

ANTIOQUIA MEDICA

VOLUMEN 11 — MEDELLIN, MAYO 1961 — NUMERO 4

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín. — Continuación de "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". — Tarifa Postal reducida. Lic. N° 1.896 del Ministerio de Comunicaciones.

Dr. Oriol Arango Mejía
Decano de la Facultad

Dr. Benjamín Mejía Cálad
Presidente de la Academia

EDITOR:

Dr. Alberto Robledo Clavijo

CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Héctor Abad Gómez
Dr. Iván Jiménez
Dr. Alfredo Correa Henao
Sra. Dora Echeverri de S.

Dr. César Bravo R.
Dr. David Botero R.
Srta. Margarita Hernández B.
Administradora

CONTENIDO:

EDITORIAL

En el sepelio del Profesor Eugenio Villa H.—Dr. Francisco Restrepo M. 232
A Hencho.—Dr. Jorge Franco V. 234

TRABAJOS ORIGINALES

Calcificaciones Pancreáticas.—Dres. Oriol Arango M. y Fabio Vélez M. ... 236
Conceptos Actuales sobre Talasemia.—Dr. Alberto Echavarría R. 245
Serotonina y Esquizofrenia.—Dr. Oscar Robledo R. 254
Nueva Clasificación de Ictericias.—Dr. Aristides García T. 261

ACTIVIDADES DE LA FACULTAD

Reunión de Clínicas Médicas (Un Caso de Porfiria.—Dres. I. Calle, E. Sanclemente, J. Botero y J. Builes H. 269

NOTICIAS

III Simposio Colombiano de Sicoprofilaxia Obstétrica. 280
VIII Congreso Argentino de Tisiología y Neumología 282

VOLUMEN 11 - N° 4

229

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

1º - Los artículos enviados serán estudiados por el Comité de Redacción y su publicación estará sujeta a su aprobación. El Comité de Redacción puede hacer algunas modificaciones de forma, a fin de presentar convenientemente el artículo.

2º - Los artículos completos deben venir escritos a máquina, a doble espacio, con márgenes a ambos lados y en papel tamaño oficio o carta. Cada hoja debe ser numerada.

3º - El título del artículo debe ser corto y dar idea del asunto que se trata. Se puede usar un subtítulo un poco más explicativo.

4º - El nombre del autor con su posición o grado académico debe ponerse debajo del título o subtítulo del artículo.

5º - Cada artículo debe ser acompañado de un resumen en tiempo presente que contenga los principales puntos del artículo, pero en términos más generales.

6º - Las ilustraciones si son fotografías deben enviarse en papel brillante; si son cuadros o esquemas, en papel blanco y a tinta china. Toda ilustración o cuadro debe tener una leyenda ilustrativa y ser numerado, este número debe citarse en la leyenda. El número de ilustraciones es limitado y su excedente es por cuenta del autor.

7º - La bibliografía debe numerarse según el orden de aparición en el texto, donde se hará referencia a ellas por un número entre paréntesis. Las citas bibliográficas deben presentarse en el siguiente orden: ARTICULOS DE REVISTAS. Apellido del autor, seguido de una coma; inicial del nombre, seguida de punto; título del artículo; abreviatura del título de la revista; número del volumen; número de la revista, entre paréntesis, seguido de dos puntos; página inicial y final del artículo, y año de publicación. Ej.: Lazarecu, N. Ascarirosis pulmonar. Rev. Hos. Ni. Mar. 1 (1): 41-46, 1954.

LIBROS. - Apellido del autor, seguido de coma; inicial del nombre; título del libro; edición; lugar de publicación; editorial; fecha y páginas citadas. Ej.: Florey, H. Lectures on general pathology. 2ª ed. Philadelphia, Saunders, 1954. p. 100-109.

8º - Si se desean separatas del artículo debe anunciarse con anticipación para convenir su valor.

9º - Para lo relacionado con la publicación de artículos dirigirse a: Dr. Alberto Robledo, ANTIOQUIA MEDICA. Apartado Aéreo N° 20-38. Medellín, Col. S.A.

ANTIOQUIA MEDICA publica 10 ediciones anualmente. Cada edición consta de 1.800 ejemplares.

TARIFA DE ANUNCIOS

Página corriente interior	\$ 150.00
Media página	\$ 75.00
Página sitio de preferencia frente a carátula o frente a texto	\$ 200.00
Página avisos intercalados (2 caras)	\$ 180.00
Página avisos a dos tintas, 30% de recargo.	
Carátula precio especial.	

Ilustraciones del Departamento de Ilustración Médica de la Universidad de Antioquia.



DR. EUGENIO VILLA HAEUSLER.

Profesor Titular de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la U. de A.,
fallecido el 28 de abril de 1961.

EN EL SEPELIO DEL PROFESOR EUGENIO VILLA HAEUSLER

Profesor Francisco Restrepo Molina.

Señores:

Cuando apenas se sella la huesa del ilustre Martiniano de quien hizo bella apología Villa Haeusler, inesperadamente y bajo la mirada aún mustia de sus colegas, coprofeores y discípulos asciende a la barca que habrá de conducirlo por el piélago infinito de los eternos dominios de la muerte y para jamás volver, un médico más, Eugenio Villa Haeusler.

Como proceso biológico nada tiene de extraño todos los seres orgánicos nacen, crecen, se multiplican y mueren. Más desde el punto de vista individual, familiar y social la muerte contrista el corazón y la mente reflexiona y se hunde en el análisis espectral que arranca las vivencias desde la infancia, la juventud y la madurez para terminar en un balance que deja como saldo pérdidas sin reparación.

Me parece que ayer no más, haciendo tántos años, conocí a Eugenio adolescente y desde entonces cautivaba por la reciedumbre de su individualidad y de su personalidad.

De raza aria-hispana nunca desmentida por sus luces y talentos se destacó en la Universidad como estudiante por su asiduidad y aprovechamiento e ingresado a la Escuela de Medicina de la Universidad de Antioquia fue el estudiante capaz de mantener por sí y sin más el buen nombre de la Facultad.

Graduado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia fue un símbolo para quienes aspiraran a seguir la ciencia de Esculapio por su eficacia, consagración, amor a la ciencia, espíritu investigador sin límites, servicio nunca interrumpido por ninguna circunstancia próspera o adversa de la vida humana, como buen hijo de la tierra de la "Dura cerviz".

Profesor respetable y respetuoso de su misión que acometió con

espíritu apostólico nunca es posible ponderarla por lo cual es digno de tener en él un paradigma.

Enamorado de los libros y de los enfermos hizo que su vida científica fuera la biblia de sus colegas y discípulos para abreviar en ella los sedientos de conocer y ampliar sus conocimientos en la Ciencia de Hipócrates.

Hondo y profundo en sus disquisiciones, señor del pensamiento y de la acción, fue el timón que marcó derroteros nuevos para el progreso de la Facultad de Medicina.

Como académico de número sus lecciones no perecen porque tienen el sello de lo alto en el ramo de la cultura y de la inteligencia.

Profesor de Clínica Interna era apenas comparable por su juicio a la magna columna de un Dieulafoy.

Civilista consumado se revela como un ciudadano de Colombia y monta guardia al lado de los mejores hijos de la patria.

Educador insigne de varias generaciones, es el estandarte donde flamean la ciencia y la virtud.

Como colega, fue la reencarnación de los soldados de la "Vieja Guardia" ya desaparecidos, pero que aún otean en el horizonte patrio: Baltasar Ochoa, Andrés Posada, Montoya y Flórez, Maldonado, Gil, Manuel Restrepo Mesa y muchos otros dignos de mención porque con ellos forman el escuadrón que es timbre de honor de la Universidad de Antioquia y de Colombia ínclitos varones por sus talentos y virtudes que resplandecen en el cielo de la patria, luminas que emulan con los padres de la Medicina Nacional.

En el desempeño de las funciones en los puestos públicos con que le ungió la democracia, se mostró como su decidido servidor.

Cautivo de la justicia, fue un verdadero juez, pleno su corazón de amor por la juventud se tornó en caridad; creyente en sus destinos, es la fe; esperando un día mejor, el futuro es el dios que le guía para ser cada día mejor.

En este día luctuoso, este su admirador, se resiente por su escogencia para llevar la palabra en tan solemne ocasión para despedir humanamente sus despojos mortales.

No sé por qué el más indigno de los hijos de la Universidad y el más oculto de los profesores de la Facultad de Medicina, lleva la palabra en esta hora como representante de la Universidad de Antioquia, de la Facultad de Medicina y en nombre del profesorado de Medicina Interna y del estudiantado cuyo gesto de ayer es inolvidable; para rendir este póstumo honor a quien fuera digno de muchos honores.

Doctor Villa Haeusler, desde este puerto que es la estación que une la vida finita con la eterna os despedimos dolientes y esperamos un día unirnos con las huestes celestiales bajo el comando de Dios.

La desaparición del maestro Eugenio pone un fúnebre manto sobre la familia, la Facultad de Medicina y la Universidad de Antioquia; pero digamos con el varón bíblico "Cúmplase Señor, tu santa voluntad".

A HENCHO

Jorge Franco Vélez, M. D.

Hace apenas quince días que el doctor Eugenio Villa Haeusler recordaba el doctor Martiniano Echeverri Duque en forma De Greifiana cuando decía: "Riela mi alma en tu recuerdo, como la luna sobre el mar".

Hoy quiero también recordar degreifianamente al doctor Villa Haeusler, sin que por ello quiera pedirle al Hacedor que me ponga en turno próximo.

"Señor muerte que te vas llevando todo lo bueno que en nosotros topas".

Cómo suenan de ciertas y de lúgubres las palabras de ese otro gran escandinavo maicero que es León de Greiff, al venir en este día a entregar a la tierra la envoltura corporal del Sr. de Villa y Haeusler.

La imagen que me formé cuando niño de los Vikingos aventureros, nautas exploradores de ojos azules y de rubicunda faz, la ví plasmada en el inquieto profesor de la Escuela de Medicina cuando tuve el orgullo de ser su discípulo.

Hace ya unos quince años, en ese medio profesional tan circunspeto de nuestra facultad, Hencho, era el aspecto risueño de ella, el jocundo e incisivo maestro en quien admirábamos su dilatada sapiencia y a quien queríamos por el regocijado sentido de su existencia.

Tal vez ningún otro como él, supo mantener intacto su inmenso prestigio científico y renovado el cordial afecto dentro de las nuevas olas médicas.

Para quienes tuvimos el privilegio de escucharle, serán inolvidables sus agudas lecciones de Medicina Interna, cuando se paseaba esgrimando su inseparable cigarrillo y agitando sus lacios y menguados mechones, por los más difíciles campos de la endocrinología o del equilibrio humoral, siempre con renovados conceptos en cada ocasión que lo hacía.

Nunca se pudo decir que Hencho fuera una gravadora.

Su pasión por los libros y revistas y su gran capacidad de asimilar lo bueno de tanto fárrago que leía, le daba oportunidad de renovarse de día en día y no fue raro escucharle en una clase conceptos que contradecían la lección anterior.

Hencho nunca pudo decir como Fray Luis, si acaso se fuera a interpretar mal al excelso maestro salmantino "como decíamos ayer", porque nunca podía sospechar lo que iba a pensar en el mañana.

Por algo se explica la repulsión que le tenía a la palabra MOMIA.

Este admirable profesor tenía la virtud de prolongar la Universidad a la manera de don Efe Gómez o de don Gabriel Latorre, hasta los viejos mesones antioqueños, tan gratos a su querer.

Allí en la tertulia tienderil, en medio de la amable y pacífica bohemia nocturnal, sí que era admirable su espíritu jovial y luminoso.

Allí salían a relucir su ascendrada cultura y su frío gracejo. Era común escucharle antiguos poemas del galo Francois Villón, a quienes consideraba su pariente por lo Villón o los arrevesados, sensuales y heréticos cantos de su primo León, el taciturno de Bolombolo.

A otros seres más indicados que yo, dejo el estudio de su obra docente, el relato de su existir cronológico o la recopilación de su obra científica.

Simplemente y en representación de aquellos compañeros de los 40 y 50 que tuvimos la honra de ser sus discípulos, estampo el recuerdo afectuoso del maestro que nos dio sus altas luces y del noble amigo que nos deparó su transparente amistad.

CALCIFICACIONES PANCREATICAS

Presentación de seis casos

Dr. Oriol Arango Mejía (**)

Dr. Fabio Vélez Montoya (***)

El hecho de haber logrado reunir seis casos de calcificaciones pancreáticas comprobadas radiológicamente, en nuestra localidad, nos ha movido a escribir este trabajo con el fin de llamar la atención sobre esta rara ocurrencia que para algunos es un puro hallazgo incidental, tal como lo demostró Ludin (1), quien radiografió mil cadáveres de personas que en vida no presentaron signos clínicos de lesión pancreática y encontró en 81 de ellos calcificaciones pancreáticas aproximadamente de 2 mm. de diámetro; al hacer la autopsia comprobó que 55 de ellas eran cálculos; 10 calcificaciones en necrosis grasa y 16 osificación en pancreatitis o necrosis grasa.

Otros autores como Oward y Erlich (2) si bien es cierto que aceptan la posibilidad de la ocurrencia de calcificaciones pancreáticas en pacientes asintomáticos, afirman que en la mayoría de los casos se trata de pancreatitis de origen alcohólico. Estos autores examinaron 32 pacientes en un hospital general por un período de 17 años y encontraron que todos tenían historia de pancreatitis y 3 eran asintomáticos.

En ninguno de los seis casos motivo de esta presentación había historia de alcoholismo; tampoco encontramos historia de hiperparatiroidismo, entidad que Smith y Cook, citados por Oward y Erlich, encontraron asociada a un caso de pancreatitis calcificada comprobada por autopsia, en la cual se demostró además un adenoma de la paratiroides.

Los citados autores presentan un cuadro de 13 casos, de diversos investigadores, en los cuales había sintomatología de hiperparatiroidismo, comprobándose en 9 de ellos la existencia de adenoma de paratiroides y en 4 carcinomas de la misma localización.

(*) Presentado a las Jornadas Radiológicas reunidas en la ciudad de Cúcuta del 10 al 13 de noviembre de 1960.

(**) Profesor de Radiología. Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

(***) Radiólogo del Hospital Universitario San Vicente de Medellín.

Historia

A Graff se le da la primacía en referirse por primera vez en 1667 a la litiasis pancreática, la cual fue identificada por Morgagni en 1765 (3); desde entonces se vienen observando más y más casos, los cuales aumentan a medida que se practican más exámenes del tubo digestivo, encontrándose muchas veces en forma incidental.

Etiología

El estudio de las calcificaciones ha demostrado que el componente más importante de las mismas es el carbonato de calcio, sustancia ajena a la composición del jugo pancreático, lo cual hace presumir una alteración de dicha secreción para que se produzca la litiasis pancreática; como se trata de una sustancia radio-opaca es lógico que aparezca en una radiografía simple sin necesidad de recurrir a ningún medio de contraste.

Lazarus (1) produjo pequeños cálculos pancreáticos en perros, infectando el conducto principal con colibacilo y después ligando una porción del páncreas; Demostró así que ni la ligadura ni la infección por sí sola bastaban para producir cálculos pancreáticos. Aplicando estos experimentos al hombre se llega a la conclusión de que también se necesitan dos factores para la producción de dichos cálculos: Obstrucción e Infección. Este mismo autor insiste en la influencia del alcoholismo cuya historia ha encontrado en un 45% de los casos; igualmente ha visto asociación con quistes, pancreatitis e hiperparatiroidismo, apareciendo muchas veces los cálculos 17 o 20 años después de estas enfermedades.

Características de las calcificaciones

El tamaño de las calcificaciones varía desde luego con el tiempo en que se tome la placa radiográfica en relación con la aparición de las mismas, pudiendo ir desde simples arenillas hasta cuatro o cinco ctms.; cuando son grandes pueden presentar carillas o facetas como los cálculos biliares.

Por lo general al principio se localizan en la cabeza del páncreas para luego generalizarse al cuerpo y en algunos casos ocuparlo totalmente. En la placa radiográfica se les ve en el espacio comprendido entre la primera y la tercera vértebras lumbares. Cuando la calcificación es total se pueden demostrar las relaciones caprichosas del páncreas con el estómago.

Sintomatología

Generalmente la sintomatología de una pancreatitis calcificada es la de la pancreatitis en general con dolor epigástrico agudo a repetición, irradiado al hombro y a la espalda, dolor que aparece a cualquier hora del día o de la noche, y a veces acompañado de vómito. Es frecuente la intolerancia a las comidas grasas. En casos avanzados se presenta también con frecuencia esteatorrea.

Cuando dichos síntomas aparecen en un paciente diabético, debe pensarse en la asociación de las dos entidades, pues es muy frecuente su coexistencia; sin embargo la relación de causa a efecto entre las dos entidades no ha sido establecida; unas veces la diabetes aparece primero y posteriormente lo hacen las calcificaciones y en otros casos es a la inversa.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece mediante la placa simple de la región abdominal, sin ingestión previa de ningún medio de contraste ya que éste puede ocultarlas; es importante hacer previamente enema evacuante para obtener buena limpieza intestinal y eliminar así algunas sombras que pueden prestarse a confusión es conveniente hacer siempre placas de frente y lateral, esta última con el objeto de despejar dichas calcificaciones de la columna vertebral evitando así que pasen inadvertidas.

En el diagnóstico diferencial es necesario tener en cuenta otras calcificaciones abdominales, tales como cálculos biliares, renales, ganglios calcificados, aneurismas, calcificaciones vasculares, esplénicas, quistes, etc.; los datos clínicos y los exámenes complementarios, tales como Urografía, colecistografía, etc., ayudarán al diagnóstico.

Tratamiento

En casos de cálculos múltiples no hay un tratamiento efectivo, ya que la pancreático-litotomía es insuficiente, porque es muy difícil la extracción de todos los cálculos; en algunos casos la pancreato-yeyunostomía puede prestar algún beneficio.

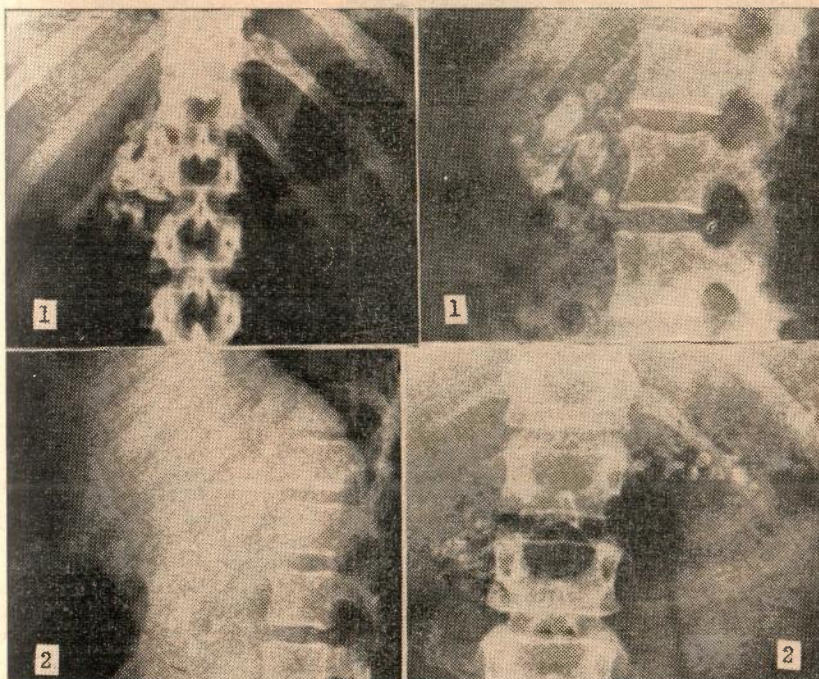
También se ha usado la cortisona para el tratamiento, tanto de los casos agudos como de los crónicos, empleando en los primeros hasta 30 miligramos diarios y en los segundos una dosis de sostenimiento de 2,5 miligramos al día.

Presentamos a continuación la historia de tres de los pacientes estudiados:

Nº 1. M. R. D. Sexo femenino. 10 años de edad.

Antecedentes personales: sin importancia.

Sintomatología: Dolor abdominal de localización especialmente en hipocondrio derecho, sin irradiación especial y de poca intensidad; en ocasiones se aumenta con las comidas, especialmente con las grasas; al cabo de un año el dolor aumenta y se generaliza en el abdomen

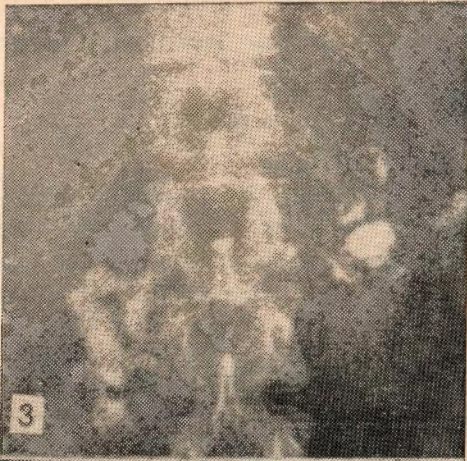


Caso Nº 1: - Calcificaciones pancreáticas, especialmente a nivel de la cabeza. Radiografías en A. P. y lateral.

Caso Nº 2: - Calcificaciones diseminadas en el páncreas. Radiografías A. P. y lateral.

con irradiación a región dorso-lumbar.

Examen físico: Lo único que llama la atención es un ligero dolor a la palpación abdominal; por lo demás el examen es negativo.

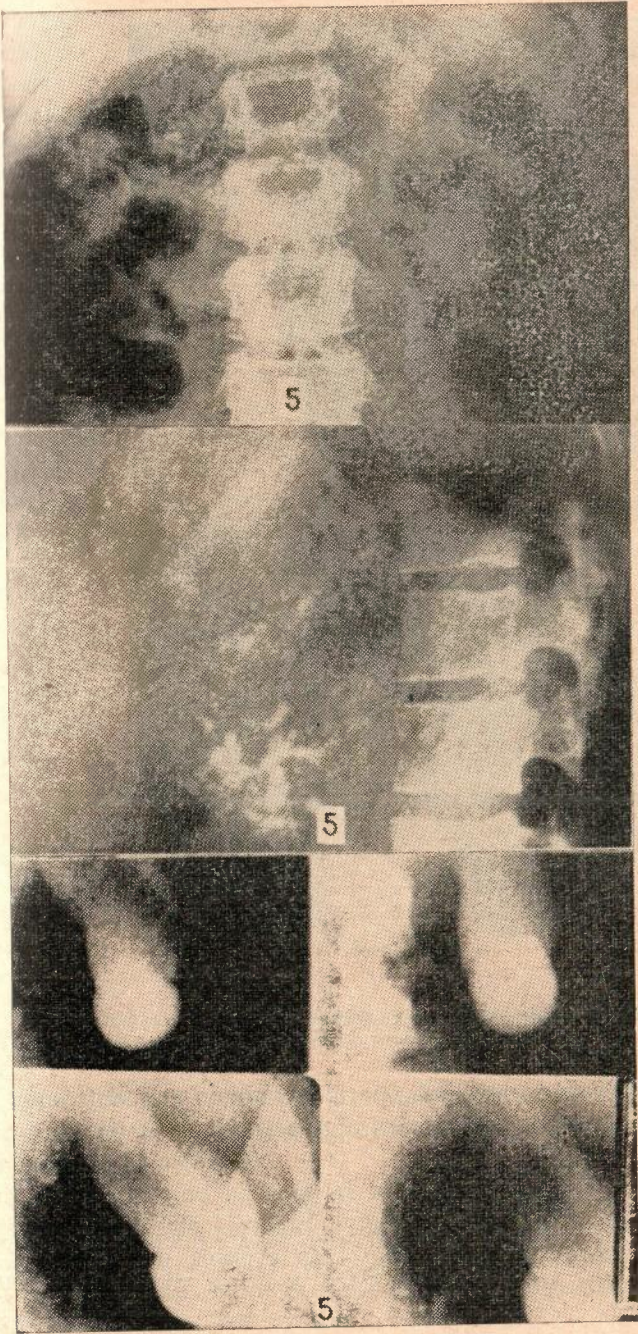


Caso N° 3: - Calcificaciones pancreáticas. Radiografías de vesícula, estómago y duodeno normales. (No incluídas).

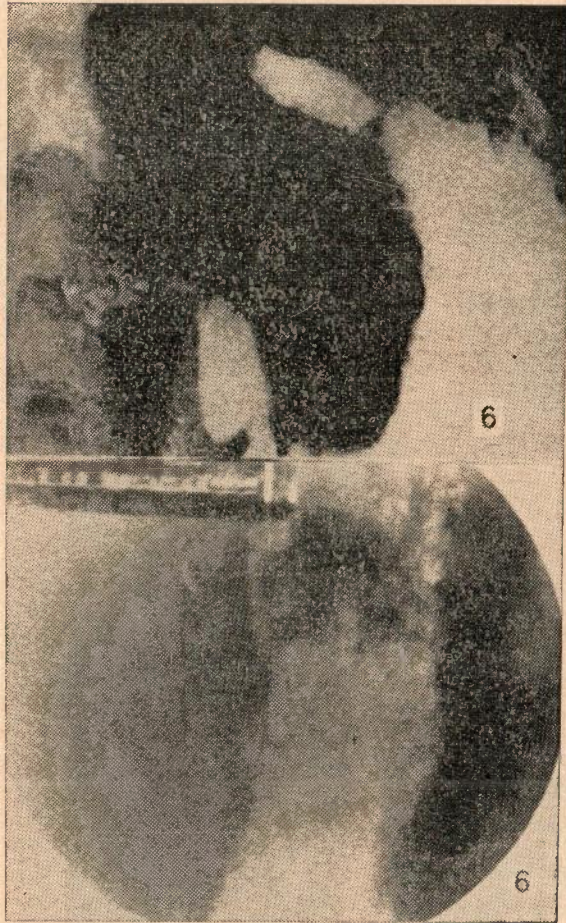


Caso N° 4: - Extensas calcificaciones pancreáticas. En radiografías de estómago y duodeno (no incluídas aquí) se demuestra úlcera duodenal y divertículo de segunda porción del duodeno.





Caso Nº 5: - Calcificaciones pancreáticas en una niña de 10 años (la más joven de toda la serie). Quirúrgicamente se comprobó la existencia de pancreatitis calcificada y q uiste hemático. Vesícula tabicada, pero sin cálculos.



Caso Nº 6: - Calcificaciones pancreáticas - Ulcera de pequeña curvatura gástrica.

Radiografías: Vesícula tabicada, pero con buena concentración del medio de contraste y sin cálculos. Imágenes calcáreas en zona pancreática.

Laboratorio: Curva de tolerancia a la glucosa dentro de los límites normales. Amilasas 324 U. Somogyi. Lipemia 500 m%.

Diagnóstico pre-operatorio: Pancretitis crónica calcificada.

Diagnóstico quirúrgico: Adenopatías grandes diseminadas, más

abundantes en región pancreática; la cola del páncreas es gruesa y forma parte de una masa adherencial unida al polo inferior y cara interna del bazo y al ángulo esplénico del colon; es de consistencia blanda y tiene manchas rojizas que resuman material sanguinolento. La impresión es la de una pancreatitis traumática con formación de quiste hemático y depósito de sales de calcio.

Nº 2. I. O. Sexo femenino. Edad 48 años. Soltera.

Antecedentes patológicos: Artritis reumatoidea. Urticaria a repetición; nada más de importancia.

Sintomatología: Desde los 15 años de edad sufre dolor epigástrico sin irradiación ni características especiales, con épocas de calma; con frecuencia presenta vómitos, náuseas, intolerancia a comidas grasas.

Examen físico: Fuera de dolor abdominal el examen es negativo. el resto del examen del aparato gastro-intestinal es negativo.

Radiografías: Vesícula normal. Estómago y duodeno normales. Calcificaciones pancreáticas.

Tratamiento: Médico.

Nº 3. R. V. Sexo femenino. 51 años. Casada.

Antecedentes patológicos: Apendicectomía. Hernia inguinal derecha y hernia epigástrica intervenidas.

Sintomatología: Dolor epigástrico que se calma con los alimentos; acedías, náuseas frecuentes.

Examen físico: Fuera de dolor abdominal el examen es negativo.

Radiografías: Abril 18/56: Duodenitis. Úlcera duodenal. Divertículo duodenal. Agosto 4/60: Úlcera duodenal. Divertículo duodenal. Calcificaciones pancreáticas.

Tratamiento: Médico.

Resumen

Se presenta una reseña sobre la literatura referente a calcificaciones pancreáticas.

Se llama la atención sobre la frecuencia de tales calcificaciones en pacientes asintomáticos y se mencionan las distintas causas de la pancreatitis calcificada.

Se presentan seis casos de calcificaciones pancreáticas comprobadas radiológicamente, siendo uno de ellos de 10 años de edad, típico de una pancreatitis calcificada.

Damos los agradecimientos al Dr. David Velásquez C. quien nos cedió un caso estudiado por el Dr. Alfonso Prada y al Dr. Oscar González, quien nos facilitó dos casos, estudiados por él en los Seguros Sociales de Antioquia.

REFERENCIAS

- 1.—**Shanks, S. C. and Kerley, P.**—A textbook of X-Ray diagnosis. 2^a ed. Philadelphia, Saunders, 1952. Pancreatic calculi and calcification. pág. 507-510.
 - 2.—**Howard, J. M., Ehrlich, E. W.**—The etiology of pancreatitis; a review of clinical experience. *Ann. Surg.* 152 (1): 135-146, 1960.
 - 3.—**Buckstein, J.**—The digestive tract in roentgenology. Philadelphia, Lippincot, 1948. Pancreatic calculi, pág. 835-865.
 - 4.—**Mallet-Guy, M. M. and Roget, C.**—Traitement de la lithiase du canal de Wirsung. *Arch. Mal. App. Digest.* 48 (7-8): 736-749, 1959.
-

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE TALASEMIA

Dr. A. Echavarría R. (*)

La talasemia es una enfermedad caracterizada por un síndrome anémico de gran intensidad, de temprana aparición, de evolución rápidamente fatal en la mayoría de los casos y que afecta a grupos raciales y familiares por ser transmitida por un defecto hereditario y racial.

La variación en sus manifestaciones clínicas, la mayor o menor intensidad de la sintomatología, la dificultad para apreciar los diferentes fenómenos hematológicos, y las diversas alteraciones que produce en la composición hemoglobínica, han hecho que esta enfermedad haya escapado a una definición y clasificación exactas (1) y los nuevos hechos recién descubiertos, obligan a hacer una revisión sistemática de la enfermedad.

Desde el punto de vista genético, el defecto fundamental de la talasemia, radica en una incapacidad orgánica para sintetizar la molécula de hemoglobina. Este defecto, está condicionado a su vez por la presencia de un gene hereditario tarado, que actúa en combinación con otro similar, o sea un par de genes, que por gobernar el mismo proceso, reciben el nombre de genes alelomórficos. Se entiende ahora, que si uno de los dos genes es defectuoso la enfermedad resultante, es menor que en el caso de que los dos genes estuvieran afectados. Este último caso, es el llamado forma homocigote y produce las formas más graves de la enfermedad, mientras que en el caso de que un solo gene estuviera afectado, o sea el rasgo talasémico, se observarían las manifestaciones menores o mínimas de la entidad.

Manifestaciones clínicas: Se conocen dos grandes tipos de talasemia: mayor y menor, aparte del rasgo talasémico asintomático, que representa el gene anormal sin enfermedad aparente. Dentro de esta división esquemática, es posible observar una gama de manifestaciones clínicas que van desde el gran cuadro hemolítico de ruido-

(*) Adjunto en Hematología. Facultad de Medicina Universidad de Antioquia.

sas manifestaciones nosológicas, hasta el mismo disturbio orgánico, como lasitud, cansancio al ejercicio, ligero aumento del tamaño del bazo y hallazgos de laboratorio que apenas demuestran una anemia muy ligera sin signos de hemolisis aparente. Entre los dos extremos pueden observarse los estados intermedios, los unos con marcha evolutiva rápida que casi siempre corresponden a la presencia del gene homocigote y los otros con tendencia a la cronicidad, que permite al individuo aún en condiciones bastante precarias llegar a la pubertad y algunas veces a la edad adulta.

En la gran mayoría de los casos, los signos reveladores se observan desde los primeros años o meses de vida, y se nota una alta mortalidad en los niños menores de 5 años. Estas formas precoces y rápidamente fatales de la enfermedad, corresponden casi siempre a la talasemia mayor o síndrome homocigote. Por esta razón, muchos de los casos pueden pasar desapercibidos cuando no hay asistencia médica, o cuando el médico no tiene facilidades de investigar por medio de laboratorio, las anemias infantiles, hecho que sucede a diario a nuestro país.

Actualmente se aceptan cuatro tipos de talasemia, a saber:

1) Talasemia mayor (Anemia de Cooley) Constituye el gran síndrome de aparición temprana, con intensa anemia y gran hemato-esplenomegalia con abultamiento del abdomen que contrasta con las extremidades flacas y débiles y la deformación craneana con rasgos mongoloides, todo esto dentro de una manifestación aguda, progresiva y fatal.

2) Talasemia intermedia (2) aquellos casos con menor sintomatología, a veces de muy lenta evolución, que necesitan pocas transfusiones y que llegan a la edad adulta, pero que desde un punto de vista hematológico, como veremos luego, pueden ser catalogados en la forma homocigote.

3) Talasemia menor. Está representada por los casos de menor sintomatología con esplenomegalia a nivel del reborde costal, anemia ligera y semejante en muchos aspectos al caso de los individuos con anemia ferropriva (3) de los cuales se distingue solamente por la resistencia a la terapia y por los exámenes de laboratorio (ver más adelante).

4) Talasemia mínima. Comprende las formas más ligeras de la enfermedad. Son los portadores del gene heterocigote y su leve sintomatología anémica, no permite descubrir en la mayoría de los casos el disturbio morbosos, sino por medio de exámenes de laboratorio. (3).

Aparte deben figurar también los individuos portadores sanos, sin ninguna enfermedad clínica, que son potencialmente, los que llevan mediante transmisión hereditaria el gene talasémico a sus descendientes. Su descubrimiento se hace mediante pruebas de laboratorio, que ponen de presente anormalidades hemáticas.

Anomalías sanguíneas: El defecto principal de las talasemias desde el punto de vista de la morfología eritrocítica, es la microcitosis (4) demostrable por la disminución en el diámetro de los eritrocitos y en la disminución notoria de su espesor, lo que produce las formas anormales que se ven al microscopio: dianocitos, anisocitos, poikilocitos, esquistocitos, junto con signos de actividad medular aumentada (normoblastos, reticulocitos, punteado basofilo). Además de este defecto, que demuestra un disturbio de la eritropoyesis, el contenido hemoglobínico de cada eritrocito es bajo, lo que nos lleva a la consideración del otro aspecto fundamental en el defecto talasémico: la disminución en la síntesis de la hemoglobina, posiblemente debida a una incapacidad enzimática para metabolizar el hierro (5). No se sabe aún, si el defecto primordial de la talasemia se debe a esta incapacidad o a un disturbio todavía poco conocido en la eritrogenesis, como lo sugieren los estudios eritrokinéticos, la variabilidad de las formas clínicas y la diversidad de las alteraciones hemoglobínicas (6) en los trabajos de Sturgeon y Finch.

En los síndromes talasémicos que ocurren en asociación con las hemoglobinas anormales, la morfología celular es influenciada por las deformaciones características del pigmento anormal presente; así, en la talasemia-hemoglobina S., los eritrocitos tienen la morfología de la anemia falciforme (7) y en la talasemia-hemoglobina C., casi todas las células son dianocitos.

Otro hallazgo constante, que ayuda al diagnóstico, es la disminución de la fragilidad osmótica de las células rojas. Este fenómeno es debido especialmente, a la constitución de la célula (leptocito), semi-vacía en pigmento hemoglobínico y capaz de admitir una cantidad de agua mayor que el eritrocito normal, sin sufrir la ruptura de su membrana (8). Usualmente se encuentran cifras de resistencia por debajo del 0.4 mgms por ciento de cloruro de sodio, llegando a veces a niveles por debajo de 0.15. Silvestrioni y Bianco (4) han utilizado este fenómeno para descubrir la presencia de microcitemia en las investigaciones sobre revisión de masas de población. Por regla general, la resistencia a las soluciones hipotónicas es mucho más marcada en individuos con la forma hemozigótica de la enfermedad.

La dosificación de hierro sérico, es también una prueba de laboratorio que sirve para diferenciar los estados talasémicos que generalmente presentan hipocromía, con las anemias ferroprivas, por deficiencia de hierro. En el primer caso, los niveles son normales o moderadamente elevados mientras que en los últimos son bajos (5).

Alteraciones hemoglobínicas: Aunque la talasemia es un tipo de anemia que se destaca por la deficiencia en la producción de la hemoglobina, no se aprecia a primera vista un disturbio en la composición de ésta, como sucede en otras anemias hemoglobinopáticas, donde se encuentra un pigmento de tipo anormal y químicamente distinto a la molécula de hemoglobina normal. Los estudios efectuados recientemente (9) han demostrado alteraciones en la composición química de la hemoglobina en los individuos talasémicos, entre las cuales merece destacarse las siguientes: aumento de la fracción de hemoglobina resistente al alkali, (hemoglobina fetal o F.), aumento o disminución de la fracción A2 y A4, y aparición de hemoglobinas más rápidas o más lentas que la hemoglobina A1 (1-10), todo lo cual merece detallarse.

Hemoglobina resistente al alkali: Desde los estudios de Vecchio, en 1948, se ha establecido la presencia de hemoglobina fetal en cantidades anormales, en los casos de talasemia, especialmente en la talasemia mayor. Normalmente, se encuentran cifras menores al 2% en adultos, y en el niño después del primer año de edad. En la talasemia homocigote (mayor) se observan por lo regular, cifras mayores de 10% y en la inmensa mayoría de los casos, más de 50%. Se han descrito casos en la literatura, con cifras cercanas al 100%.

La forma heterocigote (T. menor) no produce grandes elevaciones de la hemoglobina fetal, y es muy raro que se encuentren cifras por encima de 10% (1). Por lo general, el aumento está por encima de los niveles normales, pero siempre muy moderado, observándose cifras que fluctúan entre 3 y 8%.

La identidad de la hemoglobina fetal, con la fracción resistente al alkali encontrada en los individuos talasémicos, ha sido puesta en duda por varios investigadores. Derrien (1) mediante la electroforesis libre de Tiselius, con buffer de cacodilato de potencia iónica 0.018 y pH 5.6 logró obtener diagramas totalmente diferentes para la hemoglobina del feto y la de la anemia de Cooley. Diacono y Castay (12) utilizando métodos inmunológicos, han obtenido una respuesta antigénica mucho mayor con la hemoglobina talasémica, que con la derivada de sangre fetal.

El aumento de la hemoglobina fetal en la talasemia, no tiene una explicación muy clara. Se sabe que algunas enfermedades que imponen un gran esfuerzo a la médula ósea, hacen aumentar el nivel de hemoglobina F., por ejemplo, las anemias hemolíticas, la anemia perniciosa etc., pero este aumento es insignificante comparado con el que se observa en la talasemia mayor. Smith y Col. sugieren que la hemoglobina fetal, es utilizada como un sustituto biológico en la síntesis endógena de la hemoglobina, ya que el nivel de ella, disminuye notoriamente, cuando se aplican transfusiones a un talasémico, pero vuelve a subir gradualmente, a medida que la hemoglobina del dador se elimina.

Hemoglobina A2 y A4. Cuando se somete a la electroforesis de bloque de almidón una solución de hemoglobina normal, se observa la aparición de varias fracciones: un componente mayor, alrededor del 90%, que corresponde a la hemoglobina A1; detrás de él, una pequeña banda, que corresponde a la hemoglobina A2 y más atrás, se encuentran dos pequeñas fracciones, que no tienen la coloración del pigmento hemoglobínico, y parecen corresponder a fracciones de estroma. La primera ha sido descrita, por Masri y Col. con la hemoglobina A4. Por delante de la hemoglobina A1, se aprecia una estría, que nunca se separa de ella, y que se denomina hemoglobina A3 (13). Estas mismas fracciones se pueden obtener sobre el papel de filtro, usando variaciones de la concentración iónica del buffer clásico de barbital, como lo han logrado varios investigadores (4-1). De las fracciones hemoglobínicas arriba tratadas, la más importante desde el punto de vista de la talasemia, es la A2, por lo cual nos referiremos a ella en detalle.

Hemoglobina A2: Separada por primera vez por Kunkel y Wallenius, esta fracción hemoglobínica ha hecho posible la evaluación y el descubrimiento de muchos casos de individuos portadores del gene talasémico, lo que representa un adelanto notable en este campo. En el niño recién nacido y en el feto, se encuentra hemoglobina A2, en cantidades mínimas (14) o no se encuentra (Kunkel). Pero desde los tres meses de vida en adelante, empieza a aumentar en la sangre circulante. Desde este período de la vida hasta la edad adulta, se observa en proporción constante, que es siempre pequeña, en los individuos normales, y que fluctúa entre 2 y 5%; no se han observado variaciones fisiológicas que afecten estas cifras. Kunkel y Wallenius, utilizando la técnica de bloques de almidón, fueron los primeros que dosificaron la hemoglobina A2, en individuos normales, encontrando variaciones individuales entre 1 y 3%, con un promedio de

2,6%. Josephson y col. encontraron en 30 casos de individuos normales, un promedio de 2,55%, con cifras extremas de 1.4 y 3.4%. Por su parte, Silvestroni y Bianco, usando técnicas de papel de filtro, han encontrado un promedio normal de 2.13% y Fessas, con la misma técnica, encontró en 20 adultos normales, un promedio de 2.9%.

Desde el punto de vista patológico, se ha observado disminución de la hemoglobina A₂, en pacientes con anemia por deficiencia de hierro, la cual retorna a los límites normales después de terapia intensa (14) y aumento de esta misma fracción, en dos entidades solamente: talasemia menor y anemia perniciosa en remisión. (15). La diferenciación última entre estas dos entidades, es relativamente fácil, ya que la primera es un tipo de anemia microcítica, en tanto que la segunda, es macrocítica.

El aumento de la fracción A₂ en la talasemia, es un detalle que en muchas ocasiones es el único que puede diferenciar este síndrome de otras anemias microcíticas e hipocrómicas y que unido a la presencia de microcitosis constituye el criterio diagnóstico mínimo para el rasgo talasémico (15). En la forma hemozigote o talasemia mayor, los niveles de hemoglobina A₂, son normales o por debajo de lo normal, en la mayoría de los casos, y las variaciones que se han encontrado, no demuestran ninguna relación entre el contenido de la hemoglobina A₂ y la gravedad del caso (14).

Hemoglobina H: Esta hemoglobina encontrada por Rigas, en una familia de origen chino del Sur (16) se presenta siempre en familias talasémicas, sin que guarde relación con las leyes mendelianas; es frecuente verla aparecer en un individuo sin que se observe en sus padres (1) asociándose al rasgo talasémico, para constituir lo que se denomina Talasemia-hemoglobina H. Tampoco ha sido posible encontrar individuos homocigotes H., ni rasgo heterocigote H. solamente (17). Neel, sugiere que el gene talasémico potencializa de alguna manera la aparición de la hemoglobina H. (18).

Esta hemoglobina, tiene las siguientes propiedades: 1) emigra electroforéticamente, con mayor rapidez que la hemoglobina normal del adulto en medio alcalino pH 8.6. 2) Avanza fuertemente hacia el anodo en medio ácido pH 6.2, distinguiéndose así de todas las hemoglobinas conocidas (16). 3) Es fácilmente precipitable de las soluciones por envejecimiento y congelación. 4) Produce inclusiones intracitocíticas, demostrables por el azul de cresil brillante. 5) Siempre se ha encontrado en talasémicos, en cantidad que fluctúa entre 2.5% y 40%.

La sintomatología observada en estos casos es muy benigna, semejante en líneas generales a la de la talasemia menor o mínima, e inclusive se ha descrito en personas de edad avanzada (75 años) sin signos especiales (1) de enfermedad clínica.

En los últimos años se han publicado numerosas observaciones que describen hemoglobinas anormales, de propiedades diferentes a las mencionadas anteriormente en este artículo, en casos de síndromes anémicos semejantes a la talasemia menor. La mayoría se refieren a hemoglobinas de mayor movilidad electroforética que la hemoglobina normal del adulto, o sea del grupo llamado "hemoglobinas rápidas" (19), pero en algunos casos se han encontrado pigmentos de menor rapidez que el normal y que se sitúan cerca de la posición de la hemoglobina fetal a pH 8.6 (20).

Todas estas anomalías, son la manifestación del disturbio hemoglobínico en la síntesis del pigmento hemático.

Por otra parte, también se han publicado casos comprobados de talasemia menor, en donde no ha sido posible poner de presente, un aumento de la fracción A₂ lo cual ha creado situaciones confusas para establecer el diagnóstico de la talasemia. Recientemente, Ingram y Stretton, (20) han propuesto una teoría sobre la genética de la enfermedad talasémica, que permite explicar de una manera clara, todos los hallazgos anteriormente descritos, como resultantes de la presencia de un gene talesémico. La teoría se basa en la comprobación de que la molécula de hemoglobina, está compuesta de cadenas de polipeptidos, (21) las que se denominan por las letras del alfabeto griego (alfa, beta y gama) y que la composición anormal de estas cadenas, da lugar a la aparición de hemoglobinas de tipo anormal. Los autores sostienen la hipótesis de que la talasemia es una enfermedad, en la cual, los cambios estructurales de las cadenas peptídicas, producen hemoglobinas, que electroforéticamente, son iguales a la hemoglobina A (normal) y que por lo tanto no se pueden diferenciar; o que la inhibición de la síntesis de ella, da lugar a la ausencia casi total, del pigmento normal, con aparición secundaria de sustancias anormales por polimerización de las cadenas peptídicas restantes.

Se asignan a la hemoglobina normal, cuatro cadenas de polipeptidos, dos alfa y dos beta. Cada cadena está teóricamente controlada por un gene propio de tal manera, que un gene tarado (talasémico) da lugar a la suspensión parcial o total de la cadena defectuosa. De acuerdo con esta última noción, la enfermedad puede dividirse en dos: alfa-talasemia y beta-talasemia. la primera sería la enfermedad resultante de un gene tarado en las cadenas alfa, y la segunda, en

las cadenas beta. Los casos de anemia mediterránea clásicos (anemia de Cooley) serían de acuerdo con Ingram, talasemias del tipo beta, y en aquellos en que no se descubre mayor anomalía o hay presencia de algunas hemoglobinas "raras", serían talasemias tipo alfa.

Las dos enfermedades talasemias podrían sintetizarse así:

Talasemia alfa	Talasemia beta
Hemoglobina A disminuída	Hemoglobina A disminuída
" A2 normal	" A2 aumentada
" Fetal normal	" Fetal aumentada.
Otras hemoglobinas	Otras Hemoglobinas.

La explicación del aumento de la hemoglobina fetal en la talasemia beta, se debe a que ella está constituída por cadenas alfa y gamma (no contiene beta) las cuales no están afectadas por el gene anormal; en el caso de la talasemia alfa, no sucede lo mismo, ya que tanto la hemoglobina A, como la A2 y la fetal contienen cadenas alfa, que se encuentran afectadas en este síndrome.

En resumen, la teoría de Ingram y Stretton, permite aclarar los conceptos aparentemente contradictorios sobre talasemia y unificarlos en un solo esquema genético. Al mismo tiempo puede explicar las diferencias tan marcadas que ocurren de persona a persona, en cuanto se refiere a las manifestaciones clínicas en la enfermedad: si la tara del gene que controla la síntesis de una cadena peptídica es variable, es decir, que puede afectarla desde lo mínimo hasta lo máximo, de la misma manera el disturbio producido puede dar lugar a formas casi asintomáticas de la enfermedad, a estados intermedios o a los casos graves de rápida evolución fatal con supresión casi total de la síntesis hemoglobínica.

REFERENCIAS

- 1.—**Fessas, P.**—"Thalassemia and alternation of the hemoglobin pattern". En Jonxis, J. H. P. y Delafresnaye, J. F., Eds. *Abnormal hemoglobins, a symposium organized by the Council for international organizations of medical sciences.* Oxford, Blackwell, 1959, p. 142.
- 2.—**Sturgeon, P.; Itano H. y Bergen, W.**—Genetic and biochemical studies of intermediate types of Cooley's anemia. *Brit. J. Hemat.* 1:264-277, 1955.
- 3.—**Dacie, J. V.**—*Hemolytic anemias, congenital and aquired.* New York, Grune & Stratton, 1954.
- 4.—**Silvestroni, E. y Bianco, I.**—"The distribution of the thalasse-

- mias in Italy" en Jonxis (ed.) op. cit., p. 247.
- 5.—**Zuelzer, W.**—"Clinical and hematological aspects of the various hemoglobin syndroms" en Jonxis (ed.) op. cit., p. 106.
 - 6.—**Sturgeon, P. y Finch, C. A.**—Eritrokinetics in Cooley's anemia. *Blood* 12:64-73, 1957.
 - 7.—**Silvestroni, E. y Bianco, I.**—I. Genetic aspects of sickle cell anemia and microdrepanocytic disease. *Blood* 7:429-435, 1952.
 - 8.—**Crosby, W. H.**—The pathogenesis of spherocytes and leptocytes (target cells) *Blood* 7: 261-274, 1952.
 - 9.—**Smith, C. H.**—Blood diseases of infancy and childhood. St. Louis Mosby, 1960, p. 263.
 - 10.—**Gerald, P. S. y Diamond, L. K.**—A new hereditary hemoglobinopathy (the lepore trait) and its interaction with thalassemia trait. *Blood* 13: 835-844, 1958.
 - 11.—**Derrien, I.**—"On the heterogeneity of the normal human hemoglobins" en Jonxis (ed.) op. cit., p. 73.
 - 12.—**Diaccono, H. y Castay, M.**—"Serological differentiation of normal human hemoglobins" en Jonxis (ed.) op. cit., p. 96.
 - 13.—**Masri, M. S.; Josephson, A. M. y Singer, K.**—Starch block electrophoretic studies of human hemoglobin solutions. *Blood* 13: 533-542, 1958.
 - 14.—**Josephson, A. M. et al.**—Starch block electrophoretic studies of human hemoglobin solutions. II. Results in cord blood, thalassemia and other hematological disorders: comparison with Tiselius eectrophoresis. *Blood* 13: 543-551, 1958.
 - 15.—**Gerald, P. S. y Diamond, L. K.**—The diagnosis of thalassemia trait by starch bolck electrophoresis of the hemoglobin. *Blood* 13: 61-69, 1958.
 - 16.—**Rigas, D. A.; Koler, R. D. y Osgood, E. E.**—Hemoglobin H. *J. Lab. Clin. Med.* 47: 51-64, 1955.
 - 17.—**Supa-Na-Nakorn.**—"Hemoglobinopathies in Thailand" en Jonxis (ed.) op. cit., p. 361.
 - 18.—**Neel, J. V.**—"Genetic aspects of the abnormal hemoglobins" en Jonxis (ed.) op. cit., p. 162.
 - 19.—**Fessas, P. y Papaspyrou, A.**—New fast hemoglobin associated with thalassemia. *Science* 126: 11-19, 1957.
 - 20.—**Ingram, V. M. y Stratton, A. O.**—Genetic basis of the thalassemia diseases. *Naturo* 184: 1903-1909, 1959.
 - 21.—**Ingram, V. M.**—A specific chemical difference between the globins of normal human and sicle-cell anemia hemoglobin. *Nature* 178: 792-794, 1956.

SEROTONINA Y ESQUIZOFRENIAS

DR. OSCAR ROBLEDO R.
Hospital Mental

La serotonina como lo demostraron Hamlin y Ficher, es un sulfato de creatina y 5 hidroxitriptamina, que se encuentra en las plantas y en los animales. En los mamíferos aparece especialmente en el tubo digestivo, las plaquetas y el cerebro.

El ciclo metabólico de la Serotonina ha sido estudiado por Underfriend y sus colaboradores. Se origina de un aminoácido de origen alimenticio, el triptofano, el cual pasa por el estado de 5-hidroxitriptofano, al sufrir una hidroxilación. A nivel del cerebro el 5-h. se descarboxila y da origen a la serotonina o 5-hidroxitriptamina. Dejando de un lado la serotonina del tubo digestivo y la de las plaquetas, en el cerebro esta substancia se fija en las neuronas celulares de una manera que aún queda por precisar. La descarboxilación necesita para poderse efectuar, la presencia de una codecarboxilasa que en este caso es la piridoxina o vitamina B6.

La serotonina intracelular es inactiva y está unida a una proteína, como se ha podido comprobar casi con seguridad; cuando sale de sus reservorios celulares, pasando así a la forma de serotonina libre, es casi inmediatamente inactivada por una enzima, la mono-aminoxidasa que está en las mitocondrias celulares, según lo comprueban los trabajos de Zeller. La destrucción de la serotonina por la mono-aminoxidasa da lugar al ácido 5-hidroxiindol-acético, eliminado por la orina.

De una manera general, la 5-hidroxitriptamina del tubo digestivo y la de las plaquetas sigue un metabolismo igual. Pero la serotonina cerebral nunca proviene de fuentes extracerebrales como la de las plaquetas y glándulas cromofines del tubo digestivo, porque una de las particularidades de esta substancia es su incapacidad para atravesar la barrera hematomeníngea (Underfriend). Se ha comprobado cómo los pacientes con tumores carcinoides y con argentifinomas muestran el nivel de serotonina intestinal muy elevado, en el pri-

mer caso y la tasa sanguínea en el segundo, pero no han presentado trastornos centrales o encefálicos. Los ensayos de introducir la serotonina por vía parenteral hasta el S. N. C. han conducido al fracaso. Por lo tanto como la acetilcolina, la noradrenalina y el ácido gamma-aminoburítico, la serotonina cerebral se origina a partir de una síntesis "in situ" y de una substancia de origen alimenticio, el 5-hidroxitriptofano que sí atraviesa la barrera hematoencefálica, y gracias a un sistema enzimático.

La distribución de la serotonina en el cerebro humano no es igual para todas sus formaciones. En orden decreciente, las concentraciones son las siguientes: (Costa y Aprison) (1).

Hipotálamo, espacio perforado anterior, tubérculos cuadrigéminos anteriores, 0.6 mmg. y más. Médula oblonga, tubérculos cuadrigéminos posteriores, puente de Varolio, cuerpos mamilares, tálamo, trigono cerebral; 0.6 a 0.3 mmg. Circunvolución subcallosa, cordón espinocervical, cuerpo caloso: 0.1 a 0.3 mmg. Circunvolución callosa 0.1 a 0.5 mmg. Corteza frontal, polo frontal, polo occipital, cerebelo: 0.05 a 0.001 mmg.

Como la serotonina intestinal, la cerebral es sacada de sus reservorios celulares por la acción de la reserpina a través de un mecanismo que todavía se desconoce. La acción de vaciar las células de su contenido serotoninico es probablemente el modo esencial de obrar de la reserpina. Esta última penetra rápidamente en el cerebro y alcanza su concentración máxima a los 10 o 15 mts., pero antes de que sus efectos farmacológicos se hagan aparentes; luego el nivel reserpínico cerebral baja rápidamente y a las 2-4 horas no se encuentra prácticamente, pero al cabo de este tiempo, sus efectos se aprecian al máximo, persistiendo por 2 días.

Así la reserpina administrada periódicamente, produce una liberación continua de serotonina libre, la cual a su vez es permanentemente destruída por la monoaminoxidasas, pero teniendo tiempo de estimular, al parecer, las sinapsis del sistema parasimpático central.

La Noradrenalina es otra substancia que desempeña papel importante no solo en la transmisión nerviosa como se ha comprobado, sino que al parecer también tiene algo que ver con trastornos psicóticos, según ha tratado de probarlo Hotter (2-3), aunque sus argumentos adolecen todavía de falta de firmeza. En todo caso importa saber que la Noradrenalina predomina en el cerebro sobre la adrenalina lo mismo que en el sistema nervioso simpático. Las regiones centrales más ricas de Noradrenalina se encuentran en el hipotálamo en la substancia gris, alrededor del acueducto y en el bulbo. En

el tálamo y el mesencéfalo, la concentración es 1/3 menor que en las regiones mencionadas anteriormente. La corteza y el cerebelo son muy pobres en noradrenalina (4).

Proviene la noradrenalina de un aminoácido, la tirosina, que se transforma en 3-4 dioxi-fenil-alanina (dopa); en el paso siguiente la dopa cambia a dopamina al sufrir una decarboxilación y finalmente siguiendo un proceso químico parecido al de la serotonina, una hidroxilación transforma la dopamina en noradrenalina. Al conjunto de la noradrenalina y de la adrenalina se le ha llamado simpática. La noradrenalina tampoco atraviesa la barrera hematoencefálica, pero si lo hace la 3-4 dioxifenilalanina. Así que, los pasos siguientes a medio de la decarboxilasa, en presencia de la vitamina B6.

Blaschko y Col (5), demostraron que la adrenalina era metabolizada por la monoaminoxidasa; más tarde se vio que esta desintegraba las catecolaminas (Adrenalina, noradrenalina) y recientemente, 1956, el mismo autor mostró cómo la monoaminoxidasa destruía también, y a una velocidad cinco veces mayor a la serotonina. La noradrenalina y la serotonina poseen además un parentesco químico notable que les es común con otras substancias no fisiológicas capaces de producir psicosis artificiales como el ácido lisérgico, la mescalina y la bufotena.

La reserpina libera masivamente a la serotonina y a la noradrenalina de sus depósitos en el cerebro; entonces son destruidos rápidamente por la mono-aminoxidasa y, como consecuencia, desciende la tasa global en el cerebro, produciéndose una sedación. Es por esto que Brodio, Fletscher y col (6-7) dicen que la reserpina disminuye las concentraciones cerebrales de serotonina y de noradrenalina.

Zeller (8) en 1952 encontró que la iproniacida era el más potente de los inhibidores de la mono-aminoxidasa hasta entonces conocidos y que su efecto duraba mucho tiempo. Entonces se vio cómo la iproniacida aumentaba la tasa de la serotonina cerebral y en menor grado la de la noradrenalina. Además, Pletscher, Underfriend y Col. (9-10) demostraron que si antes de la reserpina se administra iproniacida, las concentraciones de serotonina y de noradrenalina del cerebro, en vez de descender aumentaban y, así mismo, se producía un fuerte efecto estimulante en lugar de una sedación (11).

Administrando previamente iproniacida, la reserpina sigue liberando serotonina y noradrenalina de sus depósitos, pero si la mono-aminoxidasa está neutralizada, no son destruidas sino que se acumulan y viene una estimulación. Fue entonces cuando a propuesta de Kline

y Crane (12-13), la iproniacida demostró efectos favorables sobre las depresiones.

Se ha demostrado, en el conejo, que se produce un estado de excitación cuando por la inhibición de la mono-aminooxidasa, las concentraciones de noradrenalina y de serotonina en el cerebro alcanzan valores dobles o triples de lo normal y también, que la velocidad con que aparece el fenómeno depende de la dosis diaria administrada, por la acción acumulativa de la iproniacida. Por lo tanto, hay una relación en el tiempo entre el efecto de la iproniacida y el aumento de la tasa de las aminas cerebrales (14), aunque todavía no se sabe cuál de los dos, la serotonina o la noradrenalina, es la que tiene mayor participación. En todo caso los valores obtenidos, absolutos y relativos, son netamente más elevados para la serotonina que para las catecolaminas, lo que está de acuerdo con el hecho de que la primera es un mejor sustrato para la acción enzimática de la aminooxidasa que las segundas.

Parece que la acción de cada una de las dos aminas es en cierta forma antagonica. En los animales cuyo cerebro ha sido empobrecido en serotonina y catecolaminas por administración previa de reserpina, sus concentraciones pueden restablecerse respectivamente si se administra iproniacida y 5-hidroxitriptofano, o iproniacida y dopa. Pero mientras que la sola restauración de la serotonina no modifica el estado de sedación la de las catecolaminas lo hace desaparecer.

Para Delay y Thullier (15), la mejoría de los síntomas psíquicos que se obtiene con la reserpina es paralela al descenso de serotonina combinada en las células cerebrales; también para Brodie, Shore y Pletscher (6), los efectos clínicos de la reserpina estarían en relación con la presencia de una tasa, mayor que la habitual, de la serotonina libre, Marazzi y Hart (16), están de acuerdo con Delay al hablar del exceso de serotonina combinada en la psicosis; todos estos autores se refieren en general a las psicosis sin especificar ninguna entidad en particular.

Teniendo en cuenta que la serotonina se comporta como antagonista del ácido lisérgico, el cual produce cuadros esquizofreniformes, Woolley y Shaw (17), han supuesto que el síndrome esquizofrénico en general, sería debido a una deficiencia absoluta y relativa de la serotonina libre o extracelular.

Para otros autores, las drogas que modifican la situación y el metabolismo de la serotonina, obrarían, más que sobre la misma serotonina, sobre los receptores de ella. Esta hipótesis no parece tener bases muy sólidas, teniendo en cuenta los datos anotados atrás.

Partiendo de la hipótesis que hace referencia a la disminución de la serotonina libre en las psicosis, hemos efectuado tratamientos a pacientes esquizofrénicos por medio de la combinación de reserpina e iproniácida.

Las esquizofrenias paranoides fueron los más numerosos, 9; las catatónicas sumaron 2. Entre las paranoides hubo 7 con 3 años de evolución, catalogadas como "recientes" y dos con más de 3 años que pasan a la categoría de "crónicas" (18). Las esquizofrenias catatónicas fueron, una "reciente" y otra "crónica".

A todos los casos se les efectuó una cura, en el sentido de Mielke (19). Las edades de los pacientes fluctuaron entre los 18 y los 57 años.

Apesar de que tratamos de establecer unas curas con dosis más o menos iguales para todos los casos, en la práctica hubo necesidad de adoptarlas a cada paciente según las respuestas terapéuticas. En general como dosis inicial, suministramos 6 mgms. de reserpina y 50 de iproniácida; la primera en cantidades de 2 mgms., tres veces al día y la segunda en una sola vez por la mañana. Más adelante hubo variaciones generalmente de aumento de reserpina hasta que los síntomas primarios, según la clasificación de K. Scheneider, comenzaron a desaparecer, fluctuando entre 8 y 18 mgms. de reserpina sin modificar la iproniácida.

El promedio general de la dosis diaria de reserpina fue de 4 mgms.; las de iproniácida de 42 mgms. La duración de los tratamientos fluctuó entre los 31 y 142 días, con promedio de 64.

Los casos más "recientes", los que presentaron menos tiempo de evolución, requirieron en general dosis menores que aquellos con mayor tiempo.

En tres pacientes, o bien se aumentó o bien permaneció sin modificarse inicialmente la excitación, por lo cual rebajamos la iproniácida a 25 mgms., hasta apreciar la mejoría de este síntoma. Luego se aumentó a la cantidad inicial, o, si la demás sintomatología había mostrado satisfactorio retroceso, se dejó en 25 mgms. En los casos restantes, la iproniácida sufrió una rebaja a la mitad (25 mgms.) al hacerse clara la mejoría del cuadro sintomatológico primario, disminución que fue simultánea con la de la reserpina, la cual fue llevada hasta 6 mgms. paulatinamente, rebajando un poco cada 2-3 días.

Las manifestaciones extrapiramidales y neurovegetativas que se presentaron con tanta frecuencia en los tratamientos con reserpina sola, (20), en estos casos fueron menos aparentes. Solamente en cuatro casos (36%), y lo más frecuentemente observado fue la piel grasa en dos (50%), temblor en 2, pseudoparkinsonismo en 1. Fue muy

constante el aumento de peso en las pacientes que recibieron cura.

La mejoría de los síntomas esquizofrénicos se hizo clara y precisa en un promedio general de 42 días, en las paranoides recientes y jóvenes, anotando que en las pacientes de más edad, fue más tardía esa apreciación, llegando hasta 70 días en la mayor de todas. El tiempo mínimo de mejoría para este mismo grupo fue de 14 días.

En las dos esquizofrénicas catatónicas esa mejoría apareció a los 28 y 29 días, pero son muy pocos los casos para que permitan obtener conclusiones realmente valederas.

Los resultados fueron así:

Esquizofrenia Paranoides - 9.

Recientes	Bueno	Regular	Malo	Recaídas a los 10 meses
7	5	2	—	2
Crónicos 2	2	—	—	1

REFERENCIAS

- 1—Costa, E. y Aprison, M. H.—Studies on the 5-hydroxytryptamine (serotonin) content in human brain. *J. Nerv. Ment. Dis.* 126 (3): 289-293, 1958.
- 2—Hoffer, A.—Epinephrine derivatives as potential schizophrenic factors. *J. Clin. Exp. Psychopath.* 18 (1): 27-60, 1957.
- 3—Hoffer, A.; Osmond, H. y Smythies, J.—Schizophrenia: a new approach. II. Result of a year's research. *J. Ment Sc., London* 100 (418): 29-45, 1954.
- 4—Vogt, M.—The concentration of sympathin in defferent parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. *J. Physiol., London* 123: 451-481, 1954.
- 5—Blaschko, H.; Richter, D. y Schlossmann, H.—Inactivation of adrenaline. *J. Physiol., London* 90: 1-17, 1937.
- 6—Pletscher, A.; Shore, P. A. y Brodie, B.—Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. *J. Pharmac. Exper. therap.* 116 (1): 84-89, 1956.

- 7—**Brodie, B. B. et al.**—Possible interrelationship between release of brain norepinephrine and serotonin by reserpine. *Science* 125: 1293-1294, 1957.
- 8—**Zeller, E. A. y Barsky, J.**—In vivo inhibition of liver and brain nonamine oxidase by 1-isonicotinyl 2-isopropyl hydrazine. *Proc. Soc. Exper. biol. and. med.* 81 (2): 459-461, 1952.
- 9—**Pletscher, A.**—(Effects of isonicotinic acid hydrazide on 5-hydroxytryptamine metabolism in brain) *Experientia, Basel* 12 (12): 479-480, 1956.
- 10—**Underfriend, S.; Weissbach, H. y Bogdanski, D. F.**—Biochemical findings relating to the action of serotonin. *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 66: 602-607, 1957.
- 11—**Pletscher, A.**—(Effect of isonicotinic acid hydrazid on 5-hydroxytryptamine metabolism in vivo). *Helvet. Physiol. Pharm. Acta.* 14 (4): C76-79, 1956.
- 12—**Crane, G. E.**—Iproniazid (marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psychiat. Res. Rep., Wash. N° 8:* 142-152, Dc., 1957.
- 13—**Loomer, H. P.; Saunders, J. C. y Kline, N. S.**—A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiat. Res. Rep., Wash. N° 8:* 129-141, Dc., 1957.
- 14—**Shore, P. A.**—Possible mechanism of anti-depressant action of marsilid. *J. Clin. Exp. Ppsychopath.* 19 (2) Suppl. 1: 56-60, 1958.
- 15—**Delay, J. y Thuillier, J.**—Psychiatrie experimentale et psychopharmacologie. *Semaine Hop. Paris* 32: 3187-3193, 1956.
- 16—**Marrazzi, A. S. y Hart, E. R.**—Relationship of hallucinogens to adrenergic cerebral neurohumors. *Science* 121 (3141): 365-367, 1955.
- 17—**Woolley, D. W. y Shaw, E.**—Some neurophysiological aspects of serotonin. *Brit. M. J.* 2: 122-126, 1954.
- 18—**Robledo O.**—Terapia con reserpina en pacientes esquizofrénicos. *Rev. Psiq., Psicol. de Europa y Amer. Lat.* 6:524-527, 1958.
- 19—**Mielke, F. A.**—(Anamnesis and catamnesis of schizophrenics treated with reserpine, with a study of the drug test method in psychiatry. *Nervenarzt.* 28 (3): 111-119, 1957.
- 20—**Robledo, O.**—Tratamiento de las psicosis con reserpina en el Hospital mental de Antioquia. *Universitas medica* 5 (5): 355-362, 1960.

NUEVA CLASIFICACION DE ICTERICIAS

Dr. ARISTIDES GARCIA TORRES

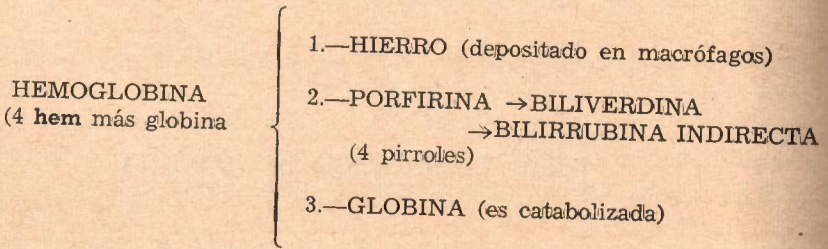
Cirujano activo del Hospital Barranquilla, de Barranquilla, Colombia.

La ictericia aparece por el aumento de la bilirrubinemia total. Se considera como límite subclínico la tasa de un miligramo por ciento.

CLASES DE BILIRRUBINA

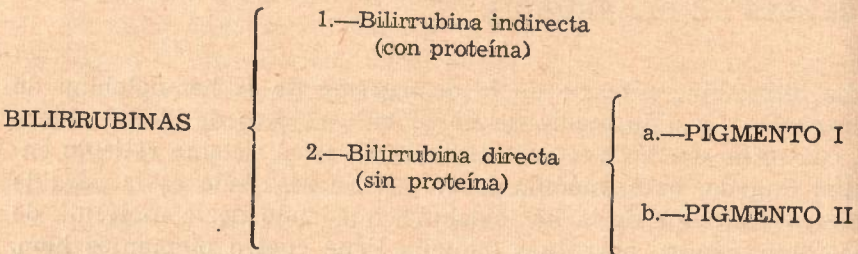
La bilirrubina procede de la destrucción de la hemoglobina de los hematíes. La vida media de un glóbulo rojo es de ciento veinte días, cuatro meses. Y su muerte tiene lugar en el sistema retículo endotelial (hígado, bazo, médula ósea...). Su resultado es la pérdida de hierro y globina de la hemoglobina, quedando de la molécula de hemoglobina cuatro porfirinas (aquella tiene cuatro pigmentos **hem**, y cada uno de estos es un hierro-porfirina). El hierro es tomado por los macrófagos, donde queda disponible para nueva síntesis de hemoglobina. La fracción proteica, globina, se descompone en sus amino-ácidos constitutivos en el metabolismo. Cada porfirina tiene cuatro pirroles. Lo primero que hace la molécula de porfirina, procedente de la destrucción de la hemoglobina, es transformarse en biliverdina. Luego se reduce, dentro del mismo sistema retículo-endotelial, pasando a bilirrubina. Esta primera forma de bilirrubina, que pasa a la circulación, es insoluble en agua, por lo cual se llama bilirrubina-indirecta, y está unida a una proteína plasmática, principalmente a la albúmina. Puede decirse que el nombre de indirecta lo debe con más propiedad a que da la reacción indirecta o demorada con el ácido sulfanílico binitrogenado (reacción de Van den Bergh).

Cuadro N° 1



En 1953 Cole y Lathe (1), preparando filtrados libres de proteína de sueros ictericos, hallaron, valiéndose de fragmentaciones cromatográficas, que existían tres pigmentos de bilirrubina o sea tres tipos de bilirrubina: 1) la bilirrubina indirecta, 2) el pigmento I y 3) el pigmento II. Tanto el pigmento I como el II eran, y continúan siéndolo, denominados bilirrubina directa, por dar directa la reacción de Van den Bergh, y estar libres de proteína.

Cuadro N° 2



El pigmento II se forma en el hígado. En cuanto al pigmento I no se sabe, aunque Bollman (2) cree que se constituye fuera del hígado. Este pigmento no se encuentra normalmente en el suero, sino cuando existe lesión hepática. El pigmento II se halla en gran cantidad en la bilis fresca. Y de 0,1 a 0,2 mgrs. por ciento en el plasma normal. Mayores cantidades en el plasma o su aparición en la orina indican lesión hepática u obstrucción biliar. Puede considerarse como rata máxima de bilirrubinemia indirecta 0,6 mgrs. por ciento. Y de bilirrubinemia total (la suma de la indirecta más la directa): 0,8 mgrs. por ciento. Sin embargo la ictericia no aparece clínicamente sino cuando se sobrepasa la cifra de un miligramo por ciento de bilirrubinemia total. Entre 0,8 y 1 se consideran como casos de ictericia subclínica.

El pigmento I se compone de pigmento A y pigmento B. Y el pigmento II de: dos pigmentos B.

Cuadro N° 3

PIGMENTO I:	PIGMENTO A más PIGMENTO B
PIGMENTO II:	PIGMENTO B más PIGMENTO B

Tanto el pigmento A como el B se componen de dos pirroles. La bilirrubina contiene una porfirina, o sea cuatro pirroles. El pigmento A no tiene ácido glucurónico. El pigmento B sí lo posee. Es así como el pigmento I es monoglucurónico. Y el pigmento II es diglucurónico. Por ello el **clearance** renal del pigmento I es menor que el del pigmento II. Siendo esta la causa por la cual en las ictericias colúricas (con bilirrubina directa en la orina) hay más pigmento II que I en la orina.

Pero existe un 15% de bilirrubina directa en la bilis que no es pigmento II, sino bilirrubina-sulfato (un sulfato conjugado).

Cuadro N° 4

PIGMENTO A:	Dos Pirroles sin ácido glucurónico
PIGMENTO B:	Dos Pirroles con una molécula de ácido glucurónico.

El hígado es el órgano excretor de la bilirrubina indirecta. Normalmente solo utiliza, de acuerdo con los trabajos de Billing (3), el dos por ciento de su capacidad máxima de metabolizar la bilirrubina indirecta, que le llega al hepatocito. Es por ello que en los estados hemolíticos no aparece la ictericia, aunque ya existe la afección hemolítica, sino cuando se sobrepasa en gran capacidad excretora de la célula hepática.

La bilirrubina indirecta necesita ser conjugada al ácido glucurónico o al radical sulfato para ser excretada por el hepatocito, vertiéndola a los capilares biliares o colangiolo. Toda causa que perturbe esa excreción de bilirrubina indirecta por la célula hepática producirá ictericia, así como todo factor que aumente la destrucción de hematíes, con el incremento concomitante de la bilirrubina indirecta, siempre y cuando que sobrepase la capacidad metabólica del hepatocito sobre ella, según se dijo enantes.

En el hepatocito existen cuatro enzimas o fermentos que intervienen en el metabolismo o transformación de la bilirrubina indirecta, que son:

Cuadro N° 5

- 1.—Transferasa Uridina
- 2.—Deshidrogenasa UDPG
- 3.—Transferasa Glucurónica
- 4.—Transferasa Sulfato.

La bilirrubina indirecta se conjuga en mínima cantidad con el sulfato activo por la acción de la transferasa sulfato, para formar la bilirrubina directa-sulfato. No sucede lo mismo con el ácido glucurónico, que procede de la glucosa. El ácido glucurónico no se halla libre, como radical libre, al conjugarse con la bilirrubina indirecta. Además ese ácido, por razón de su enzima, la transferasa glucurónica, no solo se puede acoplar a la bilirrubina indirecta sino también a otras sustancias, como: esteroides, alcoholes, ácidos y fenoles. O sea que sirve de vehículo de excreción hepática para todos ellos, y no exclusivamente para la bilirrubina indirecta.

El ácido glucurónico cuando se conjuga a su radical (bilirrubina indirecta, alcohol, esteroide, etc.) se presenta en la forma de una sustancia llamada UDPGA (uridina difosfato ácido glucurónico). Y es en tal estado como actúa sobre ella la transferasa glucurónica, para unirla o conjugarla, dando el producto conjugado, o de excreción (pigmento II, etc.), y una sal, la UDP (uridina difosfato).

Para la constitución de la UDPGA existen dos fases o reacciones biológicas previas, en las que participan dos enzimas (transferasa uridina y la deshidrogenasa UDPG), y que son:

Cuadro N° 6

UTP más GLUCOSA-1-P04: UDPG más PP
-transf. uridina-

UDPG más 2 DNP+: UDPGA más 2 DPNH más 2 H+
-deshidrogenasa UDPG-

UTP. : uridina trifosfato
UDPG : uridina difosfato glucosa
PP : pirofosfato
DPN : difosfopiridina nucleótido

CLASIFICACION DE ICTERICIAS

Habiendo repasado el metabolismo de la bilirrubina, para comprender cuántas clases de ella existen, podemos entrar a estudiar la clasificación de las ictericias.

Comencemos por aquellas ictericias debidas al alza de la bilirrubina indirecta inicialmente, o sea las denominadas ictericias hemolíticas. Para que aparezcan se requiere que se sobrepase la capacidad máxima de metabolizar la bilirrubina indirecta que posee el hepatocito, y que según lo expresado en este trabajo no se utiliza normalmente sino en un dos por ciento. En la práctica vemos cómo en los estados avanzados de ictericia hemolítica no solamente encontramos la indirecta elevada sino también la directa, o el pigmento II. Ello se debe a que en tales casos también existe una perturbación del mecanismo excretorio del hepatocito y de los colangiolos, por recargo de trabajo, y se verifica una regurgitación de bilirrubina directa o pigmento II, propiamente hablando, a los sinusoides. Tisdale et al lo han demostrado (4). La cantidad de bilirrubina directa encontrada en la sangre en tales casos depende así mismo de la acción de la transferasa bilirrubica-directa, que transforma la bilirrubina directa en indirecta, en la circulación sanguínea.

Después de este grupo de ictericias, llamadas en las clasificaciones anteriores, particularmente en la de Ducci, ictericias pre-hepáticas, tenemos el de aquellas producidas por trastornos en los mecanismos de excreción de la bilirrubina indirecta. Y reside aquí, fundamentalmente, nuestra innovación en la clasificación de las ictericias. Hasta ahora este segundo gran grupo viene compuesto de las ictericias hepáticas y de las obstructivas o posthepáticas. Pero se presenta aquí el problema de qué aquellas ictericias debidas a trastornos del metabolismo de la bilirrubina indirecta no pueden ser incluídas entre las pre-hepáticas, grupo en el cual únicamente deben quedar las hemolíticas. Ni tampoco podemos colocar las ictericias colestáticas entre las obstructivas propiamente dichas ni mucho menos en las parenquimatosas; ya que la perturbación en la excreción de bilirrubina en tales ictericias se debe a obstrucciones en los colangiolos o capilares biliares y no a lesión inicial o exclusiva del hepatocito ni a obstrucción de los canales biliares propiamente dichos o extralobulillares.

Las consideraciones anteriores imponen hoy día una modificación de la clasificación aceptada de las ictericias. Y en vez de dividir las en: 1) prehepáticas, 2) hepáticas y 3) posthepáticas; debemos aplicar los conceptos modernos fisiopatológicos para clasificarlas en:

Cuadro N° 7

I.—ICTERICIAS HEMOLITICAS

II.—ICTERICIAS EXCRETORIAS.

Ya que se entiende por excreción de la bilirrubina todo lo concerniente a su eliminación al duodeno, al tubo digestivo. Desde su excreción por la célula hepática hasta su eliminación duodenal. Y hay factores metabólicos, parenquimatosos, colangiulares y obstructivos bajos del árbol biliar que pueden interferir dicha excreción. Razón por la cual se propone en este trabajo que ese segundo gran grupo de ictericias, las excretorias, se subdivida en cuatro así:

Cuadro N° 8

1.—Ictericias Metabólicas

2.—Ictericias Parenquimatosas

II.—ICTERICIAS EXCRETORIAS

3.—Ictericias Colestáticas

4.—Ictericias Obstructivas propiamente dichas.

Alguien podría alegar que las colestáticas también son obstructivas, pero podemos responderle que no solo en esa clase de ictericias hay obstrucción mecánica, por hiperplasia de las microvellosidades colangiulares, sino que también existe una pérdida o **leakage** de bilis a los espacios tisulares vecinos, con paso de la bilirrubina a los linfáticos y sinusoides. Entre otros trabajos recientes al respecto podemos citar los de Schaffner, con ayuda de la microscopía electrónica, en el Hospital Monte Sinaí de New York, a quien personalmente he tenido el gusto de oír. Muchas publicaciones ha hecho él con sus asociados sobre esto.

Las ictericias metabólicas deben ser clasificadas en 4 grupos:

Cuadro N° 9

ICTERICIAS METABOLICAS	a.—Por retardo en el desarrollo del sistema enzimático de conjugación de la bilirrubina indirecta	{ <ol style="list-style-type: none"> 1.—Ictericia fisiológica del recién nacido. 2.—Ictericia de los prematuros. 3.—Ictericia familiar transitoria.
	b.—Por inhibición de la transferasa glucurónica:	{ <ol style="list-style-type: none"> 1.—Ictericia familiar transitoria.
	c.—Por deficiencia de transferasa glucurónica:	{ <ol style="list-style-type: none"> 1.—Síndrome de Crigler-Najjar-niños) 2.—Síndrome de Gilbert adolescentes y adultos.
	d.—Por defecto en el transporte de la bilirrubina conjugada dentro del hepatocito:	{ <ol style="list-style-type: none"> 1.—Síndrome de Dubin-Johnson (con lipocromo en hepatocito. 2.—Síndrome de Rotor (sin lipocromo en hepatocito).

En el grupo **a** se comprenden tanto las transferasas uridínica y glucorónica como la deshidrogenasa UDPG, o sea las tres enzimas principales que intervienen en la conjugación de la bilirrubina indirecta. Puede consultarse el trabajo de Arias (5), entre otros recientes.

En las ictericias parenquimatosas intervienen factores distintos a los metabólicos en su mecanismo inicial, como son las modificaciones de la presión hidrostática dentro del hepatocito y las alteraciones de la fluidez de la bilis producida por él. Lo cual no quiere decir que exista la ictericia parenquimatosa pura, como es de todos sabi-

do. Principio que podemos aplicar a las obstructivas, con relación a su repercusión sobre el hepatocito. Igual hecho ocurre a la larga con las colestáticas.

Las ictericias obstructivas propiamente dichas son las conocidas como ictericias quirúrgicas. Debido a que las entidades que las presentan son de tratamiento operatorio.

RESUMEN:

- 1.—Se presenta un trabajo sobre una nueva clasificación de ictericias.
- 2.—El fundamento de la clasificación dada es netamente fisiopatológico.
- 3.—Se principia por un repaso sobre el metabolismo de la bilirrubina.
- 4.—Las ictericias se dividen en dos grandes grupos: hemolíticas y excretorias.
- 5.—Entre las excretorias se incluyen en primer término las metabólicas.

REFERENCIAS

- 1.—**Cole, P. G. y Lathe, G. H.**—Separation of serum pigments giving direct van den Bergh reaction. *J. Clin. Pathol.* 6: 99-104, 1953.
- 2.—**Bollman, J. L.**—Bile pigments in serum in diseases of liver. En: *Detroit Henry Ford Hospital. International symposium. Hepatitis frontiers.* Boston, Little Brown, 1957. Capítulo 57, pág. 467.
- 3.—**Billing, B. H. y Lathe, G. H.**—Bilirrubin metabolism in jaundice. *Am. J. Med.* 24: 111-121, 1958.
- 4.—**Tisdale, et al.**—Significance of direc-reacting fraction of serum bilirrubin in hemolytic jaundice. *Am. J. Med.* 26: 214-227, 1959.
- 5.—**Arias, I. M.**—Recent advances in the metabolism of bilirrubin and their clinical implications. *Med. Clin. N. America.* 44: 607-621, 1960.

REUNION DE CLINICAS MEDICAS

R. C. M.

UN CASO DE PORFIRIA

Marzo 16 de 1961.

Presentación: **Dr. I. Calle**

Discusión: Dres. **E. Sanclemente P.;**

J. Botero A.; J. Builes

A. P. Hist. N° 22.920), hombre de 41 años de edad, casado, natural de Sopetrán, agricultor. Es su segundo ingreso al Hospital.

Antecedentes familiares: un tío murió en el Hospital Mental. Un hermano estuvo en La María. Padre y 3 hermanos muertos no se sabe de qué.

Antecedentes personales: enfermedades de la infancia, paludismo, "candelillas".

Enfermedad actual: el 19 de diciembre de 1958 presentó fuerte dolor abdominal localizado en hipogastrio, que calmó con analgésicos. Pocas horas después reapareció el dolor en hipocondrio derecho irradiado a la fosa ilíaca del mismo lado, acompañando de fiebre subjetiva, náuseas, vómito amarillo amargo y paro de materias fecales. En estas condiciones fue visto por el médico de San Pedro quien encontró un paciente con temperatura 38.2° C., T. A. 129/80, pulso 120/min. regular, conjuntivas subictéricas, dolor exquisito en hipocondrio derecho, Murphy positivo, defensa abdominal que alcanza hasta la fosa ilíaca derecha. Con los Dxs. de apendicitis o colecistitis agudas lo envía a la Policlínica. En este servicio se encontró un paciente con fuerte dolor hipogástrico que no cedía ante ningún antiespasmódico; temperatura 38° C. Pulso 120/min. T. A. 120/80, subictérico, con gran defensa abdominal que impedía la palpación profunda, retención urinaria. Se hizo el Dx. de cólico nefrítico y cálculo ureteral. El exa-

men de orina fue normal y solo se observó color rojizo. Leucograma normal. dos días más tarde el paciente estaba afebril, sin dolor abdominal y con lesiones eritematosas pruriginosas diseminadas en el abdomen. Se hizo seroaglutinación para febriles que fue negativa. Un Rx de tórax fue normal. El II-24-58 fue dado de alta por mejoría.

Desde entonces el paciente continuó con dolores hipogástricos irradiados al escroto y las piernas, con períodos de remisión y recaídas, acompañados de orinas "oscuras" y heces hiperpigmentadas durante las crisis dolorosas.

El II-21-61 vuelve a consulta. Se encontró afebril, T. A. 140/100, dolor hipogástrico a la palpación; el resto del examen fue negativo. Se pensó en litiasis renal por trastorno paratiroideo, crisis tabética abdominal, colecistitis, epilepsia de tipo abdominal, suboclusión intestinal. Una Rx simple de abdomen fue normal, Urografía excretora normal.

El II-3-61 ingresa a la Sala San Juan de Dios quejándose de dolor hipogástrico irradiado a la región sacro-lumbar, fiebre subjetiva, orinas oscuras, nicturas, pujo y tenesmo vesical (desde 15 días antes); dolor epigástrico, con remisiones hasta de 3 meses, que calma con alcalinos; períodos de constipación y tinte subictérico (desde hacía 4 años).

Examen físico: paciente intoxicado y enflaquecido. Pulso 96/min. regular T. A. 130/90, temperatura 37.5° C.; conjuntivas subictéricas, pupilas isocóricas con reflejo normal a la luz; dentadura en mal estado; faringe y amígdalas congestivas; pequeñas adenopatías submaxilares bilaterales; pulmones y corazón normales; abdomen doloroso a la palpación en hipogastrio; hígado doloroso; bazo no percutible; genitourinario normal; tacto rectal próstata normal, heces hiperpigmentadas; neurológico normal. Se hizo el Dx de litiasis renal y ulcus péptico.

Dos días más tarde se encontró un paciente afónico, disártrico, con hipotonía generalizada, arreflexia total, sensibilidad superficial embotada en las cuatro extremidades. Se pensó entonces en Guillain Barre, miastenia gravis, hipopotasemia, miohemoglobinuria y porfiria.

La orina con la exposición a la luz solar tomó un color de vino tinto. Dosificación de porfobirínógeno + + + +.

Laboratorio: Leucograma: Leucocitos 16.000, N. 48%, L. LL%. Hgb. 14.12 gms. %, Hcto. 48. Kahn negativo. Pruebas hepáticas normales. Bilirrubina total 1.15 gms. %. Fosfatasas alcalinas 6.1. Calce-mia 8 mgs. %. Fosfatemia total 4.2 %. Glicemia 80 mgs. %. Urea 58

mgs. %. Urocultivo: estafilococo áureus. Nuevas pruebas hepáticas normales. Nueva Bilirrubina 0.80 mgs. %. Extendido de sangre periférica mostró: hipocromía y células target +~+. Hierro sérico normal. Creatinina 1.4 mgs. %. K. 3.25 Meq. %, Na. 141 mEq. Reserva Alcalina 53 vol. %. Coombs negativo. L. C. R. proteínas 46 mgs. %. Globulinas negativas 85 mgs. %. Cloruros 128 mEq. %, sin células. Transaminasas en L. C. R. (GO) 38.3 u. sigma Frankel, (P) 34.6 u. sigma frankel.

Evolución: en los días siguientes presentó disnea por paresia de músculos intercostales y franca respiración abdominal por lo cual se aplicó pulmón mecánico. Una vez hecho el Dx. de porfiria aguda intermitente se inició tratamiento con ACTH 20 u. I. V., hidratación, Gluconato de Ca 1 gm. diaria. Han regresado parcialmente las manifestaciones neurológicas.

Dr. Edgar Sanclemente P.

En resumen, se trata de un hombre de 41 años de edad, quien desde hace 3 años viene presentando frecuentes episodios de dolor abdominal agudo de duración variable (desde horas a días), de localización irregular y acompañado de náuseas, vómito bilioso, fiebre moderada, paresia intestinal y retención vesical durante su admisión a este Hospital. El paciente a veces deribaba mejoría transitoria del uso de los analgésicos comunes. La orina presentaba un color rojizo durante tales episodios y el enfermo sentía el dolor irradiado a los genitales o muslos. Los datos del examen físico eran variables y desorientadores.

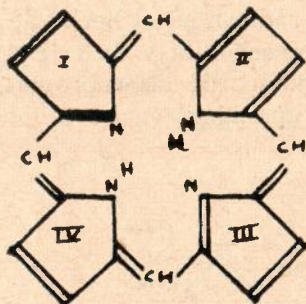
Inicialmente se pensó que el paciente tenía un proceso infeccioso intraperitoneal del tipo de la apendicitis o de la colecistitis agudas, la movilidad del foco doloroso abdominal no dejó sustanciar el diagnóstico. Las náuseas, el vómito, el paro de materias fecales y el dolor abdominal despertaron la sospecha de una suboclusión intestinal, pero el resto del cuadro clínico y su evolución la descartaron.

Ante la presencia de un examen neurológico normal era insostenible la posibilidad de una crisis tabética de tipo gástrico.

La sospecha de un cólico nefrítico por litiasis uretral era lógica frente a un cuadro como el del paciente, pero el color rojizo de la orina era el único hallazgo anormal al examen citoquímico y las investigaciones urológicas fueron normales.

Dos días después de su ingreso a la sala hospitalaria el paciente había empeorado notablemente, se observó que además de los hallaz-

Química y estereoisomería de las porfirinas.—Las porfirinas son pigmentos desprovistos de hierro. El núcleo madre de las porfirinas es la PORFINA, que es un polímero del núcleo pirrolico (ver fig. 1).



I

Fig. 1 - Núcleo de la porfina.

De la porfina por sustitución de los carbonos beta en el núcleo pirrolico por cuatro grupos acetil y cuatro grupos propionil resultan las uroporfirinas I y III; la distribución de los grupos acetil y propionil se hace como lo indica la fig. 2 obsérvese que la diferencia uro-

- 2 -

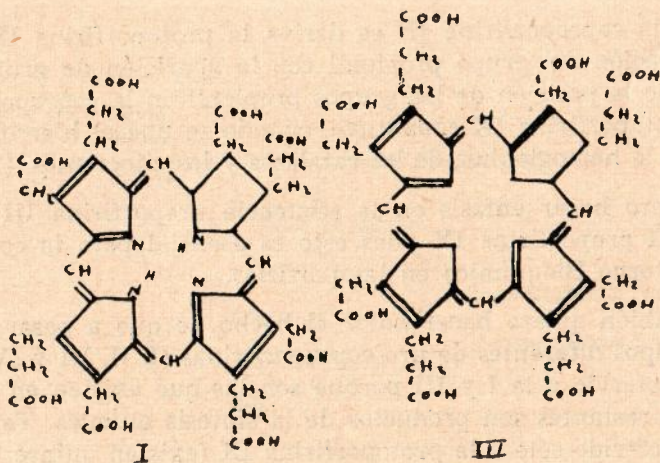


Fig. 2 - Uroporfirinas I y III.

Nuestro conocimiento actual de las síntesis Biológicas de las porfirinas se debe a los trabajos investigativos de los autores Shemin y Rittenberg quienes en 1945 demostraron que el aminoácido glicina era un precursor de las porfirinas. En estudios ulteriores, especialmente de Shemin, se descubrió la secuencia de reacciones que conducen a las porfirinas como lo muestra la figura 5. Se puede ver en esta figura que el ácido succínico que proviene del ciclo de Krebs y la glicina dan origen al ácido delta-amino-levulínico. Este ácido por condensación de dos de sus moléculas da origen al porfobilinógeno y este da origen a la uroporfirina III y a una pequeñísima cantidad uroporfirina I.

La uroporfirina III da origen a la coproporfirina III, y esta proporfirina IX base del grupo Hem de la hemoglobina.

Según este esquema metabólico en la porfiria aguda intermitente, que es el caso que nos ocupa hoy, el profobilinógeno que normalmente existe en pequeñísimas cantidades se sintetiza a mayor velocidad inundando los tejidos del organismo y eliminándose por la orina es diagnóstico de porfiria intermitente aguda.

En el caso de la porfiria congénita y refiriéndonos de nuevo al esquema de la fig. 5 el trastorno Bioquímico consiste en la síntesis aumentada de uroporfirinas III y I (esta última se sintetiza en pequeñísimas cantidades en condiciones normales), y de las coproporfirinas I y III que derivan de las anteriores. La aparición en la orina de estas porfirinas I y III (uro y coproporfirinas) es la que da el color vino tinto a la orina de los pacientes con porfiria congénita. La aparición en la orina de uroporfirina y coproporfirina I es diagnóstico en estos casos.

Química patológica en las porfirias: La inyección a animales experimentales de ácido delta amino-levulínico o de porfobilinógeno no ha podido reproducir las lesiones neurológicas típicas de la porfiria aguda intermitente. Algunos autores atribuyen las lesiones nerviosas a trastornos no bien definidos de la síntesis de las porfirinas en el sistema nervioso.

Este punto sigue siendo muy discutido y es muy oscuro en este momento.

En la porfiria congénita existe la conversión de porfobilinógeno a uno y coproporfirinas de tipo I. Esta conversión enzimática es determinada genéticamente y de allí su carácter congénito. La explicación de los síntomas dermatológicos se debe a la fuerte absorción ultravioleta de estas substancias que se depositan en la piel. El co-

lor de la orina se debe a la presencia de grandes cantidades de las porfirinas en este líquido orgánico.

Métodos de laboratorio para investigar porfirina: En la porfiria aguda intermitente se debe investigar en la orina la presencia de porfobilinógeno por medio del reactivo de Ehrlich el cual produce un color rojo cereza que no puede ser extraído con cloroformo. También en la orina de estos pacientes se encuentran diversas porfirinas por conversión espontánea del porfobilinógeno a estos pigmentos; sin embargo lo esencial en estos trastornos es la presencia de porfobilinógeno en la orina.

En la porfiria congénita la cantidad exagerada de porfirinas en la orina se demuestra por el color de esta (color vino tinto), y porque la orina bajo acción de luz ultravioleta produce fluorescencia rosada.

Los espectros de absorción también ayudan al descubrimiento de las porfirinas en la orina pero este es un método más elaborado y difícil.

Finalmente quiero recalcar el hecho de que en los pacientes afectados de porfirias están contraindicados los barbitúricos y que el potasio del plasma se encuentra anormalmente bajo, lo cual debe ser vigilado.

Dr. Javier Builes

Hay tres tipos principales de Porfiria: La forma congénita o eritropoyética en que el defecto resulta de una síntesis exagerada de porfirinas en la médula ósea. 2) La porfiria hepática que resulta de una producción excesiva en el hígado por defectos o posiblemente por disminución en la catalasa, y 3)) Porfiria experimental: en esta, la administración de plomo, de rosa de bengala y una exposición prolongada a la luz solar da un tipo de porfiria muy semejante a la eritropoyética; y la administración de Sedormid conduce a una porfiria de tipo hepático.

Porfiria eritropoyética o congénita.—Su nombre indica que es congénita; se hereda como un factor recesivo mendeliano. Y como también su nombre lo insinúa el defecto radica en la excesiva producción de porfirinas por los normoblastos de la medula. Su iniciación es precoz y desde los primeros días de la vida pueden aparecer porfirinas en la orina, pero la aparición de la sintomatología es un poco más tardía y se inicia por lo general, entre el primero y segundo años.

Lo principal y de donde posiblemente se derivan los otros síntomas, es el depósito de porfirinas en la piel, que conduce a una fotosensibilización, con los consiguientes trastornos, de los cuales el más importante es la aparición de hidroa estival, la infección secundaria de cuyas lesiones y su cicatrización defectuosa, trae retracciones y defectos peripalpebrales y peribucales, como simblefaron y retracciones labiales. Estos trastornos pueden tener tal gravedad y ser tan extensos como para dar mutilaciones de los dedos y de las partes sobresalientes como los lóbulos de la nariz y los pabellones auriculares. Además presentan anemia hemolítica con esplenomegalia.

En este tipo de Porfiria predomina la excreción de uroporfirinas y coproporfirinas de tipo I. La eritrodoncia, que se presenta en algunos casos, se debería a la particular afinidad de las sales de calcio por las porfirinas. A esto mismo se debería la fluorescencia de los dientes y de las falanges distales, cuando se someten a una luz de Wood lo suficientemente penetrante.

Como ya se dijo, hay presencia de porfirinas en los normoblastos. Muy llamativa es la ausencia de síntomas neurológicos y abdominales. La evolución es progresiva hacia la muerte que llega casi siempre con una enfermedad intercurrente.

La anatomía patológica muestra como datos más sobresalientes, esplenomegalia, hiperplasia eritroide de la medula ósea y depósitos óseos de porfirinas.

Porfiria hepática.—Se hereda también como factor mendeliano, pero ya de carácter dominante.

Se divide en tres tipos principales: Intermitente aguda.

Cutánea tarda.

Mixta.

La primera, INTERMITENTE AGUDA, se presenta en ambos sexos, con un predominio ligeramente mayor en las mujeres. Son muy frecuentes los cólicos abdominales y los vómitos de aparición periódica; hay constipación pertinaz, aunque en ocasiones puede haber diarrea; una conducta neurótica o psicótica que puede simular toda clase de trastornos mentales; disturbios neuromusculares consistentes principalmente en dolores de tipo radicular o neuríticos y musculares. Tiene una mortalidad alta y, en ocasiones, el ataque puede ser definitivo. Hay una leucocitosis generalmente moderada y muy sugestiva es la taquicardia, aún en épocas de calma. En los períodos de crisis, se presenta hipertensión, que también es moderada, y con predominio de la máxima.

Las manifestaciones neurológicas pueden adquirir todas las formas posibles. Se presentan más, paresias y paraplejias, aún cuadriplejias, que traen confusión con polineuritis. Se ha visto predominio ligero en el ataque de los músculos proximales, y puede adquirir formas bulbares y otras muy parecidas a las de la parálisis ascendentes. Un signo neurológico muy común que se puede encontrar durante el ataque agudo es la presencia de clonus de la rodilla en ausencia de reflejos.

La característica, es la presencia de grandes cantidades de porfobilinógeno en la orina, aunque también se excretan grandes cantidades de coproporfirinas y uroporfirinas de tipos I y III. Para el diagnóstico diferencial la ausencia de porfirinas en la medula y la presencia de grandes cantidades en el hígado. La anatomía patológica da trastornos de acuerdo con los órganos atacados.

FORMA CUTANEA TARDA.—Es menos común. Hay fotosensibilidad como en la eritropoyética, pero sin que alcance los trastornos residuales mencionados antes. La aparición es tardía. Se presenta entre la tercera y la cuarta décadas. Las lesiones de la piel son menos intensas. Es en esta forma en la cual puede presentarse fácilmente el diagnóstico equívoco con la enfermedad de Addison por la coloración oscura violácea de la piel. Es muy importante el cambio de color del cabello, de claros o rubios, a oscuros. Se presenta un hígado grande, graso, cirrótico que en último término, con su fallo, es la causa de la muerte. Aquí también hay ausencia de cólicos y de fenómenos neurológicos; el curso es esencialmente crónico; la medula es normal y se presentan grandes cantidades de porfirinas en el hígado, tipos I y III, uro y coproporfirinas. No se encuentra porfobilinógeno o es muy poco.

TIPO MIXTO.—Las manifestaciones son cutáneas, neurológicas y abdominales. Se encuentra exceso de porfirinas en el hígado, una medula normal y porfobilinógeno en la tercera parte de los casos.

Experimental como ya se dijo, la administración de plomo, de rosa de bengala y la exposición prolongada a la luz del sol, en las ratas, dan una forma semejante a la eritropoyética.

El Sedormid da una forma hepática.

Finalmente, hay algunos individuos que presentan excreción de porfirinas, sin que se logre encontrar significación patológica.

III SIMPOSIO COLOMBIANO DE SICOPROFILAXIA OBSTETRICA

Bucaramanga, Julio 26 al 29 de 1961.

Organizado por las Sociedades Colombianas de Obstetricia Sico-somática, Sicoprofilaxia Obstétrica y el Equipo Iván P. Pávlov del Hospital San Juan de Dios de Bucaramanga.

COMITE ORGANIZADOR:

Presidente:	Dr. Isaías Arenas Buenahora
Vicepresidente:	Dr. Germán Motta Tarazona
Vocales:	Dr. Antonio V. Amaya M. Dr. Primitivo Rey Rey Dr. Fabio Durán Velasco Dr. Francisco Espinel Salive Dr. Alfredo Peña Ogliastri Dr. Joselín Rugeles Moreno Dra. Leonor Becerra de Cáceres
Secretarios:	Dr. Enrique Sánchez Puyana Sr. Saúl Moreno Ortiz
Tesorero:	Dr. Manuel G. Rangel Flórez

PROGRAMA PROVISIONAL

Secretaría, Propaganda y Correspondencia
Carrera 20 N° 33-34 - Teléfono: 3-5-5-6 - Apartado Aéreo 803

Miércoles 26 - Lugar: Club del Comercio

3	p. m.	7	Inscripción - Insignias - Recepción
7	p. m.	8	Sesión inaugural.
8½	p. m.		Coctel.

Jueves 27 - Lugar: Aula máxima de la Unidversidad

8½	a. m.	9½	Estudio experimental del testimonio materno en S. P. O. (espectrosicómetro). Dr. Gustavo Isaza Mejía - Medellín.
9½	a. m.	10	Temas Libres.
10	a. m.	10¼	Descanso.
10¼	a. m.	11	Temas Libres.
11	a. m.	12	Mesa Redonda.
3	p. m.	4	Temas Libres.
4	p. m.	5	Mesa Redonda.
5½	p. m.		Reunión de la Comisión de Conclusiones.

Viernes 28 - Lugar: Aula máxima de la Universidad

8½	a. m.	9½	Reacciones sicomotoras en S. P. O. SCOSS Sede de Barranquilla.
9½	a. m.	10	Temas Libres.
10	a. m.	10½	Descanso.
10½	a. m.	11	Temas Libres.
11	a. m.	12	Mesa Redonda.
3	p. m.	4	Temas Libres.
4	p. m.	5	Mesa Redonda.
5½	p. m.		Reunión de la Comisión de Conclusiones.

Sábado 29 - Lugar: Aula Máxima de la Universidad

8½	a. m.	9½	Nuevas Técnicas de Condicionamiento. Clínica David Restrepo de Bogotá. Equipo Iván P. Pávlov del Hospital San Juan de Dios de Bucaramanga.
9½	a. m.	10½	Temas Libres.
10½	a. m.	11½	Mesa Redonda.
11½	a. m.		Reunión de la Comisión de Conclusiones.
3	p. m.		Escogencias de Sede. Proposiciones. Lectura de Conclusiones. Reunión de la Comisión que estudiará la unificación de la Sicoprofilaxia Obstétrica en Colombia.
9	p. m.		Fiesta de clausura.

INSCRIPCION DE TRABAJOS

PONENCIAS: Hasta el 10 de Mayo de 1961.

Temas Libres: hasta el 20 de Junio de 1961.

Derecho de Inscripción para todo el H. Cuerpo
Médico del país \$ 100.00

Actos Sociales: Programa separado.

El Comité Organizador Invita al H. Cuerpo Médico
de Bucaramanga y de todo el país.

Agradece sinceramente su colaboración al asistir al
certamen programado.

VIII CONGRESO ARGENTINO DE TISIOLOGIA Y NEUMOLOGIA

Entre los días 20 y 24 de Noviembre de 1961 se llevará a cabo en la ciudad de Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires el Octavo Congreso Argentino de Tisiología y Neumonología. Los temas a considerar serán los siguientes:

- Indices Epidemiológicos Actuales.
- El Problema del Tuberculoso Pulmonar con Gérmenes Resistentes a dos Drogas (Incluída la Isoniazida).
- Tratamiento Quirúrgico del Tuberculoso Pulmonar Grave.
- Enfisema Pulmonar Crónico.
- Rehabilitación Profesional del Tuberculoso.

La Comisión Directiva está constituída de la siguiente manera:

Presidente: Dr. José PERONCINI, Vicepresidentes: Dres. Aníbal BOURIMBORDE, Antonio CARRIZO, Alfredo CESANELLI, Abel CETRANGOLO, Mario GOMEZ CASCO y José C. PALMA,
Secretario General Dr. Jorge A. PILHEU y Tesorero
Dr. Francisco A. DUBRA.

La Secretaría funciona en Juncal 3715 - Buenos Aires.