

RECIBIDO

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 17 N: 14 1967 — ANTIOQUIA MEDICA — MEDELLIN — COLOMBIA

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín — Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". — Tarifa Postal reducida. Licencia N° 28 de la Administración Postal Nacional.

Dr. Benjamín Mejía Cálad
Decano de la Facultad

Miguel Múnera Palacio
Presidente de la Academia

EDITOR :

Dr. Alberto Robledo Clavijo

CONSEJO DE REDACCION:

- Dr. Hernán Vélez A.
- Dr. Iván Jiménez
- Dr. Alfredo Correa Henao
- Dr. Oscar Duque H.
- Dr. William Rojas M.
- Dr. César Bravo R.
- Dr. David Botero R.
- Srta. Melva Aristizábal
- Dr. Juan Antonio Montoya O.

CONTENIDO:

EDITORIAL

Los 80 años de la Academia de Medicina de Medellín
Dr. Alberto Robledo Clavijo 305

EDUCACION MEDICA

Incorporación del concepto de ética social dentro de la ética Médica
Dr. Héctor Abad Gómez 313

MEMORIAS CIENTIFICAS

- Enfermedad por Hemoglobina C. en Colombia.
Dres. *Alberto Restrepo M. y Eduardo Leiderman V.* 323
- Enfermedad por Hemoglobina M. Estudio de los dos primeros casos encontrados en la América Latina.
Dres. *Alberto Echavarría, Norman Harry y Fernando Arias*..... 333
- Producción de la penicilinasa por parte de cepas de estafilococos.
Dr. Hernando Rocha Posada y Srta. Flor Emilia Leuro..... 351

ESTUDIOS ESTADISTICOS

Causas de muerte en Cali en el año de 1.965.
Dres. *Guillermo Llanos y Srtas. Alba Lucía Maya y Virginia Segovia*... 365

SECCION NEUROLOGICA

Mielinólisis Central pónica. (M. C. P.).
Dres. *Gabriel Toro G. e Ignacio Vergara* 373

FARMACOLOGIA

El ácido etilendiamino tetracético. (EDTA) 385

NOTICIAS

- Primer Congreso Bolivariano de Endocrinología 389
- Segundo Congreso Latino-Americano de Alergología 391
- Sociedad de Micología Médica de las Américas 392
- Grandes síndromes neurológicos y neuroquirúrgicos 393

LOS 80 AÑOS DE LA ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN

DR. ALBERTO ROBLEDO CLAVIJO

Hace 80 años se reunieron en los salones de la Asamblea Departamental de Antioquia, atendiendo al llamado de la primera autoridad del Departamento, el General y Doctor Marceliano Vélez, la mayoría de los médicos que por entonces ejercían su profesión en esta ciudad, con el fin de organizarse en sociedad permanente que sirviera de órgano de consulta al gobierno en los asuntos atañaderos a la salud de los ciudadanos y a la higiene pública. A dicha sociedad pusieron por nombre Academia Médico-Quirúrgica de Medellín y con el devenir de los años se llamó simplemente Academia de Medicina de Medellín, cuyos 80 años de vida estamos celebrando.

Con breves interregnos la corporación ha persistido durante este tiempo y en verdad que ha hecho honor a su nombre y a los elevados intereses que sus esclarecidos fundadores quisieron fijarle. Ella ha sido el eje de las ciencias médicas en la ciudad y el Departamento y al conmemorar sus 8 decenios la encuentran lozana y fresca, laborando con la misma actividad y preocupándose por los problemas de la salud de los individuos y de la colectividad como en sus tiempos iniciales.

+ Palabras pronunciadas en la sesión solemne verificada para celebrar el 80 aniversario de fundación.

Justo es entonces que rindamos homenaje hoy, a quienes tuvieron la idea de fundarla y sentaron las bases para que perdurara y fuera una entidad digna de la ciudad que le presta su nombre y de todo el Departamento de Antioquia.

Cupo el honor de ser su promotor al Dr. Marceliano Vélez Barreneche, Gobernador por aquel entonces de este Departamento y una de las figuras más destacadas de quienes han ocupado ese cargo. Nacido en Envigado, en el año de 1.832, de estirpe procerca y esclarecida, ya que entre sus familiares se encontraba don Juan Vélez de Rivero, llamado el Melero, uno de los primeros pobladores del Valle de Aburrá y quien iniciara entre nosotros el cultivo de la caña de azúcar y el célebre Coronel Don Mariano Barreneche, compañero de Córdoba en las batallas de Pichincha y Ayacucho.

Recibió educación esmerada, primero en Santa Marta donde vivió algunos años al lado del Coronel, su tío, y luego en el Colegio Provincial de Antioquia, germen de nuestra Alma Mater, donde fue el primer graduado en jurisprudencia.

Casi no hay página en la historia de Antioquia de la segunda mitad del siglo pasado donde no encontremos su nombre, ya como integrante de los diversos cuerpos legislativos, ya en los campos de batalla donde el afán de los tiempos lo llevó, más por amor a la legitimidad y a la libertad que el arte de la guerra. Fiscal, profesor y abogado antes de ser llamado a la gobernación en el año de 1.885, para encontrar al Departamento en situación tan lamentable como era de suponerse, después de una desastrosa guerra civil que había consumido íntegramente la riqueza pública, había llevado la desorganización a todas las ramas de la administración y exacerbado los ánimos de los ciudadanos por las pasiones de la guerra que había recorrido todos los rincones de Antioquia. Cupo a Núñez, el regenerador, la fortuna de nombrarlo y lo hizo a sabiendas que por la entereza de su carácter era enemigo de componendas y carecía de flexibilidad política y así se explica Don Marco Fidel Suárez que no hubiera formado parte del Consejo de Delegatarios que expidió la Constitución del 86.

Posesionado de su cargo consagróse afanosamente a servir y es así como en escasos 4 años de mandato organizó las rentas, restableció el crédito departamental dejando un notable superávit, e hizo

sentir en todos los sectores ciudadanos el influjo benéfico de su gobierno. Maravilla el conocer, estudiando las páginas de la historia, como no hubo campo ni actividad alguna que no fuera tocado por el eximio gobernante. Reabrió las escuelas públicas y organizó las normales, celebró contrato con los padres Jesuítas para abrir un colegio de Segunda Enseñanza, fundó la Escuela de Minas para dar mayor impulso a la explotación de la riqueza minera de nuestro suelo, inició las obras del Manicomio Departamental; fundó la Biblioteca y el Museo de Zea, abrió el camino de Occidente, precursor de la Carretera al Mar. Fundó a Pavarandocito y estableció el Distrito de Dabeiba, organizó los resguardos de indígenas; impulsó la construcción del camino que conduce de la ciudad Bolívar a Quibdó. Abrió caminos, construyó puentes y carreteras. Reabrió la Casa de Moneda, creó la Oficina de Estadística Departamental, organizó la Imprenta Oficial y luego de conducir por senderos de progreso y bienestar al Departamento, como se ha visto suscintamente, salió de su cargo para ocupar la Rectoría de la Universidad a la cual ya había estimulado e impulsado durante su gobierno.

Candidato a la presidencia de la República en 1892 por una fracción del partido conservador y vencido por el General Rafael Núñez, retiróse a la vida privada, de la que lo sacó nuevamente la guerra llamada de los Mil Días, cuando ocupó por última vez la Gobernación del Departamento. Asistió luego al Congreso y propuso una ley que consagraba la representación de las minorías, aprobada luego durante la dictadura del General Reyes.

La libertad de prensa, la seguridad personal, la inviolabilidad de los hogares, el sufragio puro y libre y el tesoro público; fuera de sus campañas en favor del respeto de la vida humana y contra el restablecimiento de la pena de muerte, fueron sus mayores afanes como gobernante

Por eso no es de extrañar su vinculación a la fundación de esta Academia, pues su clara inteligencia y recto criterio bien sabía lo que convenía a los intereses del pueblo puesto bajo su mandato. Figura atrayente, personalidad y carácter admirables, los de este gobernante de Antioquia, cuyos hechos están reclamando un biógrafo que lo coloque al lado de Mon y Velarde, del Gran Berrío y del General Ospina en los fastos de la historia del Departamento.

Al lado del Gobernador Vélez, participó en la fundación de la Academia y fue su primer presidente el Dr. Manuel Uribe Angel, natural también de Envigado y llamado el Hipócrates Cristiano, pues a sus notables conocimientos de las ciencias médicas sumaba una serie de condiciones humanas admirables con las cuales muy pronto se impuso en el ejercicio profesional y convirtióse en el centro del movimiento científico de su época.

Después de ejercer el Dr. Uribe Angel en el Ecuador y en el Perú y viajar por las Américas y Europa en busca de ilustración, se estableció en esta ciudad donde bien pronto se distinguió, al decir de uno de sus discípulos "por su autoridad en el ejercicio de la profesión, por su fe en el arte, por sus finas maneras y su afabilidad nunca desmentida; con estos elementos no es raro que en la práctica de más de medio siglo haya librado infinidad de víctimas y que por millares se levanten las manos, muchas para aplaudir al sabio, pocas para recompensar al médico, pero todas para bendecir al benefactor".

De su acervo científico y de su interés por las ciencias médicas y los asuntos públicos dan fe los innumerables trabajos publicados tales como: la fiebre del Cauca y sus variedades. Socorro a los ahogados. Instrucciones sobre las epidemias reinantes tos ferina y sarampión. Informe sobre el origen y la propagación de la lepra en Antioquia. La contagiosidad de la lepra. Diagnóstico de la lepra y del mal de San Antón. Etiología y profilaxis de la lepra. Establecimiento de Lazaretos. Curación de la mordedura de serpientes. La medicina en la Zona Tórrida. Higiene de las aguas de Medellín. Acción erosiva de las aguas. La vacunación y su propagación. El carate y el tuntún. La medicina en Antioquia, etc., etc. y su monumental Historia del Estado de Antioquia, en la que narra el desarrollo de las poblaciones del Departamento.

Basta con leer las actas de los primeros años, y los números iniciales de los Anales de la Academia, para darse cuenta de la huella que imprimió en la corporación el Dr. Uribe Angel y del impulso que supo darle, gracias al respeto y consideración que le guardaban los médicos de aquella época.

Asombra ver como en esos tiempos se ejercía una medicina en Medellín tan avanzada como en los países europeos, merced al inte-

rés que existía en la clase médica por mantenerse al día y renovar constantemente sus conocimientos. Con los mínimos recursos de que disponían hacían alguna investigación, díganlo si nó los estudios botánicos sobre el Manzanillo, el Cidrón y la Valdivina que hoy conservan parcialmente vigencia. Aguzaban su entendimiento y trataban de llegar al diagnóstico sin otra ayuda que la clínica y es así como se describió la Anemia Tropical entre nosotros muy poco después de ser identificada y se descubrieron casos de Beri-beri tan pronto se conoció la descripción de la enfermedad y su relación con las deficiencias alimenticias.

En cuanto a la cirugía poco a poco se implantaban las técnicas y se sabe que desde 1860, el Dr. José Ignacio Quevedo ya había practicado una operación cesárea y utilizado por primera vez el Cloroformo. Más adelante el Dr. Juan de Dios Uribe Gómez, efectuó la amputación de un brazo utilizando la asepsia pura y luego el Dr. José Vicente Maldonado practicó la apendicectomía y la colecistostomía, la craneotomía y las transfusiones.

Los extraordinarios adelantos que las ciencias médicas experimentaron en la segunda mitad del siglo 19 llegaban a Medellín con la rapidez que los transportes de entonces lo permitían. Ya que la mayoría de los médicos hacían periódicas visitas a Francia y a otros países de Europa y los académicos que las efectuaban, tenían el compromiso que efectivamente cumplían, de ilustrar por medio de informes y de la correspondencia a los demás miembros de la corporación. Por lo demás cuidáronse desde un principio de establecer un benéfico canje con las más importantes revistas del exterior, merced a la publicación de los Anales que sirvieron de órgano de expresión a la Academia y de los cuales es digna sucesora Antioquia Médica.

Los estudios médicos que se habían iniciado en forma entre nosotros en 1872, al decir del Profesor Emilio Robledo, sufrieron las interrupciones que exigían las frecuentes contiendas civiles, pero por la época de la fundación de la Academia ya se habían reorganizado y en la pequeña ciudad de 30.000 habitantes ya ejercían la profesión 26 médicos.

Es notable el interés que tenían los noveles académicos por vincular a los médicos que ejercían en otras ciudades a su movimiento

científico y es así como muy pronto tuvieron miembros correspondientes que practicaban la medicina en Manizales, Cali, Cartagena, Abejorral, Jericó y otras.

La Salud Pública fue tema de muchas de las reuniones primeras de la Academia así como hoy, y las ponencias que tenían que ver exclusivamente con la Patología se alternaban con las que tocaban directamente con el estudio de las condiciones ambientales y los medios de prevenir las enfermedades.

Ya vimos al enumerar los trabajos de Uribe Angel, cómo éste se ocupó de muchos de ellos, pero sus compañeros no le iban a la zaga y ya absolviendo consultas, del Ejecutivo Departamental y del Concejo de Medellín; ya de motu propio, se ocuparon de problemas, tales como la conducción de las aguas negras en la ciudad, el suministro de aguas potables para su consumo, la localización del cementerio, la construcción del Manicomio Departamental, la de los Lazaretos, de las campañas de vacunación contra la viruela, el alcoholismo y el chichismo, de la cocaína, de la higiene de porquerizas y pesebreras, de mejoras en el Hospital de San Juan de Dios que funcionaba desde el año anterior, de importantes temas de medicina legal, etc., etc. Releyendo las actas y estudiando los Anales de la Academia, nos damos perfecta cuenta de los vastos conocimientos humanísticos que poseían sus fundadores y del interés y amor que demostraban al tratar de estudiar al hombre íntegramente y poner a su servicio todas sus capacidades, según los dictados de Hipócrates.

Con un criterio simplista, puede juzgarse que la medicina de aquella época era muy elemental si se la compara con la de hoy; más debe anotarse que entonces eran casi los balbuceos de la ciencia, si se mira el adelanto que ha alcanzado en los 80 años posteriores y que al decir de Marañón, se han caracterizado por los descubrimientos de la terapéutica etiológica. Bien distinto del panorama actual, donde se encuentran recursos no sólo para el diagnóstico, sino para el tratamiento de múltiples enfermedades; lo que ha hecho cambiar casi totalmente los textos de patología y al mismo tiempo que han desaparecido enfermedades, han surgido otras. Se ha aumentado la espectación de vida del hombre y se han presentado problemas nuevos como la consagración del derecho a la salud por parte de las naciones y su consecuencia lógica, la socialización de la medicina con su enorme trascendencia, exigiendo la modificación de actitudes

en todos los que practicamos la profesión. Para algunos, esto puede traducirse en una paulatina deshumanización de la medicina, pero si pensamos que hoy las ciencias médicas tienen como fin prevenir la enfermedad, rehabilitar al paciente y estimular la salud, podemos afirmar con exactitud que estamos más cerca de cumplir con los postulados eternos de la profesión, siempre que al practicarla no se ignore el complejo cuerpo-espíritu que es el hombre.

Me haría interminable si prosiguiera con el estudio y recuento del papel que la Academia de Medicina ha significado para la ciudad y el Departamento, sólo he querido recordar algunos de sus actos iniciales y éllo pecando seguramente de sintético y vosotros sabéis cuán difícil es hacer una buena síntesis; pero al tomar la palabra en esta solemne conmemoración, sólo he tratado de cumplir modestamente el honroso encargo que me hiciera la Junta Directiva de la Academia, consciente de que debemos honra y benevolencia a quienes nos han precedido en la ciencia y en amor a la patria y al prójimo, pues el presente se ha edificado sobre los cimientos en buena hora puestos por quienes nos antecedieron y si somos mejores, es únicamente gracias al tesón y esfuerzo que manifestaron los fundadores y Académicos que nos han precedido.

Para terminar, quiero hacer mías las palabras finales del discurso pronunciado por el ínclito Uribe Angel, en la sesión inaugural de la Academia, pues considero que continúan conservando su valor y vigencia: "Hay una verdad incontrastable, que consiste en experimentar satisfacción cuando se siembra la semilla del bien para que sus frutos sean cosechados por los que vengan después. Esta satisfacción inefable podemos obtenerla por medio de la consagración y del trabajo asiduo, aplicados al cultivo de las materias que constituyen el fondo de nuestra humanitaria profesión".

**INCORPORACION DEL CONCEPTO DE ETICA SOCIAL
DENTRO DE LA ETICA MEDICA**

DR. HECTOR ABAD GOMEZ *

Qué es la ética médica?

En qué estado se encuentra hoy este alto ideal, desarrollado por el médico de todas las épocas, de servir mejor a su paciente?

Es éste un concepto estático o cambiante?

Desde que la Medicina, con Hipócrates, alcanzó el grado de una profesión, ésta se atuvo a un ideal ético que hasta ahora ha perdurado. Pero, está cambiando este ideal, o más bien, ha avanzado este ideal para ponerse más de acuerdo con los tiempos modernos?

Hasta ahora, los grandes maestros de la medicina habían establecido sólo una ética individual, es decir, los deberes del médico para su paciente. Esta ética sigue siendo primordial en el ejercicio médico. ¿Pero, debe ser ésta la única ética del médico contemporáneo? Debe ser ésta la única ética del médico que vive en nuestros países subdesarrollados, por ejemplo? Hay alguna nueva responsabilidad del médico, fuera de la de su paciente individual?

Entre los grandes valores que ha creado el hombre, el científico es uno de los más altos. Pero existen también otros grandes valores espirituales, como el religioso, el social, el político, el ético, siendo

* Jefe del Depto. de Medicina Preventiva de la Universidad de Antioquia.

este último, a mi parecer, el más alto de todos. Por eso voy a referirme a él, primordialmente, en esta introducción a nuestras discusiones de los próximos días.

Aceptando el inmenso valor que tiene lo científico y lo técnico en la educación universitaria y muy especialmente en la educación médica, no creo que debamos rendirle tan excesivo culto y tributo como para que olvidemos los otros valores.

La ciencia es un gran valor humano. Pero no es el único valor humano. La filosofía, el arte, la religión, la misma política, tan calumniada y tan mal entendida, son también altos valores. Los educadores médicos no debemos tenerles temor a las palabras ni a los conceptos que ellas expresan, si logramos explicarlos suficientemente bien para que se nos entienda. El concepto de ética social que es el que quiero exponer aquí, se refiere al alto ideal de servicio social que ha sido tradicional en los grandes maestros de la medicina.

Quisiera discutir con ustedes, de la manera más informal posible, el tema de si se está efectuando o no un cambio fundamental en la ética médica contemporánea, al agregársele el concepto de la ética social.

La ética —como ideal de la vida y de la acción de una actividad que siempre, antes y después de Hipócrates, se ha distinguido por mantener altas normas de conducta— está sujeta, como todas las cosas físicas y espirituales, tanto a la permanencia como al cambio.

La antigua controversia entre Heráclito y Parménides de si todo cambia o todo permanece, pudiera superarse, me parece a mí, si aceptamos que tanto toda cosa física en el universo como todo concepto o idea creados por el hombre, tienen a su vez características de permanencia y características de cambio. La ética médica no se escapa de esta regla universal. Hay cosas en ella inmutables y eternas, mientras la profesión exista, como son el respeto a la vida y al bienestar del paciente. La profesión médica misma tampoco escapa a esta regla universal de permanencia y cambio. Desde el antiguo mago y curandero hasta el más altamente calificado médico científico contemporáneo, el ideal de servicio a los demás ha permanecido inmutable, por lo menos entre los paradignas de esta profesión. El punto que quisiera presentar ante ustedes en el día de hoy, con el ánimo de debatirlo ampliamente para que lleguemos, si es posible, entre todos, a una conclusión satisfactoria es el de que la ética médica se está modificando, para trascender del respeto a la vida y al bienestar del paciente individual, hacia el respeto a la vida de la fa-

milia y aún más, hacia la acción por conseguir el bienestar de la población de todo un sector, que puede ir desde toda la población de un barrio o una pequeña área rural, hasta la de una zona municipal, una ciudad, una región, una provincia, una nación, un continente y aún toda la población del mundo.

Es a la profesión médica a la que se le debe el concepto y la acción en cuanto hace referencia al bienestar, no sólo de los pacientes particulares, o de todos los individuos de un conglomerado social, sino hacia el bienestar de todos los habitantes de la tierra, sin distinción alguna. Fue un país latinoamericano, Brasil, y un país asiático, China, los que propusieron, en la histórica Conferencia de San Francisco en 1945, que dio origen a la Organización de las Naciones Unidas, que se estableciera una organización mundial de salud. Esta se ha establecido firmemente en el mundo contemporáneo, primero bajo el liderazgo de un gran médico canadiense, el Dr. Brock Chisolm, y posteriormente bajo el liderazgo de un gran médico latinoamericano, el Dr. M. G. Candau, con los altos ideales de velar por el bienestar físico, mental y social de todos los seres humanos. La Medicina, pues, por lo menos en teoría, ha superado la etapa individual y ha entrado firmemente en la etapa colectiva. Esto sólo constituye una gran revolución. Pero el real cumplimiento de esta revolución no depende solamente de los altos ideales de unos pocos visionarios, sino del trabajo individual de todos y cada uno de los médicos del mundo.

De allí la gran trascendencia de nuestra misión como profesores y mentores de los médicos en formación. Este ideal ético de servicio no solamente al paciente sino a su familia y a la comunidad en donde vive, tiene que ser adoptado paulatinamente por la profesión médica y los profesores de medicina somos los responsables de que tal ideal sea adoptado por las generaciones médicas que se educan en el presente y que ejercerán en el futuro.

Es evidente que esta transformación, si la consideramos deseable, no dependerá sólo de los conceptos y prédicas de los profesores de una Escuela Médica. Sabemos muy bien que las superestructuras mentales son de gran parte el reflejo de las infraestructuras sociales. Pero sabemos también que aquéllas pueden influir decididamente sobre éstas.

Algunas preguntas en relación con este tema podrían ser:

Podemos influir los profesores de medicina contemporáneos para que haya un cambio en la estructura mental de los médicos que estamos formando en el sentido de que adquieran una ética social?

Sería este cambio lo suficientemente fuerte y permanente como para que no se borre al contacto con las fuertes estructuras sociales de otro tipo en el ejercicio de su profesión?

Será este cambio lo suficientemente fuerte y permanente como para que influye sobre dichas estructuras sociales y logre su cambio en el sentido de que hagan posible una asistencia médica y sanitaria adecuada para toda la población?

El carácter y la fortaleza del médico que pretendemos formar es, por lo tanto, primordial.

Si su sentido ético social es débil, este concepto que trataríamos de que él adoptara se desvanecería y quedaría convertido, otra vez, en la vieja ética individualista, deseable también, pero no suficiente para la época contemporánea.

Sin embargo, ya empiezan a haber condiciones sociales que favorecen la implantación de esta nueva ética. El ejercicio de la medicina ha cambiado. Cada vez se hace más una medicina de grupo. Tanto en la práctica privada como en la práctica pública, hay generalmente un grupo médico y para-médico que sirve a un determinado grupo social. A veces, es, como en los Centros de Salud y Hospitales Comunitarios, el servicio a una población entera. Es muy poco, en el momento actual, lo que un médico solo puede hacer.

El médico contemporáneo tiene que aprender a trabajar en equipo; tiene que aprender a trabajar con otros colegas médicos de diferente especialidad; tiene que aprender a trabajar con otro personal para-médico profesional y subprofesional; con técnicos, con auxiliares y aún con otros especialistas, cada vez tendrá que aprender a trabajar más con otros profesionales de servicio colectivo: con sociólogos, antropólogos, economistas y sobretodo, con políticos. Porque son los políticos, es decir, la gente de gobierno, y los sectores de la población que influyen sobre ellos, los que realmente conforman la organización social, de la cual dependerán los servicios médicos y sanitarios. El nuevo médico va a tener que aprender a trabajar no sólo con médicos de distintas especialidades, sino con especialistas de distintas profesiones, y sobretodo, de las profesiones que se dedican al servicio de la comunidad como un todo. El nuevo médico tiene que aprender a trabajar con ellos y ayudarles. Muchas veces va a tener que aprender a trabajar bajo su dirección, es decir, va a tener que aprender a obedecerlos, a tenerlos en cuenta y a respetarlos. Para que lo respeten a él, va a tener que aprender a respetarlos y a entenderlos a ellos. Y si no quiere bajar de status social, va a tener que ampliar la concepción de su papel, no sólo como mero servi-

dor individual sino como servidor colectivo. Este es un paso muy difícil de dar para el médico tradicional.

Para qué tipo de trabajo debe formar el Estado y la Universidad Latinoamericana al nuevo médico latinoamericano?

Esto depende del tipo de intereses que represente este Estado y esta Universidad. Si el Estado representa los intereses de sólo pequeños grupos dominantes, formará, como lo ha hecho tradicionalmente, médicos para estos grupos. Pero si el Estado y la Universidad representan verdaderamente a toda la Nación, a toda la sociedad, la Escuela de Medicina, deberá formar médicos que le sirvan a todos los componentes de esta sociedad, sin discriminación social, racial o económica alguna.

La Universidad, debe, pues, tomar partido.

A qué grupos sociales quiere servir la Universidad?

Sé muy bien que el partido que tome la Universidad no depende sólo de ella, sino, primordialmente, del tipo de sociedad en donde esta Universidad esté actuando. La Universidad del pasado fue distinta a la Universidad del presente y la actual es distinta a como será la Universidad del futuro. Habrá similitudes y ciertas cosas que mantendrán la tradición, pero habrá también muchísimas cosas que cambien. La Universidad seguirá también la permanente regla de estabilidad y cambio, al mismo tiempo.

Hasta ahora, la Universidad latinoamericana ha formado esencialmente médicos que van a servir a las pequeñas élites socio-económicas. No por culpa de nuestros antecesores, sino porque su formación ética no era lo suficientemente fuerte para oponerse a las injusticias de la sociedad.

Es perfectamente entendible que los médicos, entre ellos los profesores de medicina, fueran formando naturalmente sus lealtades y su estructura mental de acuerdo con el tipo de pacientes que servían. Si no se tiene una concepción ética muy firme de servicio social, el tipo de trabajo que efectúe un médico en su ejercicio profesional le irá conformando su mente, su personalidad y su concepción de la sociedad y de la vida.

Una de las principales preguntas que nos debemos hacer los educadores médicos es para qué tipo de trabajo debe preparar la Universidad Latinoamericana al futuro latinoamericano.

Es verdad que las estructuras sociales condicionan primordialmente el tipo de enseñanza y el tipo del producto de esta enseñanza.

Pero una de las misiones de la Universidad es la de ser vanguardia de la sociedad en que vive a que esta se convierta en una

sociedad que produzca el mayor bienestar para todos, es decir en una sociedad en la cual exista justicia social. El hombre contemporáneo está reclamando cada vez con más fuerza su derecho a la salud. Vamos a contribuir o no los educadores a que pueda realizar esta legítima ambición.

Mucho depende del tipo de trabajo que haga la Universidad y del tipo de trabajo que haga el médico. Este tipo de trabajo, ya lo dijimos, puede reforzar sus convicciones y su estructura mental de ética social, o puede desvanecer estas convicciones. No basta, pues, que la Universidad se preocupe por crear una fuerte ética social, en el profesional médico que está formando. Es necesario que contribuya también al cambio social que haga posible un tipo de trabajo médico que refuerce y estimule las convicciones éticas sociales del médico. Sabemos muy bien que una de las primordiales obligaciones de una Escuela de Medicina es formar médicos que sepan curar bien las enfermedades de los pacientes que se pongan bajo su cuidado; que sepan prevenir las enfermedades de éstos y de sus familias y que ayuden a prevenir las enfermedades de las comunidades en donde trabajan.

Pero es ésto todo? O hay otras obligaciones que una buena enseñanza de ética social debe inculcar en los médicos nuevos? Es evidente que hay otras obligaciones en las cuales se piensa menos comúnmente pero que también son muy importantes. Como son la de promover que la atención médica y sanitaria se preste adecuadamente a todos los habitantes de la población en la que se ejerce y no sólo a los que se pongan, por cualquier circunstancia, de pago de honorarios o de servicio gratuito, bajo su cuidado, sea en su consultorio o en el hospital.

Hay otros deberes que el médico tenga que cumplir?

Cuáles son sus responsabilidades éticas con su paciente, con la familia de este paciente, con la comunidad en que vive su paciente, con la población de su región cultural y geográfica, con la población del mundo?

Trataremos brevemente cada una de estas obligaciones éticas del médico que queremos formar.

Con su paciente: Tiene la obligación de estar al día en los conocimientos técnicos y científicos que le permitan prevenir y curar sus enfermedades.

Con la familia de este paciente: Tiene la obligación de incluirla dentro de sus conocimientos, para poderle dar a su paciente y a esa

misma familia, los mejores cuidados médico-sanitarios de que sea capaz.

Con la comunidad en que viven sus pacientes: Tiene la obligación de saber sus principales problemas médico-asistenciales y sanitarios, para tratar de ayudar, junto con el equipo de salud pública, resolverlos. Tiene la obligación de presentar ante las autoridades sus sugerencias e ideas, nacidas de su experiencia, acerca de la mejor forma de obtener los mejores servicios de esta clase para toda la población.

Con la población de su región cultural y geográfica: Tiene la obligación de estudiarla y conocerla, con el fin de poder servirle mejor, de acuerdo con sus características culturales, sociales, económicas, antropológicas y políticas.

Con la población del mundo: Tiene la obligación de saber que lo que afecta a la salud de cualquier comunidad puede afectar la salud de zonas muy remotas y debe saber también que lo que afecta a la salud de zonas muy remotas puede afectar también la salud de la población en donde el médico ejerce. Tiene la obligación de considerar a todo ser humano, no importa su nacionalidad, su raza, sus costumbres, su religión, su rango social o económico, su color político, o cualesquiera otras características físicas o mentales, como un ser humano que merece que se le preste el mejor servicio médico asistencial y sanitario posible, no importa su ubicación en el mundo.

Es evidente que la formación de un médico que tenga estas características es tarea muy difícil que requiere el esfuerzo continuado y titánico no sólo de un profesor o de un grupo de profesores sino de todos los educadores médicos de la Escuela de Medicina en que se esté formando.

Tradicionalmente, al hacer un plan de estudios médicos se ha hecho énfasis primordialmente en los hechos y las cosas que se quieren enseñar (currículo), dejándose de lado las dos consideraciones más importantes para el aprendizaje, como son los métodos que deben emplearse en la enseñanza y los objetivos para los cuales se enseña determinada materia. Hoy en día, sin embargo, los planes deben salir de una clara comprensión de los objetivos para los cuales se está enseñando y de los métodos que crean hábitos y actitudes de estudio y de conducta que puedan ser seguidos por el médico durante toda su vida.

¿Qué hábitos y actitudes queremos crear en el médico latinoamericano?

¿Qué tipo de respuesta queremos que siga?

De las respuestas claras a estas preguntas surgirán los lineamientos generales de un plan de estudios.

Deberíamos todos los profesores contribuir a que los futuros médicos adopten ante la vida un criterio de objetividad científica, sin olvidar los valores humanos, intangibles y espirituales que han humanizado al hombre y lo han traído desde las cavernas hasta la civilización actual. Los médicos deben entender cómo se ha efectuado la lucha del hombre para salir de la magia y de la ignorancia hasta el estado actual de conocimientos y bienestar relativos en algunos sectores de la humanidad. Deberíamos contribuir a que el nuevo médico sepa que esta fase de humanización apenas está en sus comienzos y que él sepa contribuir a ella.

Deberíamos contribuir a que el nuevo médico tenga un criterio ético en relación con todos sus hermanos los hombres y que sienta como una responsabilidad de su profesión el ayudar a la humanidad en su camino de progreso y mejoramiento constante.

Deberíamos contribuir a formar un nuevo médico cuya preocupación permanente sea superarse científica y técnicamente para poder servir mejor a sus pacientes y superarse espiritual y humanamente para poder hacerse cada vez mejor, no sólo como médico sino como ser humano.

Deberíamos contribuir a que el nuevo médico respete a su profesión no como un fin en sí mismo sino como un gran medio de servicio.

Queremos un médico que respete a sus pacientes, a sus colegas y a la humanidad entera, respetándose a sí mismo.

Queremos un médico que comprenda y perdone a los demás, que tenga compasión por los dolores de su prójimo y que traduzca esta compasión en una actividad que busque científicamente la fuente de estos males y ayude a remediarlos.

Queremos un médico que se sienta parte de la sociedad en que vive, que sepa que su labor es apenas una porción de la labor que todos los demás hacen por construir un mundo mejor, y que no se considere superior a ningún otro ser humano, por haber tenido el privilegio de estudiar, de aprender o de comprender mejor.

Queremos un médico que sepa afrontar con valor las circunstancias difíciles a las cuales le toque enfrentarse; que no se acobarde ante las dificultades; que no ceda ante las presiones de los poderosos.

sos; que sienta compasión por los humildes y sepa luchar con ellos para alcanzar una vida mejor para todos.

Queremos, en fin, un médico humano, científico, técnico, estudioso, valeroso, trabajador, emprendedor, sacrificado en el servicio de su prójimo, nó egoísta, nó comercializado, buen colega, respetuoso de los fueros humanos, comprensivo, tolerante, enamorado de su profesión nó como un fin sino como un medio de servicio, patriota, y con fe en la humanidad y en sí mismo.

Será posible formar esta clase de hombre?

Son los educadores, empezando por los principales, los padres y madres de familia, los que pueden contestarnos esta pregunta.

La responsabilidad está también en los educadores de primaria y de secundaria. Pero somos los educadores universitarios, especialmente los profesores de medicina, los que tenemos la obligación de dar a la sociedad este producto final, altamente elaborado y de gran trascendencia social, que es el médico. En nuestras manos está, primordialmente, la responsabilidad de formar el tipo de médico que nuestra sociedad necesita. A este ideal de formar el mejor médico posible para nuestras condiciones culturales, económicas, políticas y sociales estamos dedicados un gran número de profesores universitarios de todas las escuelas latinoamericanas.

La actual organización y énfasis de muchas escuelas médicas en el campo clínico-quirúrgico debe re-orientarse hacia el campo socio-ético y humanístico, dando a las ciencias de la conducta, a la ética, a la sociología, a la psicología social, a la psiquiatría, la medicina preventiva y a la salud pública, una participación mucho más importante en los estudios médicos.

Educar es una tarea difícil. Ayudar a transformar toda una sociedad es empresa más difícil aún. Pero mientras más difícil sea una empresa, más pronto debemos empezarla y con más interés dedicarnos a ella. Yo sé que los profesores médicos latinoamericanos no seremos inferiores a nuestra misión histórica de crear el tipo profesional que sea capaz de servir, no solamente a unos pacientes individualmente, sino a toda una sociedad necesitada. Hoy más que nunca, necesitamos profesionales eficientes, profesionales probos, pero sobre todo buenos, que tengan como ideal de su vida el del servicio efectivo a un grupo de seres humanos, pequeño o numeroso, de acuerdo con su capacidad y con sus oportunidades.

Ambicionamos que los médicos latinoamericanos puedan realizarse y ser cada vez más felices a medida que sean capaces de servir, cada vez mejor, a grupos cada vez más grandes de seres humanos.

Los educadores médicos no debemos tenerle tampoco temor a los cambios. Sobre todo cuando estos cambios son necesarios para adaptarnos mejor a la época en que vivimos. Al concepto tradicional de ética médica individualista debemos agregar, para ampliarlo, el concepto de una ética médica de tipo social y colectivo.

Decía un escritor latinoamericano: "es necesario controlar los sueños, aun cuando seamos soñadores". Y no ir a caer en un defecto nuestro que debemos aceptar para corregirlo, como es de el de darle demasiado valor a la retórica y a la oratoria, sin que pongamos en práctica lo que profesamos o decimos. Robándole una frase a un político latinoamericano, el Dr. Alfonso López Michelsen, no debemos caer tampoco en el error de los demagogos, "que son vendedores de ilusiones, sino que debemos actuar como los estadistas, que son creadores de soluciones".

FUMIGAX

Termina con los insectos hogareños, especialmente las CUCARACHAS y CHINCHES sin desacomodar los closets, bodegas ni cocina.

No Mancha ni es Tóxico, se aplica en todos los lugares frecuentados por las plagas, sin problemas para las personas ni animales domésticos y con una garantía de SEIS MESES.

Nuestro Departamento Técnico resolverá cualquier problema especial de Ratas, MOSCAS u otros animales perjudiciales para la salud.

La mejor garantía que podemos ofrecer, está basada en trabajos realizados en Clínicas, el Hospital de San Vicente y miles de residencias y negocios en la ciudad.

RODRIGO POSADA TRUJILLO, Q. F. de la U. de A.

Apartado aéreo 30-69 — Teléfono 34-12-78 — Medellín, Colombia

ENFERMEDAD HEMOGLOBINA C. EN COLOMBIA

Presentación de dos casos y revisión de la Literatura.

* Alberto Restrepo M. M. D.

** Eduardo Leiderman V. M. D.

Después de la descripción de la hemoglobina S en 1949, por Pauling y Ass. (1), empezó la búsqueda de otras anomalías hereditarias de la hemoglobina. En 1950, Itano y Neel (2), describieron la segunda hemoglobina anormal, que luego, se denominó Hb. C. Posteriormente se han hecho hallazgos de otras hemoglobinas anormales en el mundo.

Recientemente se ha publicado la frecuencia y variedad de hemoglobinas anormales en Colombia (31).

Algunas hemoglobinopatías producen cuadros clínicos bien definidos. El estado homocigote S se caracteriza por hemólisis intravascular y alteraciones morfológicas de los eritrocitos. La combinación de hemoglobina S con hemoglobina C también es causa de una enfermedad hemolítica descrita por Kaplan en 1951 (3), e informada recientemente en Colombia (4).

* Jefe Sección de Hematología.

** Residente Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

El estado homocigote hemoglobina C o enfermedad hemoglobina C, ha sido publicada muchas veces en la literatura mundial (5-28). En el presente artículo se informan dos casos observados en Colombia los cuales se hallaron durante el estudio electroforético de una familia antioqueña residente en la población de Armenia.

PRESENTACION DE DOS CASOS

CASO N^o 1: L. H. B., mulata, de sexo femenino, vista por primera vez en 1964 a la edad de 4 años, en buen estado general, sin anomalías llamativas. En 1966 estaba en buenas condiciones generales, discreto retraso del desarrollo físico, dentadura con caries. El resto del examen físico fue normal.

Exámenes de laboratorio: Hemoglobina 13.8 gms.%, glóbulos rojos: 4.280.000 por mm. cúbico, P. V. C. 84 micras cúbicas, P. C. H. C.: 38%, reticulocitos 5.6%, células target 27%, cristales de hemoglobina C presentes en buen número; fragilidad osmótica: 10% de hemólisis a 0.34% por mm. cúbico, neutrófilos 53%, eosinófilos 14%, linfocitos 28%, monocitos 5%, plaquetas 380.000 por mm. cúbico, hierro sérico 116 microgramos%, siderofilina no combinada 150 microgramos%, siderofilina total 266 microgramos, porcentaje de saturación 43.5%, bilirrubina: menos de 0.8 gms.0%.

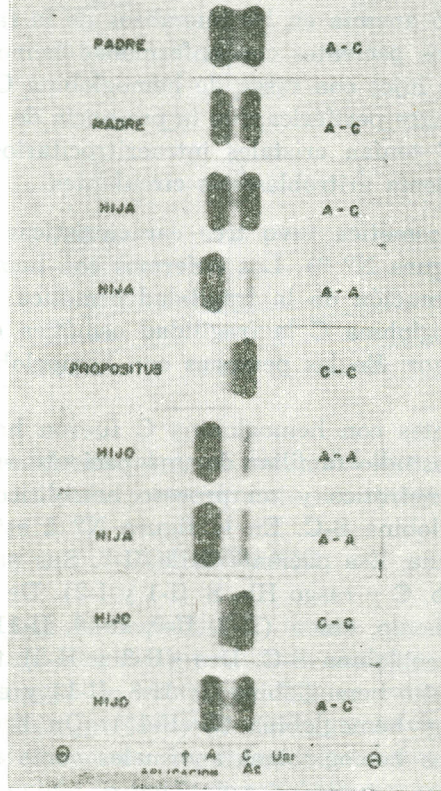
CASO N^o 2: En 1966 cuando se visitó nuevamente la familia, la cual era ya más numerosa, se encontró otro hijo homocigote C: H. J. P.: 2 años de edad, sexo masculino, mulato, marcado retraso del desarrollo físico, pero sin otros síntomas o anomalías en el examen clínico.

Exámenes de laboratorio: Hemoglobina 11.4 gms.%, hematocrito: 31%, glóbulos rojos: 4.180.000 por mm. cúbico; P. V. C.: 74 micras cúbicas; P. C. H. C.: 36%, reticulocitos 6.2%, células target 35%; cristales de hemoglobina C presentes; eritroblastos ocasionales; fragilidad osmótica: 10% de hemólisis a 0.34% de NaCl, 90% de hemólisis a 0.18% de NaCl; leucocitos 10.000 por mm. cúbico, neutrófilos 24%, eosinófilos 2%, linfocitos 67%, monocitos 6%, plaquetas 404.000 por mm. cúbico; hierro sérico 62 microgramos %, siderofilina no combinada 120 microgramos%, siderofilina total 182 microgramos%, porcentaje de saturación 33% bilirrubina menos de 0.8 gms.0%.

ESTUDIO DE LA FAMILIA: La identificación de la hemoglobina anormal se efectuó por electroforesis en gel de Agar en láminas de

FIG. N° 1.

ELECTROFRESIS EN GEL DE AGAR PH 8.8
MUESTRA PADRES CON RASGO HEMOGLOBINA C.
DE LOS 7 HIJOS 3 TIENEN Hb NORMAL (A-A)
2 CON RASGO Hb C. Y 2 HOMOZIGOTES Hb(C-C).



vidrio, usando buffer de borato pH 8.8 en las cubetas, buffer de Tris-EDTA borato pH 9.1 en el puente y métodos complementarios (30). En la figura N° 1 se observan los trazos electroforéticos de la familia. Ambos padres tienen rasgo de hemoglobina C. De los siete hijos, dos son homocigotes para la hemoglobina C (Hb. C-C) y tres tienen hemoglobina normal (Hh. A-A).

En el estudio de esta familia (ver figura N^o 2) se observa que los padres son primos segundos I-1 y I-2. En el estudio de los grupos sanguíneos no se halla incompatibilidad. El número representa la edad en años o en meses de cada uno de los miembros de la familia.

Ninguna de las personas, inclusive los pacientes con hemoglobina C, tenían sintomatología o anomalía física atribuible a la hemoglobina C.

No se encontró anemia en los miembros de la familia. Se observó reticulocitosis en los pacientes con enfermedad hemoglobina C y también en uno de los hijos con rasgo de hemoglobina C. El hallazgo más constante, en la sangre periférica, fue la presencia de células target. Los dos homocigotes C tenían cristales intraeritrocitarios de hemoglobina C y uno de ellos tenía eritroblastosis circulantes.

La fragilidad osmótica tuvo tres características en los miembros de esta familia (figura N^o 3). Los enfermos con hemoglobina C tuvieron marcada disminución de la fragilidad osmótica. En los familiares con rasgo de hemoglobina C la fragilidad osmótica estuvo disminuída pero en grado menor. En las personas con hemoglobina A-A la fragilidad fue normal.

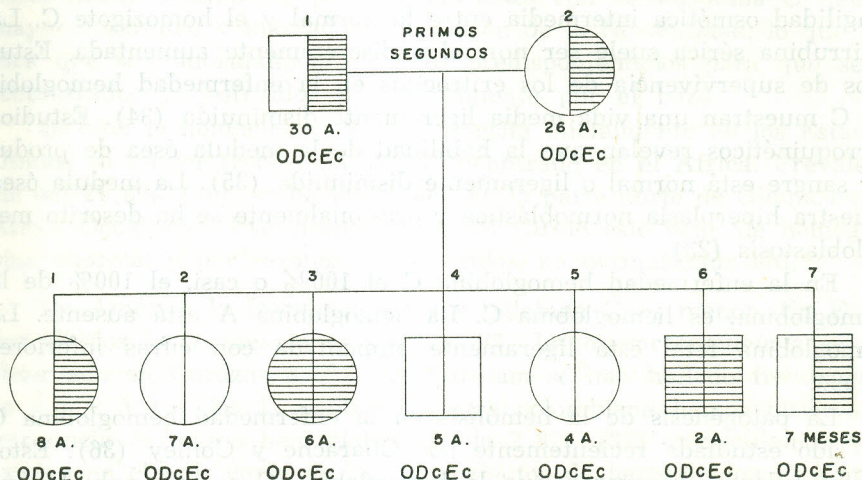
Los dos pacientes con hemoglobina C fueron hallados durante la realización de un estudio familiar de una paciente en quien se identificó un síndrome nefrótico y un proceso hemolítico secundario a la enfermedad hemoglobina S-C. En la figura N^o 4 está el árbol genealógico de esta familia. Esa paciente es la II-7. Sus padres eran respectivamente rasgo Hb. C y rasgo Hb. S (I-1 y I-2). De un total de 11 hijos, de este matrimonio, cinco (II-7, II-0, II-10, II-11 y II-12) sufrían de enfermedad hemoglobina S-C. Dos (II-3 y II-5) tenían rasgo falciforme. Tres con rasgo hemoglobina C: II-8, II-14 y el padre de los niños con enfermedad hemoglobina C (II-15). Un hecho que confirma la excelencia de las hemoglobinas anormales como marca familiar es que de 43 familiares estudiados, veinticuatro, tenían una o dos hemoglobinas anormales.

Casi todos tenían discreta leucocitosis y eosinofilia. Es menester mencionar que la parasitosis intestinal en esta población es endémica y es común observar estas anomalías sanguíneas las cuales no tienen ninguna relación con la hemoglobinopatía.

Los valores del hierro sérico y el porcentaje de saturación de la transferina fueron normales. Se encontró hemoglobina fetal con valores superiores al 2% en los dos pacientes con enfermedad hemoglobina C y en la niña de siete meses con rasgo de hemoglobina C.

FIGURA N° 2.

FAMILIA CON Hb "C"



Esta familia reside en el área rural del municipio de Armenia, Antioquia. Son agricultores y racialmente son mulatos.

COMENTARIO

Los pacientes con hemoglobina C tienen por lo general, anemia ligera y se quejan de ictericia intermitente discreta o de dolores abdominales. Ocasionalmente se describen dolores articulares y óseos, en la vida adulta, el bazo es palpable. Nuestros pacientes, quizá por la corta edad, son asintomáticos. La enfermedad hemoglobina C es compatible con una vida de duración y actividad normal.

Se observa en la sangre anemia discreta, normocítica o microcítica. Las células target son numerosas y se ven, también, microesferocitosis. Pueden verse células en forma de bote o células dobladas, probablemente, debido a que son muy delgadas. Otra de las características sanguíneas es la presencia de cristales de hemoglobina C dentro de los eritrocitos. Estos cristales son exagonales y terminan en punta o romos. Son más abundantes después de la esplenectomía. Los cristales son fácilmente vistos en fresco cuando se somete la sangre a un medio hiperosmolar y secado lento (8). Se observan también en la

enfermedad hemoglobina S-C, en la hemoglobina S-Talasemia y en general, cuando la concentración de la hemoglobina C es mayor del 44%. La reticulocitosis es un hecho constante, lo mismo que la disminución de la fragilidad osmótica. La sangre del rasgo hemoglobina C dá una fragilidad osmótica intermedia entre lo normal y el homocigote C. La bilirrubina sérica suele ser normal o discretamente aumentada. Estudios de supervivencia de los eritrocitos en la enfermedad hemoglobina C muestran una vida media ligeramente disminuída (34). Estudios ferroquinéticos revelan que la habilidad de la médula ósea de producir sangre está normal o ligeramente disminuída (35). La médula ósea muestra hiperplasia normoblástica y ocasionalmente se ha descrito megaloblastosis (23).

En la enfermedad hemoglobina C el 100% o casi, el 100% de la hemoglobina, es hemoglobina C. La hemoglobina A está ausente. La hemoglobina fetal está ligeramente aumentada con cifras inferiores al 5%.

La patogénesis de la hemólisis en la enfermedad hemoglobina C ha sido estudiada recientemente por Charache y Conley (36). Estos investigadores observaron que la hemoglobina C es más soluble que la hemoglobina A en buffer de fosfatos. No obstante, sus hemolisados se cristalizan a concentraciones de 35 a 40 gms.%; condiciones, en las

FIGURA N° 3.

CURVAS DE FRAGILIDAD OSMOTICA
DE LOS ERITROCITOS EN LA FA-
MILIA CON HEMOGLOBINA C.

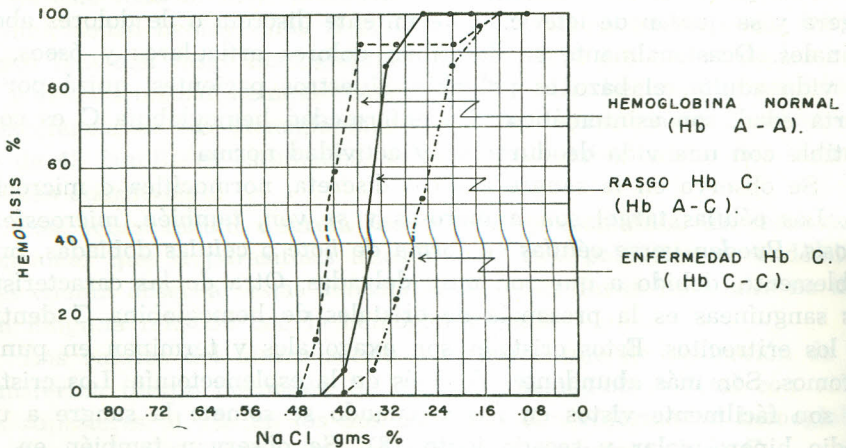
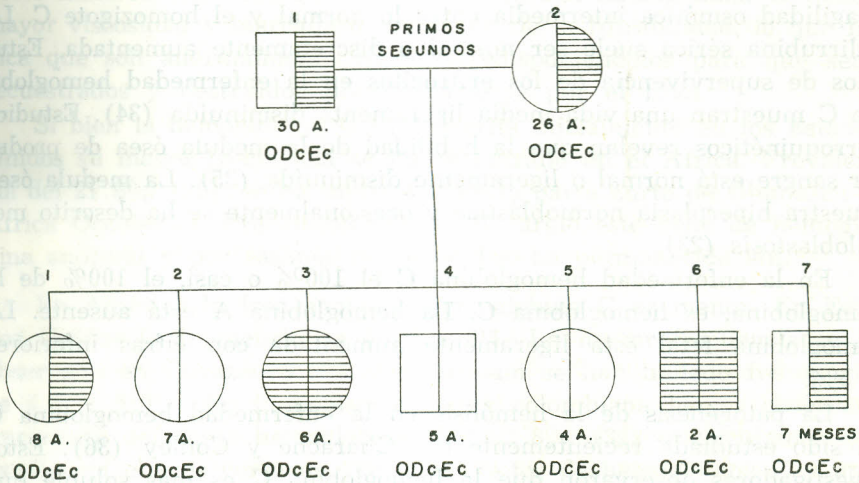


FIGURA N° 2 .

FAMILIA CON Hb "C"



Esta familia reside en el área rural del municipio de Armenia, Antioquia. Son agricultores y racialmente son mulatos.

COMENTARIO

Los pacientes con hemoglobina C tienen por lo general, anemia ligera y se quejan de ictericia intermitente discreta o de dolores abdominales. Ocasionalmente se describen dolores articulares y óseos, en la vida adulta, el bazo es palpable. Nuestros pacientes, quizá por la corta edad, son asintomáticos. La enfermedad hemoglobina C es compatible con una vida de duración y actividad normal.

Se observa en la sangre anemia discreta, normocítica o microcítica. Las células target son numerosas y se ven, también, microesferocitosis. Pueden verse células en forma de bote o células dobladas, probablemente, debido a que son muy delgadas. Otra de las características sanguíneas es la presencia de cristales de hemoglobina C dentro de los eritrocitos. Estos cristales son exagonales y terminan en punta o romos. Son más abundantes después de la esplenectomía. Los cristales son fácilmente vistos en fresco cuando se somete la sangre a un medio hiperosmolar y secado lento (8). Se observan también en la

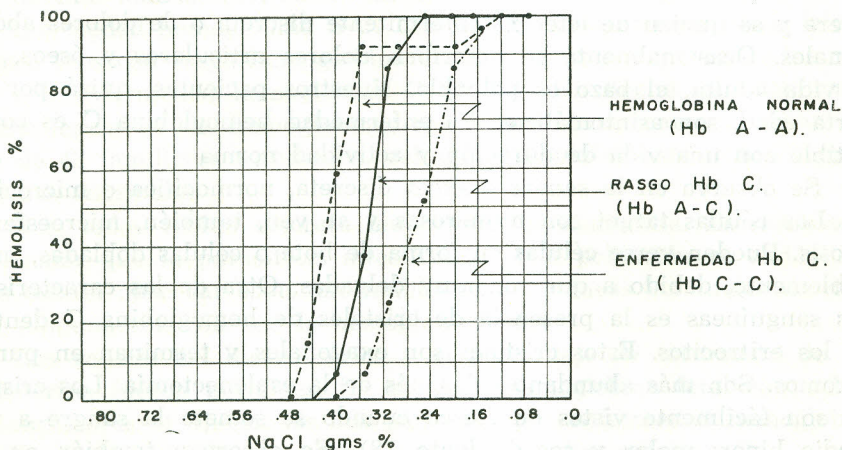
enfermedad hemoglobina S-C, en la hemoglobina S-Talasemia y en general, cuando la concentración de la hemoglobina C es mayor del 44%. La reticulocitosis es un hecho constante, lo mismo que la disminución de la fragilidad osmótica. La sangre del rasgo hemoglobina C da una fragilidad osmótica intermedia entre lo normal y el homocigote C. La bilirrubina sérica suele ser normal o discretamente aumentada. Estudios de supervivencia de los eritrocitos en la enfermedad hemoglobina C muestran una vida media ligeramente disminuída (34). Estudios ferroquinéticos revelan que la habilidad de la médula ósea de producir sangre está normal o ligeramente disminuída (35). La médula ósea muestra hiperplasia normoblástica y ocasionalmente se ha descrito megaloblastosis (23).

En la enfermedad hemoglobina C el 100% o casi, el 100% de la hemoglobina, es hemoglobina C. La hemoglobina A está ausente. La hemoglobina fetal está ligeramente aumentada con cifras inferiores al 5%.

La patogénesis de la hemólisis en la enfermedad hemoglobina C ha sido estudiada recientemente por Charache y Conley (36). Estos investigadores observaron que la hemoglobina C es más soluble que la hemoglobina A en buffer de fosfatos. No obstante, sus hemolisados se cristalizan a concentraciones de 35 a 40 gms.%; condiciones, en las

FIGURA N° 3 .

CURVAS DE FRAGILIDAD OSMOTICA DE LOS ERITROCITOS EN LA FAMILIA CON HEMOGLOBINA C.



cuales, la hemoglobina A permanece en solución, lo cual sugiere que la hemoglobina C es relativamente insoluble en su medio del eritrocito y las células más afectadas son los microesferocitos. Estos investigadores hallaron también, que los eritrocitos con hemoglobina C tienen mayor viscosidad y marcada disminución de la filtrabilidad, lo que indica que son anormalmente rígidos predisponiéndolos para que sean secuestrados y destruidos prematuramente por el bazo.

Si bien la hemoglobina C fue descrita inicialmente en los Estados Unidos su mayor frecuencia se ha encontrado en el Africa. Prevalencia del 21.6% (29), se ha informado en la parte norte de Ghana en el Africa Occidental. Presumiblemente allí surgió este gene de hemoglobina anormal y por razones no conocidas, ha permanecido ahí.

En América la frecuencia de hemoglobina C es menor. En Estados Unidos la frecuencia es de 2 a 3%. La mayor frecuencia se ha observado en Curazao 8.0%. En Surinam se han hallado frecuencias de 4.7 y 5.0%. En la población negra colombiana hemos observado frecuencia del rasgo hemoglobina C de 2.8% (32) y calculamos que existan en el país cerca de 200 homocigotos de hemoglobina C y aparentemente 28.000 heterocigotos.

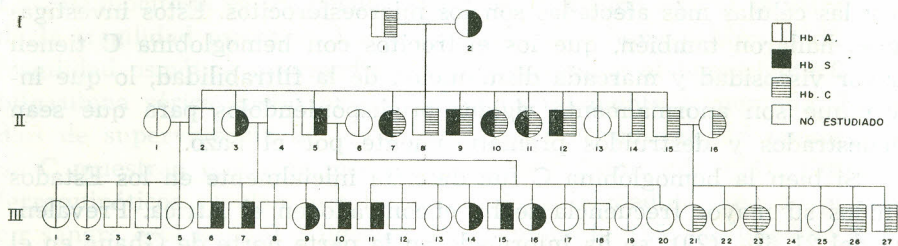
El Doctor Alvaro Gómez V ha encontrado dos casos de enfermedad hemoglobina C en hermanos residentes en Barrancabermeja (Santander) (33).

En el lapso de 5 años en la Sección de Hematología, de la Facultad de Medicina, de la Universidad de Antioquia, de Medellín, se han hallado 78 personas con rasgo hemoglobina C. En cincuenta y cinco de los analisis se ha hecho valoración cuantitativa de la hemoglobina C. El promedio observado fue de 44.11% y el resto hemoglobina A. La desviación standard de hemoglobina C fue de 3.88. El valor máximo de 50% y el mínimo de 33.0%. Ninguno de estos individuos, y similar a lo descrito en la literatura mundial, tuvo síntomas o anomalías atribuibles al rasgo hemoglobina C.

La cantidad de hemoglobina C en el rasgo, en lo descrito en varios estudios, varía entre 25 y 39%. El valor promedio ha sido de 33% (23). Son interesantes los valores obtenidos por nosotros ya que son superiores a estas cifras, no obstante, como empleamos para cuantificar la hemoglobina el método densitométrico en agar, las cifras obtenidas son más altas que por otros métodos. La cantidad de hemoglobina fetal es normal.

La hemoglobina C la hemos encontrado asociada a la hemoglobina S en 10 pacientes y a la Talasemia en dos casos.

FIGURA N° 4
 ARBOL GENEALOGICO DE LA FAMILIA CON Hb "C"



El rasgo hemoglobina C es característico de la raza negra. No obstante se han descrito algunos casos en personas blancas en las cuales no puede descartarse ancestro remoto negro (8-19-25-28). La hemoglobina C es transmitida como un gene autosómico dominante de alta penetración y todas las evidencias indican que es un alelo de hemoglobina A y S (2).

RESUMEN

Se describen dos casos colombianos naturales de Armenia, Antioquia, con enfermedad hemoglobina C. Estos pacientes de 6 y 2 años respectivamente, son hermanos. Racialmente son mulatos. No tenían visceromegalia o anemia. En su sangre se observó banda única de Hemoglobina C a la electroforesis, reticulocitosis y cristales de hemoglobina C intraeritrocitarios.

Se hace estudio genético familiar y se revisa la entidad.

SYNOPSIS

Two Colombian patients with hemoglobin C disease are described. These patients 6 and 2 year old, are brothers, and racially, mulattoes. They did not have visceromegaly or anemia. In their blood was identified a single band of Hb. by electrophoresis, also, reticulocytosis and intraerythrocytic crystals of Hb. C. A genetic familiar study was done and the medical literature reviewed.

REFERENCIAS

- 1 Paulin, L., Itano, H. A., Singer, S. J. and Wells, C.: Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease. Science, 110: 543, 1949.

- 2 Itano, H. A. and Neel, J. V.: A New Inherited Abnormality of Human Hemoglobin. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 36: 613, 1950.
- 3 Kaplan, E., Zeulzer, W. and Neel, J. V.: A new Inherited Abnormality of hemoglobin and its Interaction with Sickle Cell Hemoglobin. Blood, 6: 1240, 1951.
- 4 Pérez, R. Restrepo A.: Enfermedad hemoglobina S-C en Colombia. Estudio clínico y hematológico. Ant. Med. 16: 561, 1966.
- 5 Spaet, T. H., Alwey, R. H. and Ward, G.: Homozygous Type "C" Hemoglobin. Pediatrics, 12: 483, 1953.
- 6 Ranney, H. M., Larson, D. L. and McCormach, G. H.: Some clinical, Biochemical and Genetic Observations on Hemoglobin C. J. Clin. Invest., 32: 1277, 1953.
- 7 Levin, W. C., Schneider, R. G., Cudd, J. A. and Johnson, J. E., J. Lab. Clin. Med., 42: 918, 1953.
- 8 Diggs, L. W., Kraus, P. A., Morrison, D. B. and Rudnicki, R. P. T.: Intraerythrocytic Crystals in a white patient with Hemoglobin C in the Absence of other Hemoglobin, Blood, 9: 1172, 1954.
- 9 Singer, K., H.M. and Roseblum, S.A.: Studies on Abnormal Hemoglobines. IX Pure (Homozygous) Hemoglobin C Disease. Blood, 9: 1023, 1954.
- 10 Terry, D. W. Motulsky, A. G. and Reath, C. E.: Homozygous Hemoglobin C. a New Hereditary Hemolytic Disease. New England J. Med. 251: 365, 1954.
- 11 Shneider, R.G.: Incidence of Hemoglobin C trait in 505 Normal Negroes: Family with Homozygous Hemoglobin C and Sickle cell trait Union J. Lab. Clin. Med., 44: 133, 1954.
- 12 Eddington, C.M. and Lehman, H.A. Case of Sickle Cell-Hemoglobin C Disease and a Survey of Hemoglobin C Incidence in West Africa Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 48: 332, 1954.
- 13 Huisman, T.H.J., Van Der Schaaf, P.C. and Van Der Sar, A.: Characteristic Properties of Hemoglobin C. Blood, 10: 1079, 1955.
- 14 Hartz, W.H., Jr. and Schwartz, S. O.: Hemoglobin C Disease. Report of four cases. Blood, 10: 235, 1955.
- 15 Orvis, H.H., P.B. and Smith. N.E.: Hemoglobin C Disease. Arch. Int. Med. 96: 126, 1955.
- 16 Thomas, E.D., Motulsky, A.G. and Welters, D.H. Homozygous Hemoglobin C Disease. Am J. Med. 18: 832, 1955.
- 17 Morgan, J.L., Boules, R.M. and Harris, J.S. Hemoglobin C Report of the Homozygous Condition and of Combinations with Normal and Sickle Cell Hemoglobin. Pediatrics, 15: 185, 1955.
- 18 Wheby, M.S., Thorup, O.A. and Leavell, B.S. Homozygous C Disease in Siblings: Further Comments on Intraerythrocytic Crystals. Blood 11: 266, 1956.
- 19 Lewis, S.M., Anderson, C.C. and Baskind, E.: Homozygous Hemoglobin C Disease in a white Family. Brit. J. Heamant. 3: 68, 1957.
- 20 Gens, R.D.: Homozygous Hemoglobin C Disease: Relation to Military Service. U.S. Armed Forces M.J. 8: 577, 1957.
- 21 Rensone, J.W. and Leng, E.R.D.: Homozygous Hemoglobin C Disease in a 79 years Old Man With Gout. Ann. Int. Med. 46: 420, 1957.
- 22 Tanaka, K.R. and Clifford, G.O. Homozygous Hemoglobin C Disease: Report of Tehre Cases. Ann. Int. Med., 49: 30, 1958.
- 23 Smith, E.W. and Krevans, J.R.: Clinical Manifestations of Hemoglobin C Disorders. Bull. Johns Hopkins Hosp. 104: 17, 1957.
- 24 Suárez, R.M. Buso, R. Meyer, I.M. and Olavarrieta, S.T.: Distribution of Abnormal Hemoglobins in Puerto Rico and Survival studies of Red Blood Cells Using Cr. 51. Blood 14: 255, 1959.
- 25 Galbarait, P.A. and Green, P.T. Hemoglobin C Disease in an Aglo-Saxon Family Amer. J. Med. 28: 969, 1960.
- 26 Schneck, H. and Ozren, P. Hemoglobin C Disease Report of Case in a 12 years Old Negro. Arch. Pediat. 78: 385, 1961.
- 27 Darnaud, Ch. Voisin, R., Bierme, R. Lesbre, J. Ph. et Massabic, B. Ictere Hemolytique par hemoglobinoase C. Atch. Malad. App. Digest., 51: 1234, 1962.
- 28 Scott, J.G., Dworatzek, J. and Crookston, J.H. Hemoglobin C Disease in a Cician-Canadian Family., Canad. Med. Ass. J. 89: 1239, 1963.

- 29 Eddington, G.M. and Lehman, H.: The Distribution of Hemoglobin C in West Africa, *Man*, 36: 1, 1956.
- 30 Restrepo M.A.: Hemoglobinas anormales y Talasemia. *Ant. Med.* 13: 580, 1963.
- 31 Restrepo M.A.: Frecuencia de las hemoglobinas anormales en Colombia. *Acta Cientif. Venez.* 17: 113-116, 1966.
- 32 Restrepo M.A., Restrepo I.M. y Luna J.B.: Características sanguíneas y encuesta de morbilidad de la población escolar de Quibdó (Chocó, Colombia). *Ant. Med.* 16: 681, 1966.
- 33 Gómez A.: Comunicación personal.
- 34 Singer, K. Chapman, A.Z., Golberg, S.T., Rubinstein, H.M. and Rosenblum, S.A.: Studies on abnormal hemoglobins IX pure Homozygous Hemoglobin C Disease. *Blood* 9, 1923, 1954.
- 35 Jensen, W. N., Schoefield, R.A., and Agner, R.: Clinical and necropsy findings in hemoglobin C disease. *Blodd* 12: 74, 1957.
- 36 Charache, S. and Conley, L.: Pathogenesis of hemolytic anemia in Homozygous Hemoglobin C Disease. (Abstract) *Am. Soc. Hemat. Meeting New Orleans, 1966* pa. 22.

ENFERMEDAD POR HEMOGLOBINA M.

Estudio de los dos primeros casos encontrados en América Latina

- * Alberto Echavarría, M. D.
- ** Norman Harry, M. D.
- *** Fernando Arias Aguirre M. D.

La Metahemoglobina es un síndrome caracterizado por cianosis de las extremidades y de las mucosas que resultan de la acumulación plasmática de metahemoglobina, un pigmento derivado de la hemoglobina que es incapaz de transportar adecuadamente el oxígeno.

Hay dos clases de cianosis metahemoglobinémica: la primera es de tipo transitorio, accidental y aparece en individuos que tienen una sensibilidad especial a ciertas drogas o sustancias químicas; el segundo tipo corresponde a la metahemoglobinemia hereditaria, en la cual existe cianosis crónica desde el nacimiento. La causa de esta última variedad de metahemoglobinemia es una anomalía en el metabolismo del eritrocito, que puede obedecer a un defecto en la actividad enzimática de la metahemoglobinreductasa o a la presencia de una hemoglobina anormal (1).

* Profesor Agregado. Jefe del Servicio de Hematología Infantil, Departamento de Pediatría.

** Instructor de Pediatría.

*** Jefe del Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

La hemoglobina anormal causante de la metahemoglobinemia hereditaria fue denominada "Hemoglobina M" por Singer en 1955 (2). La anomalía de la molécula reside en la fracción protéica como fue demostrado en 1948 en Alemania por Horlein y Weber (3).

La Hemoglobina M es la única hemoglobina anormal que produce metahemoglobinemia y cianosis (4). El conocimiento acumulado desde el descubrimiento de la Hemoglobina M ha puesto en evidencia que existen variantes estructurales de la molécula, lo cual ha dado lugar a la diferenciación de una serie de por lo menos siete variedades de Hemoglobina M (5).

El objeto de este informe es presentar los estudios verificados en dos pacientes colombianos con cianosis congénita, en los cuales se pudo identificar el factor causal como una variedad de Hemoglobina M. Este hallazgo, hasta donde alcanza nuestra información, es el primer ejemplo de esta anomalía sanguínea descubierto en nuestro país y en Latinoamérica (21).

PRESENTACION DE CASOS

Caso N° 1. R. A. V., mujer de 25 años de edad, de raza negra, ha presentado cianosis intensa de las extremidades desde el nacimiento. La paciente fue vista en la Consulta Externa del Hospital Infantil el 10 de Abril de 1966. En el interrogatorio no se presentó ningún antecedente de contacto con sustancias químicas, drogas o tóxicos. A la inspección los signos más notorios encontrados fueron la cianosis marcada de las extremidades, los labios, la lengua y la conjuntiva palpebral. No se observó deformidad de las falanges o de las uñas. No existía disnea de reposo o por el ejercicio. La auscultación cardiopulmonar no reveló anomalías. La radiografía pulmonar y los estudios electrocardiográficos fueron normales. Al examen físico se encontró una presión arterial de 120/70 m. m. La palpación abdominal fue negativa. El resto del examen físico fue normal. Los exámenes hematológicos (Cuadro N° 1), no mostraron anemia, policitemia, trastornos morfológicos eritrocitarios o signos de hemólisis. El color de la sangre venosa extraída para análisis, era de color violáceo oscuro y el plasma no contenía hemoglobina libre.

Caso N° 2. B. H. H. V., niña de seis años, hija de la paciente descrita anteriormente y de caracteres raciales negroides. La historia clínica reveló una cianosis crónica, congénita, de intensidad semejante a la de su progenitora. La paciente no tenía antecedentes de hospitalizaciones previas o de enfermedades graves. Al examen físico se encon-

CUADRO Nº 1

Datos Hematológicos de las dos pacientes con Hemoglobina M

	MADRE	HIJA	
Eritrocitos millones x mm c	4.4	4.45	
Hemoglobina gms x 100 cc.	12.4	11.	
Volumen celular por ciento	42	40	
Promedio volumen Corpuscular	95	89	
Promedio Hemoglobina Corpuscular	28	25	
Promedio concentración Hb. corpuscular	29	27	
Indice Reticulocitario por ciento	2.2	3.5	
Hemoglobina A2	1.8	2.1	
Hemoglobina Fetal	3.	4.8	
Color de la Sangre	violenta	violenta	
Electroforesis a pH 7.1	oscuro	oscuro	
Porcentaje de Hemoglobina M.	35%	33%	
	Separa	Separa	

tró una niña con desarrollo pondo-estatural adecuado para su edad y para sus condiciones socio-alimenticias. Se observó cianosis de las extremidades, los labios, y la mucosa bucofaringea y palidez cutánea, la cual apareció en los últimos meses coincidiendo con dolor abdominal. La auscultación pulmonar fue normal. Estudios radiológicos y electrocardiográficos no revelaron anormalidad cardiopulmonar. A la palpación abdominal sólo se encontró dolor difuso epigástrico y flatulencia. Un examen de materias fecales reveló quistes *E. Histolítica* y *E. Coli*, huevos de uncinaria y de *Ascaris*. La sangre venosa tenía una apariencia similar a la muestra obtenida de la madre. Los estudios hematológicos pusieron de presente una anemia moderada, con cambios morfológicos correspondientes a una anemia ferropriva, debida a la uncinariasis que sufría la paciente. (Ver cuadro N° 1).

MATERIAL Y METODOS

Los dos pacientes descritos anteriormente y todos los familiares que pudieron ser sometidos a los análisis de sangre, constituyen el material clínico empleado para el estudio del síndrome. Desde el principio, la demostración que se hizo en los dos pacientes, madre e hijo, de cianosis congénita sin antecedentes ni enfermedad cardiopulmonar demostrable, hicieron sospechar una de las dos causas más comunes que desencadenan esta alteración, a saber: una anormalidad en la molécula de la hemoglobina, con incapacidad para el transporte del oxígeno, o una deficiencia de ciertas enzimas del eritrocito encargadas de mantener la hemoglobina en estado reducido, verivigracia, la metahemoglobina reductasa. En consecuencia, la investigación se orientó a la confirmación de una de las dos causas arriba anotadas.

El primer hallazgo fue la demostración de que el pigmento que producía el color negrusco de la sangre era metahemoglobina y que ésta se encontraba en gran proporción en los eritrocitos de las dos pacientes. La investigación ulterior demostró que la metahemoglobina era producida por la alteración de la molécula de hemoglobina. Los métodos empleados para llegar a esta conclusión se detallan a continuación:

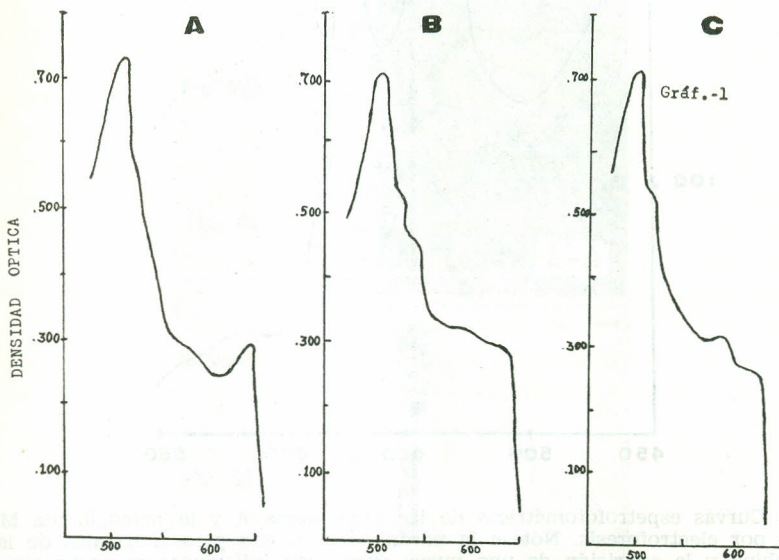
A) **Determinación espectrofotométrica de la metahemoglobina.**

Se utilizó el método descrito por O'Brien e Ibbott (6), y luego el procedimiento de Dubowsky (7), que se basan en la propiedad que

tienen los compuestos de la hemoglobina al ser sometidos a la espectroscopia. La metahemoglobina exhibe una banda de absorción característica a 635 μ , cuando está disuelta en ácido diluido, la cual desaparece al agregar cianuro de sodio a la solución (23). En los dos pacientes analizados se encontró una proporción de 33 y 35% de metahemoglobina. Cifras semejantes fueron obtenidas cuando se utilizó también la técnica de Evelyn y Malloy (8).

B) Estudios espectroscópicos.

El análisis espectroscópico se llevó a cabo en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina. El hemolizado obtenido por el procedimiento anteriormente relatado se diluyó convenientemente en fosfato buffer M/10, con el fin de realizar los estudios espectrales correspondientes a la mezcla de oxi y metahemoglobina.

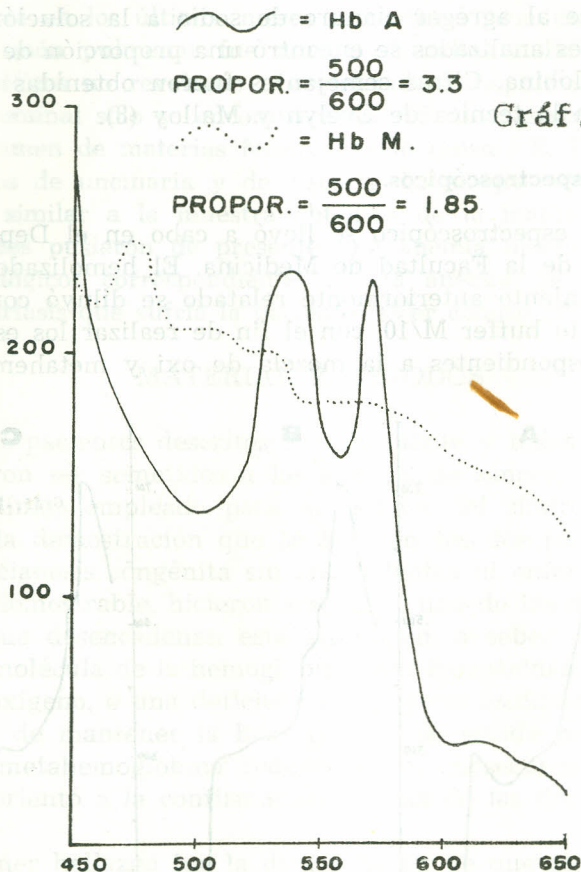


Graf. 1: Curvas espectrofotométricas de ferri-hemoglobina. A). Adulto normal con sus dos inflexiones a 500 y 630 μ . B) y C). Curvas de las dos personas con cianosis. Nótese la desaparición del pico a 630 μ y la aparición de dos pequeñas inflexiones en 580 y 625 μ .

La densidad óptica de los compuestos se midió en un espectrofotómetro Beckman, modelo DU, usando celdas de cuarzo de 1 cm. de anchura.

OXIHEMOGLOBINAS A y M (PROPOSITO).

DESPUES DE SEPARACION ELECTROFORETICA



Graf. 2: Curvas espectrofotométricas de la hemoglobina A y la hemoglobina M, se paradas por electroforesis. Nótese la pérdida de los dos picos normales de la hemoglobina y la aparición de una nueva curva con inflexiones menores que se prolongan hasta 625 mu.

Para el análisis espectroscópico de la ferrihemoglobina, se tomaron 3 ml. de hemolizado no tratado, a los cuales se agregó 1.5 ml. de ferricianuro de potasio al 5%. Después de centrifugación a 10.000 r.p.m. y de diluir convenientemente con fosfato buffer M/10, se hizo análisis espectral entre 450 y 650 mu.

Finalmente, para obtener la cianometahemoglobina, se tomaron 2.6 ml. del hemolizado oxidado (ferrihemoglobina) y se agregaron 0.05 ml. de cianuro de potasio al 5%. La conversión de los derivados de la hemoglobina se comprobó por el cambio en la densidad óptica a 580 mu. Cuando la reacción llegó al punto final se hizo un trazado del espectro de los valores obtenidos entre 450 y 650 mu. Los resultados de los análisis espectroscópicos se encuentran en las gráficas 1 y 2.

Se verificó también un análisis espectroscópico de hemoglobina A y M, en forma de oxihemoglobina, las cuales se obtuvieron por separación electroforética en gel de agar. Los resultados aparecen en la figura N° 2.

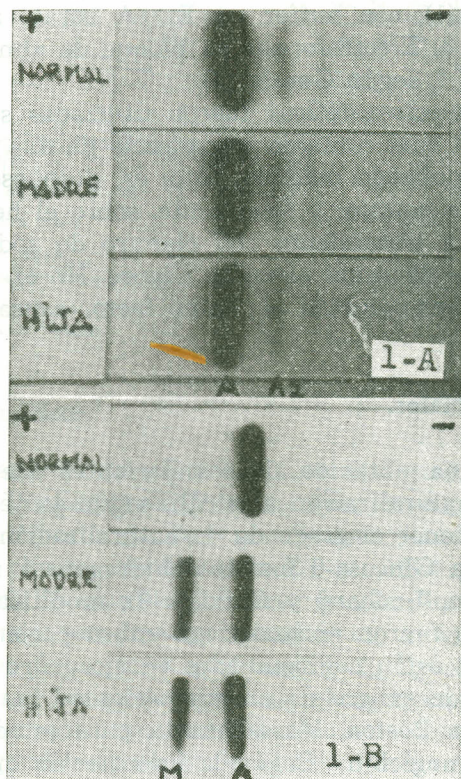
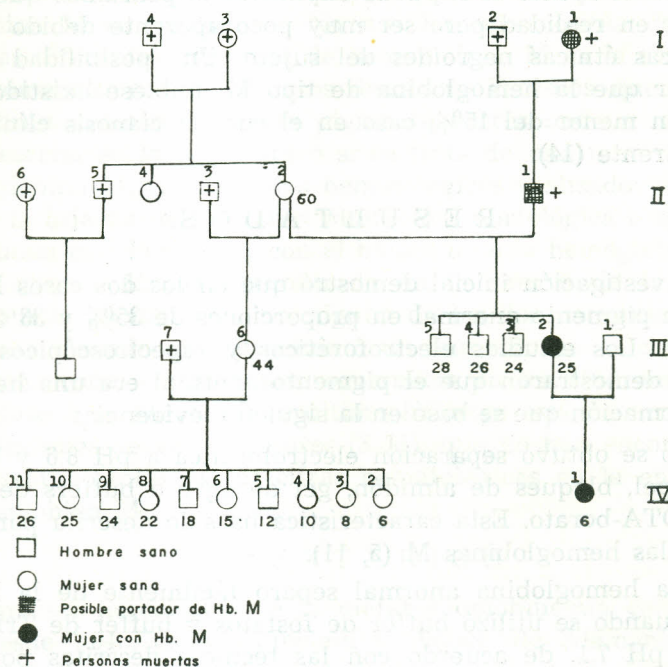


Fig. 1-A: Electroforesis en gel de agar con buffer Tris-EDTA-Borato a pH 8.8. No se observa separación de ninguna hemoglobina anormal en ninguno de los pacientes.
 Fig. 1-B: Electroforesis en gal de agar buffer Tris-EDTA-Borato a pH 7.1. Nótese la separación de un componente hemoglobínico anormal en las dos pacientes.
 (Hemoglobina M).

CUADRO Nº 2

ARBOL GENEALOGICO DE LA FAMILIA V.



E) Estudios Genéticos.

Debido al carácter familiar del síndrome cianótico, se hicieron análisis a todas las personas de la familia asequible al estudio. Se hallaron ocho miembros de tres generaciones, ninguno de los cuales tenía signos clínicos de cianosis. En el árbol genealógico de la familia (cuadro Nº 2), puede apreciarse que la abuela materna, 11-2, contrajo matrimonio en dos oportunidades. En ninguna de las personas descendientes del primer matrimonio fue posible hallar signos clínicos de cianosis. La mencionada abuela materna no poseía en su sangre ningún pigmento anormal. Se pudo establecer claramente que la madre del segundo esposo de la abuela (bisabuela materna de la paciente Nº 2), era conocida de toda la familia por el color especial de la piel, la cual era de tinte oscuro, amoratado, permanente.

La observación anterior sugiere que el gene anormal se transmitió desde I-1, a través de II-1, para hacerse efectivo en III-2 y IV-1;

sin embargo, esta hipótesis no fue posible confirmarla debido a que el abuelo II-1 y la bisabuela I-1 ya habían fallecido. La falta de cianosis en el abuelo II-1, puede explicarse si pensamos que ella pudo existir en realidad pero ser muy poco aparente debido a las características étnicas negroides del sujeto. Una posibilidad adicional podría ser que la hemoglobina de tipo M, hubiese existido en una proporción menor del 15%, caso en el cual la cianosis clínica no se haría aparente (14).

R E S U L T A D O S

La investigación inicial demostró que en los dos casos N° 1 y 2, existía un pigmento anormal en proporciones de 35% y 33%, respectivamente. Los estudios electroforéticos y espectroscópicos (figuras 1, 2 y 3), demostraron que el pigmento anormal era una hemoglobina M, afirmación que se basó en la siguiente evidencia:

1 No se obtuvo separación electroforética a pH 8.6 y 8.8, utilizando papel, bloques de almidón, gel de agar o buffers de barbital y Tris-EDTA-borato. Esta característica ha sido descrita para la mayoría de las hemoglobinas M (5, 11).

2) La hemoglobina anormal separó fácilmente de la hemoglobina A, cuando se utilizó buffer de fosfatos y buffer de Tris-EDTA-borato a pH 7.1, de acuerdo con las técnicas descritas por Gerald (1, 5, 10).

3) La separación electroforética fue más completa cuando el hemolizado se transformó de la forma oxidada a la forma metahemoglobina, con la ayuda del ferricianuro de potasio: el desplazamiento de la banda de hemoglobina M, desapareció cuando el hemolizado fue convertido a cianometahemoglobina. Este fenómeno es una característica típica de las hemoglobinas M, según las investigaciones de Gerald (3, 4, 5), la cual tiene una explicación molecular en las diferencias de carga positiva que adquieren con el tratamiento los pigmentos de tipo A y de tipo M.

4) Los estudios espectroscópicos revelaron una elevación de la densidad óptica del hemolizado no tratado a 630 mu, con alteración de la proporción normal existente entre las densidades ópticas a 500 y 600 mu. Estos fenómenos espectroscópicos sólo se explican por la presencia de metahemoglobina.

Finalmente, el estudio espectroscópico de las bandas correspondientes a la hemoglobina A y a la hemoglobina M después de la se-

llado otras nuevas variantes: La hemoglobina M Chicago, descrita por Josephson y cols., (10) y la hemoglobina M Kankakee, informada por Heller y cols. (11). Hasta 1959, en la literatura médica, sólo se habían informado aproximadamente 100 casos de metahemoglobinemia hereditaria (15).

La hemoglobina M produce un síndrome cianótico, que se transmite como un carácter mendeliano dominante, el cual ha recibido el nombre de "Enfermedad por hemoglobina M". El síntoma principal de la enfermedad es la cianosis de tipo congénito, sin variaciones apreciables en el curso de la vida; esta anomalía sanguínea no produce un síndrome hemolítico como acontece en otras hemoglobinopatías ni policitémico, como sucede en otros síndromes cianóticos. La mayoría de las veces el individuo tiene un desarrollo pondo-estatural normal y llega a la vida adulta sin mayores molestias en sus actividades escolares, deportivas o laborales, es decir, que puede desarrollar una vida activa prácticamente normal. El promedio de vida de estos pacientes tampoco es más corto que el de la población general. Las dos causas más frecuentes de cianosis congénita son: La "Enfermedad por hemoglobina M", a la cual nos hemos venido refiriendo en los párrafos anteriores y la deficiencia de metahemoglobinoreductasa o diaforasa, una enzima del eritrocito que mantiene la hemoglobina en forma reducida. La diferenciación entre los dos síndromes se hace desde el punto de vista clínico, 1) por la forma como se transmiten genéticamente: en el primero, la transmisión es de tipo mendeliano dominante, mientras que en el segundo es de tipo recesivo, 2) por la edad en que se presenta: la enfermedad por hemoglobina M se encuentra en todas las edades, en tanto que la deficiencia de diaforasa sólo se ve en niños (18) y en ciertos grupos étnicos. Es interesante destacar que la deficiencia de DPNH-diaforasa, ha sido hallada con mayor frecuencia en esquimales, indios atabascos (19), y en griegos (20). La ausencia de anomalías cardiopulmonares, es un hallazgo de primera importancia en el diagnóstico diferencial entre las dos entidades citadas anteriormente y la cianosis secundaria a trastornos cardiopulmonares que reducen la oxigenación.

Desde el punto de vista del laboratorio el diagnóstico diferencial se hace por la demostración de la hemoglobina anormal o por el hallazgo de una marcada deficiencia de metahemoglobinoreductasa. Hasta el presente no han sido descritos síndromes causados por ambos defectos a la vez.

Cuando existe un defecto enzimático, la presencia de gran cantidad de metahemoglobina circulante resulta de la imposibilidad de

mantener la molécula de hemoglobina en estado reducido. En los casos que venimos tratando, de anomalía por hemoglobina M, la alteración es debida a un defecto de substitución en la cadena de aminoácidos de la fracción globina; ésta, quedaría situada en las proximidades del grupo "heme", lo cual provoca la formación del llamado "complejo interno". Químicamente la formación de éste se debería a que el aminoácido anormal tiene un grupo lateral activo que sería capaz de unirse al hierro para formar un compuesto trivialmente estable, incapaz de ser modificado por los mecanismos reductores normales del eritrocito (sistema DPNH-Diaforasa) que mantienen la molécula de hierro en estado ferroso (5).

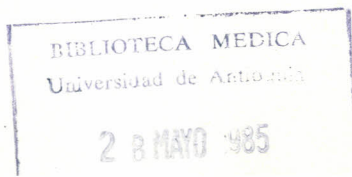
Desde el punto de vista geográfico y etnológico, la hemoglobina M, tiene amplia distribución, siendo notorio que las 17 variantes, tres de ellas (las hemoglobinas M Boston, Leipzig y Kankakee), se hayan encontrado en individuos originarios de Alemania. La variante Saskatoon se encontró en el Canadá (5) y en una familia griega (20), mientras que la Milwaukee fue descrita en un individuo de origen italiano. De las restantes, la hemoglobina M Chicago se encontró en un paciente norteamericano (10) y por último, en el Japón, se han reconocido las hemoglobinas M Iwate y hemoglobina M Ube. (17).

Es importante destacar que nuestros pacientes pertenecen a la raza negra, ya que en ésta no es frecuente la presencia de hemoglobina M; además, en los países latinoamericanos la hemoglobina M es prácticamente desconocida y hasta donde nosotros hemos podido investigar bibliográficamente, no hay ningún relato de tal hemoglobina en esta área (21).

Aunque se admite que la hemoglobina no acarrea trastornos hemolíticos ni policiténicos, se han descrito ocasionalmente, tales complicaciones. En un paciente con hemoglobina M Chicago, se observó una ligera hemólisis (10); y una policitemia moderada se encontró en un paciente con hemoglobina M Kankankee (11).

Todos los casos encontrados, con hemoglobina M, representan formas heterocigotes de la hemoglobina anormal y parece que la forma homocigote no es compatible con la vida ya que la supresión del transporte de oxígeno sería letal (11).

Por lo general, en los pacientes que tienen hemoglobina M, la proporción de esta hemoglobina fluctúa entre el 15 y 30% (14). Los pacientes observados por nosotros representan casos con niveles bastante elevados, lo cual está de acuerdo con los signos de cianosis tan marcada y los trastornos funcionales observados en ellos.



CUADRO N° 3

PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE LAS HEMOGLOBINAS M.

(Tomado de Gerald, P. S., (1958), Blood; 13:936 y adicionado con los datos obtenidos por nosotros)

Hemoglobina	Curva espectroscópica máx. en milimicrones (ferri-ácida)	Color de la banda	Reacción al cianuro	Anomalía de las cadenas
A	502,632	Pardo	Normal	
M Boston	495,602	Gris	Anormal	Péptido 20 alfa. (tir. por his.)
M Saskatoon	492,602	Verde	Normal	Péptido 20 beta. (tir. por his.)
M Milwakee	500,622	Gris verdoso	Normal	Péptido 6 beta (Glu. por val.)
M Leipzig	500,540,602	Gris verdoso	Anormal	? ?
M Chicago	494,598	Gris verdoso	Anormal	Anomalía alfa.
M Iwate	490,540,610 (*)	Verde pardo	—	Péptido 3 alfa. (tir. por ?)
M Kankankée	490,580,610 (*)	—	Normal	Péptidos 3 alfa y 23 alfa.
M Medellín (?)	498,580,625 (*)	—	Normal	? ?

(*) No hay picos, sino inflexiones.

Las desviaciones espectroscópicas en el patrón de la hemoglobina M, son provocadas por una relación anormal de la relación hemoglobina. En cambio, la anormalidad electrofóretica del mismo pigmento, depende de la substitución de algunos aminoácidos de la cadena, por otros que tienen cargas eléctricas diferentes. Desde los estudios de Gerald, con la hemoglobina M, se sabe que la forma oxidada del hemolizado (ferricianuro), tiene una carga eléctrica diferencial mayor que la hemoglobina reducida. Esta propiedad se utiliza para lograr una separación electroforética más clara. También Josephson y cols., han probado que la técnica de electroforesis en gel de agar sirve para obtener una separación neta entre la hemoglobina A y la hemoglobina M Chicago, Iwate y Kankanee (11). Betke y cols., por su parte, han demostrado que existen diferentes variantes de la hemoglobina M, dependientes de la manera como se incorpora el cianuro a la molécula de la hemoglobina oxidada. Utilizando este fenómeno, es posible detectar la hemoglobina M Boston, que reacciona lenta e incompletamente y la hemoglobina M Chicago y Leipzig que reaccionan lenta, pero completamente, de otras variedades de hemoglobina M (Milwaukee y Saskatoon), que reaccionan como la hemoglobina A (16). Un resumen de las propiedades físico-químicas, espectroscópicas y electroforéticas de las principales hemoglobinas M, se presenta en el cuadro N° 3.

Por último, se han descrito algunos casos de cianosis hereditaria en la literatura, en los cuales el defecto era producido por una deficiencia congénita en la síntesis del glutation intra-eritrocítico (22).

R E S U M E N

Este artículo se refiere al estudio de dos pacientes, madre e hija, que han presentado cianosis crónica desde el nacimiento. El síndrome no ha tenido variaciones apreciables a lo largo de la vida y no ha tenido repercusiones en el desarrollo orgánico ni en la actividad normal de ninguna de las dos pacientes. Se descarta la presencia de pneumo o cardiopatía cianógena y se halló como causa única de la cianosis, una hemoglobina M. La presencia de esta hemoglobina anormal, hasta donde llega nuestra información, no ha sido previamente reportado en los grupos raciales que habitan el área latinoamericana.

Se hace énfasis en las técnicas electroforéticas y espectroscópicas realizadas para llegar a la comprobación de la presencia de la hemoglobina M.

Se hace una revisión de la literatura sobre las diferentes hemoglobinas de tipo M y se comparan los datos diferenciales con los obtenidos del estudio de nuestros pacientes. Se observa que la Hb. M, encontrada por nosotros presenta una absorción espectroscópica a 625 milimicrones, que parece diferenciarla de las demás hemoglobinas M.

SYNOPSIS

The present paper presents the the clinical, biochemical and genetic studies of two cyanotic patients. (mother and daughter). Both patients exhibitec chronic cynosis since birth without impairment of the physical development. Clinical, EKC and X-ray examinations ruled out a congenital neumo-cardiopatý.

Special studies proved that cianotic syndrome was determined by the presence of an abnormal hemoglobin. The abnormal component was clearly separated form hemoglobin A, by electrophoresis at pH 7.1 and phosphates and tris-EDTA-borate buffers. A sharper separation of the abnormal fraction was obtained when hemolysate was oxidized by ferricyanide.

Spectroscopy demostrated the presence of an abnormal methemoglobin fraction exhibiting a characteristic abnormal absortion band at 625 mu. Spectroscopic curves obtained from separated samples of hemoglobin A and the abnormal after electrophoresis on agar, showed that the abnormal hemoglobin as hemoglobin M.

According with a recent survey on abnormal hemoglobin in Latin America (Arends, 1966), these two patients represent the firts two examples of hemoglobin M disease found in people from Latin America.

A review on the different variants of hemoglobin M is presented and some special characteristics of the abnormal pigment by us, are discussed.

REFERENCIAS :

- 1 Gerald P. S.: The electrophoretic and spectroscopy characterization of hemoglobin M. Blood, 13: 936, 1958.
- 2 Singer, K.: Hereditary hemolytic disorders associated with abnormal hemoglobin. Am. J. Med. 18: 633, 1955.
- 3 Hörlein, H. und Weber, A.: Ueber chrosniche familiare Methamoglobinamie und eine neue mofication des Methamoglobin. Deustche Med. Wehnschr, 73: 476, 1948.
- 4 Gerald, P. S., Cock, C. D. and Diamond, K.: Hemoglobin M. Science 126: 300, 1957.

- 5 Gerald, P. S. and Efron, M. L.: Chemical studies of several varieties of hemoglobin M. Proc. Nat. Acad. Sc. 47: 1758, 1961.
- 6 O'Brien, D. and Ibbot, F. A.: A laboratory manual of micro and ultra micro biochemical techniques, 3er Ed., Harper and Row Publishers. New York, 1961.
- 7 Dubowsky, K. M.: Measurements of hemoglobin derivates, in Hemoglobin, its precursors and Metabolites, Sunderman and Sunderman Ed. J. B. Lipincott Co. pp. 50-58, Philadelphia, 1964.
- 8 Evelyn, K. A. and Mallory H. T. J.: Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a single sample of blood. J. Bio. Chem. 126, 655, 1938.
- 9 Chernoff, A. L. Human hemoglobin in health and disease. New England J. Med. 253, 322, 1951.
- 10 Yakulis, V. Hellar P., Josephon A. and Singer, L.: Rapid demonstration of hemoglobin A2 by means of agar gel electrophoresis. Am. J. Clin. Path. 34, 28, 1962.
- 11 Josepson, A. M. Wernstein, H. A., Yakulis, B. S., Singer, L. and Heller, P. A.: New variant of hemoglobin M. disease: Hemoglobin M Chicago. J. Lab. Clin. Med. 59: 918, 1962.
- 12 Heller, P., Wenstein, H. A., Yakulis, J. V. and I. Rosenthal.: Hemoglobin M Kankankee, a new variant of hemoglobin M. Blood 20: 287, 1962.
- 13 Zinham, W. H., Lenhard, R. E. and Child, B.: A deficiency of G6PD activity in erythrocytes from patients with favism. Bull. John Hopkins Hosp. 102: 169, 1958.
- 14 Smith, C. H.: Blood diseases of infancy and childhood. C. V. Mosby, St. Louis, 1960.
- 16 Betke, K., Groschner, E. and Bock, K.: Properties of a further variant of hemoglobin. Nature. 188: 864, 1960.
- 17 Shibata, F., Tamura, A., Iuchi, I., and Takahoshi, H.: Hemoglobin M: demonstration of a new abnormal hemoglobin and hereditary nigremia. Acta Hasmat. Jap. 23: 96, 1960.
- 18 Harrison, T. R.: Principles of internal medicine 4th. Ed. pag. 1311, Mc Graw Hill book Co. New York, 1962.
- 19 Scott, E. M., and Hoskins, D. D.: Hereditary Methemoglobinemia in Alaskan eskimos and indians. Blood, 13: 795, 1958.
- 20 Papaspirov-Zona, A. V., Gerald, P. S., Scott, E. M.: Hereditary methemoglobinemia in Greece Blood, 25: 375, 1965.
- 21 Arends, T.: Comunicación personal, 1966.
- 22 Townes, P. L., and Morrison, M.: Investigation of the defect in a variant of hereditary methemoglobinemia. Blood, 19: 60, 1962.
- 23 Finch, C. A.: Methelobinemia and sulphhemoglobinemia. New Engl. J. Med. 42: 582, 1951.

Los autores agradecen la colaboración técnica de las señoritas Consuelo Molina y Amparo Hoyos, del Laboratorio de Hematología y de las señoritas Lylliam Arroyave y Amparo Facio-Lince, del Laboratorio de Bioquímica, Universidad de Antioquia.

PRODUCCION DE PENICILINASA POR PARTE DE CEPAS DE ESTAFILOCOCOS +

Dr. HERNANDO ROCHA POSADA (xx)

Srta. FLOR EMILIA LEURO (xxx)

La actual civilización urbanizada se halla saturada de Estafilococos patógenos, a tal punto que ha sido aceptado como parte natural de las cosas. Sería apropiado considerar a la infección estafilocócica como una enfermedad endémica del género humano.

Cerca de un 50% de la población adulta en las regiones urbanas alberga habitualmente estos microorganismos y en los lactantes y niños la frecuencia es mucho más alta. De cien recién nacidos estériles, seis albergaban Estafilococos piógenos al final del primer día de vida, cincuenta al segundo y ochenta y nueve al cuarto día (18). Sin embargo, es curioso que las infecciones clínicas sean relativamente raras a pesar del gran número de personas portadoras de cepas coagulasa-positivas. Por consiguiente, debe aceptarse que existen grados variables de virulencia de este grupo de bacterias. En los hospitales, los Estafilococos que prevalecen son resistentes a las drogas antimicrobianas de uso común, por lo cual debe admitirse que

(x) Trabajo realizado en la Unidad de Patología Infecciosa. Sección de Medicina. U. Nal. Hosp. San Juan de Dios, Bogotá.

(xx) Instructor Asociado de Medicina. Director de la Unidad de Patología Infecciosa.

(xxx) Licenciada en Bacteriología y Ciencias Aplicadas. Auxiliar de Docencia. Sección de Medicina U. Nal. Colombia, Bogotá.

variantes resistentes aparecen en forma natural, aún sin previo contacto con quimio-antibióticos.

La patogenicidad de una cepa resulta de la interacción de toxinas y enzimas propias de la bacteria, así como de sus propiedades invasoras; es posible que una buena parte posean escasa virulencia y sólo bajo las circunstancias especiales se tornen capaces de producir infección. En particular, las sustancias extracelulares propias del Estafilococo con una exotoxina (hemolisina alfa y beta), una enterotoxina, leucocidina, hialurodinasa, estafiloquinasa, proteasas, lipasas diversas, coagulasa y penicilinas.

La producción de coagulasa es hoy día la prueba de laboratorio de elección para determinar la patogenicidad del Estafilococo (18). Aunque existen varias otras pruebas como la fermentación del Manitol, producción de fosfatasa, fluidificación de la gelatina, reducción del telurito de potasio, así como la producción de pigmento y de hemólisis, ha prevalecido la prueba de coagulación del plasma, asociada a la fermentación del Manitol, a pesar de que existen cepas intermedias, coagulasa positivas —Manitol negativas y coagulasa negativas— Manitol positivas (8).

La coagulasa es una sustancia de naturaleza proteica que existe libre en los cultivos de Estafilococos que la producen. Para ser activa necesita asociarse a un factor existente en el plasma humano y de conejo, al parecer muy cercano a la protrombina. El complejo coagulasa - factor - coagulasa plasmático, tiene sobre el fibrinógeno la misma acción de la trombina.

En los últimos años el Estafilococo ha adquirido gradualmente resistencia a la penicilina y se ha encontrado que tal resistencia es debida a la producción de penicilinas que la destruye. La infección hospitalaria especialmente de las heridas quirúrgicas, es debida en un 70 a 80% de los casos al Estafilococo, estando asociado a bacterias Gram negativas y a otros cocos Gram positivos en reducido número de pacientes. Los reportes de algunos laboratorios sobre producción de penicilinas por parte de los Estafilococos, simplemente por la resistencia a la penicilina (disco de 10 meg.), así como el interés de conocer la correlación entre las pruebas de patogenicidad y la producción de la enzima y la resistencia de nuestras cepas a una de las penicilinas sintéticas, nos indujo a realizar esta pequeña investigación.

MATERIAL Y METODOS:

Un total de 685 cepas de Estafilococo, aisladas de variados especímenes humanos hospitalarios, fueron sometidas a pruebas de patogenicidad en su totalidad y en cierto número se investigó la producción de penicilinasa así como la sensibilidad a la penicilina y a la Oxacilina.

La prueba de coagulasa se llevó a cabo en tubo empleando plasma humano fresco sin diluir. La lectura se realizó a la hora, dos horas, cuatro horas, ocho horas, diez y seis horas y veinticuatro horas: clasificándose de + a +++++. La prueba de Manitol se efectuó simplemente sembrando una pequeña asada en caldo nutritivo con Manitol a una concentración del 2% y adicionado de rojo fenol como indicador, con un pH final de 7.0. La lectura se realizó luego de incubación por 24 y 48 horas. Fueron clasificados como Manita negativa las cepas que no acidificaron el medio al cabo de las 48 horas y positivas cuando sí lo hicieron en cualesquiera de las dos lecturas.

Para investigar la producción de penicilinasa se siguió el método de Gots, modificado por Haight y Finland (10), mediante el cual se determina cualitativamente la enzima. El método está basado en la difusión de la substancia inhibitoria de los organismos en crecimiento dentro de un medio de agar-Penicilina, sembrado con bacterias penicilino-sensibles. Los pasos seguidos fueron: a) infusión de Cerebro - Corazón - agar licuado y enfriado a una temperatura aproximada de 45°C., en el baño de María, b) adición de un cultivo de Sarcina lútea en caldo nutritivo de 18 horas de incubación, hasta lograr una concentración final de 1: 100. La cepa de Sarcina lutea debe ser sensible a una concentración de Penicilina Cristalina de 0.003 Mcgs. por cc. (equivalente a 0.005 U. por ml.), c) adición de una solución fresca de penicilina G., hasta obtener una concentración en el medio de 0.005 Mcgs. por ml. (0.008 U. por ml.), d) así obtenida la mezcla se vertió en cajas de Petri estériles, dejándose enfriar y endurecer a la temperatura ambiente, e) el organismo a investigar, cultivado en caldo nutritivo durante 18 horas aproximadamente, se extendió con asa redonda sobre el agar, formando un círculo o una elipse y luego se incubó a 37°C durante 36 a 48 horas y f) lectura a las 24 horas.

Si el organismo sembrado en la superficie produce penicilinasa, se desarrollarán múltiples colonias satélites de Sarcina lútea en el agar bajo la superficie de crecimiento del microorganismo investigado, que se extenderán hacia el centro y la periferia del anillo de-

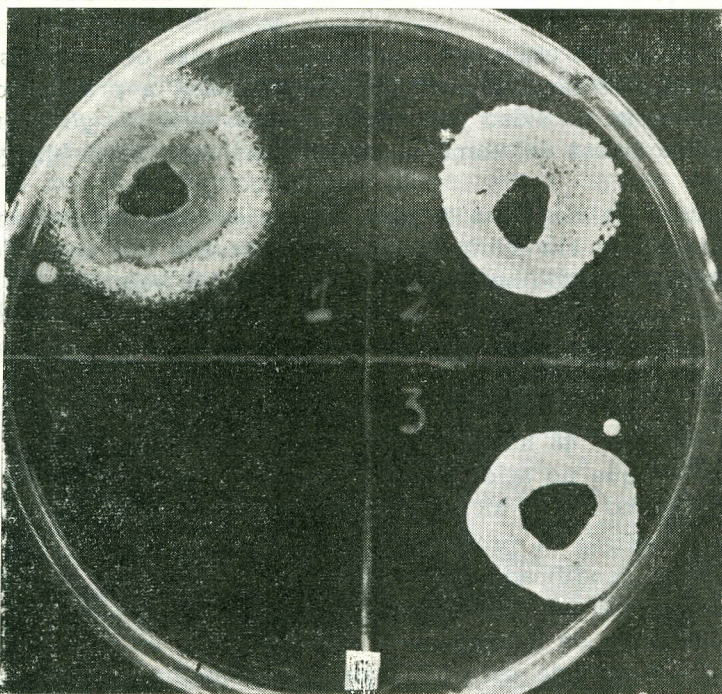


Fig. N° 1 - Estafilococo productor de penicilinasa en el cuadrante N° 1. Cepas no productoras de la enzima en los cuadrantes 2 y 3. Cuadrante sin numeración: control del medio.

lineado. La enzima transformó la penicilina en Acido Penicilínico inactivo, que permitió el libre desarrollo de la Sarcina, la cual crece formando colonias opacas con pigmento amarillo carmelita. Si no existe producción de penicilinasa, la superficie y el fondo permanecen nítidamente claros, debido a que el crecimiento de la Sarcina fue inhibido por la penicilina del medio. Mediante este método biológico, que permite también determinar la sensibilidad de la cepa de Estafilococo a la penicilina G., sólo es posible hacer una determinación cualitativa de la producción de la enzima (Fig. N° 1)

La sensibilidad a la penicilina y a la oxacilina se llevó a cabo por el método de difusión en agar, utilizando discos de 10 y 5 msgs., respectivamente.

RESULTADOS:

De las 685 cepas estudiadas, 373 fueron coagulasa positiva y 312 coagulasa negativa. Se observó correlación entre los resultados de coagulasa y de fermentación de la manita en 579 de las cepas estudiadas (83.1%), de las cuales en 293 las dos pruebas fueron positivas y 276 negativas. Un 11.6% correspondió a cepas coagulasa positiva Manitol negativo y sólo el 5.2% correspondió a cepas coagulasa negativas y manita positivas. (Cuadro 1).

C U A D R O N ° 1

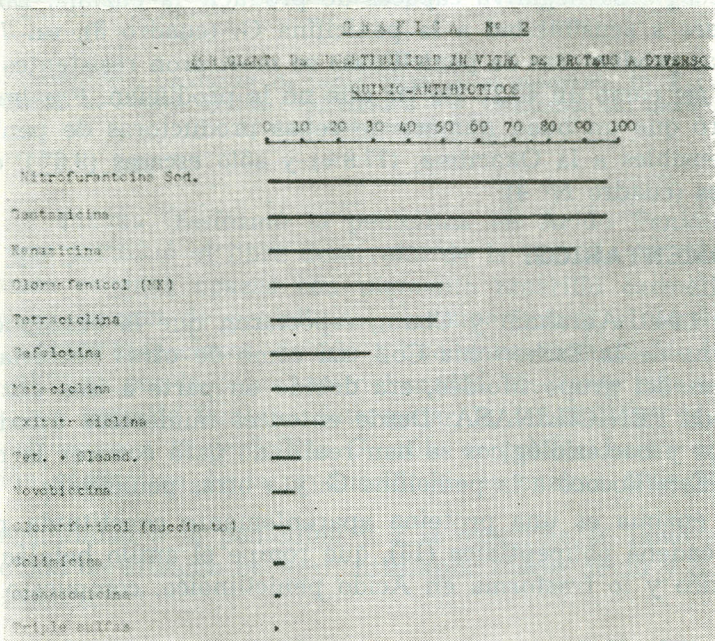
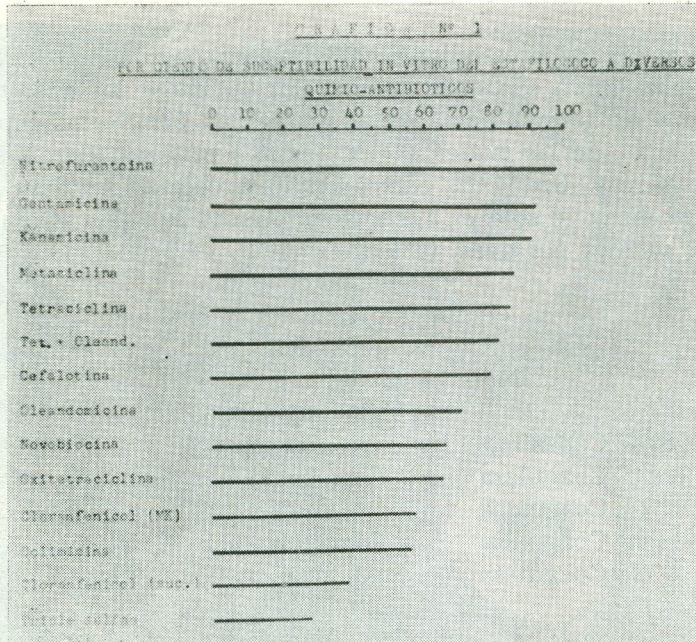
Material Estudiado					
	373	—	Coagulasa (+)		
685	Cepas	312	—	Coagulasa (—)	
293	Coagulasa (+)		Manitol (+)	83.1%	
276	Coagulasa (—)		Manitol (—)		
80	Coagulasa (+)		Manitol (—)	11.6%	
36	Coagulasa (—)		Manitol (+)	5.2%	

Un 80.4% de los Estafilococos coagulasa positiva eran productores de penicilinas. (Cuadro 2). Fue sorprendente hallar un 14.2% de cepas coagulasa negativa capaces de producir la enzima. En cuanto se refiere a sensibilidad a la penicilina G. (cuadro 3), un 74.5% de las cepas productoras de penicilinas se mostraron resistentes al antibiótico así como un 40.2% de las que no la producían. Finalmente, se encontró que un buen número de cepas productoras de penicilinas eran sensibles a la Oxacilina, (77.9%) y sólo escasas (9.6%), eran resistentes (cuadro N° 4).

COMENTARIOS:

En 1.940, Abraham y Chain, reportaron que la resistencia a la penicilina de la *Escherichia Coli*, así como de otras bacterias Gram negativas del grupo tifoideo, era debido en parte a una enzima denominada PENICILINASA. Desde entonces numerosos estudios bioquímicos y bacteriológicos se han realizado para conocer la resistencia del Estafilococo a la penicilina G. y a otras penicilinas.

La enzima es una proteína aparentemente constituida por una simple cadena polipeptídica (13), que rompe el anillo betaláctico del antibiótico y lo transforma en Acido penicilínico, compuesto sin ac-



C U A D R O N ° 2

PRUEBA DE COAGULASA Y PRODUCCION DE PENICILINASA

Coagulasa	Produc. de Penicilinas		
	Nº	Nº	%
Positiva	307	247	80.4
Negativa	211	30	14.2

tividad antibacteriana (2). Este proceso ha sido seguido indirectamente por métodos manométricos, alcalométricos, polarimétricos, iodométricos, microbiológicos muy prolijos y oscilo-polarográficos. (2). Richmond, examinando la penicilinas producida en condiciones naturales por varias cepas de Estafilococo, ha encontrado por lo menos tres variantes moleculares de la misma, caracterizadas por diferente reactividad serológica, diferentes propiedades catalíticas y variable composición de aminoácidos. Las ha designado como tipos A, B y C. (Cit. 13). El genotipo de cada una de estas variantes está condicionado a ciertos aspectos que son la morfología de la colonia, su color, su comportamiento frente el ion mercurio (Hg), etc. Dos tipos de penicilinas son comúnmente utilizados en el laboratorio. Nos referimos a las enzimas producidas por el Estafilococo y por el Bacilo Ceréus (1, 7, 16, 20). La velocidad y el grado de destrucción de las diferentes penicilinas por estas dos enzimas es variable. Por ejemplo, la penicilina F y la penicilina K, son destruidas más lentamente que la penicilina G y la penicilina X. (Cuadro Nros 5 y 6).

Se ha reconocido que la aparente resistencia a la penicilina G., depende de la rapidez con que los microorganismos producen penicilinas para destruirla antes de ser destruidos por ella. Una penicilina que permanezca activa por largos períodos de tiempo debe te-

C U A D R O N ° 3

PRODUCCION DE PENICILINA Y RESISTENCIA A LA PENICILINA

Penicilina	Resist. a Penicilina G		
	Nº	Nº	%
Positiva	181	135	74.5
Negativa	62	25	40.2

ner un gran potencial de destrucción para estas bacterias o de lo contrario será rápidamente destruída. Con la reciente aparición de penicilinas sintéticas como la Meticilina y la Oxacilina, hasta cierto punto ha variado el panorama sombrío existente frente a infección estafilocócica (15). La Meticilina ha mostrado completa resistencia a la degradación por la penicilinas estafilocócica y en un grado menor la Oxacilina (19). Sin embargo, en la actualidad ya están apareciendo cepas de Estafilococo - Meticilino - resistentes, debido tal vez al creciente uso que se le dio al antibiótico o bien porque existen cepas naturalmente resistentes al mismo (3, 4, 5, 17). En realidad pocas infecciones debidas a Estafilococos Meticilino-resistentes (coagulasa-positivos), se han reportado. Javons y Javons, Coe y Parker, en Gran Bretaña, han notado un aumento de los Estafilococos coagulasa positivos-Meticilino-resistentes (0.55%) en 1960 y 0.80% en 1962). Water-Worth, en 1962, encontró una incidencia del 2.2% de estas cepas resistentes en el Hammersmith, Hospital de Londres. También en 1962, However, Stewart y Holt, aislaron una cepa Meticilino-resistente en una epidemia que afectó a 37 personas y fue causante de la muerte de una de ellas. Gravenkemper y Col., (9), hallaron recientemente dos cepas que causaron cierta degradación de la Meticilina y de la Oxacilina "in vitro". Si bien la rata de inactivación fue baja y posiblemente debida a una muy alta concentración de penicilinas en el medio no fue posible descartar del todo la existencia de otra enzima específica: (Meticilinas). El mencionado investigador cree que la resistencia a la Meticilina y a la Oxacilina no es todavía un problema.

C U A D R O N ° 4

PRODUCCION DE PENICILINA Y SENSIBILIDAD A LA OXACILINA

Penicilinas	Nº	Sensible Oxacilina	
		Nº	%
Positiva	86	67	77.9
Negativa	31	28	9.6

Es posible que cepas resistentes a la penicilinas sintéticas vayan en aumento, como puede verse luego de nuestro estudio, ya que aproximadamente un 22% de los Estafilococos productores de penicilinas se mostraron resistentes a 10 mcgs de Oxacilina. Tampoco compartimos la opinión de algunos investigadores quienes afirman que

la resistencia a la penicilina es sinónimo de producción de penicilinas. En nuestro estudio, un 25% aproximadamente de las cepas productoras de la enzima, eran sensibles a 10 mcgs. del antibiótico (incluyendo algunas cepas coagulasa negativas). Por ello, consideramos que ante toda sepsis estafilocócica es imperativo investigar la producción de penicilinas ya que de éste conocimiento depende el uso racional de cualquier preparado penicilínico o de la utilización de algunas cepas losporinas (5).

C U A D R O N ° 5

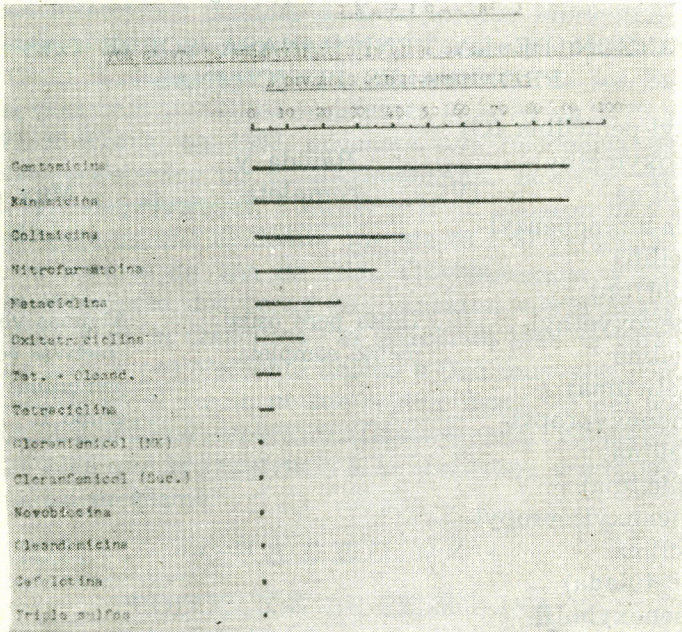
ACCION DE LA PENICILINASA SOBRE LAS PRINCIPALES PENICILINAS

I)	Benzyl-penicilina (G) Phenoxy-methyl- penicilina (V) Alpha-aminobenzyl- penicilina (Pembritin)	Rápida y completa	Muy efectiva
II)	A-phenoxyethyl- penicilina (Feneticilina) A-Phenoxypropyl- penicilina (propicilina) A-Phenoxyisopropyl- penicilina (No rotulada) A-phenoxybutyl- penicilina (No rotulada) A-phenoxyisobutil- penicilina (No rotulada)	Lenta pero usual- mente completa.	Algunas veces tan efectivas como las penicilinas del grupo I.
III)	Dimethoxyphenyl- penicilina (Meticilina) Methyl-phenyl- isoxazolyl penicilina (Oxacilina)	Ausente o lenta incompleta.	Moderadamente efectiva.

C U A D R O N ° 6

GRADOS DE DESTRUCCION DE ALGUNAS PENICILINAS

Penicilina	Penicilinas Estafilococo	Penicilinas Bacilo cereus
Penicilina-G	100%	100%
Feneticilina	87%	90%
Meticilna	0.4%	2.3%
Oxacilina	0.6%	1.2%



La penicilina es capaz de inducir la producción de grandes cantidades de penicilinasa "in vitro" (13) y luego de esta inducción se sabe que continúa la síntesis de la enzima a una elevada rata (11, 12). Las cuidadosas observaciones clínicas de Michael y Col. (12), son demostrativas de que "in vitro" ocurre algo similar. Los mencionados investigadores, estudiando los Estafilococos aislados de 5.815 cultivos de faringe, llegaron a la conclusión luego de determinaciones cuantitativas de la enzima, que los pacientes que habían recibido penicilina G. profilácticamente, albergaban Estafilococos capaces de producir mayor cantidad de la enzima que aquellos aislados de pacientes que no habían tomado el antibiótico.

La presencia de penicilinasas en las lesiones producidas por Estafilococo resistente fue reportada por Dineen en 1.961. Ciertos datos indican que puede ser hallada en cantidades suficientes como para destruir grandes cantidades de penicilina. A pesar de que se cree que la penicilinasas no debe tenerse en cuenta en la aparición de resistencia a la penicilina G., de ciertos Estafilococos in vivo, los hallazgos de algunos investigadores, luego de determinaciones cuantitativas de la enzima en los tejidos de ratones infectados experimentalmente con varias cepas de Estafilococos, indican que las cantidades de penicilinasas producidas son suficientes para inducir altos grados de resistencia (6).

Estudios cuidadosos han demostrado por otra parte que la capacidad de síntesis de la enzima por parte de una cepa puede perderse como consecuencia de mutaciones, las cuales pueden ocurrir aproximadamente en un 0.1% de los cultivos usuales (13). También se sabe que algunas cepas productoras de penicilinasas se vuelven sensibles a la penicilina (14), perdiendo conjuntamente la resistencia a los iones mercurio (Hg).

Queremos anotar que existe una buena correlación entre la patogenicidad del Estafilococo (medida cualitativamente por la producción de coagulasa) y la producción de penicilinasas. Algunas cepas coagulasa negativas hemos visto producen penicilinasas, eventualidad que puede explicarse sólo por mutaciones que den ocasionalmente este tipo bacteriano. Dichas cepas merecen siempre un cuidadoso análisis y numerosas determinaciones tanto de la prueba de coagulasa como de penicilinasas.

CONCLUSIONES:

- a) No todas las cepas coagulasa positivas producen penicilinasas, pero sí la gran mayoría.
- b) La resistencia de la Penicilina G. (disco de 10 mcgs.), no puede tomarse como prueba de producción de penicilinasas por parte de una cepa.
- c) Existen algunas cepas coagulasa-negativas que producen penicilinasas y a la vez son resistentes a la Penicilina G.
- d) Existe buena correlación entre la producción de penicilinasas y la sensibilidad a una de las penicilinas sintéticas.
- e) Es conveniente siempre determinar la producción de penicilinasas por parte de una cepa de Estafilococo como manera única de poder emplear racionalmente los preparados penicilínicos.

RESUMEN

Con el objeto de conocer el porcentaje de cepas de Estafilococo Patógeno y no patógeno que son capaces de producir penicilinas, así como de presentar o no resistencia a la Penicilina y a la Oxacilina, fueron sometidas a estudio 685 cepas de Estafilococo, aisladas de variados especímenes orgánicos.

Aunque se practicaron pruebas conjuntas de coagulasa y fermentación del Manitol para conocer la patogenicidad de la bacteria, se tomó la primera como único dato de valor, ya que un 31.5% de nuestras cepas coagulasa positivas, no fermentan la Manita.

De las cepas positivas un 84.5% producen penicilinas. Es interesante anotar que un 36% de las cepas coagulasa negativas también la producen. En cuanto a sensibilidad a la penicilina se refiere, un 74.5% de las cepas productoras de penicilinas se muestran resistentes (disco de 10 mcg.), lo cual puede ser utilizado indirectamente como prueba de producción de la enzima por parte del Estafilococo. Inversamente la sensibilidad a la Oxacilina de las cepas productoras de penicilinas, llega al 77.9%.

Consideramos siempre de utilidad la verificación de producción de esta enzima por parte de cepas de Estafilococo patógeno como manera única de ofrecer al práctico la facilidad de instituir una terapéutica penicilínica adecuada.

SYNOPSIS

With the object of knowing the percentage of pathogenic and non pathogenic Staphylococcus strains which produce penicillinase, and whether they present or not resistance to Penicillin and Oxacillin, 685 Staphylococcus strains isolated from various organic specimens, were submitted to study.

Although Coagulase and Manitol fermentation tests were done to prove the pathogenicity of the germ only the first tests has been considered as valuable since 31.5% of positive-coagulase strains do not ferment Manitol.

Eighty four percent Coagulase-positive strains produce Penicillinase, and interesting to note, 36% of the negative Coagulase strains also produce it. Regarding sensibility Penicillin 74.5% of the strains that produce penicillinase are resistant (disk of 10 mcg), with is an indirect evidence of the production of the enzyme by the Staphylococcus. On the contrary, the sensibility the penicillinase producers to Oxacillin amounts to 77.9%.

It is always of interest to verify the production of this enzyme by the pathogenic Staphylococcus, as it is the only way for the treating physician to establish an adequate penicillin treatment.

R E F E R E N C I A S :

- 1 Citri, N., Garber, N. and Kalkstein, A.: "The interacción of penicillinase With penicillins. III Comparison of exopenicillinase preparations of various origins". Broch. et Bioph. Act., 92 (3): 572, Dec., 23, 1964.
- 2 Dusinsky, G. and Antolik, P.: "Oscillographic polarography as a method for continuons measurements of inactivation of penicillins by penicillinase". Nature, 206 (4980): 196, April 10, 1965.
- 3 Ericksen, K. R. and Erichsen, I.: "Resistance to Methicillin, isoxazolyl-penicillins, and cephalothin in Staphylococcus aureus". Act. Path. et Microbiol. Scand., 62: 255, 1964.
- 4 Ericksen, K. R. and Erichsen, I.: "Resistance to the Newer penicillins". Brith. Med. J., I: 746, 1963.
- 5 Ericksen, K. R. and Erichsen, I. "Inactivation of Methicillins, Oxacillin, Coxacillins and Cephalothin by Staphylococcal penicillinase". Act Path. et Microb. Scand., 63 (3): 399, 1964.
- 6 Eyckmans, L. and Tomsett, R.: "In vivo Studies on Staphylococcal penicillinase". J. Of Bact., 90 (3): 589, Sept., 1965.
- 7 Goldner, M. and Wilson, R. J.: "In vivo Studies on Autistaphylococcal penicillinase Serum". Canad. J. of Microbiol., 10 (4): 507, Aug., 1964.
- 8 González, A. A.: "Determinación de los Estafilococos patógenos aislados de la leche de la sabana de Bogotá". Vet. Col., II (1): 13, 1962.
- 9 Gravenkemper, C. F., Brodie J. L. and Kirby, M. M.: "Resistance of Coagulate-Positive Staphylococci to Methicillin and Oxacillin". J. of Bact., 89 (4): 1005, April, 1965.
- 10 "Haight, T. H. and Finland, M.: Modified Test for Penicillinase Production". Am. J. Clin. Path., 22, 806, 1952.
- 11 Imsande, J.: "New Assay for penicillinase and some results of penicillinase induction". J. of Bact., 89 (5): 1322, May, 1965.
- 12 Michael, T. M., Michael, J. G. and Massell, B. F.: "Producción of Penicillinase by Staphylococci in the throat". The Am. J. of the Med. Sci., 248 (2): 152, Ang., 1964.
- 13 Novick, R. P.: "The genetic determinant of Staphylococcal Penicillinase". Am of the New York Acad. of Sci., 128 (1): 165, July 23, 1965.
- 14 Richmond, M. H.: "Co-Trasducción by a Staphylococcal phage of genus responsible for penicillinase synthesis and resistance to Mercury Salts". Nature 202 (4939): 1360, June 27, 1964.
- 15 Rocha P. H.: "La 5 - Methyl - 3 phenyl - 4 isoxazolil penicilina en infecciones producidas por Estafilococo productor de penicilinas". Rev. Fac. Med., 34 (3): 85, Julio-Sept., 1966.
- 16 Rolinson, G. N., Stevens, S., Batchelor, F. R. Wood, J. and Chain, E. B.: "Bacteriological Studies on a New penicillin-BRL, 1241". The Lancet II: 564, 1960.]
- 17 Stewart, G. T. and Holt, R. J.: "Evolución of natural resistance to the Newer Penicillins". Brit Med. J. I., 308, 1963.
- 18 Torrey, J. C. and Reese, M. K.: "Initial Aerobic flora of Newborn Infante". Am. J. Dis. Child., 69: 208, 1945.
- 19 White, A. and Smith, J.: "Antistaphylococcal activity of penicillin P-12". Am J. of the Med. Sci., 241 (2): 202, Feb., 1962.
- 20 William, D., Bondi, A., Moat, A. G. and Ahmad, F.: "Thermostability of Bacillus Cereus Penicillinase". J. of Bact., 91 (1): 257, Jan., 1966.
- 21 Yip, L. C., Shah, R. and Day, R. A.: "Metabolic Control of Penicillinase". J. of Bact., 88 (2): 297, Aug., 1964.

CAUSAS DE MUERTE EN CALI, EN EL AÑO DE 1965

Dr. GUILLERMO LLANOS (*)
Srta. VIRGINIA SEGOVIA (**)
Srta. ALBA LUCIA MAYA (**)

I. INTRODUCCION.

Las estadísticas de mortalidad de todos los países son principales indicadores de las condiciones de salud de una comunidad, y como tal sirven de base para orientar estudios epidemiológicos y para mejorar los planes de bienestar. Una investigación intensiva de la mortalidad de una región, sobre todo si ésta es una gran ciudad, tiene como resultado datos básicos para hacer mejores comparaciones. La ventaja de escoger una zona urbana bien definida, elimina en gran parte los errores debidos a la falta de certificación médica, a la diferencia de la terminología en uso y los diversos puntos de vista nosológicos, porque en las grandes ciudades se cuenta con servicio médico adecuado y, fácilmente asequible, y por lo tanto la gran mayoría de las defunciones son certificadas por médicos.

A raíz de la Investigación Interamericana de Mortalidad impulsada por la Oficina Sanitaria Panamericana y de la cual la ciudad de Cali formó parte (1), el Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle, por medio

(*) Jefe de la Sección de Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

(**) Estadígrafas de la misma Sección.

de la Sección de Epidemiología y Bioestadística, en vista de los excelentes datos obtenidos y sobre todo por la magnífica colaboración por parte del cuerpo médico de la ciudad, decidió continuar con el análisis de los certificados de defunción (2).

II METODOLOGIA.

Semanalmente la Oficina de Estadísticas local facilitó el obtener una copia de los certificados de defunción, cuyos datos principales fueron transcritos a una forma especial pre-codificada. (Ver apéndice)

Para definir la enfermedad responsable de la muerte, se usó el criterio de la causa básica de defunción y se codificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (3). Cuando el médico firmante no había diligenciado correctamente el certificado, o la causa básica no se hallaba claramente determinada, se procedió a preguntar al médico o a revisar la historia clínica correspondiente si se trataba de una muerte hospitalaria, para aclararla. Cabe anotar aquí que hemos localizado tres firmantes consuetudinarios de certificados, que no son médicos.

El estudio abarca todas las defunciones ocurridas en el área urbana de la ciudad de Cali y se limita el criterio de la residencia a aquellas personas cuyo tiempo de permanencia era de dos o más meses según constara en la casilla correspondiente del certificado.

Se hizo especial énfasis en recoger mayor información en los casos con mención de cáncer en el certificado con el propósito de usar estos datos en la encuesta especial sobre mortalidad y morbilidad por cáncer que anualmente se realiza como otro medio de la Facultad de Medicina (4).

Para el cálculo de las tasas correspondientes se hizo la proyección de la población a 1º de julio, en base al crecimiento geométrico intercensal. Para las tasas de mortalidad infantil se tomó el dato de 24.637 bautizos ocurridos en Cali el mismo año (12.030 hombres y 12.607 mujeres), de acuerdo a la información del DANE (5).

III RESULTADOS Y ANALISIS.

En el cuadro N° 1, se muestra la distribución por edad y sexo de las defunciones ocurridas en Cali en 1.965. Se presentan, además, las tasas específicas por mil habitantes y su distribución proporcional. Podemos comentar que esta representación sigue el patrón ya

conocido de la mortalidad de áreas subdesarrolladas con una alta mortalidad infantil, en donde el 47% de las muertes ocurre en menores de 5 años, alcanzando un coeficiente máximo en los extremos de la vida y un valor mínimo en el grupo de 10-14 años. La tasa general de mortalidad es de 8.1 por mil, teniendo valores más altos los hombres (8.9) que las mujeres (7.3) y siendo sistemáticamente mayor en los distintos grupos de edad. Es llamativa la gran diferencia en el coeficiente de mortalidad infantil entre hombres (86.1) y mujeres (31.3), cuya explicación podría ser el hecho de que en 1965 se registraron más bautizos de mujeres que de hombres.

C U A D R O N º 1

**DISTRIBUCION DE LAS DEFUNCIONES DEL AREA URBANA DE CALI,
SEGUN EDAD Y SEXO Y TASAS ESPECIFICAS POR MIL, 1965**

Grupos de edad	S E X O				TOTAL		
	HOMBRES Nº	Tasa	MUJERES Nº	Tasa	Nº	Tasa	%
<1	1036	86.1	770	31.3	1806	73.3	32.5
1— 4	401	9.0	410	9.5	811	9.2	14.6
5— 9	51	1.1	44	0.9	95	1.0	1.7
10—14	33	0.9	19	0.5	52	0.7	0.9
15—19	52	1.7	48	1.2	100	1.4	1.8
20—24	82	2.9	49	1.4	131	2.0	2.4
25—29	70	2.7	58	1.9	128	2.3	2.3
30—34	74	3.1	69	2.7	143	2.9	2.6
35—39	54	2.7	86	4.0	140	3.4	2.5
40—44	63	4.1	74	4.7	137	4.4	2.5
45—49	81	6.8	79	6.1	160	6.4	2.9
50—54	111	10.8	87	8.0	198	9.4	3.6
55—59	111	16.2	93	13.1	204	14.6	3.7
60—64	145	25.2	119	17.4	264	20.9	4.7
65—69	123	40.3	122	32.5	245	36.0	4.4
70—74	129	63.0	94	32.4	223	45.1	4.0
75—79	121	86.4	107	57.2	228	69.7	4.1
80—84	86	134.0	97	87.9	183	104.8	3.2
85—89	61	173.3	81	130.4	142	145.9	2.6
90—94	22	177.4	58	195.3	80	190.0	1.4
95 y +	13	146.1	48	224.3	61	201.3	1.1
SIN DATO	16	—	13	—	29	—	0.5
TOTAL	2935	8.9	2625	7.3	5560	8.1	100.0

En los cuadros Nros. 2 y 3 se presentan las principales causas de defunción de hombres distribuidas en 6 grandes grupos de edad. En menores de un año, la gran causa de muerte es la gastroenteritis, lo que se repite en el grupo siguiente de 1-4 años. En los niños mayores son los accidentes de tránsito los que producen la mayor mortalidad. En el adulto joven (15-44), las muertes violentas constituyen el 55% de las defunciones, hecho puesto de manifiesto en el estudio anterior referido (2). Por encima de los 45 años las enfermedades del corazón y el cáncer constituyen la causa líder.

Los cuadros Nros. 4 y 5 nos presentan una distribución similar pero para las mujeres. Las diferencias significativas son la mayor proporción de muertes por tuberculosis en el grupo de 15-44 años y la alta mortalidad materna.

C U A D R O N ° 2

PRINCIPALES CAUSAS DE DEFUNCION EN HOMBRES, SEGUN GRUPOS DE EDAD, CALI, 1965

CAUSAS	E D A D					
	< 1 año		1-4		5-14	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Gastroenteritis	420	40.5	179	44.6	5	6.0
Bronquitis y Neum.	103	10.0	37	9.2	3	3.6
Asfixia de Rec. Nac .	84	8.1	—	—	—	—
Prematurez	78	7.5	—	—	—	—
Desnutrición	39	3.8	59	14.7	6	7.1
TBC	16	1.5	15	3.7	8	9.5
Acc. de tránsito	—	—	5	1.2	11	13.1
Demás causas	296	28.6	106	26.4	51	60.7
T O T A L	1036	100.0	401	100.0	84	100.0

El cuadro N° 6, nos muestra el sitio de la defunción. Aproximadamente un 40% ocurrieron en hospitales y clínicas lo que da una idea del alcance de la atención médica entre nosotros. En la columna "Otras", están incluidas gran parte de las muertes violentas.

Se trató de buscar la asociación de la mortalidad con algunos factores demográficos, como el estado civil. Desafortunadamente la manera como se ha diseñado el certificado de defunción no permite el análisis estadístico adecuado.

C U A D R O N º 3

PRINCIPALES CAUSAS DE DEFUNCION EN
HOMBRES, SEGUN GRUPOS DE EDAD, CALI, 1965

CAUSAS	15-44		45-64		65 y +	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Enferm. cardíacas	32	8.1	130	29.0	221	39.8
a) Cardiop.Hipert.	6	1.5	18	4.0	31	5.6
b) Infarto	7	1.8	57	12.7	75	13.5
MUERT. VIOLEN.	217	55.0	44	9.8	25	4.5
a) Acc. de Trán.	34	8.6	14	3.1	8	1.4
b) Homicidios	68	17.2	7	1.6	4	1.0
c) Suicidios	17	4.3	12	2.7	3	0.5
CANCER	23	5.8	91	20.3	63	11.4
a) Estómago	5	1.3	30	6.7	25	4.5
ACC. CEREB. VASC.	14	3.5	46	10.3	53	9.5
TBC	33	8.4	30	6.7	20	3.6
DEMÁS CAUSAS	76	19.2	107	23.9	173	31.2
T O T A L	395	100.0	448	100.0	555	100.0

C U A D R O N º 4

PRINCIPALES CAUSAS DE DEFUNCION EN
MUJERES, SEGUN GRUPOS DE EDAD, CALI, 1965

CAUSAS	E D A D					
	< 1 año		1-4		5-14	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Gastroenteritis	286	37.1	170	41.5	6	9.5
Bronquitis y Neum.	100	13.0	63	15.4	4	6.3
Asfixia de Rec. Nacid.	56	7.3	—	—	—	—
Prematuréz	54	7.0	—	—	—	—
Desnutrición	30	3.9	61	14.9	4	6.3
TBC	4	0.5	19	4.6	2	3.2
Sarampión	—	—	21	5.1	2	3.2
Acc. de tránsito	—	—	7	1.7	10	15.9
Demás causas	240	31.2	69	16.8	35	55.6
T O T A L	770	100.0	410	100.0	63	100.0

El promedio diario de muertes fue de 15.2 (8.0 para los hombres y 7.2 para las mujeres).

En el cuadro N° 7, agrupamos las defunciones según sexo y de acuerdo al día de la semana. Las diferencias observadas no son significantes al usar la prueba estadística Chi al cuadrado al nivel del 5%.

C U A D R O N ° 5

**PRINCIPALES CAUSAS DE DEFUNCION EN
MUJERES, SEGUN GRUPOS DE EDAD, CALI, 1965**

C A U S A S	15-44		45-64		65 y +	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ENFER. CARD.	44	11.5	101	26.7	227	37.4
a) Cardop. Hipert.	7	1.8	50	13.2	38	6.3
b) Infarto	13	3.4	30	7.9	40	6.6
CANCER	54	14.1	111	29.4	92	15.2
a) Estómago	6	1.6	21	5.5	19	3.1
b) Cérvix	9	2.3	19	5.0	14	2.3
MUERT. VIOLEN.	62	16.1	16	4.2	14	2.3
a) Acc. Tránsito	9	2.3	1	0.3	3	0.5
b) Homicidios	8	2.1	1	0.3	—	—
c) Suicidios	39	10.2	5	1.3	1	0.1
ACC. CEREB. VAS.	23	6.0	39	10.3	81	13.3
TBC	59	15.4	25	6.6	15	2.5
MUERTES MATERNAS	40	10.4	—	—	—	—
a) Comp. emb. y parto	23	6.0	—	—	—	—
b) Aborto	17	4.4	—	—	—	—
DEMÁS CAUSAS	102	26.5	86	22.8	178	29.3
T O T A L	384	100.0	378	100.0	607	100.0

C U A D R O N ° 6

**DISTRIBUCION DE LAS DEFUNCIONES SEGUN
SITIO DE OCURRENCIA Y SEXO - CALI, 1965**

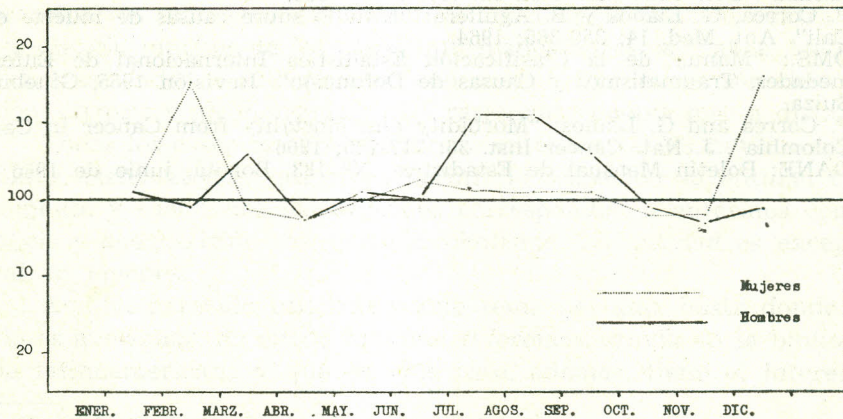
Sexo	SITIO DE LA DEFUNCION						Total
	Casa		Hospital		Otros		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Hombres	1454	49.5	1220	41.6	261	8.9	2935
Mujeres	1551	59.1	962	36.6	112	4.3	2625
TOTAL	3005	54.1	2182	39.2	373	6.7	5560

CUADRO N° 7

DISTRIBUCION DE LAS DEFUNCIONES SEGUN
DIA DE LA SEMANA Y SEXO - CALI, 1965

DIA	SEXO		Total
	Hombres	Mujeres	
Lunes	465	401	866
Martes	402	403	805
Miércoles	415	362	777
Jueves	386	357	743
Viernes	433	377	810
Sábado	445	377	822
Domingo	388	344	732
Sin dato	1	4	5
TOTAL	2935	2625	5560

Por último, en el gráfico único presentamos la distribución de las muertes de acuerdo a los meses del año. Se usó como base 100 para el promedio diario anual y se construyeron los índices mensuales ajustando al número de días correspondientes. Observamos que para los hombres, julio y agosto son los meses con mayor mortalidad y noviembre el de menor. Para las mujeres, los meses de más letalidad son diciembre y febrero, en su orden y abril el de menor. Estas diferencias si son significativas con la misma prueba estadística anterior.



INDICE DE MORTALIDAD DE CALI, SEGUN MES DEL AÑO POR SEXOS

IV RESUMEN.

Se hace un análisis de los factores relacionados con la mortalidad de la ciudad de Cali en 1.965, en base a los certificados de defunción.

La mortalidad general fue de 8.1 por mil, y la mortalidad infantil de 73.3 por mil nacidos vivos.

La mortalidad, es mayor en hombres que en mujeres y se presentan las principales causas de muerte por grupos de edad y sexo.

Existe significancia en las diferencias de las defunciones según el mes de ocurrencia.

S Y P N O S I S

An analysis was made of the factores related with the mortality of the City of Cali in 1965, based upon death certificates.

The general mortality wes 8.1 per thousand, and the infant mortality was 73.3 per thousand live births.

The mortality is greater in men than in women and the principal causes of death are presented by groups of age and sex.

There exist significant differences in the number of deaths according to the month of occurrence.

R E F E R E N C I A S :

- 1 Ruth Puffer y Col.: "Investigación Internacional Colaborativa sobre Mortalidad". Bol. Ofic. San Pan 58: (1): 1-16; 1965.
- 2 P. Correa, G. Llanos y B. Aguilera: "Estudio sobre causas de muerte en Cali". Ant. Med. 14: 359-365; 1964.
- 3 OMS.: "Manual" de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Defunción". Revisión 1955, Ginebra, Suiza.
- 4 P. Correa and G. Llanos: "Morbidity and Mortality from Cancer in Cali, Colombia". J. Nat. Cancer Inst. 36: 717-745; 1966.
- 5 DANE: Boletín Mensual de Estadística, N° 183, Bogotá, junio de 1966.

MIELINOLISIS CENTRAL PONTICA (M. C. P.)

Informe de un caso y Revisión de la literatura

Dres. GABRIEL TORO G. *
IGNACIO VERGARA G. **

La mielinolisis central pónica fue descrita en 1.959 como una nueva entidad por Adams, Víctor y Mancall (1), y su característica principal es una desmielinización extensa de la porción central del puente. En muchos de los casos informados en estos 7 años, las entidades asociadas a este proceso con mayor frecuencia son desnutrición, cirrosis y alcoholismo y más raramente neoplasmas a distancia.

Todos los casos se han encontrado en autopsia. No hay un cuadro clínico sistematizado que haya permitido sospechar la entidad clínicamente y casi todos los informes corresponden a enfermos con cirrosis y desnutrición con o sin alcoholismo. La entidad es excepcional en jóvenes.

Nos ha parecido útil tratar este tema del que, hasta donde pudimos averiguar, no existe ninguna referencia previa en la bibliografía latinoamericana y que en este caso, además, tiene el interés de

(*) Profesor Asistente de Anatomía Patológica
(**) Profesor Asociado de Medicina (Neurología). Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

referirse a una joven de 16 años que no presenta ninguna entidad asociada a la mielinolisis.

Informe del caso: Una mujer blanca de 16 años ingresó el 13 de enero de 1.965 al Servicio de Urgencias del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, por presentar minutos antes náuseas y temblor generalizado seguidos de inconciencia, cianosis y salivación profusa. No se obtuvieron datos sobre su estado anterior y sólo se supo que recientemente trabajaba en oficios domésticos cuando se inició la enfermedad.

Al examen de ingreso se encontraba inconciente con T. A. 120 x 70, taquicardia (120 por minuto), afebril con marcada palidez de piel y mucosas y sin otras alteraciones al examen físico.

El examen neurológico mostró una paciente profundamente estuporosa que solo reaccionaba a estímulos intensos con escasos movimientos de los miembros derechos, sin signos meníngeos y un fondo de ojo normal. Presentaba anisocoria de midriasis derecha sin reacción a la luz en el ojo derecho y con ligera reacción en el ojo izquierdo; desviación conjugada de la mirada hacia la derecha con Nistagmus espontáneo en sentido vertical. Los reflejos corneanos estaban ausentes y tenía paresia facial izquierda inferior, los reflejos faríngeos ausentes. Se notó hemiplejía izquierda y escasos movimientos derechos con hipertonía generalizada. Los reflejos profundos exaltados en forma generalizada, clonus aquiliano y rotuliano bilateral, Babinski bilateral, signos de Hoffman y palmomentarianos bilaterales y abolición de reflejos cutáneos abdominales. Sensibilidad: solo reaccionaba al dolor intenso con movimientos de los miembros derechos. Tenía incontinencia de esfínteres y se requirió una sonda vesical a permanencia. A su ingreso se le administraron líquidos I. V. Fenobarbital I. M. y se le practicó una punción lumbar que mostró un LCR de presión y aspecto normal y que fue normal al examen.

Al día siguiente la paciente reaccionaba a estímulos externos con llanto; desapareció la desviación conjugada de los ojos y el Nistagmus, las pupilas se hicieron iguales con reacciones lentas y persistían los demás signos anotados al ingreso.

Permaneció hospitalizada 48 días y en este tiempo su estado neurológico varió poco, continuando en estado de estupor, reaccionando siempre con llanto a los estímulos externos, la mirada fija o con escasos movimientos oculares en sentido lateral, no recibía alimentos; persistió una cuadriplejía espástica más acentuada en los miembros izquierdos con marcada hiperreflexia bilateral, clonus rotuliano y aquiliano, Babinski bilateral como al comienzo.

Se le alimentó adecuadamente por sonda gástrica. En dos ocasiones se intentó inducción para anestesia general para angiografía (Pentthotal y succinil-colina) y presentó en ambas paro cardíaco, del que se recuperó rápidamente con medidas usuales de resucitación y sin variar su estado neurológico previo. Se le practicó un neumoencefalograma de fosa posterior sin manifestaciones adversas. Las condiciones generales de la paciente deterioraron progresivamente, perdió peso y se anemizó, presentó infección urinaria severa (sonda a permanencia) y murió el 20 de febrero de 1965 a los 48 días de iniciada la enfermedad y de hospitalización, por paro cardiorespiratorio.

Los exámenes de Laboratorio mostraron anemia normocítica hipocrómica, (Hb. 9.5 grs.%. Hematocrito 28%, al ingreso; Hb. 10.8 gms%. Hematocrito 41%, el día 30 de hospitalización); Eritrosedimentación elevada (40 mm. en 1 hora al ingreso; 70 mm. en 1 hora el día 30); ligera leucocitosis (11.500 y 10.000 por m^3), con fórmula diferencial normal. Química sanguínea normal. Los exámenes de orina mostraron infección severa cuyo agente causal no se determinó. Un EEG indicó actividad lenta difusa de 5 a 7 y 2 a 4 cps. y alto voltaje, de predominio en las regiones temporales, mayor en la derecha.

El Neumoencefalograma de fosa posterior descarta lesión expansiva y se interpreta como normal (Fig. 1 y 2).

El diagnóstico clínico inicial de tumor intrínseco de tronco se descartó radiológicamente y la impresión clínica final fue de un proceso desmielinizante agudo a nivel protuberancia.

Autopsia:

Se encuentra una joven desnutrida con 145 cms. y 37 kilogramos. La disección general no muestra ningún cambio de interés fuera del sistema nervioso.

El encéfalo pesa 1.230 gramos; exteriormente la duramadre, los senos venosos, leptomeninges y las arterias del polígono y colaterales son normales. Llama la atención únicamente la disminución de de volumen del braquium pontis de ambos lados de predominio derecho (Fig. 3). En cortes seriados del tallo cerebral se encuentra una extensa lesión de la parte central del puente ligeramente lateralizada hacia la derecha y que en los diámetros anteroposterior y transversal interesa las dos terceras partes de este segmento; la destrucción incluye la parte más vecina al piso del IV ventrículo. En altura, la lesión se extiende desde el nivel medio protuberancial hasta la unión del tercio medio con el tercio inferior del mesencéfalo. En este



Figs. 1 y 2: Neuroencefalograma de fosa posterior, placa PA (Fig. 1) y Lateral (Fig. 2), que muestran IV ventrículo, acueducto, III ventrículo y cisternas de la base de aspecto normal.

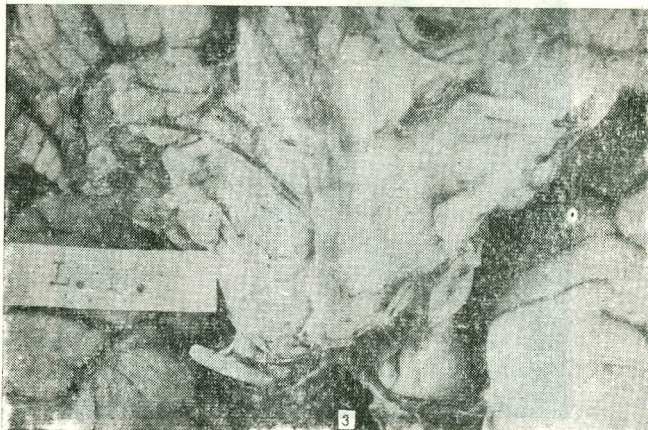


Fig. 3: Aspecto exterior del tronco cerebral. Nótese el aplastamiento del puente con colapso del braquium pontis derecho y la apariencia normal de los vasos.

nivel la lesión toma la base del pedúnculo y es más severa al lado derecho. A nivel medio protuberancial y también en la base del pedúnculo hay cavitación incipiente (Figs. 4 A. y B.). Los cortes de cerebro no muestran lesión y los núcleos grises, el diencéfalo y los tubérculos mamilares son de aspecto normal. Se encuentra una pequeña zona de malacia de 3 mm. de diámetro mayor en la parte externa del lóbulo floculonodular derecho del cerebelo. No hay cambios en la medula espinal.

Se hacen tinciones de hematoxilina y eosina, Luxol-Fast, Sudán Nissl y Gross. Microscópicamente la lesión pónica y peduncular, que es muy extensa, muestra desmielinización total en el centro y preservación de fragmentos de vaina de mielina hacia la periferia (Figs. 5, A y B). En unos sitios no hay o es mínima la sudanofilia, mientras que en la zona límite con el tejido normal se ve notoria afinidad por el colorante.

En las áreas de cavitación y aún en otras de lesión macroscópica menos avanzada la tinción de Gros para fibras nerviosas muestra daño notorio de los axones. No se encuentra proliferación astrogliar, y menos aún cambios gliales (astroglia) asimilables a los observados en coma hepático prolongado (2), y la oligodendroglia es más escasa que lo normal. No existe ningún cambio vascular ni infiltrado inflamatorio de ningún tipo.

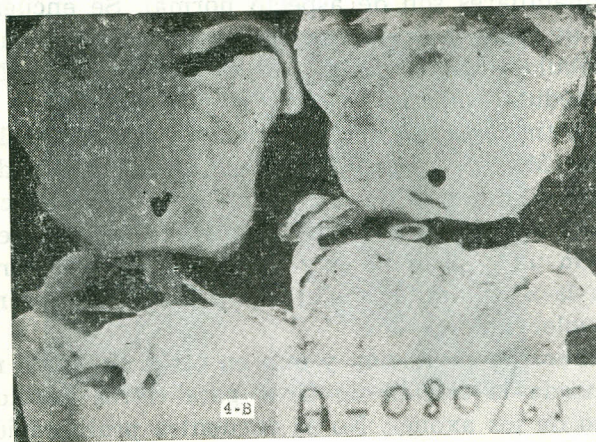
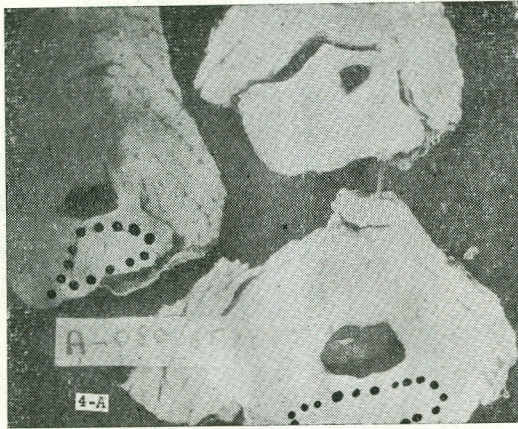


Fig. 4: Cortes de tronco cerebral a nivel pónico (A), que muestran marcada asimetría por disminución de volumen de la mitad derecha y cavitación extensa a nivel mesencefálico (B).

En cortes de tálamo óptico están presentes pequeñas calcificaciones numerosas y dispersas sin relación con los vasos.

DISCUSION:

Se presenta el caso de una paciente de 16 años de edad con mielínolisis central pónica. El cuadro clínico de lesión de tronco (pontopeduncular), se instaló bruscamente y la enfermedad evolucionó sin remisiones en forma fatal en el curso de 48 días. Desafortunadamente no se obtuvieron datos de la historia anterior de la paciente, pero era evidente que no existió alcoholismo y que al iniciarse la enfermedad salvo por moderada anemia ferropénica el estado nutricional era satisfactorio. El diagnóstico clínico inicial fue difícil y descartada la posibilidad de un tumor infiltrante de tronco se pensó en un proceso desmelinizante agudo.

Los datos clínicos de lesión protuberancial y mesencefálica en este caso se relaciona muy bien con los hallazgos anatómicos que hemos descrito. Creemos que la perturbación de la conciencia se explica claramente por el daño de la formación reticular.

Llmamos la atención sobre la desnutrición progresiva que presentó la paciente a pesar de dieta adecuada por sonda gástrica, hecho observado en algunos pacientes con lesiones extensas de tronco cerebral y mencionado en uno de los casos de M. C. P., informado previamente. La evolución rápida y fatal de la enfermedad en esta joven la hemos visto superada apenas por el agudo caso de Bailey (evolución total 12 días) (6), y en dos casos de la descripción original de Adams R. y colaboradores (1), (13 y 26 días).

No se ha hecho hasta ahora el diagnóstico clínicamente en ningún caso. En la revisión que hace Rosman y col., (21-4), de los casos previos sólo en 7 no existen ni alcoholismo ni desnutrición; el presente caso está en este grupo.

Los hallazgos macro y microscópicos no se apartan de los inicialmente descritos por Adams, Víctor y Mancall y después por los varios autores que han tratado el tema. No se evidencian lesiones de ganglios basales como las anotadas por Mathieson y Olszewski (20), Berry y Olszewski (7). Lesión mesencefálica como la observada en nuestro caso, describió primero Olszewsky y después Rosman. También encontramos referencia previa a la existencia de pequeñas lesiones en el cerebelo (1-17). No presentó nuestra paciente compromiso en los tubérculos mamilares que pudiese compararse con el hallazgo de Lepresle y Clay (18).

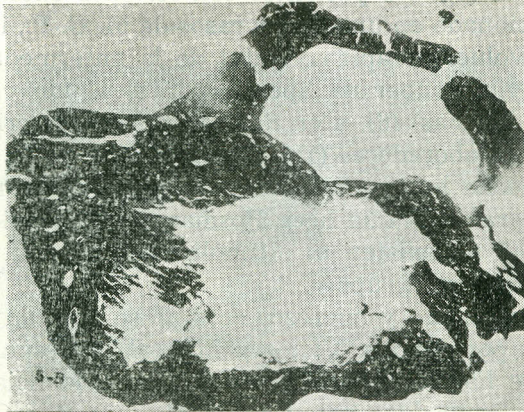
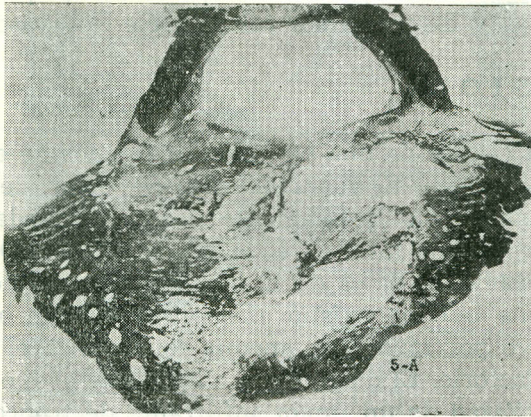


Fig. 5: Cortes de protuberancia. Coloración de Luxol Fast para mielina. A. nivel medio protuberancial, B. protuberancial superior. Se demuestra claramente desmielinización extensa de la porción central del puente y es a este nivel muy aparente el daño axonal. (Foto de la placa histológica).

Se ha encontrado lesión de sustancia blanca subcortical (Rosman), que no se vio en el presente caso; tampoco observamos ninguno de los cambios usuales de la encefalopatía de Wernicke, descritos en varios casos previos (1, 21, 15, 9). Hay que anotar que en los 28 casos de esta encefalopatía con estudio clínico y patológico de Cravioto (10), 1961, no se menciona ninguna lesión de tipo M.C.P., como tampoco se dice nada a este respecto en el interesante trabajo de Feigin y Wolf (12), ni el análisis de Víctor y Adams sobre los efectos del alcohol en el sistema nervioso (25, 26).

Chason en 16 pacientes vio la lesión máxima de la M.C.P. a nivel del corte bitrigeminal y éste también fue nuestro hallazgo. No siempre la lesión pónica es macroscópica y apenas se vio en 23 de los 40 casos de revisión hecha por Rosman. En cuanto al aspecto microscópico a más de la desmielinización, que fue lo capital, no encontramos la astrocitosis anotada en varias ocasiones (20, 21, 9), pero sí fue notoria la fagocitosis con Sudanofilia en la zona límite con el tejido normal como ha sido citado antes por Aleu, Adams J. H., Rosman y Girard (5, 3, 21, 13). El daño axonal que observamos especialmente en el sitio de cavitación en el puente se parece por su severidad a lo demostrado por Adams J. H. (3).

Es interesante que de los 40 casos descritos solamente 4 se han informado en menores de 16 años, así:

- 1 Mathieson Olszewsky, 9 años; sexo: M. Evol. de la Enfermedad 63 días.
- 2 Adams J. H., 7 años; sexo: M. Evol. de la enfermedad 81 días.
- 3 Kepes, J. Reece y Oxley, 7 años; sexo: M. Evol. de la enfermedad 37 días.

(Después de cirugía para craneofaringioma)

- 4 Rosman, N. P., y col., 7 años; sexo M. ? ?
- 5 Toro G. y Vergara I., 16 años; sexo: F. 48 días.

En cuanto a la patogénesis, en casi todos los trabajos se hace énfasis en el factor nutricional y en la frecuente asociación con alcoholismo y cirrosis, pero no hay claridad en la relación causa efecto. Ocho casos se han asociado a tumor a distancia y se ha sugerido que esta enfermedad es una manifestación neurológica de neoplasia a distancia (21); especialmente anotando que 32 de los 40 casos previos no han tenido tumor y viendo estos 5 casos en niños, pensamos que este planteamiento no es todavía sustentable.

Aunque el proceso histológico que predomina es desmielinización, la entidad es diferente de cualesquiera de las enfermedades desmielinizantes clásicamente conocidas y por otra parte en varios de los casos descritos existe fractura del axon que a veces fue un cambio severo (Adams J. H. y el presente caso).

Adams y Col., manifiestan en su trabajo original (1), que en los últimos 75 años no se registra en la literatura médica una enfermedad a la cual la Mielinolisis Central Póntica pueda ser adscrita. No parece realmente que la anoxia sea un factor etiológico que vaya a explicar este problema (19). Landers, Chason y Samuel (17), recientemente encuentran M. C. P. en un paciente con oclusión venosa del confluente de Galeno y consideran a esta última y a la anemia la causa del daño mielínico. En nuestro caso la exploración cuidadosa de todo el sistema venoso endocraneano fue negativa. Además, hemos tenido recientemente el caso de una paciente con oclusión masiva del sistema venoso de Galeno con evolución suficiente para causar infarto hemorrágico y hemorragia y en quien los cortes seriados de tronco cerebral no mostraron ninguna lesión del M.C. P. (A-199, 66 H.S.J.D.), (23).

No dejamos de citar el hallazgo reciente de mielinolisis póntica por H. Richard Tyler (24), estudiando las complicaciones neurológicas de diálisis, trasplante y otras formas de tratamiento en uremia crónica; ni de mencionar como dato negativo interesante que todavía no se ha descrito este tipo de lesión póntica en pacientes con enfermedad de Whipple (22).

Bailey (6), indica que el vecino más próximo a M.C.P. es la enfermedad de Marchiafava-Bignami y lo mismo sugiere Adams R. y Col., pero como se sabe no se ha demostrado en M-Bignami lesión póntica y en la M.C.P., no hay compromiso del cuerpo caloso ni preferencia por fibras comisurales que es lo clásico en el Síndrome de Marchifava. A este respecto la combinación que encontró Estrada y Fuste F., en un caso, fue de Marchiafava y Wernike (11).

Nos parece, pues, que no hay duda que se trata de una nueva enfermedad cuya clasificación exacta está todavía pendiente y cuya etiología precisa aún ser aclarada.

R E S U M E N :

Se informa un nuevo caso de mielinolisis central póntica, el primero en Latinoamérica, el 41º de la literatura y el 5º en una persona menor de 16 años, en el cual no existe ninguna otra enferme-

dad neurológica o sistémica de las que frecuentemente se han descrito, asociadas a los casos previos. Las lesiones patológicas son similares a las que informan en los 40 casos publicados antes, aunque más severas que en la mayoría de ellos. Se discuten las relaciones entre el cuadro clínico y los cambios anatómicos, se hace mención breve de los posibles factores etiológicos y se revisa la literatura.

S Y N O P S I S :

A new case of Central Pontine Myelinolysis, the first one in Latinamerica, the 41st. in the world literature and the 5th. in a patient younger than sixteen, is reported.

In this case there was no evidence of any other systemic or neurological disease which have usually been reported as associated to the C. P. M.

The pathological changes were similar, but more severe, than the lesions found in the 40 cases previously reviewed in the literature. The relationships of the clinical picture to the pathological findings is discussed and a brief mention of the possible etiologies is made.

AGRADECIMIENTO:

Al Dr. José Mora Rubio, Jefe de la Unidad de Neurología del Hospital de San Juan de Dios de Bogotá, por facilitarnos los estudios radiológicos realizados en esa Unidad y por su ayuda en la preparación de este trabajo.

R E F E R E N C I A S :

- 1 Adams, R. D., Víctor M. and Mancall, E. L.: Central Pontine Myelinolysis. Arch. Neurol. Psychiat.; 81: 154-172, 1959.
- 2 Adams, R. D. and Foley, J. M.: Metabolic and Toxic Diseases of the Nervous System. Williams & Wilkins, Baltimore, 1953. pp. 198-237.
- 3 Adams, J. H.: Central Pontine Myelinolysis. Abstracts of IV International Congress of Neuropath. Munich, 4-8, Sept. 1961. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1961. pp. 89. Proceedings of IV International Congress of Neuropath., Jakob (Ed.), 1961, Tomo III, pp. 303-308.
- 4 Aki, M. Miyazakim, M., Takeuchi, K. Shimamine, T. and Aisawa, S.: Central Pontine Myelinolysis. Psychiat. Neurol. Jap., 63: 408-413. (Citado por Rosman).
- 5 Aleu, F. P. and Terry, R. D.; Central Pontine Myelinolysis. Arch. of Pathol., 76: 140-146, 1963.
- 6 Bailey, O. T., Bruno, M. S. and Ober, W. B.: Central Pontine Myelinolysis. Am. J. Med. 29: 902-906, 1960.
- 7 Berry, K. and Olszewski, J.: Central Pontine Myelinolysis. Neurology, 13: 531-537, 1963.
- 8 Chason, J. L., Landers, J. W. and González, E.: Central Pontine Myelinolysis J. Neurol., Neurosurg., Psychiat., 27: 317-325, 1964.

- 9 Cole, M., Richarson, E. P. and Segarra, J. M.: Central Pontine Myelinolysis. *Neurology*, 14: 165-170, 1964.
- 10 Cravioto, H., Korein, J. and Silverman, J.: Wernicke's Encephalopathy. *Arch. Neurology*, 4: 510-519, 1961.
- 11 Estrada, R. y Fuste, F.: Encefalopatía alcohólica. *Arch. Hosp. Univ., Habana*, 4: 371-390, 1952.
- 12 Feigin, I. and Wolf, A.: A Disease in Infants Resembling Chronic Wernicke's Encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*, St. Louis, 45 243-263, 1954.
- 13 Girard, P. F., Planchu, M., Tommasi, M. et Bouvvat, C.: Un Nouvel Aspect Anatomique des Encéphalopathies: La Démyélinisation Central du Pont. *Lyon Med.*, 202: 1195-1200, 1959.
- 14 Green, D., Sung, J. H. and Wolf, A.: Central Pontine Myelinolysis. *Neurology*, 12: 302, 1962.
- 15 Klavins, J. V.: Central Pontine Myelinolysis. *J. Neuropaht. Exp. Neurol.*, 22: 302-317, 1963.
- 16 Kepes, J. J., Reece, C. A. and Oxley, D. K.: Central Pontine Myelinolysis in a Seven Year Old Boy. *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.* 28: 39-47, 1965.
- 17 Landers, J. W., Chason, J. L. and Samuel, V. N.: Central Pontine Myelinolysis. *Neurology*, 15: 968-971, 1965.
- 18 Lapresle, J. et Clay, R.: Nécrose Centrale du Pied de la Protubérance dans une Encéphalopathie Alcolique avec Lesions des Corps Mammillaires. *Rev. Neurol.*, 101: 769-774, 1959.
- 19 Lasprele, J. et Milhaud, M.: Lésions du Système Nerveux Centrale après Arrêt Circulatoire: Etude de 10 Cas. *Presse Med.* 70: 429-432, 1962.
- 20 Mathieson, G. and Olszewski, J.: Central Pontine Myelinolysis wits other Cerebral Changes. *Neurology*, 10: 345-354, 1960.
- 21 Rosman, N. P., Kakulas, B. A. and Richardson, E. P.: eCentral Pontine Myslinolysis in a Child with Leukemia. *Arch. Neurology*, 14: 273-280, 1966.
- 22 Koudouris, S. D., Steru, T. N. and Utterbach, R. A.: Involvement of Central Nervous System in Whipple's Disease. *Neurology*, 13: 397-404, 1963.
- 23 Toro, G., Dueñas, A., Trujillo, J. y Vergara, I.: Oclusión de Venas y Senos Venosos Endocraneanos. Trabajo sin publicar. Presentado al IX Congreso de la Sociedad Colombiana de Anatomía Patológica. Bogotá, noviembre, 1966.
- 24 Tyler, H. R.: Neurological Complications of Dialysis, Transplantation and other forms of Treatment in Chronic Uremia. *Neurology*, 15: 1081-1088, 1965.
- 25 Víctor, M.: Alcohol and Nutritional Diseases of the Nervous System. *The J. of A. M. A.*, 167: 65-71, 1958.
- 26 Víctor, M. and Adams, R. D.: *Metabolic and Toxic Diseases of the Nervous System.* William & Wilkins, Baltimore, 1953. pp. 526-573.

EL ACIDO ETILENDIAMINO TETRACETICO (EDTA)+

Sus usos terapéuticos

Los glicosidos cardíacos son drogas de uso médico rutinario cuyo beneficio terapéutico lo reciben a diario millares de pacientes en el mundo entero.

En no pocos casos los pacientes que ingieren estas drogas por vía oral presentan algunos trastornos que son rápidamente corregidos al ajustar la dosificación. En otros casos el paciente crónico le presta poca atención a estos síntomas que lo pueden llevar a una intoxicación digitálica cuyas características clínicas son bastante similares a las de la insuficiencia cardíaca congestiva, para lo cual se emplean primariamente.

Como las intoxicaciones digitálicas han aumentado en forma alarmante, queremos en la presente edición informar sobre su antídoto clínico: el Acido Etilendiamino tetraácetico = EDTA.

El ácido etilendiamino tetraácetico comercialmente se presenta como sal disódica o cálcica. Los primeros usos de esta sustancia fueron químicos, como reactivo analítico. Al proponerse como preservativo de alimentos, fue necesario efectuar cuidadosas investigaciones en animales y en humanos, demostrándose experimentalmente, la elevada toxicidad de la sal sódica por la producción de tetania hipocalcémica. Poco después se descubrió la poca toxicidad de la sal cálcica y su posible uso en intoxicaciones por los llamados metales pesados, con una mayor afinidad por el calcio para formar un quelato. En la actualidad, la sal sódica es ampliamente usada en el tratamiento de intoxicaciones por plomo.

(+) Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la U de A.

La rápida administración intravenosa de la sal sódica del EDTA, provoca tetania hipocalcémica, efecto que es fácilmente reversible por la administración de sales de calcio, lo cual se debe a la elevada afinidad del EDTA por dicho catión. Sin embargo, cuando se administra a dosis inferiores a 15 mg. por minuto a una persona normocalcémica, no provoca manifestaciones de hipocalcemia, lo cual denota la fácil obtención de calcio extracirculatorio a partir de sus depósitos. Cuando se administra la sal sódica del EDTA lentamente, durante varios días, se moviliza calcio de los huesos y se excreta por la orina como un complejo con el EDTA. Durante este tiempo hay poca alteración en el nivel plasmático del calcio. La sal cálcica disódica del EDTA se puede administrar intravenosamente en cantidades relativamente grandes sin efectos desagradables y sin que se afecte el nivel plasmático del calcio o el balance de éste.

Mecanismo de acción: Todos los efectos farmacológicos se deben a la propiedad de formar quelatos pobremente dissociables, con la mayoría de los metales divalentes. Debido a la rápida formación de quelatos de calcio, el efecto inmediato de la administración intravenosa de EDTA es una hipocalcemia, condición ésta incompatible con la vida misma. Este peligro no existe cuando se administra la sal cálcica. Después del calcio, parece que el zinc sea el metal más accesible a combinarse con el EDTA en el cuerpo. Otros metales, tales como el cadmio, el manganeso, el plomo y el vanadio, también aparecen en la orina después de administrarse esta sustancia, pero en concentraciones menores que el zinc.

El éxito del empleo terapéutico de la sal cálcica disódica en el tratamiento por intoxicación de plomo se debe a la mayor afinidad del EDTA para este metal, el cual reemplaza al calcio en la sal administrativa, formando un complejo. En casos de intoxicación por mercurio, la respuesta es mala prefiriéndose el BAL.

Absorción, Destino y Excreción: La sal cálcica disódica del EDTA se absorbe poco del tracto gastrointestinal, excretándose por las materias fecales de un 80 a un 95% de la dosis. La pobre absorción puede deberse en parte al bajo pH del contenido estomacal, siendo menos solubles a pH 1-2. Después de la administración intravenosa desaparece rápidamente de la circulación y se excreta por la orina un 50% en una hora y más de un 95% en 24 horas. La vida media biológica del EDTA se ha calculado en 60 minutos. No penetra a los eritrocitos y se distribuye principalmente en los fluidos extracelulares. Sin embargo, muy poco llega al líquido cefalorraquídeo y no altera

la concentración del ión calcio. La rápida excreción renal es el resultado de filtración glomerular y secreción tubular.

Toxicidad: El principal efecto tóxico es sobre el riñón, pudiéndose producir destrucción tubular. Después de administrar dosis grandes del preparado, se ha observado experimentalmente y en el hombre, una severa degeneración hidrópica de los túbulos proximales y en algunos casos, una casi total destrucción del epitelio tubular proximal. Clínicamente se ha encontrado albuminuria... y ocasionalmente glóbulos blancos y rojos, oliguria y hasta fallo renal, los que desaparecen al discontinuar el tratamiento. La administración de bicarbonato de sodio, no disminuye la toxicidad renal.

Si la droga se administra muy concentrada, puede producir tromboflebitis. Se recomienda no administrarla en concentraciones mayores de 0.5% en dextrosa al 5% en agua o en solución salina. Se ha observado una reacción febril sistémica, después de 4 a 8 horas de haber administrado la droga, que se caracteriza por la rápida aparición de malestar, fatiga, sed excesiva seguida por fiebre y escalofríos; más tarde se presenta una severa mialgia, cefalea frontal, anorexia y ocasionalmente náuseas, vómito y posiblemente aumento en la frecuencia urinaria. Otros efectos tóxicos que han sido informados incluyen una reacción similar a la histamina con estornudos, congestión nasal y lacrimación, glicosuria y anemia y una dermatitis con lesiones bastantes similares a una deficiencia en vitamina B6.

Usos de la Sal cálcica Disódica del EDTA:

1º Diagnóstico de intoxicación por plomo.

La administración de la sal cálcica de EDTA aumenta marcadamente la excreción urinaria del plomo.

2º Tratamiento de la intoxicación por plomo.

Esta sustancia es más adecuada para el tratamiento ya que no sólo antagoniza el plomo circulante sino que lo moviliza de los tejidos y promueve su excreción. Su acción contra los síntomas de intoxicación es rápida, pudiendo desaparecer el cólico y la debilidad muscular y los temores en cuatro días.

Usos de la sal disódica del EDTA:

1º Diagnóstico del hipoparatiroidismo.

Los pacientes con hipoparatiroidismo son incapaces de restablecer los niveles de calcio a lo normal después de que se deprimen por

la infusión de la sal disódica del EDTA, necesitándose 24 horas para volver al valor original, a diferencia de 12 horas en los pacientes euparatiroides.

2º Arritmias cardíacas:

La sal disódica del EDTA es efectiva para controlar arritmias cardíacas incluyendo aquellas asociadas con intoxicación digitálica. El efecto de la droga parece no ser dependiente de la presencia o ausencia de enfermedad cardíaca ni existe ninguna reacción aparente entre el grado de hipocalcemia inducida o cambio de frecuencia cardíaca. Suprime en algún grado, las arritmias de origen auricular o ventricular, respondiendo mejor las arritmias ventriculares, las cuales remiten al administrar sales de calcio.

3º Usos misceláneos:

Se ha usado experimentalmente en porfiria, esclerodermia e hipercalcemia; sin embargo, su uso aún está en la etapa de investigación.

Administración y posología en el tratamiento de la Intoxicación Digitálica:

No existe una dosificación precisa, ésta se guía principalmente por el cese de las arritmias y la mejoría clínica del paciente. Gubner (Am. J. Med. Sci. vol. 234 N° 2, 1957, p. 136), recomienda administrar 600 mg. de la sal sódica del EDTA en 250 cc. de solución de dextrosa al 5%, en 30 minutos. Tomando un primer trazado electrocardiográfico a los 15 minutos.

The Pharmacological Basis of Therapeutics. Third Edition.

NOTICIAS

PRIMER CONGRESO BOLIVARIANO DE ENDOCRINOLOGIA

En la ciudad de Guayaquil, tendrá lugar del 3 al 6 de octubre de 1967, el Primer Congreso Bolivariano de Endocrinología.

Los registros de adhesión o inscripción quedarán cerrados el 1º de julio de ese mismo año. El programa preliminar se encuentra en las distintas Sociedades de Endocrinología de los países participantes. Los temas oficiales son los siguientes:

1. La Diabetes como problema de salud pública.
2. Bocio Endémico.
3. Tratamiento de las tireopatías.
4. Aspectos Endócrinos de la altitud.
5. Alteraciones endócrinas en la desnutrición.
6. Control de la fertilidad.
7. Fisiología de la Reproducción.
8. El desarrollo normal y patológico.

También habrán sesiones de Temas Libres los que para su presentación serán agrupados por materias. Endocrinólogos eminentes, que han sido especialmente invitados, dictarán conferencias magistrales sobre distintos tópicos.

La cuota de inscripción es de US\$ 30.00, para los congresistas y US\$ 15.00 para los acompañantes. Esta cuota incluye la recepción anticipada de las conferencias magistrales, simposia y, los resúmenes de las comunicaciones cortas, así como todas las actividades sociales. Los abstractos de las comunicaciones cortas deben ser escritas a máquina, en original y dos copias, no contener más de 250 palabras y ser remitidos, a más tardar el 1º de julio de 1967.

El programa definitivo y los formularios de adhesión e inscripción de trabajos se harán llegar directamente a los interesados que los soliciten al Dr. Francisco Parra Gil, Presidente de la Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología, casilla postal 3432, Guayaquil, Ecuador. También pueden obtenerse en las Sociedades de Endocrinología de Bolivia, Colombia, Panamá, Perú y Venezuela. Toda información no especificada puede igualmente consultarse con el Dr. Francisco Parra Gil, en la dirección señalada.

La reservación de hoteles y acomodaciones, así como la opción de excursiones pre y pos-Congreso, estará a cargo de la Agencia de Viajes Metropolitan Touring, Casilla Postal 4462, Guayaquil. Telegramas y cables Metrotouring.

SEGUNDO CONGRESO LATINO-AMERICANO DE ALERGOLOGIA

Del 31 de octubre al 4 de noviembre

En la ciudad de Quito, tendrá lugar del 31 de octubre al 4 de noviembre de 1.967, el II CONGRESO LATINOAMERICANO DE ALERGOLOGIA.

Los registros de adhesión e inscripción de trabajos quedarán cerrados el 1º de agosto de ese mismo año.

Mayores datos se darán en boletines informativos enviados a las distintas Sociedades de Alergología de los países participantes. Los temas oficiales son los siguientes:

1. Inmunoagresión y Alergia.
2. Alergia y Enfisema.
3. Alergia y Pediatría.
4. Alergia a drogas.

También se efectuarán simposios, de los siguientes temas:

1. Progresos latinoamericanos en Alergia, en los últimos cinco años.
2. Bradicinina y otros péptidos biológicamente activos.
3. Hipersensibilidad de tipo Tardío.

Se efectuarán, así mismo, foros abiertos de los temas:

Alergia a insectos; Alergia y Endocrinología; Alergia y Dermatología.

La cuota de inscripción es de US\$ 25.00 para los congresistas (Miembros Activos) y US\$ 10.00 para cada acompañante. Esta cuota incluye la recepción de las memorias del Congreso, los resúmenes de las comunicaciones, conferencias y simposios, así como la participación en todas las actividades sociales.

Los resúmenes de toda clase de trabajos deben ser remitidos, con dos copias y contener un máximo de 200 palabras. La inscripción está abierta hasta el 1º de agosto de este año. Casilla 2339. Ecuador Quito.

El programa definitivo y la inscripción de trabajos se harán llegar directamente a los interesados que soliciten al Dr. Plutarco Naranjo, Presidente de la Comisión Organizadora.

En los formularios de adhesión (anuncio de asistencia), se especifica las tarifas de hoteles y acomodaciones.

SOCIEDAD DE MICOLOGIA MEDICA DE LAS AMERICAS

INVITACION

La Sociedad de Micología de las Américas (SMMA), recientemente fundada, invita a todos aquellos interesados en el campo de la micología médica a ingresar en tal Sociedad.

Los objetivos primordiales son los de atraer a los micólogos médicos hacia una organización central que reconozca sus necesidades y que promueva sus intereses; que coordine el intercambio de información y materiales entre los micólogos de todas las Américas; que aumente las relaciones y ayude a realizar estudios cooperativos entre los miembros.

Los interesados pueden escribir a la Dra. Angela Restrepo M., Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia - Medellín, Colombia, Sur América.

GRANDES SINDROMES NEUROLOGICOS Y NEUROQUIRURGICOS

Por el Profesor ALFONSO ASENJO Y COLS.

Acaba de aparecer entre nosotros el libro *Grandes Síndromes Neurológicos y Neuroquirúrgicos*. En esta obra, su editor, el Profesor Asenjo y 28 colaboradores Hispano-Americanos han revisado, con ánimo de difusión y actualización, los grandes problemas de la Neurología Clásica.

El volumen, de 600 páginas, va dirigido al Médico General en una tónica de diálogo científico, entablado en el ejercicio de la medicina cotidiana. Esto no quiere decir que el estudioso de las ciencias neurológicas no encuentre ideas nuevas o enfoques originales sobre los distintos temas.

Tiene esta obra el gran valor de afrontar abiertamente el problema de las Parasitosis Cerebrales. La razón de este análisis exhaustivo es valedera: "Debe ponerse de manifiesto la realidad de un numeroso grupo humano en el cual aún existen estas enfermedades". Esta patología, que pudiéramos llamar *Neuropatología del Sub-desarrollo*, raramente aparece tratada con tan justificada extensión y precisión. Los autores de las publicaciones neurológicas habituales, prefieren extenderse más bien, en lo que le acontece al Hamster dorado.

El libro cubre no solamente lo relacionado con los grandes síndromes, sino que toca aspectos de semiología fundamental y de las ciencias neurológicas básicas.

La obra está dividida en cuatro partes. Abre la primera, un análisis del Profesor Asenjo con sus puntos de vista sobre Situación,

Enseñanza y Futuro de la Neurología y Neurocirugía. Su autorizada opinión es un aporte a la solución de estos problemas. La enseñanza de las ciencias neurológicas ocupa hoy la atención mundial no solamente en cuanto se refiere a la búsqueda de nuevos derroteros, sino también para la adecuada aplicación de los mismos, dada la variabilidad de condiciones de cada lugar.

Sobre las ciencias básicas, el capítulo de Neuropatología trae una opinión conceptual sobre las enfermedades progresivas y regresivas del Sistema Nervioso. El capítulo de Electroencefalografía es de carácter eminentemente técnico. Su planteamiento está por fuera del plan general de la obra. Sus ilustraciones forman verdaderamente un atlas, por su finura y cuidadosa selección.

Se echa de menos en el libro un estudio más profundo sobre Neuroradiología. Al Médico General le faltan conocimientos en esta materia. La mayoría de las veces no sabe indicar un estudio radiológico, pide imposibles, correlaciona mal, está más interesado en demostrar la línea de fractura.

La semiología de las Vías Piramidal y Extrapiramidal y de los Síndromes Lobares está claramente presentada. En el Síndrome del Lóbulo parietal no se mencionan las alteraciones del nistagmus optoquinético.

La segunda parte está dedicada propiamente a los Grandes Síndromes. La limitación del espacio hace imposible detallar los 20 capítulos. Debe anotarse, sin embargo, que los tres capítulos sobre Neurotraumatología se destacan por la claridad y sistematización; el de Abscesos Cerebrales por lo complejo y conciso; el del tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson, por lo adecuado a la realidad del paciente. En el capítulo de Hemorragias Subaracnoideas y Malformaciones Vasculares, el Profesor Asenjo, actualiza sus experiencias desde la publicación de su libro *Afecciones Vasculares Quirúrgicas*, en 1.957. Su clasificación de estas lesiones en Angiomatosis y Angiosis no se ha popularizado.

En la tercera parte se tratan aspectos de Médula Espinal, Sistema Nervioso Periférico y Enfermedades Musculares, con una orientación general y en una extensión adecuada a los propósitos del libro.

La cuarta parte se refiere a las Parasitosis Cerebrales, ya comentadas. La casa editorial Inter-Médica, de Buenos Aires, desempeñó bien su cometido. La letra es descansada, la presentación elegante, las ilustraciones claras. Es lamentable que no se hubiera detallado después del nombre de cada colaborador su posición científica, el lugar de su residencia, etc., como es de usanza en otras editoriales.

Para terminar con una crítica global de la obra, el comentarista puede anotar:

1) Hace falta la bibliografía pertinente al final de cada capítulo. Es cierto que éste dificulta grandemente una obra, pero su presencia estimula al lector a profundizar sobre el tema.

2) Se incurre a menudo en repeticiones, al tratar con relativa extensión ciertos temas en diferentes capítulos.

3) Hay divergencia de opiniones. Como cada autor se ha responsabilizado de su capítulo, es natural que la divergencia aparezca. Desde este punto de vista el libro tiene carácter de Simposio. Para una obra básica, con ánimo docente, hubiera sido preferible unificar ciertos criterios y trazar delineamientos generales. En la selección de las pautas está el éxito de una obra. Esta discrepancia de opiniones, se explica naturalmente por la dificultad de comunicación de los co-autores. La culpa la tienen pues los Andes barrera geográfica ésta, que la obra misma rompe, al reunir en sinapsis fraternal la neurología Hispano-Americana.

Dr. Federico López G.