobre la forma correcta de medir).

b) Sobre los lapsos para administrar los medicamentos:

Si se toma en consideración que en la mayoría de los casos se indicaba un intervalo de tiempo definido para la administración de los medicamentos (por ejemplo, cada 6 horas) y que sólo una minoría se atuvo a él con variaciones menores de 1/2 hora antes o



Cuadro 4
Relación entre el volumen aproximado de las cucharitas calibradas utilizadas (Vol.), dosis indicada en la etiqueta (D. Et.) y dosis correspondiente medida por el encargado de administrarla (D. Ad.)

Vol. (ml)	D. Et. (ml)	D. Ad. (ml)	Vol. (ml)	D. Et. (ml)	D. Ad. (ml)
2.5	2.5	1.6	5.0	5.0	4.0
2.5	5.0	1.8	5.0	5.0	3.8
2.5	5.0	1.7	5.0	5.0	4.2
2.5	3.75	0.5	5.0	10.0	9.6*
2.5	10.0	2.1	5.0	5.0	6.3
2.5	10.0	5.2	5.0	10.0	6.6
2.5	5.0	2.8	5.0	5.0	1.5
2.5	3.0	2.4	5.0	15.0	9.1
5.0	10.0	6.8	5.0	1.25	1.8
5.0	2.5	2.2*	5.0	1.25	1.8
5.0	5.0	2.5	5.0	10.0	4.4
5.0	5.0	4.6*	5.0	5.0	4.0
5.0	5.0	3.2	5.0	10.0	9.6*
5.0	5.0	2.25	5.0	2.5	2.0
5.0	5.0	4.2	5.0	5.0	3.8
5.0	5.0	2.4	5.0	2.5	2.7*

después de lo indicado, tenemos que concluir que en relación con este aspecto hubo irregularidades en la gran mayoría de los casos

estudiados. (Existe error en la medicación si un fármaco se administra a un paciente 30 minutos antes o después de la hora que corresponde (9)).

Si este tipo de error se suma al de la inadecuada cantidad de medicamento proporcionada al paciente, es muy posible que en muchos casos la terapia medicamentosa no haya obtenido el éxito esperado.

El Farmacéutico debe explicar a los pacientes (o a sus encargados) la importancia de la regularidad en la frecuencia de administración de los medicamentos. Esto, pese a la norma general de desfase máximo admitido de 30 minutos, es más importante en unos casos que en otros. Por ejemplo, tratándose de antibióticos y sulfas la regularidad debe ser rígida día y noche, en tanto que en la administración de agentes vitamínicos o ferruginosos con las comidas, los desfases moderados de frecuencia (aun un poco mayores de los 30 minutos) no tienen gran significación.

AGRADECIMIENTO

Se agradece el apoyo económico proporcionado por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica y la colaboración brindada por la Farmacia del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Covington, T.R., Patient Education and Compliance, en Mickey C. Smith y Thomas R.

- Brown, Handbook of Institutional Pharmacy Practice, Williams and Wilkins, Baltimore London, 1979, p.p. 490-493.
2. Cerdas, J.M. y otros. Estudio Estadístico de Prescripciones en Costa Rica, Rev. C.A. de Ciencias de la Salud 14: 21, 1979.
 3. The United States Pharmacopeia, 20th. Revision, Mack Publishing Co., Easton Pa., 1980, p. 1040.
 4. Kimminau, M.D., Spoons Provide Potencial for Dosing Errors, Amer. Pharm. NS 19: 25-27, 1979.
 5. Latiolais, C.J. and Berry, C.C., Misuse of Prescription Medication by Outpatients, Drug Intell, Clin. Pharm. 3: 270-277, 1969.
 6. Davis, M.S., Predicting Noncompliance Behavior, J. Health Soc. Behav 8: 265-271, 1967.
 7. Mohler D.N. y otros, Studies in the Home Treatment of Streptococcal Disease, N. Engl. J. Med. 252: 1116-1118, 1965.
 8. Griener, G.E., The Pharmacist Role in Patient Discharge Planning, Amer. J. Hosp. Pharm. 29: 72-76, 1972.
 9. Barker, K.N. and Mc Connell, W.E., The Problem of Detecting Medication Errors in Hospitals, Amer. J. Hosp. Pharm. 19: 360-369, 1962.

Desarrollo de servicios psiquiátricos en una institución de seguros

*Norma Handall de Boza**

*Luis Otero Reyes***

INTRODUCCION

El Instituto Nacional de Seguros inició sus actividades en un edificio que se llamaba "La Arena" en el Parque Central. En 1925, ofrecía servicios a los accidentados de Riesgos Profesionales.

Luego se trasladó al Hospital San Juan de Dios; la Junta de Protección Social de San José le arrendaba el espacio físico necesario para desarrollar sus programas. Dentro del mismo Hospital San Juan de Dios, el INS realizó su préstamo a la Junta de Protección en 1970 para construir las instalaciones durante la marcha del colón. Fue así como se construyó el nuevo pabellón donde el Instituto tuvo sus servicios propios. El 1º de octubre de 1974, formalizó un contrato para que la Junta de Protección le vendiera los servicios totales y la Administración se encargó de las funciones de supervisión de esos servicios y de la organización a nivel nacional de Servicios Médicos con dispensarios y médicos de fábrica.

El 1º de octubre de 1976 se abrió la Casa de Salud con 10 camas y 4 auxiliares de enfermería empleándose progresivamente; en la actualidad cuenta con 44 camas. En

octubre de 1978 se comenzó a dar servicios de cirugía electiva. En enero de 1979 se empezó a construir la Casa de Salud y el Albergue Temporal detrás del Hospital México con capacidad para 180 camas. El 12 de marzo de 1979 se iniciaron los servicios de Consulta Externa en la antigua casa de habitación del Dr. Orlich.

En el transcurso de 1980 se realizó una ampliación de la red de dispensarios para instalar nuevos puestos en Heredia, Alajuela, Cartago, Puntarenas, Limón, Turrialba, San Isidro de El General, Liberia y Golfito, entre otros.

Antes de 1974, los servicios de Psiquiatría se compraban al Dr. Ramiro Alvarado. A partir de esa fecha y hasta marzo de 1979, los suplía el Hospital San Juan de Dios por medio de un contrato. Y ya en diciembre de 1978, tenía sus propios servicios.

El propósito del presente estudio consiste en presentar una caracterización de la consulta ofrecida en el campo de la Psiquiatría en una Institución que inicia el ofrecimiento de servicios en esa especialidad médica.

Para obtener una descripción precisa de la secuencia que ha presentado dicha actividad, se hará referencia a aspectos cuantitativos y cualitativos que permiten definir los rasgos más relevantes de la población de pacientes que solicitan los beneficios asistenciales de la especialidad señalada. Con el propósito de alcanzar esto, se va a establecer una comparación entre los servicios ofrecidos en el año

*.Médico Cirujano Especialista en Psiquiatría. Instituto Nacional de Seguros.

** Subdirector. Instituto de Investigaciones Psicológicas. Universidad de Costa Rica. Coordinador Unidad de Psicología Clínica. Hospital Calderón Guardia.

de 1978 y 1979 en el Instituto Nacional de Seguros.

a) Definición del problema de investigación:

Específicamente, la presente investigación está orientada a elucidar las interrogantes que se plantean a continuación:

1. *Cómo se distribuye la población atendida de pacientes en relación a las variables social-demográficas de:*
 - a. Zona de procedencia
 - b. Ocupación
 - c. Escolaridad
 - d. Sexo
 - e. Estado Civil
2. *Cuál es la distribución de los casos según el motivo fundamental de consulta en términos de:*
 - a. Accidente de Tránsito
 - b. Accidente laboral
 - c. Intoxicaciones
 - d. Intento de suicidio
 - e. Riesgos profesionales

b) Objetivos de la investigación:

Con base en lo señalado anteriormente, este estudio se propone alcanzar los objetivos que se señalan a continuación:

1. Establecer y analizar la relación que existe entre la población de pacientes atendidos en cada uno de los períodos según sus correspondientes variables socio-demográficas.
2. Definir y analizar las tasas de crecimiento en la consulta de Psiquiatría y describir el motivo de referencia predominante en los períodos de 1978 y 1979.

PROCEDIMIENTOS METODOLOGICOS

a) Definición del tipo de estudio:

En circunstancias en que el investigador se propone analizar un fenómeno o característica que ya han tenido lugar, se ve confrontado con el hecho de que no dispone de control sobre las causas posibles que pudieron originar dicho fenómeno o características. Ha de seguir por tanto, un curso de acción que responda al contexto señalado por tales condiciones metodológicas. Sucede frecuentemente que tanto, en las ciencias sociales como en las ciencias de la conducta, el objeto de estudio resulta ser un fenómeno o característica que ya han tenido lugar. O bien, que tratándose de un proceso, se

plantea la necesidad de efectuar un análisis sincrónico, circunscrito a determinadas condiciones, la opción metodológica fundamental que se ofrece al investigador es un diseño de tipo ex-post-facto. (Kerling, 1973).

Por su parte, es importante anotar que los datos relevantes y útiles a la ciencia provienen de los fenómenos estudiados por los investigadores dentro de sistemas específicos para generar información. En este sentido, un estudio sobre el desarrollo de servicios Psiquiátricos en una Institución de Seguros, requiere de un sistema de operación de datos "método-o". La utilización de este tipo de metodología en la recolección de la información, se caracteriza por una conexión transitiva entre los fenómenos estudiados y los datos obtenidos, que se extiende de los fenómenos al investigador y de éste a los datos. Los atributos y características a estudiar son seleccionados por el investigador que funciona como un "transductor" con respecto a ellos, transformándolos en datos según categorías de codificación. A su vez, participa de la unidad de estudio como componente operativo de la misma, delimitando los ítems que va a someter a análisis y elaborando métodos específicos para el registro de la información obtenida (Barker, 1969). Asimismo, si se consideran los objetivos que se propone alcanzar este estudio, resulta válido definir que el diseño está orientado hacia fines descriptivos. Esto así, en la medida en que están dirigidos a identificar, describir y analizar características de los servicios asistenciales y la interacción con una serie de variables socio-demográficas (Selltiz et. al., 1965).

b) Procedimiento de muestreo:

La información correspondiente al presente estudio se obtuvo mediante la exploración de la totalidad de los expedientes de los pacientes que solicitaron servicios asistenciales en el período comprendido entre enero de 1978 y diciembre de 1979. A este respecto, constituye un procedimiento censal para la población de asegurados atendidos en dicho período.

c) Definición operacional de las variables:

Para efectos de la presente investigación se definieron las variables que se indican a continuación. Es importante señalar que en la medida en que se utiliza un diseño de tipo

ex-post-facto, la definición de las mismas en términos de independientes y dependientes tienen un valor operativo en cuanto al manejo estadístico, toda vez que cada una de ellas puede asumir ambas definiciones de manera alternativa.

1. *Variable sexo*: En cuanto a su naturaleza constituye una variable discreta y dicotómica, compuesta por las categorías que se indican a continuación:
 - 1a. Masculino
 - 1b. Femenino
2. *Variable zona de procedencia*: De naturaleza igualmente discreta, está constituida por siete categorías según corresponden a las provincias del territorio nacional:
 - 2a. San José
 - 2b. Alajuela
 - 2c. Cartago
 - 2d. Heredia
 - 2e. Limón
 - 2f. Puntarenas
 - 2g. Guanacaste
3. *Variable estado civil*: Al igual que las variables definidas anteriormente, la presente reviste características discretas y está constituida por las categorías que se indican a continuación:
 - 3a. Soltero
 - 3b. Casado
 - 3c. Unión libre
 - 3d. Divorciado o separado
 - 3e. Viudo
4. *Variable ocupación*: De naturaleza discreta. No obstante que se presentaron diversos niveles ocupacionales y áreas de actividad, para efectos de la presente investigación dichos factores se agrupan siguiendo las categorías establecidas en el Índice de Hollingshead (Hollingshead & Redlich, 1968). En este sentido las categorías correspondientes se establecen a continuación:
 - 4a. Categoría profesional
 - 4b. Categoría para-profesional
 - 4c. Categoría Técnica
 - 4d. Categoría de comercio y afines
 - 4e. Ocupaciones personal calificado
 - 4f. Ocupaciones personal no calificado
 - 4g. Pensionados
 - 4h. Rentistas
 - 4i. Oficios domésticos
 - 4j. Estudiantes
 - 4k. Indigentes
5. *Variable escolaridad*: De naturaleza discreta para efectos de análisis se define con las siguientes categorías:
 - 5a. Universitaria completa
 - 5b. Universitaria incompleta
 - 5c. Secundaria completa
 - 5d. Secundaria incompleta
 - 5e. Primaria completa
 - 5f. Primaria incompleta
 - 5g. Sin escolaridad
6. *Variable consumo de licor*: De naturaleza discreta y para efectos de análisis constituida por las categorías que se indican a continuación: (Marconi, 1968).
 - 6a. Alcoholismo leve: Ingestión habitual de menos de 100 cc de alcohol absoluto en un día calendario y/o presencia de menos de 12 estados de embriaguez en un año.
 - 6b. Ingestión excesiva simple: ingestión habitual por dependencia socio-cultural y/o psicopatológica de más de 100 cc de alcohol (más de 1 litro de vino, más de 1/4 de litro de bebidas espirituosas y más de dos litros de cerveza en un día calendario y/o presencia de 12 o más estados de embriaguez (con algún grado de incoordinación motora) en un año calendario.
 - 6c. Ingestión patológica: enfermedad caracterizada por la presencia regular de dependencia física hacia el alcohol. Dicha dependencia se caracteriza por la dificultad de "detenerse" o de "abstenerse" después de la ingestión de alcohol.
 - 6d. Alcoholismo no especificado: para la presente categoría no se logró determinar la cantidad ni frecuencia de la ingesta etílica.
7. *Variable tipo de violencia o accidente*: De naturaleza igualmente discreta y constituida por las categorías que se indican seguidamente: (Instituto Nacional de Seguros, 1977)
 - 7a. Accidentes de tránsito: se refiere a los accidentes ocasionados por vehículos y que producen lesiones o muerte a personas.
 - 7b. Accidentes laborales: es toda lesión corporal que el trabajador sufra con ocasión o por consecuencia del trabajo y durante el tiempo que lo

realice o debiera realizarlo. Dicha lesión ha de ser producida por la acción repentina y violenta de una causa exterior.

- 7c. Intoxicaciones: se refiere a las intoxicaciones producidas por agentes químicos causantes de enfermedades profesionales, entre ellos se contemplan: plomo, mercurio, cobre, arsénico, hidrocarburos, fósforo, sulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloruro de metilo, formol y cloro.
- 7d. Intento de suicidio: Es un acto mediante el cual un individuo intenta quitarse la vida ya sea por medios físicos, químicos o mecánicos.
- 7e. Riesgos profesionales: Son los accidentes o enfermedades profesionales a que están expuestos los trabajadores a causa de las labores que ejecutan por cuenta ajena y la agravación o enfermedad que sufran como consecuencia directa del accidente o enfermedad profesional. (Código del Trabajo, 1973)
8. *Variable costos*: De naturaleza continua; para efectos de análisis se define su monto en moneda nacional con sus respectivas divisiones y decimales.

d) Definición del tipo de análisis:

Congruente con el tipo de diseño definido para la presente investigación; esto es, un diseño ex-post-facto, el manejo de las variables correspondientes se realiza desde una perspectiva estadística. Se utilizaron en este sentido, estadísticas descriptivas con distribuciones de frecuencias absolutas y relativas que caracterizan el fenómeno en estudio. A su vez, con el propósito de esta-

blecer significancia en las distribuciones se utilizaron pruebas binomiales y multinomiales.

Finalmente, los criterios para determinar la significancia de las distribuciones observan los criterios de Siegel definidos a este respecto. (Siegel, 1965).

ANALISIS DE RESULTADOS

Como se puede observar en el Cuadro I, la cantidad de pacientes que solicitaron servicios asistenciales en el período 1979, difiere significativamente del volumen de consulta ofrecida en el período anterior. A este respecto, las cifras relativas correspondientes fueron del 24.67% y del 75.33% respectivamente y la consistencia de la distribución alcanzó significancia a nivel de $p < .001$.

Cuando se procede a considerar la distribución de dicha consulta en términos del sexo de los pacientes, se pone de manifiesto un predominio del sexo masculino en ambos períodos. Efectivamente, dichas cifras fueron del 80.36% para el período de 1978 y del 78.36% para el período de 1979. A su vez las distribuciones resultan ser confiables a un nivel de $p < .001$.*

* En la medida en que el volumen de consultas y los costos correspondientes se mantienen constantes en los dos períodos considerados, las distribuciones según las diversas variables resultan ser significativas a un nivel equivalente de probabilidad. Es por lo indicado anteriormente y para evitar la redundancia que dichos niveles de significancia no se señalan explícitamente en relación a los cuadros anteriores.

Cuadro I
NUMERO DE CASOS ATENDIDOS Y COSTO EN COLONES
POR SEXO. AÑOS 1978 y 1979

Período	MASCULINO			FEMENINO			TOTAL			
	Nº	%	Costo	Nº	%	Costo	%	Nº	Costo	%
1978	45	80.4	60.078	11	19.6	14.686	11.96	56	74.764	13.02
1979	134	78.4	391.531	37	21.6	108.109	89.04	171	499.640	86.98
Ambos Períodos	179	78.9	451.609	48	21.1	122.795	100%	227	574.404	100%

Cuadro II
NUMERO DE CASOS ATENDIDOS Y COSTO EN COLONES
SEGUN PROVINCIA DE PROCEDENCIA
Años 1978 y 1979

Provincia	1978			1979		
	Nº	%	Costo	Nº	%	Costo
SAN JOSE	38	67.9	50.733	91	53.2	265.890
ALAJUELA	5	8.9	6.675	20	11.7	58.437
CARTAGO	2	3.6	2.670	16	9.4	46.750
HEREDIA	—	—	—	14	8.2	40.906
PUNTARENAS	—	—	—	3	1.8	8.766
LIMON	—	—	—	17	9.9	49.672
GUANACASTE	—	—	—	5	2.9	14.609
IGNORADOS	11	19.6	14.686	5	2.9	14.609
TOTALES	56	100%	74.764	171	100%	499.640

De manera consistente con lo indicado, el crecimiento descrito en cuanto al volumen de pacientes coincide con un incremento significativo en los costos correspondientes a los servicios asistenciales ofrecidos. A este respecto, cuando se consideran los gastos correspondientes a la atención de pacientes masculinos, se observa que del monto contemplado para ambos períodos, un 13.30% de dicho presupuesto se utilizó en el período de 1978. El 86.70% restante corresponde al costo de atención para los pacientes de este mismo sexo en el período de 1979.

Una tendencia semejante se observa en las cifras correspondientes a los costos de atención para pacientes del sexo femenino. Del presupuesto total para los períodos en consideración, un 11.96% se utilizó para cubrir los servicios asistenciales ofrecidos en el período de 1978; el 89.04% restante del presupuesto fue requerido para cubrir los costos de atención en la población de pacientes femeninos en el período siguiente.

Ciertamente, las cifras globales reflejan una tendencia semejante y ponen de manifiesto una cantidad considerablemente mayor de recursos económicos utilizada en los servicios asistenciales ofrecidos en el período de 1979. En este sentido las cifras resultaron ser del 13.02% y del 86.98% respectivamente.

El Cuadro II presenta la distribución de los pacientes atendidos según zona de procedencia.*

* Por razones ajenas al interés de los investigadores, no se dispone de información sobre la forma en que se distribuyen los casos atendidos en el año de 1978 para las provincias de Heredia, Puntarenas, Limón, y Guanacaste. Dichas distribuciones se agrupan en la categoría de ignorados.

Como se puede observar, en la mayoría de las provincias para las cuales se dispone de información, se refleja de manera sistemática un aumento en la cantidad de pacientes que solicitaron servicios asistenciales al pasar de un período a otro.

Dicha tendencia se refleja consistentemente en las provincias de Alajuela y Cartago.

Con frecuencia con lo anterior, para las dos provincias en conjunto, el volumen de consulta aumentó en un 12.28% y el monto en un 8.56%.

El cuadro III se refiere a la distribución de los casos atendidos según la variable estado civil.

En términos generales, para los períodos en consideración existe un predominio de pacientes cuyo estado civil es de soltero o casado; las restantes categorías agrupan una

proporción sumamente relativa de la distribución total.

Efectivamente, para el período de 1978, ambos grupos reunieron el 89.3% de la consulta total y para el período de 1979 la cifra equivalente alcanzó una magnitud del 85.4%. De igual forma, el monto de la atención mantiene correspondencia con las cifras indicadas anteriormente.

La información consignada en el Cuadro IV resulta ser de particular interés al poner de manifiesto un predominio consistente en grupos ocupacionales específicos. A este respecto, las categorías de ocupación de pacientes dedicados al comercio y actividades afines, actividades calificadas y no calificadas y a oficios domésticos, agrupan una cifra relativa del 89.3% del total de servicios asistenciales ofrecidos en el período de 1978. Llama la atención el hecho de que en dicho período no se solicitó atención especializada por parte de pacientes de formación profesional, para profesional y/o técnica.

Cuando se consideran los datos correspondientes al período de 1979, se observa de igual forma un predominio en la atención de pacientes dedicados a las actividades indicadas como predominantes en el período anterior, agrupando un 77.19% del total de la consulta. Sin embargo, es importante destacar la presencia de un 11.11% de servicios asistenciales ofrecidos al grupo de

pacientes con ocupaciones profesionales, para-profesionales y/o técnicas.

El Cuadro V presenta la forma en que se distribuye la población de pacientes atendidos en el período de 1979 según el nivel de escolaridad.

Como se puede observar, la categoría correspondiente a los pacientes que no han realizado estudios formales agrupa un 36.8% de la consulta. Las cifras correspondientes a las categorías de estudios primarios completos o incompletos reúnen aproximadamente un 45% de dicha consulta; los pacientes cuyo nivel de escolaridad es de secundaria completa e incompleta agrupan un 11.70% aproximadamente, encontrándose un discreto valor relativo para la consulta de pacientes con un nivel universitario completo.

Al considerar la consulta otorgada según el tipo de accidente o violencia se observa un predominio de las cifras correspondientes a la categoría de accidente de tránsito. A este respecto, los porcentajes fueron del 57.2% y del 52.0% respectivamente. En orden de magnitud le siguen las cifras relativas correspondientes a los accidentes laborales con un 21.4% para el período 1978 y un 44.5% para el período de 1979.

Cifras relativamente bajas se observan para las restantes categorías que comprenden los estados de intoxicación, los intentos de auto eliminación y las referencias de causa desconocida.

Cuadro III
NUMERO DE CASOS ATENDIDOS Y COSTO EN COLONES
SEGUN ESTADO CIVIL
Años 1978 y 1979

ESTADO CIVIL	Nº	%	Costo	Nº	%	Costo
Soltero(a)	30	53.6	40.052	80	46.8	233.750
Casado (a)	20	35.7	26.701	66	38.6	192.843
Viudo (a)	1	1.8	1.335	4	2.3	11.687
Unión Libre	2	3.6	2.670	5	2.9	14.609
Divorciado o Separado	—	—	—	6	3.5	17.531
Ignorado	3	5.3	4.005	10	5.9	29.219
TOTALES	56		74.764	171		499.640

Cuadro IV
NUMERO DE CASOS ATENDIDOS Y COSTO EN COLONES
SEGUN GRUPOS OCUPACIONALES
Años 1978 y 1979

Grupo Ocupacional	1978			1979		
	Nº	%	Costo	Nº	%	Costo
Profesionales	—	—	—	5	2.9	14.609
Paraprofesionales	—	—	—	4	2.3	11.687
Técnicos	—	—	—	10	5.8	29.219
Comerciantes y afines	12	21.4	16.021	11	6.4	32.141
Personal calificado	12	21.4	16.021	50	29.2	146.094
Personal no calificado	18	32.1	24.031	58	33.9	169.468
Oficios domésticos	8	14.3	10.681	13	7.6	37.984
Pensionados	—	—	—	1	0.6	2.922
Estudiantes	—	—	—	9	5.3	26.297
Indigentes	3	5.4	4.005	1	0.6	2.922
Ignorados	3	5.4	4.005	9	5.3	26.297
TOTALES	56	100%	74.764	171	100%	499.640

DISCUSION Y COMENTARIOS FINALES

El propósito que se planteó para el presente estudio estuvo constituido por la necesidad de caracterizar el tipo de consulta que realiza la especialidad de psiquiatría en los servicios asistenciales incipientes que se ofrecen en una institución de seguros. Para dicho efecto, se realizó una comparación entre las cifras de pacientes atendidos en dos períodos específicos de tiempo. Esto es, 1978 y 1979 en el Instituto Nacional de Seguros.

Al igual que ocurre en otros campos de la actividad asistencial, la inclusión de un nuevo servicio para la salud mental implica, el reconocimiento de las posibilidades de acción y que las referencias de los diversos profesionales, necesariamente han de cursar a través de un proceso de aumento progresivo.

En términos generales, los datos globales derivados de los análisis correspondientes, ponen de manifiesto un aumento considerable en las referencias que se canalizaron hacia la especialidad de psiquiatría. Este

aumento se refiere al volumen físico de consultas y a su respectivo presupuesto.

Desde esta perspectiva, dicha evidencia resulta de particular interés para efectos de la planificación técnica y administrativa que se implemente a fin de atender las demandas de tipo creciente. En atención a lo indicado con anterioridad, un objetivo complementario del presente estudio permite empezar a delinear un perfil socio-demográfico de la población que solicita los servicios de la especialidad mencionada.

Fue así como se logró identificar que los pacientes atendidos son predominantemente masculinos, correspondiendo al sexo femenino una escasa representatividad en términos de la consulta. Ciertamente esta tendencia podría ser congruente con las expectativas socio-culturales y con las disposiciones que organizan las necesidades socio-económicas de las familias en el sentido de la disposición.

Sin embargo, es importante señalar que conforme se presentan transformaciones y

redefiniciones en los patronos y en las tradiciones, cabría esperar modificaciones en las cifras prevalecientes encontradas a corto y mediano plazo, con respecto a la variable mencionada. De igual forma, se observó que la mayor proporción de pacientes atendidos tenían como área de residencia zonas geográficas ubicadas en el Valle Intermontano Central. Resulta relevante a este respecto, plantear interrogantes sobre la forma y procedimientos que se pueden desarrollar para ofrecer servicios más efectivos y que impliquen una mayor agilización en la recepción de los mismos. Específicamente, cabe cuestionarse sobre la necesidad de mantener centralizado el ofrecimiento de consultas por parte de la institución o de fomentar una política de descentralización para atender en la especialidad respectiva a los pacientes provenientes de zonas más alejadas y que impliquen gastos importantes en cuanto a desplazamiento físico y alojamiento.

Cuadro V
Número de Casos Atendidos y Costo
Según Escolaridad
Año 1979*

Escolaridad	Número de Casos		
	Nº	%	Costo
Primaria incompleta	47	27.5	137.327.89
Primaria completa	30	17.5	87.656.10
Secundaria incompleta	16	9.4	46.749.92
Secundaria completa	4	2.3	11.687.48
Universitaria	5	2.9	14.609.35
Otros	4	2.3	11.687.48
Estudiante no especificado	2	1.2	5.843.74
Sin escolaridad	63	36.8	184.077.81
TOTALES	171	100%	499.639.77

* En el momento de recolectar la información correspondiente a la presente variable, no se encontraron registrados los datos respectivos al año 1978.

Por su parte también, se identificó que el estado civil predominante correspondió a la categoría de casado, ocupando las restantes condiciones posiciones sumamente discretas en la distribución general. En este sentido, es importante hacer notar que en la medida en que los servicios se orienten hacia una consideración del contexto laboral y familiar de los pacientes, se hace necesario complementar su tratamiento y rehabilitación con un enfoque que permita un manejo adecuado de los componentes emocionales y situacionales en el período de transición comprendido entre el momento de recurrir a los servicios asistenciales y su reincorporación al contexto de trabajo. Resulta igualmente de particular atención en el planeamiento de los servicios atender a las cifras obtenidas con respecto a la ocupación y al nivel de escolaridad de los pacientes atendidos.

En efecto, en lo que se refiere a la primera característica, el volumen mayor de consulta se ubica en las categorías de pacientes con actividades de comercio y afines; o bien, cuyas labores corresponden a personal calificado.

¿Será acaso que dichas actividades se desarrollan en contextos físicos y en condiciones que favorecen la presencia de una mayor incidencia y/o riesgo de accidentes? O, de manera complementaria, ¿Será que la cobertura por parte del Instituto para las restantes categorías ocupacionales refleja proporciones menores?

Lo cierto es que asumiendo la validez de alguno de los interrogantes anteriores, se dispone de información sugestiva en el campo de la Salud Ocupacional y en la promoción de pólizas que incorporen a otros grupos ocupacionales.

Los resultados obtenidos en cuanto al nivel de escolaridad de la población atendida en ambos períodos reviste así también, implicaciones importantes más aun, en términos de una planificación de los servicios con énfasis en la prevención primaria (Caplan, 1973). Específicamente, la organización y desarrollo de programas tendientes a controlar la incidencia de los accidentes, debería incorporar en su metodología de divulgación, técnicas y estrategias congruentes con la capacidad de abstracción y de análisis y síntesis que se puede haber alcanzado con

Cuadro VI
NUMERO DE CASOS ATENDIDOS Y COSTO EN COLONES
SEGUN TIPO DE ACCIDENTE O VIOLENCIA*
Años 1978 y 1979

Tipo de Accidente Violencia	1978			1979		
	Nº	%	Costo	Nº	%	Costo
Accidentes de Tránsito	32	57.2	42.722	89	52.0	380.643
Accidentes laborales	12	21.4	16.021	76	44.5	101.465
Intoxicaciones	4	7.1	5.340	—	—	—
Intento de suicidio	5	8.9	6.675	—	—	—
Ignorado	3	5.4	4.005	6	3.5	17.531
TOTAL	56	100%	74.764	171	100%	499.640

* Es importante señalar que de la población atendida en 1978, en un 59% se encontró evidencia de estados de ebriedad concomitantes con el accidente. Esto es particularmente así, para el caso de los accidentes de tránsito y para los accidentes laborales en donde las cifras correspondientes fueron del 63.6% y del 15.1% respectivamente.

escolaridades que oscilan entre la primaria incompleta y la primaria completa.

Una evidencia que podría proporcionar retroalimentación sobre la necesidad de implementos, métodos alternativos de promoción en el campo de la prevención primaria, está constituida por cifras de concomitancia de alcohol, en los accidentes laborales y de tránsito.

Cabe señalar finalmente, que dependiendo de la conceptualización que se realice de los problemas atendidos en la consulta de psiquiatría, las medidas de intervención y la planificación de los servicios, podrían ser más simples o más complejos.

Si el énfasis está en el tratamiento o prevención secundaria, la labor del especialista tiende a circunscribirse al diagnóstico y al tratamiento; si el énfasis reside en la prevención primaria o control de las condiciones que favorecen el aumento de la consulta, la función del especialista implica el desarrollo de actividades complejas y complementarias que movilicen agentes de cambio y recursos comunitarios entre otros, y si la conceptualización en el ofrecimiento de los servicios se orienta hacia una visión integral de los factores predisponentes, precipitantes y consecuentes en la problemática de los pacientes, la participación del especialista

en psiquiatría, ha de enfocarse necesariamente dentro de su esquema de trabajo interdisciplinario, que desarrolle actividades congruentes con los diversos niveles del modelo de salud pública. Esto así, con particular atención a las características que se presentan en el contexto técnico y administrativo de una institución de seguros (Handal, 1980).

El crecimiento del 518.18% en la consulta al pasar de un año a otro, constituye una fundamentación concreta que contribuye a señalar la necesidad de planificar los servicios.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Caplan G. y Grunebaum, Henry: *Perspectives on Primary Prevention: A review*. En Cook, Patrick (editor), *Community Psychology and Community Mental Health*. Holden Day Inc. San Francisco, 1970.
- 2.— *Código de Trabajo*. San José, Imprenta y Litografía Lehmann S.A.
- 3.— *Environmental Psychology: Methods and Concepts for Studying the Context of Human Behavior*. Stanford. Stanford University Press.
- 4.— Handal, N. *Creación de un Servicio de Salud Mental en el Instituto Nacional de Seguros*. Instituto Nacional de Seguros 1980.

- 5.- Hollingshead, A.B. & Redlich, F.C. *Social Class and Mental Illness*. New York, Wiley B. Sons. 1968.
- 6.- Instituto Nacional de Seguros. *Leyes y Reglamentos de Seguros*. Departamento Legal. Enero de 1977- San José, Costa Rica. Artículo 13, inciso A.
- 7.- Kerlinger, Fred. *Foundations of Behavioral Research*. New York. Holt, Rinehart & Winston. 1973.
- 8.- Marconi J. *Estudios comparativos básicos acerca de los patrones culturales de ingestión, los problemas del alcohol y del alcoholismo en diversos países de América Latina*. (Proyecto para su investigación). Trabajo presentado en el Grupo de Estudio sobre la Investigación Epidemiológica del Alcoholismo en América Latina, reunido en San José, Costa Rica, del 15 al 18 de junio de 1966, bajo los auspicios de la Oficina Sanitaria Panamericana.
- 9.- Sellitz, Jahoda, Deustsch y Coe K. *Métodos de Investigación en las Relaciones Sociales*. Madrid, Editorial Rialp, 1965, Capítulo III.
- 10.- Siegel, Sidney. *Non-Parametric Statistics for the Behavioral Sciences*. New York. Mc Graw & Mill, 1965, p. 8.

San José, 25 de marzo de 1982

Dr. Carlos Arguedas Chaverri
Director
Acta Médica Costarricense
Colegio de Médicos y Cirujanos

Estimado Dr. Arguedas:

He leído con detenimiento el artículo sobre Torsión Testicular que publican los doctores G. Alvarez Cabezas y Echeverría Pascua, en el número de octubre de 1981. En él hacen énfasis en las vicisitudes que sufre el clínico ante el diagnóstico diferencial entre la torsión y una epididimitis aguda, en él no hicieron mención de un método: La Angiografía Isotópica Testicular, método que es factible hacer como emergencia en nuestro país en un Servicio de Medicina Nuclear que tenga una Gamacámara. El método es sencillo, no invasivo y proporciona la respuesta en menos de cinco minutos con alta sensibilidad y especificidad. Este debería ser el examen de elección ante cualquier dolor testicular agudo.

1. Holder, L., et al. Testicular Radionuclide Angiography and Static Imaging: Anatomy, Scintigraphic Interpretation and Clinical Indications. *Radiology* 125: 739, Dec. 1977.
2. Vordermark, J.S., Buck A.S., Brown, SR et al. The Testicular Scan - Use in Diagnosis and Management of Acute Epididymitis. *Jama* 245: 2512-2514, 1981.

Atentamente,

Dr. Manuel F. Hernández Vargas
Asistente de Medicina Nuclear
Hospital Calderón Guardia

XIII.—Las contribuciones sobre ensayos de preparados farmacéuticos deberán ser efectuadas con un mínimo de 50 (cincuenta) pacientes, por el método del doble ciego y empleo de placebos. En casos excepcionales y previa aprobación del Consejo Editorial, si se considera que no es posible ajustarse a estos criterios, podrán publicarse contribuciones de este carácter. Tanto en este tipo de trabajos como en otros en los que sea necesario, es imprescindible la aplicación de métodos de análisis estadísticos. Los resultados serán enunciados en relación a este criterio y no por mejoría subjetiva.

XIV.—Los originales son propiedad de la Revista y no serán devueltos. Debe enviarse la dirección postal y teléfono del responsable de cada colaboración.

XV.—La Revista se reserva el derecho de admisión y pondrá a criterio del Consejo Editorial, proponer modificaciones a cada colaboración.

XVI.—En relación a la bibliografía, incluir solamente lo que fuere mencionado en el texto del trabajo con el número correspondiente y ordenada alfabéticamente en relación al apellido del primer autor. *En caso de Revistas* usar el siguiente orden correlativo:

- a) Autor
- b) Título del Trabajo
- c) Abreviatura de la revista (de acuerdo a lo estipulado por el Index Medicus) volumen página y año.

Cuando se citan LIBROS:

- Autor
- Título
- Editorial, ciudad, página y año de la edición.

XVII.—Las consultas sobre el destino, tiempo de publicación y cualquier otra gestión referente a las contribuciones enviadas, deberán realizarse por carta dirigida a la Sede Administrativa de la Revista.

XVIII.—El envío de un artículo significa la aceptación integral del presente reglamento.

XIX.—Si los autores desean la impresión de separatas, deberán aclararlo cuando envíen la colaboración especificando el número de las mismas.

XX.—Las pruebas de galeras deben ser devueltas a la Sede de la Revista dentro de los ocho (8) días de la recepción

XXI.—El autor y/o los autores recibirán previa comunicación por escrito del rechazo o aprobación del trabajo; en este último caso recibirán nota de recepción y fecha de publicación.

XXII.—Los voluntarios que sirven como controles deben firmar documentos atestiguando que fueron informados sobre el procedimiento a que iban a ser sometidos y sus posibles riesgos.

Dr. CARLOS ML. ARGUEDAS CHAVERRI
Director Acta Médica

Impreso en Costa Rica
por Gráfica Pipa, S.A.

CONTENIDO

EDITORIAL

- Alfredo Solano S.
Importancia y evaluación de una unidad de alto riesgo obstétrico. . . 71

ARTICULOS

1. Carlos Arguedas Chaverri, Guillermo Rodríguez Gómez, Carlos Mora Abarca, Jorge Mora Duarte.
Cetoacidosis diabética: Experiencia de cinco años de tratamiento con dosis bajas de insulina intramuscular 75
2. Luis Fdo. Vásquez C., Jorge Elizondo C.
Púrpura trombocitopénica crónica 85
3. A. Barrantes B., A. Martén O., R. Salas G.
Alteraciones de la coagulación en enfermedad hepática y utilidad del tiempo de protrombina para valorarlas 89
4. German F. Sáenz, Luis G. Zúñiga, Eduardo Brilla, Mario Chaves, Alberto G. Montero, Javier Jiménez.
Esferocitosis hereditaria y síndrome de bilis espesa. 97
5. Sigifredo Aiza Campos, Daniel Quesada Rodríguez, Carlos J. Alfaro Rodríguez.
Compromiso pleural metastásico. 105
6. Gilbert Madrigal C., David Montvelisky K.
Síndrome nefrótico del niño 111
7. Jessie Orlich, Benjamín Mejía, Rafael Castillo, Silvia Lahmann.
Niveles séricos de difenilhidantoína 117
8. Braulio Alfaro Briansó, Juan José Pérez Quispe.
Ascariidiasis masiva de las vías biliares 121
9. Virginia Solís Alvarado.
Estudio citogenético del tumor ascítico guerin t8 después de diez años de pasajes en serie utilizando hospederos homólogos 125

CONFERENCIA CLINICO-FARMACOLOGICA

10. Donald Fernández Morales.
Revisión de la literatura sobre inducción de la ovulación 135

CASOS CLINICOS

11. Dimas Tagarro F.
Manifestaciones pleuropulmonares de la artritis reumatoidea 141
12. Oscar A. Ramírez G., Juan Bautista Chavarría Ch., Aurea Vargas B.
Errores en la administración de formas dosificadas líquidas a pacientes infantiles ambulatorios 147
13. Norma Handall de Boza., Luis Otero Reyes.
Desarrollo de servicios psiquiátricos en una institución de seguros. . . 159

- CARTAS AL EDITOR 169**