

# ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 18 Nro. 4 1968 — 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". Licencia N° 000957 del Ministerio de Gobierno. Tarifa Postal reducida, licencia N° 28 de la Administración Postal Nacional.

Dr. Benjamín Mejía Cálad  
Decano de la Facultad

Dr. Gabriel Marín G  
Presidente de la Academia

## EDITOR :

Alberto Robledo Clavijo

## CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Hernán Vélez A.  
Dr. Iván Jiménez  
Dr. Oscar Duque H.  
Dr. William Rojas M.

Dr. Mario Robledo V.  
Dr. David Botero R.  
Srta. Melva Aristizábal  
Dr. Juan Antonio Montoya O.  
Dr. Alfredo Naranjo V

Margarita Hernández B., Administradora

## CONTENIDO:

### EDITORIAL

- Los médicos y la dirección de los organismos de salud..... 235
- Intolerancia a la lactosa en un grupo de estudiantes de medicina  
*Dres. Helí Alzate, Emilio Ramírez y señorita María Teresa Echeverri* 237
- Diabetes insípida nefrogénica. Informe de un caso. *Dres. Arturo Orrego, Edgar Sanclemente, Iván Molina V., Roberto López y Oscar Lema* 247
- Relación aminoácidos esenciales y no esenciales en el diagnóstico de la desnutrición.  
*Dres. Darío Franco, Oscar Lema T., Joseph Vitale, y Hernán Vélez A....* 257
- Consumo de la vitamina B-12 por el *Ascaris Lumbricoides*.  
*Dr. William Rojas M.* ..... 269
- Informe sobre una epidemia en Antioquia.  
*Dr. José Hernán López T.* ..... 279
- Heterotopía de corteza cerebral. Presentación de un caso.  
*Dres. Odilio Méndez S. y Gabriel Toro G.* ..... 283
- Observaciones clínicas con un derivado insoluble de la oxitetraciclina.  
*Dr. Hernando Rocha Posada* ..... 291



26 FEB. 1975

RECIBIDO

## LOS MEDICOS Y LA DIRECCION DE LOS ORGANISMOS DE SALUD

En los últimos tiempos la profesión médica ha perdido en Antioquia importantes posiciones como son la Secretaría de Salud de Medellín, la Sub-secretaría Departamental de Salud y la Dirección de los Seguros Sociales.

Cuando hace algún tiempo hablábamos desde estas mismas columnas de un presunto complot contra la profesión médica, no faltó quien manifestara su incredulidad ante tales afirmaciones y dijera lo infundado de ella. Pero el tiempo nos ha dado la razón. Transcurrido apenas un año de haberse implantado la reforma administrativa en el Municipio de Medellín, aprovechando la primera oportunidad y violando promesas hechas anteriormente, ha sido nombrado Secretario de Educación, Salud y Asistencia un profesional no médico. No desconocemos las cualidades que exhornan al nuevo funcionario, sabemos de su inteligencia y actividad, pero en este caso no combatimos la persona en sí, sino el desconocimiento que se hace de los derechos de la profesión médica para dirigir las actividades de la salud.

Derechos que nacen no sólo en la tradición, sino también de las capacidades, pues no puede ignorarse que existe una vinculación directa entre la profesión médica la Salud y la Asistencia Públicas. Además resulta paradójico que tales cosas ocurran y el Estado las encomiende a personas sin la preparación suficiente, cuando existen Escuelas de Salud Pública y Cursos de Administración Médica donde se recibe una instrucción adecuada y se prepara a los profesionales para asumir esas posiciones.

Se ha pretendido asimilar la organización de los países desarrollados, donde la salud y la educación no constituyen el mayor problema; a diferencia de nuestra patria, donde cada una de ellas requiere dedicación y cuidados extremos, pues son una de las causas de nuestro precario desarrollo.

Y no luchamos expresamente por la dirección de los servicios de salud, lo hacemos también porque creemos que los problemas educativos son de tanta entidad, que requieren la dirección de expertos y necesitan rango e independencia suficiente sus directores para asesorar al Gobierno a nivel de Secretarios.

No nos cansaremos de decir que la crisis que vive la profesión médica puede ser definitiva si ahora cuando se está produciendo su real socialización, los médicos dejamos que se nos convierta en convidados de piedra en su dirección y en la del Estado. Si eso permitimos no podremos sino lamentar posteriormente la posición subalterna a la que ya estamos siendo relegados.

Luchar por todos los medios para conservar y mantener la dirección de los organismos de salud y asistencia en manos de médicos, debe ser la consigna. Así lo han entendido entidades como la Academia de Medicina y el Colegio Médico de Antioquia, pero es necesario que todas las entidades y que todos los médicos se pongan en pie para sostener sus legítimos derechos que están siendo conculcados.

A. R. C.

## INTOLERANCIA A LA LACTOSA EN UN GRUPO DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

DR. HELI ALZATE

DR. EMILIO RAMIREZ

SRTA. MARIA TERESA ECHEVERRI

En los últimos años han sido descritos en la literatura varios síndromes de intolerancia a los disacáridos de la dieta (1), de los cuales ha merecido especial atención el causado por la deficiencia de lactasa en adultos (2, 5), lo mismo que su posible relación con el síndrome del colon irritable (6, 7). Las pruebas orales de tolerancia a la lactosa han sido empleadas con éxito para el diagnóstico de la deficiencia de lactasa en diversos grupos de población. (2-4, 6-10). El objeto de este trabajo es informar sobre la incidencia de la intolerancia a la lactosa en un grupo de estudiantes de medicina de la Universidad de Caldas.

### MATERIALES Y METODOS

La muestra estuvo compuesta por 54 estudiantes colombianos, 46 hombres y 8 mujeres, del segundo año de medicina de la Universidad de Caldas, cuyas edades fluctuaban entre los 19,0 y los 29,9 años, con un promedio de 22,2 años. Veintinueve personas (53,7%) fueron clasificadas dentro del grupo etnogeográfico antioqueño y 15 de ellas (29.0%) fueron consideradas mestizas (11.12). El resto de los

---

Depto. de ciencias fisiológicas, Facultad de Medicina. Universidad de Caldas.  
Manizales, Colombia.

estudiantes era demasiado heterogéneo racialmente. Con fines comparativos, se estudiaron también dos alumnos extranjeros del mismo curso, un estadinense y un venezolano.

### Pruebas de tolerancia a la lactosa

En todos los individuos de este estudio se efectuaron pruebas de tolerancia, en ayunas, con 50 gm. de lactosa en 500 ml. de agua. Se obtuvieron muestras de sangre a los 0, 30, 60 y 90 minutos de la ingestión del disacárido y en ellas se dosificó la glicemia por el método de Folin-Wu modificado, descrito por Henry (13). Se solicitó a los estudiantes que informaran sobre la aparición de cólico, meteorismo y diarrea durante el día de la prueba.

En los individuos que se quejaron de sintomatología digestiva luego de la ingestión de la lactosa, se efectuaron pruebas de tolerancia con 50 gm. de una mezcla a partes iguales de glucosa y galactosa en 500 ml. de agua, para descartar una mala absorción de monosacáridos como explicación de una curva de absorción de lactosa relativamente plana. Por otra parte, se investigaron los antecedentes personales y familiares de intolerancia a la leche en las personas que acusaron sintomatología digestiva.

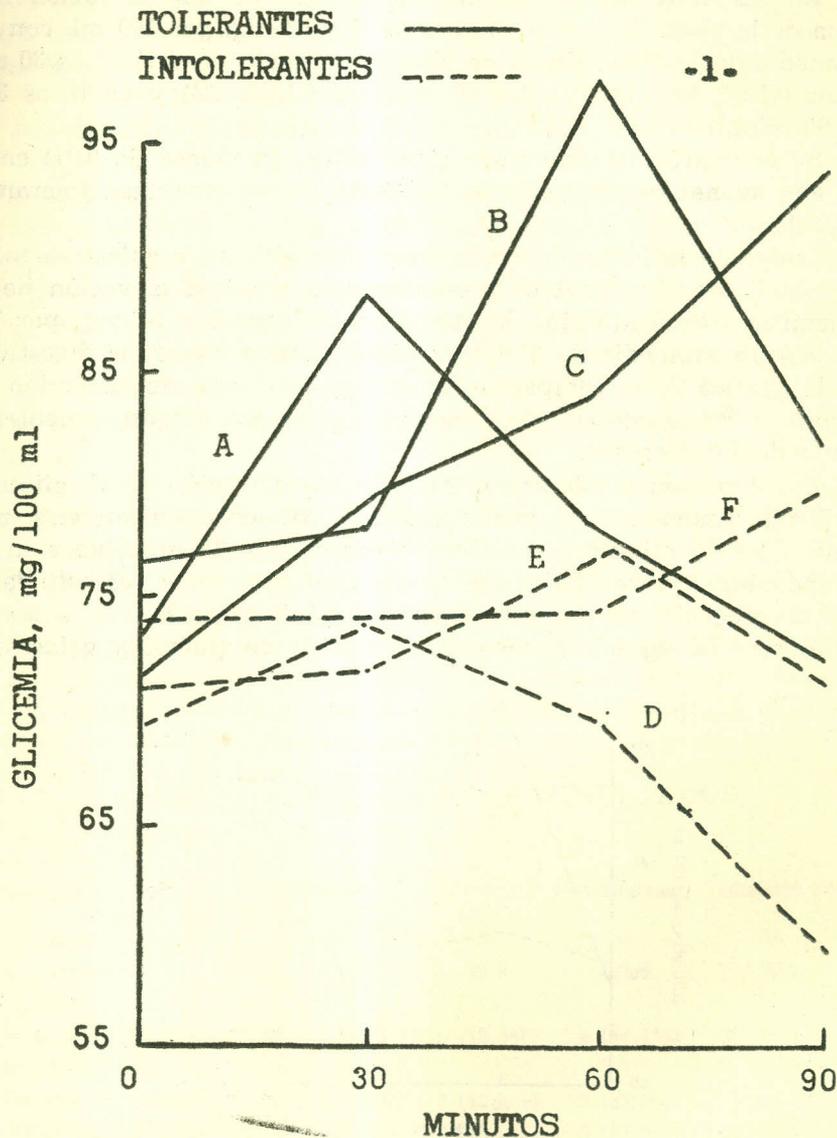
Se repitió la prueba de tolerancia a la lactosa, tomando muestras de sangre a los 0, 15, 40 y 80 minutos de la ingestión, en 4 personas que presentaron elevaciones máximas de la glicemia de 7 mg o menos, por encima del nivel en ayunas, a los 30 minutos. También se hizo una prueba similar con la mezcla de glucosa y galactosa en un estudiante de raza negra, intolerante a la lactosa, que mostró una elevación máxima de la glicemia de solo 4 mg a los 30 minutos en la primera prueba con la misma mezcla. Finalmente, se realizaron pruebas de tolerancia a la lactosa adicionales, dando a ingerir 100 gm. de disacárido en 500 ml de agua y tomando muestras de sangre a los 0, 30, 60 y 90 minutos, en 4 estudiantes tolerantes cuyas máximas elevaciones de la glicemia en la primera prueba con 50 mg fluctuaron entre 13 y 17 mg.

## RESULTADOS

### Pruebas de tolerancia

*La ingestión de lactosa ocasionó sintomatología digestiva a 20 de los 54 estudiantes (37.0%), entre 2 y 6 horas luego de la toma. Los síntomas en todos ellos fueron cólico, meteorismo y sensación de plenitud abdominal; además, 14 individuos presentaron diarrea.*

De los 46 hombres, 18 (39.1%) acusaron sintomatología atribuible a la lactosa, lo mismo que 2 de las 8 mujeres (25.0%). También se encontraron intolerantes 11 de los 29 antioqueños (37.9%), de los 16 mestizos (25.0%), el estudiante de raza negra y 4 personas del grupo heterogéneo.



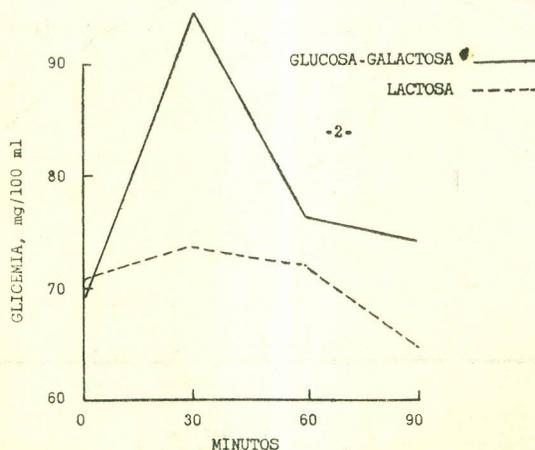
La máxima elevación de la glicemia, por encima del nivel en ayunas, luego de la ingestión del disacárido ocurrió a los 30 minutos en 13 estudiantes intolerables (Gráf. 1D), a los 60 minutos en 5 (Gráf. 1E) y a los 90 minutos en 2 (Gráf. 1F). El aumento fluctuó entre 0 y 13 mg por 100 ml, con un promedio de 5.4 mg.

En los individuos asintomáticos se observó una elevación máxima de la glicemia que fluctuó entre 4 y 53 mg. por 100 ml, con un promedio de 15.4 mg. En 28 de ellos el aumento ocurrió a los 30 minutos (Gráf. 1A), en 3 a los 60 minutos (Gráf. 1B) y en otros 3 a los 90 minutos (Gráf. 1C).

Se encontró una diferencia significativa ( $p$  menor de 0.01) entre las elevaciones máximas de la glicemia de las personas tolerantes e intolerantes.

Luego de la ingestión de la mezcla de glucosa y galactosa todos los estudiantes intolerables presentaron la máxima elevación de la glicemia a los 30 minutos, la cual fluctuó entre 4 y 51 mg. por 100 ml, con un promedio de 21.6 mg.; ninguno tuvo molestias digestivas. En la gráfica 2, se comparan las curvas promedio de absorción de lactosa y de la mezcla de glucosa y galactosa correspondiente al grupo de intolerantes.

Las 4 personas tolerantes con máxima elevación de la glicemia de 7 mg. o menos en la primera prueba, tuvieron un aumento máximo a los 15 minutos, que fluctuó entre 20 y 25 mg., luego de la segunda ingestión de 50 g. de lactosa. Por otra parte, el estudiante de raza negra presentó una elevación máxima de 28 mg. a los 80 minutos en la segunda prueba con la mezcla de glucosa y galactosa.



Después de la toma de 100 g. de lactosa, 3 de los 4 individuos tolerantes, con elevación máxima de la glicemia que fluctuó entre 13 y 17 mg. en la primera prueba con 50 gm., presentaron un aumento de 9 mg.; el cuarto estudiante tuvo una elevación de 39 mg.

Ninguno de los estudiantes extranjeros presentó intolerancia a la lactosa. La elevación máxima de la glicemia fue de 22 mg. a los 60 minutos para el estadinense y de 8 mg. a los 30 minutos para el venezolano.

### Antecedentes personales y familiares

Diez y seis de los 20 individuos intolerantes a la lactosa (80%), tenían antecedentes personales de intolerancia a la leche, especialmente en ayunas. La ingestión de más de un vaso (200 ml.) les causaba cólico, meteorismo, sensación de plenitud abdominal y, en algunas ocasiones, diarrea. De los estudiantes con sintomatología, después de la toma de lactosa que no dieron antecedentes personales de intolerancia a la leche, unos informaron que no la bebían desde pequeños y otros que no tomaban más de medio vaso (100 ml.), diariamente.

Presentaron antecedentes familiares de intolerancia a la leche en padres o hermanos 9 de los 20 intolerantes a la lactosa (45%). En los 12 restantes estos antecedentes fueron negativos.

Todos los estudiantes con sintomatología digestiva luego de la ingestión del disacárido habían tomado leche sin molestia alguna durante la infancia y la niñez y ninguno de ellos presentó antecedentes de trastornos gastrointestinales.

En la Tabla 1 se resumen los resultados discriminados.

TABLA 1 - RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Grupo Racial o Etnogeográfico	Antioqueño	Mestizo	Heterogéneo	Muestra Total
Nº de Casos	29	16	9	54
Edad Promedio	21.5	22.9	22.0	22.2
Intolerancia				
Personal a la Leche	10 (34.4 %)	2 (12.5%)	4 (44.4%)	16 (80.0%)
Intolerancia				
Familiar a la Leche	5 (17.2%)	2 (12.5%)	2 (22.2%)	9 (45.0%)
Personas Intolerantes	11 (37.9%)	4 (25.0%)	5 (55.5%)	20 (37.0%)

## COMENTARIO

Se ha encontrado intolerancia a la leche, sugestiva de una deficiencia de lactasa, en un 10% de adultos de raza blanca (2, 6). Bayless y Rosenseig (4), informaron la existencia de bajos niveles de lactasa en un 70% de adultos de raza negra y en un 5% de blancos. Cook y Kajubi (9), comprobaron una incidencia variable pero alta de intolerancia a la lactosa en negros de Uganda. Con estos antecedentes, decidimos investigar la incidencia de la intolerancia a la lactosa en un grupo de estudiantes de nacionalidad colombiana ya que así podríamos obtener una indicación sobre la prevalencia de la deficiencia de lactasa en la población del país.

La población colombiana es una mezcla de indios suramericanos, blancos y españoles y negros africanos (11), que ha dado origen a diversos grupos raciales mixtos. De éstos el predominante es el grupo de los mestizos (mezcla de indios y blancos), que constituye un 47.8% de la población total. Vienen luego los mulatos (mezcla de blancos y negros), que son un 24.0% de la población y los blancos puros, 20.0%. El resto corresponde a los indios y negros puros y a los zambos (mezcla de indios y negros).

Los colombianos han sido clasificados también en varios grupos etnogeográficos (11), todos los cuales son mezclas de los grupos raciales puros y mixtos. El grupo etnogeográfico antioqueño, que habita la región en donde está situada la Universidad de Caldas, es una mezcla de indios, blancos y negros, con predominancia de las dos primeras razas (12).

En nuestra investigación encontramos que 29 estudiantes (53.7%), podían clasificarse como antioqueños. Otros 25 provenían de diferentes grupos etnogeográficos y de ellos 16 (29.6% de toda la muestra) fueron clasificados como mestizos; los 9 restantes (16.6% de toda la muestra) no eran lo suficientemente homogéneos racialmente para poder deducir conclusiones estadísticas válidas.

Nueve de los estudiantes antioqueños (37.9%) y 4 mestizos (25.0%), presentaron sintomatología digestiva atribuible a la ingestión de lactosa. Cinco de los 9 restantes, entre ellos un estudiante de raza negra, mostraron también ser intolerantes a la lactosa. En conclusión, 20 de las 54 personas estudiadas (37.0%), resultaron ser intolerantes al disacárido. Se encontró igualmente que 18 de los 46 hombres (39.1%) y 2 de las 8 mujeres (25.0%), eran intolerables, aunque, debido a lo pequeño de la muestra femenina, estos últimos datos no permiten afirmar con certeza la existencia de una diferencia sexual.

La mayoría de los investigadores consideran que las pruebas orales de tolerancia a la lactosa son de utilidad para estudiar la incidencia de la deficiencia de lactasa en grupos de población (2-4, 6-10); sin embargo, algunos, como Girardet y Richerich (14), no comparten esta opinión. Pero es verdad que las pruebas requieren normalización (3) y que deben tenerse muy presentes los diversos factores que influyen sobre la absorción intestinal de la lactosa (14). Por nuestra parte, creemos que la sintomatología digestiva producida luego de la ingestión del disacárido merece mayor importancia, que la que se le concede, como indicadora de una deficiencia de lactasa. Precisamente, el principal criterio que tuvimos en cuenta para clasificar a los estudiantes en tolerantes o intolerantes fue la ausencia o presencia de síntomas gastrointestinales luego de la toma de lactosa; las curvas de absorción sólo fueron una confirmación de los hallazgos clínicos.

En nuestro estudio encontramos elevaciones máximas de la glicemia, en personas tolerantes, más bajas que las que han sido informadas en otros trabajos. En realidad, nuestro promedio (15.4 mg.), está por debajo del límite inferior de 20 mg., propuesto como la menor elevación de la glicemia, luego de la ingestión de lactosa, compatible con una actividad lactásica normal (3. 10).

Cuatrecasas y col. (2), hallaron elevaciones máximas de la glicemia a los 40 minutos. Bayless y Rosensweig (4), informaron la aparición de los niveles máximos a los 20 minutos en 9 de las 20 personas estudiadas por ellos. En una segunda prueba con lactosa, observamos elevaciones máximas a los 15 minutos, que fluctuaron entre 20 y 25 mg., en 4 estudiantes tolerantes que habían mostrado niveles máximos menores de 20 mg. en la primera prueba. También pudimos apreciar una elevación de 28 mg. a los 80 minutos en el estudiante de raza negra, durante la segunda prueba con glucosa y galactosa, aunque éste, luego de la primera ingestión de la mezcla solo tuvo una elevación de la glicemia de 4 mg. a los 30 minutos. Parece, pues, que en nuestra investigación, el momento de la máxima elevación de la glicemia no siempre coincidió con la toma de la muestra de sangre. Además, esta pudo ser la causa de que, de los 4 individuos tolerantes a los cuales se les practicó una segunda prueba con 100 g. de disacárido, no solo uno tuviera una elevación máxima de 39 mg., en contraposición a los 13 mg. con la dosis de 50 gm., mientras que los otros 3 tuvieron elevaciones menores que en la primera prueba.

En la serie de tolerantes de Bayless y Rosensweig (4), los promedios de las elevaciones máximas de la glicemia y de las dosis de lactosa fueron, respectivamente, 41.6 mg. y 91 g. En el estudio de Dunphy y col. (3), el promedio de la máxima elevación de la glicemia con una dosis de 100 g. fue de 48.2 mg. Estos resultados, y el de 39 mg. obtenido por nosotros en una persona tolerante con una dosis de 100 g, sugieren que existe una relación directa entre la cantidad de carbohidrato ingerida y el nivel de glicemia que se puede alcanzar.

Debe tenerse en cuenta también que se han observado curvas planas de tolerancia a la lactosa en personas normales (5, 14, 15), lo cual puede deberse a una deficiencia efectiva de lactasa no manifestada clínicamente (15), o a una hipoglicemia inducida por la lactosa (16).

Creemos, pues, que todo lo anterior puede explicar nuestras bajas elevaciones máximas de la glicemia en personas tolerantes.

Las posibles etiologías de la deficiencia de lactasa en la edad adulta son, un trastorno hereditario, una adaptación a la disminución de la ingestión de leche, o un daño del epitelio intestinal secundario a diversas enfermedades gastrointestinales. Nuestro estudio tiende a sustentar el origen genético de esta deficiencia enzimática.

Semenza y col. (17), han demostrado la existencia de 2 lactasas intestinales. En su trabajo, realizado con niños negros, Huang y Bayless (8), encontraron un aumento de la incidencia de la deficiencia de lactasa directamente proporcional a la edad. Estos mismos autores han propuesto que uno de los dos tipos de lactasas es "infantil" y el otro "adulto", y que el primer tipo disminuye progresivamente luego del destete. Por otra parte, no se encontró intolerancia a la lactosa en un estudio realizado con un grupo de niños antioqueños que presentaban desnutrición protéico-calórica (18).

En base a lo anterior, pensamos que la lactasa "adulto", es la enzima genéticamente deficiente en los adultos intolerables a la lactosa, mientras que el tipo "infantil" se encuentra generalmente presente en la infancia y en la niñez. Esto podría explicar la baja incidencia de intolerancia a la lactosa o a la leche en niños que se hacen intolerables a la edad adulta.

Creemos que nuestro estudio tiene un interés práctico inmediato, además del puramente científico, ya que se ha encontrado de un 32 a un 48% de deficientes en lactasa entre pacientes con síndrome del colon irritable o "diarrea idiopática" (6, 7). También puede ayudar a eliminar la creencia (sin ninguna base científica), de

que la leche exacerba la amibiasis. Esta opinión muy posiblemente se ha originado en la coexistencia de intolerancia a la lactosa e infección amibiásica en una buena parte de la población colombiana.

### R E S U M E N

Se estudió la incidencia de intolerancia a la lactosa, sugestiva de deficiencia de lactasa, en un grupo de estudiantes de medicina de la Universidad de Caldas, mediante pruebas de tolerancia a la lactosa. La muestra estuvo compuesta por 54 individuos de los cuales 29 (53.7%), eran antioqueños y 16 (29.6%) mestizos. La edad promedio del grupo fue de 22.2 años.

La ingestión de lactosa produjo sintomatología digestiva a 20 de los 54 estudiantes (37.0%) y la elevación máxima promedio de la glicemia fue de 5.4 mgms. x 100 ml. en contraposición a 15.4 mgs. en las personas tolerantes. La ingestión de una mezcla de glucosa y galactosa produjo una elevación máxima promedio de 21.6 mg. en los intolerantes. Once de los 29 antioqueños (37.9%) y 4 de los 16 mestizos (25.0%) presentaron síntomas de intolerancia al disacárido.

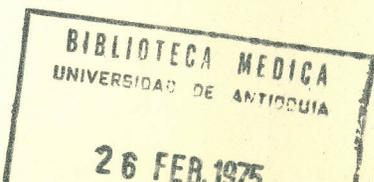
Estos resultados tienden a sustentar el origen genético de la deficiencia de lactasa en adultos sanos.

### S Y N O P S I S

The prevalence of lactose intolerance presumptive of lactase deficiency was surveyed in a group of Colombian medical students. Lactose tolerance tests were performed in 54 persons of which (53.7%) were Antioqueños and 16 (29.6%) Mestizos. The mean age of the group was 22.2 years.

Twenty of the 54 subjects (37.0%) had lactose induced digestive symptoms and their mean peak blood sugar rise after lactose ingestion was 5.4 mg. per 100 ml. as compared to 15.4 mg. in the students free from digestive symptoms. The mean peak blood sugar rise after ingestion of a glucose-galactose mixture in lactose intolerant persons was 21.6 mg. Eleven of the 29 Antioqueños (37.9%) and 4 of the 16 Mestizos (25.0%) had lactose-induced symptoms.

These results provide additional evidence for the hypothesis of a genetic origin of lactase deficiency in healthy adults.



REFERENCIAS:

- 1 Prader, A., Auricchio, S.: Defects of intestinal disaccharide absorption. *Ann Rev. Med.* 16: 345, 1965.
- ② Cuatrecasas, P., Lockwood, D. H., Caldwell, J. R.: Lactase deficiency in the adult: a common occurrence. *Lancet* 1: 14, 1965.
- ③ Dunphy, J. V., Littman, A., Hammond, J. B., Forstner, G., Dahlqvist, A., Crane, R. K.: Intestinal lactase deficit in adults. *Gastroenterology* 49: 12, 1965.
- \* ④ Bayless, T. M., Rosensweig, N. S.: A racial difference in incidence of lactase deficiency: a survey of milk intolerance and lactase deficiency in healthy adult males. *J. A. M. A.* 197: 968, 1966.
- ⑤ Haemmerli, U. P., Kistler, H., Ammann, R., Marthaler, T., Semenza, G., Auricchio, S., Prader, A.: Acquired milk intolerance in the adult caused by lactose malabsorption due to a selective deficiency of intestinal lactase activity. *Am. J. Med.* 38: 7, 1965.
- ⑥ McMichael, H. B., Webb, J., Dawson, A. M.: Lactase deficiency in adults: a cause of "functional diarrhoea". *Lancet* 1: 717, 1965.
- ⑦ Weser, E., Rubin, W., Ross, L., Slesinger, M. H.: Lactase deficiency in patients with the "irritable colon syndrome". *New Eng. J. Med.* 273: 1070, 1965.
- ⑧ Huang, S-S., Bayless, T. M.: Lactose intolerance in healthy children. *New. Eng. J. Med.* 276: 1283, 1967.
- 9 Cook, G. C., Kajubi, S. K.: Tribal incidence of lactase deficiency in Uganda. *Lancet* 1: 725, 1966.
- 10 Peternel, W. W.: Lactose intolerance in relation to intestinal lactase activity. *Gastroenterology* 48: 299, 1965.
- 11 Banco de la República: *Atlas de Economía Colombiana. II. Aspectos Político, Humano y Administrativo*, cartograma 14C. Imprenta del Banco de la República, Bogotá, 1960.
- 12 Parsons, J. J.: *La Colonización Antioqueña en el Occidente de Colombia*, 2ª ed., pp. 20-22, 79-86. Imprenta del Banco de la República, Bogotá, 1961.
- 13 Henry, R. J.: *Clinical Chemistry: Principles and Technics*, pp. 646-648, Harper & Row, Publishers, New York, 1964.
- 14 Girardet, P., Richterich, R.: L'aspect statistique des courbes de charge orale en lactose chez le sujet normal. *Schweiz, med. Wschr.* 93: 1808, 1963.
- 15 Isselbacher, K. J., Senior, J. R.: The intestinal absorption of carbohydrate and fat. *Gastroenterology* 46: 287, 1964.
- 16 Evans, P. R.: Hypoglycaemia induced by lactose or galactose. *Lancet* 1: 721, 1965.
- 17 Semenza, G., Auricchio, S., Rubino, A.: Multiplicity of human intestinal disaccharidases. I. Chromatographic separation of maltases and of two lactases. *Biochim. Biophys. Acta* 96: 487, 1965.
- 18 Díaz, J., Alzate, H., Alzate, G.: Estudios inéditos, 1967.

## DIABETES INSÍPIDA NEFROGENICA

### *Informe de un caso*

Dres. Arturo Orrego \*  
" Edgar Sanclemente \*  
" Iván Molina \*  
" Roberto López \*  
" Oscar Lema \*

La diabetes insípida nefrogénica o diabetes insípida resistente a la vasopresina es una entidad rara, congénita, familiar, que se caracteriza por la falla de los riñones a responder a la vasopresina hipofisaria. Como datos clínicos importantes se encuentran poliuria, polidipsia, y la excreción de orina hipotónica, Forssman describió esta entidad por primera vez (1); Waring y colaboradores (2) reconocieron el ningún efecto de la vasopresina en esta enfermedad, dando las bases para la diferenciación con la verdadera diabetes insípida de origen neurohipofisario. William y Henry (3) le dieron el nombre de diabetes insípida nefrogénica, queriendo con ello llamar la atención que la resistencia del túbulo renal a la vasopresina era la única responsable de toda la sintomatología atribuible a esta entidad.

La sintomatología de esta entidad se manifiesta poco después del nacimiento, pero debido a que con frecuencia se presta muy poca im-

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

portancia a la poliuria del recién nacido, el diagnóstico generalmente se hace en épocas más tardías. Los niños con esta entidad pueden presentarse: con signos de deshidratación, fiebre, convulsiones e hiperosmolaridad, manifestaciones no específicas por lo cual se puede dificultar el diagnóstico. El síndrome característico de poliuria, polidipsia e hipostenuria con orinas de muy baja densidad, cuando se presenta en hijos de familias afectadas es diagnóstico (4).

La diabetes insípida nefrogénica se presenta más frecuentemente en hombres que en mujeres, en las cuales las manifestaciones pueden presentarse en forma incompleta. En el hombre esta entidad siempre se ha manifestado en toda su expresión clínica. Se ha creído que la diabetes insípida nefrogénica se transmite unida al sexo (1-3) sin que se haya comprobado plenamente otra forma de transmisión (4). Creemos que este es el primer caso descrito en la literatura colombiana.

#### PRESENTACION DEL CASO

L. O. HISTORIA Nº 251.632. Paciente de 44 años, natural de Santa Rosa de Osos y procedente de Medellín, soltera. Profesión: oficios domésticos.

*Motivo de Consulta.* Cefalea y dolor óseo, poliuria y polidipsia.

*Enfermedad Actual.* Desde hace 30 años presenta cefalea global, tipo pulsátil que cede a los analgésicos comunes y corrientes. Desde hace 3 años padece de dolor óseo generalizado, disminución de la visión y calambres en piernas, ocasionales.

Presenta poliuria y polidipsia desde "que se conoce".

*Antecedentes personales.* Enfermedades de la infancia, paludismo, amibiasis.

*Historia Gineco-Obstétrica.* Menarca a los 15 años, Ciclo 9-10/30 60. Embarazo 1, para a término 1.

*Antecedentes Familiares.* La madre murió durante un parto. Padre no sabe de que murió. No hay antecedentes de enanismo en la familia. Su hijo no presenta poliuria o polidipsia. La prueba de supresión del agua durante 12 horas fue normal.

*Examen físico.* Paciente enana, con 1.15 cms. de estatura. Temp. 37°C. Respiraciones 22/min. Cabeza clínicamente normal. Ojos: ptosis bilateral, fondo de ojo: moderado espasmo y esclerosis de arteriolas retinianas. Oídos y nariz: clínicamente normales. Boca: anodoncia inferior. Prótesis total superior. Cuello: corto. Cardiopulmonar: normal. Abdomen: moderadamente globuloso, sin visceromega-

## RESPUESTA AL PITRESIN

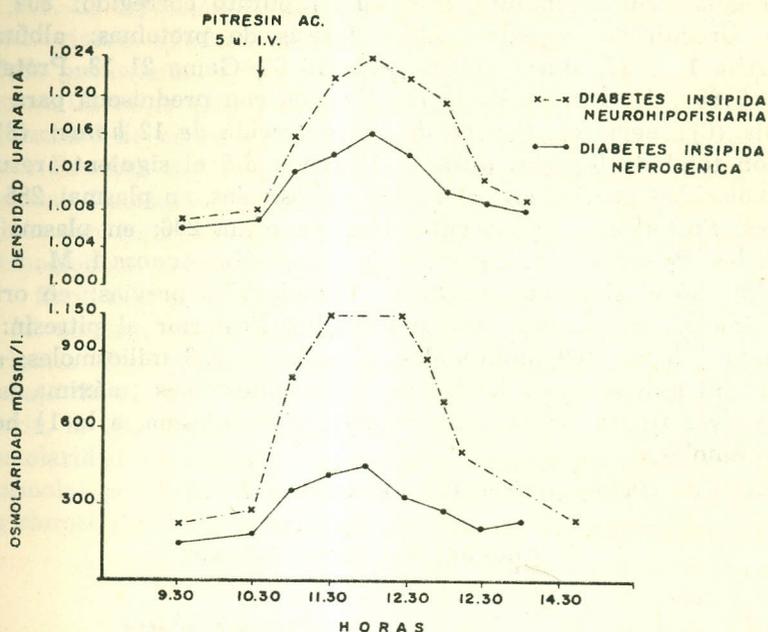


Fig. 1. Obsérvese el discretísimo aumento de la densidad urinaria posterior a la sobrecarga con solución hipertónica de cloruro de sodio o posterior a la inyección de pitresín. La discreta respuesta en la disminución de la eliminación urinaria con el cloruro de sodio o el pitresín es lo usual en las formas incompletas de diabetes insípida nefrogénica, como la presentada por nuestra paciente (ver discusión).

lias, ni masas anormales. Extremidades: cortas, acortamiento congénito de los 3º, 4º y 5º metatarsianos del pie derecho. Psiquismo: personalidad inmadura con reacción de ansiedad.

*Laboratorio.* Coprológico negativo, citoquímico de orina: densidad 1003, pH 5.5, albúmina: negativa, glucosa: negativa. Sedimento: normal. Leucocitos: 9.000. N. 72. E. 2. Linf. 26. Hb. 12.600 gr%. Hto. 43. Sedimentación: 35 mm, en 1 hora. Glicemia: 92 mgs%. Urea: 22 mgs%. Creatinina: 1.40 mgs%. Fosfatasas alcalinas: 3.75 U. B. Calcio: 5.7 mEq/L. Fósforo inorgánico: 3.95 mgs%. Electrolitos: Na 147 mEq/L. K. 4.1 mEq/L. Ca 5.2 mEq/L. Cl. 98 mEq/L. R. A. 70-32 mEq/L. pH sanguíneo: 7.42. Electrolitos en orina de 24 horas: Na: 58 mEq/L. Cl.

36 mEq/L. (3.250 c. c.) y bajo dieta normal. Depuración de Inulina (5): 84.5 ml/minuto. Paramino hipurato (6): 473 ml/minuto. Inulina corregida: 140 ml/minuto. Paramino hipurato corregido: 804 ml/minuto. Urocultivo: negativo. Electroforesis de proteínas: albúmina 46.83. Alfa 1: 3.87, alfa 2: 14.79. Beta 13.83. Gama 21.13. Proteínas totales: 7.80 gr%. Prueba de la reactivación con prednisona para pielonefritis (6): negativa. Prueba de concentración de 12 horas: (8) la supresión total de líquidos durante 12 horas dió el siguiente resultado: osmolaridad previa: en orina: 189 miliosmoles, en plasma: 285 miliosmoles. Posterior a la concentración: en orina 206; en plasma 285 miliosmoles. Posterior a la inyección de vasopresina acuosa I. M., 5 unidades (8) dió el siguiente resultado: Osmolaridad previas: en orina: 140 miosmoles, en plasma: 283 miliosmoles. Posterior al pitresín: en orina a la  $\frac{1}{2}$  hora: 169 miliosmoles; a la hora: 336 miliosmoles; a la  $1\frac{1}{2}$  hora: 391 miliosmoles a las 2 horas: 429 miliosmoles (máxima osmolaridad) (ver figura N° 1). La osmolaridad en plasma, a la  $1\frac{1}{2}$  hora: 282 miliosmoles.

Prueba de Hickey y Hare (9) (Ver figura N° 2)

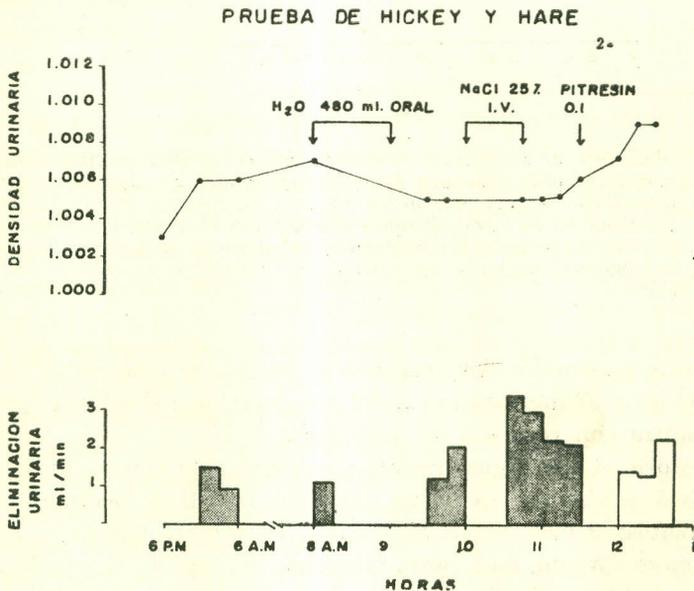


Fig. 2 La prueba de Hickey y Hare no mostró respuesta satisfactoria a la solución hipertónica, ya que no se obtuvo aumento marcado de la densidad, ni disminución apreciable del flujo urinario.

La respuesta a la solución salina hipertónica mostró casi ninguna disminución en el volumen urinario, las densidades nunca pasaron de 1.007. La inyección de vasopresina de 0.1 u. I. V. no modificó la densidad urinaria adecuadamente. Captación de I 131 por el tiroides: 31%. Yodo proteinemia (10): 6.4 mcgs. 170 H (11): 4.6 mgs. en orina de 24 horas. Carotipo (12) y cromatina sexual (13): normales. Prueba de la capacidad de acidificación urinaria con cloruro de amonio (14): normal. Pruebas de función pulmonar: normales. Radiografía de tórax: normal. Radiografía de silla turca, manos, pies y huesos largos compatibles con enanismo constitucional. Urografía normal. Electroforesis de hemoglobina: normal.

*Evolución y tratamiento.* La administración de tanato de pitresín I. M. no tuvo efecto apreciable sobre la poliuria ni sobre la densidad urinaria. Con la administración de clorotiazidas de 50 a 100 mgs. día y bajo dieta hiposódica se obtuvo una marcada disminución en la poliuria, la cual descendió de más de tres litros a un litro por día. La osmolaridad plasmática durante este tratamiento descendió a 254 miliosmoles por litro; con el regreso a dieta libre en sal y la supresión de clorotiazidas la osmolaridad ascendió a 283 miliosmoles 1 litro.

## COMENTARIOS

Tal como se mencionó antes, la fisiopatología de la diabetes insípida nefrogénica reside en la incapacidad del túbulo renal de responder a la vasopresina. Se han encontrado niveles normales de hormona antidiurética en sangre (15-16) y en orina (17-18-19). Hay evidencias que la incapacidad de los pacientes con esta entidad para responder a la hormona anti-diurética no obedece a una rápida destrucción de esta hormona en el organismo (4-18-19).

Se ha observado además que otras vasopresinas de origen sintético, son inefectivas en el tratamiento de esta entidad (4).

El mecanismo íntimo, de la falta de respuesta del túbulo renal de los pacientes con diabetes insípida nefrogénica, a la vasopresina no se conoce. Existe la hipótesis (20) que en los pacientes con diabetes insípida nefrogénica falta la enzima hialorunidasa en el túbulo distal o colector renal, lo cual impediría la permeabilidad de la célula tubular al agua, aseveración que no ha sido demostrada en forma convincente (4).

Fong (21) y Rasmussen (22) creen que en la diabetes insípida resistente a la vasopresina no se haría la unión covalente entre los radicales sulfidrilo de la hormona antidiurética y la célula tubular renal,

lo que ellos suponen existe en las personas normales. Esta unión permitiría la apertura de poros en la membrana con la consiguiente permeabilidad al paso del agua. Falta evidencia experimental para sustentar esta hipótesis.

Más recientemente se ha creído que la vasopresina estimula la adenosina 3'-5 fosfato a nivel tubular renal, la cual activaría la reabsorción de agua. No hay evidencia que esta hipótesis sea valedera para la diabetes insípida nefrogénica. El estudio microscópico del riñón de pacientes con esta entidad, usando las técnicas comunes y corrientes, no ha revelado ninguna anormalidad (2-15-24). McDonald (15) y Darmady y colaboradores (4) haciendo microdissección renal han encontrado acortamiento del túbulo proximal renal.

La diabetes insípida nefrogénica se caracteriza por normalidad de la filtración glomerular y del flujo renal (2-3) hecho observado en nuestra paciente, en quien la depuración de creatinina y de paraaminohipurato fueron normales. Tal como es característico en todos los casos de diabetes insípida nefrogénica nuestra paciente presentó trastornos en la función del túbulo distal, hipostenuria y densidad urinaria baja que no respondieron adecuadamente a la vasopresina ni a la supresión de los líquidos.

La prueba de Hickey y Hare (9) realizada en dos oportunidades no mostró respuesta satisfactoria a la solución hipertónica, ya que no se obtuvo aumento marcado de la densidad, ni disminución apreciable del flujo urinario (ver figura N° 2). Con la inyección I. V. de 0.1 u. de pitresín acuoso la densidad urinaria máxima fue de 1.009, lo que descartó la diabetes insípida neurofisiaria. Con la inyección de dosis mayores de pitresín acuosa I. M. 5 unidades, se obtuvo una osmolaridad máxima de 429 miliosmoles (ver figura N° 1), muy por debajo de las cifras obtenidas, bajo las mismas condiciones, en la diabetes insípida neurohipofisiaria, en la cual la osmolaridad urinaria alcanza, con gran frecuencia, cifras mayores de 1.000 miliosmoles (25). Está demostrado claramente que algunos pacientes con la forma incompleta de diabetes insípida nefrogénica, como es el caso que presentamos, son capaces de responder mínimamente a dosis grandes de pitresín (26).

La osmolaridad encontrada en plasma y orina posterior a la prueba de concentración, y la falta de respuesta al pitresín intravenoso hicieron el diagnóstico de diabetes insípida nefrogénica (8). En la polidipsia psicogénica, con la primera prueba, se obtienen cifras de osmolaridad por encima de 500 miliosmoles l x litro (8), más altas que las encontradas en el paciente.

El diagnóstico diferencial de la diabetes insípida nefrogénica debe hacerse además con todos los estados capaces de producir hipostenuria, densidad urinaria baja, polidipsia y poliuria (4).

La ausencia de aminoaciduria, de glucosuria, de hiperfosfaturia, el fósforo en sangre normal, orinas ácidas con pH sanguíneo normal descartaron ciertas tubulopatías renales del tipo del Fanconi (27). La acidosis tubular renal se descartó totalmente con la prueba provocada de la acidificación tubular con el cloruro de amonio (28). Determinaciones seriadas de calcio, de fósforo y fosfatasas alcalinas, los rayos X de huesos y una historia clínica negativa descartaron hiperparatiroidismo. El hiperaldosteronismo se descartó fácilmente por ausencia de hipertensión, de alcalosis hipokalémica, de hiperkaluria, de tetania, etc. La anemia falciforme que puede producir hipostenuria (29) se descartó totalmente con el estudio de electroforesis de hemoglobina.

Existen otras entidades que se descartaron por la clínica, la evolución y el laboratorio, tales como: la uropatía post-obstructiva (30) y la espongiosis medular (4). Se descartó la pielonefritis por la falta de historia, por citoquímicos seriados negativos, urocultivo negativo, por la prueba de la reactivación con prednisona (7) negativa, y por la urografía intravenosa normal.

La causa del enanismo en nuestra paciente quedó sin esclarecerse totalmente. No se pudo descartar la deficiencia aislada de hormona de crecimiento como causa de su enanismo (31). La cromatina sexual y cariotipo fueron normales, lo que descartó una disgenesia gonadal (32). La apariencia de la paciente, la proporción normal de los segmentos del cuerpo, la ausencia de hipoglicemia y de hipopituitarismo, la maduración sexual normal, y que dió a luz un hijo de estatura normal nos hizo pensar que podría tratarse de un caso de enanismo constitucional simétrico (31). En la diabetes insípida nefrogénica se ha descrito retardo mental y del crecimiento, secundarios a los episodios de desnutrición y deshidratación que estos pacientes presentan con frecuencia (33-34). Es difícil explicar en estas bases el enanismo tan marcado que presentó esta enferma.

En la diabetes insípida nefrogénica se presenta con frecuencia, como hecho secundario, la hidronefrosis (35-36); en este caso no se encontró esta anomalía, sin embargo es sabido que en la mujer la expresión clínica de la enfermedad, no siempre es completa, lo que se observó en la paciente en mención. La hidronefrosis en pacientes con diabetes insípida nefrogénica, probablemente se deba a un factor secundario a la retención voluntaria de orina, en pacientes con marcada poliuria (4); en nuestra paciente la eliminación urinaria diaria fue mode-

rada de 3 a 3.5 litros por día, probablemente sin gran retención urinaria voluntaria.

No parece que exista hasta donde se pudo averiguar historia de poliuria en la familia de la paciente. Los estudios de supresión de agua realizados en su único hijo, fueron completamente normales. La causa de la muerte de los padres de la paciente no se conocen.

## RESUMEN

Se presenta el primer caso en la literatura colombiana de diabetes insípida nefrogénica en una paciente de 44 años de edad, asociada a un probable enanismo constitucional, en cuya familia no había historia de poliuria o polidipsia. Su hijo, el único ampliamente estudiado mostró una prueba de concentración normal.

La expresión de la entidad, como es de esperar en mujeres, fue incompleta en nuestra paciente. Se obtuvo respuesta mínima en la concentración tubular con dosis altas de pitresín. La falta de respuesta adecuada al tratamiento con esta hormona y la prueba de Hickey y Hare descartaron una diabetes neurohipofisiaria. Como es frecuente en esta entidad, se obtuvo una respuesta dramática con la administración de dieta hiposódica y clorotiazidas en la intensidad de la poliuria y polidipsia.

## SYNOPSIS

A forty-four years old woman with probable primordial dwarfism and nephrogenic diabetes insipidus is presented. Familial history of this diseases was not obtained on her relatives. Her son was normal to the water deprivation test.

The manifestation of her disease was moderate, incomplete.

*Reconocimiento.* Se desea expresar el agradecimiento al Doctor Hernán Vélez, jefe de la Sección de Nutrición, Departamento de Medicina Interna, de la Universidad de Antioquia por su colaboración desinteresada y en especial a las enfermeras de la Sala Metabólica del Hospital Universitario San Vicente de Paul por su excelente ayuda y a las técnicas del Laboratorio de Nutrición y Endocrinología, sin cuya ayuda hubiera sido imposible el estudio exhaustivo de esta paciente.

También agradecemos al Doctor Rafael Elejalde quien hizo los estudios genéticos de la paciente.

## REFERENCIAS

- 1 Forssman, H.: On hereditary diabetes insipidus: with special reference to a sex-linked form. *Acta: Med. Scandinav*, 121, Suppl. 159: 1, 1956.
- 2 Waring, A. J. Laslo, K and Tappan, V.: a congenital defect of water metabolism. *Am. J. Dis. Child*, 69: 323, 1945.
- 3 Williams, R. H., and Henry, C.: Nephrogenic diabetes insipidus: transmitted by females and appearing during infancy in males. *Ann. Nnt. Med.* 27: 84, 1957.
- 4 Orloff, J. Burg, B. B.: Vasopressin resistant diabetes insipidus, the Metabolic Basis of Inherited diseases, John Stambury, Ed. McGraw. Hill Book company, New York, 1966, p. 1247.
- 5 Brod, J., and Serota, J. H.: The renal clearance of Endogenous creatine in man. *J. Clin. Invest*, 27: 645, 1948.
- 6 Szakacs, J. E., Borowsky, M.: Renal clearances, concentration dilution tests, and phenolsulfonphthalein excretion test. Workshop on urinalysis and renal function studies. Commission on continuing Education, Council on Clinical Chemistry, 1962, p. 76.
- 7 Houghton, B. J., Pears, M. A.: Cell Excretion in normal urina. *Brit. Med. Journ*, 1: 622, 1957.
- 8 Price, D. E. J., Roland, W. L.: Serum and urine osmolalities in differential diagnosis of polyuric states, *J. Clin. Endocrinol*, 26: 143, 1966.
- 9 Carter, A. C., Robbins, J.: The use of hypertonic saline infusion in the differential diagnosis of diabetes insipidus and psicogenic polydipsia. *J. Clin. Endocrinol*, 7: 753, 1947.
- 10 Barker, S. B.: Determination of protein-bound iodine, *J. Biol. Chem*, 173: 715, 1948.
- 11 Silber, R. H. and Porter, C. C.: The determination of 17-21 dihydroxy-20 ketosteroids in urine and plasma, *J. Biol. Chem.*, 210: 928, 1954.
- 12 Kiosoglou, K. A., Mitus W. J.: Damiashekt, W.: A direct method for chromosomes of human bone marrow, *Am. J. Clin. Path*, 41: 182, 1964.
- 13 Yunis, J. J.: Human chromosomes in disease. In Yunis, J. J. (ed): *Human chromosome, Methodology* Academic Press, New York and London, 1965, p. 187.
- 14 Fuller, J. B.: Basic Renal physiology, Workshop on urinalysis and renal function studies. Commission on continuing education. Council on Clinical Chemistry, American Society of clinical Pathologists, 1962, p. 71.
- 15 McDonald, W. B.: Congenital pitressin resistant diabetes insipidus of renal origin. *Pediatrics*, 15: 298, 1955.
- 16 Holliday, M. A. Burstin, C., and Hurrah, J.: Evidence that the antidiuretic substance in the plasma of children with nephrogenic diabetes insipidus is ADH. *Pediatrics*, 32: 384, 1963.
- 17 Dancis, J., Birmingham, J. R. and Leslie, S. H.: Congenital diabetes insipidus resistant to treatment with pitressin, *Am. J. Dis. Child*, 75: 316, 1948.
- 18 Luder, J., and Burnett, D.: A congenital renal tubular defect. *Arch. Dis. childhood*, 29: 44, 1954.
- 19 Kao, M. Y. C., and Steiner, M. M.: Diabetes insipidus in infancy resistant to pitressin, *Pediatrics*, 12: 400, 1953.
- 20 Ginetzinky, A. G.: Role of hialuronidase in the reabsorption of water in renal tubulares: The mechanism of the antidiuretic hormone, *Nature*, London, 182: 1218, 1958.
- 21 Fong, C. T. A., Silver, L., Christman, D. R. and Schwartz, I. L.: On the mechanism of action of the antidiuretic hormone (vasopressin), *Proc. Nat. Acad. Sc. U. S.*, 46: 1273, 1960.
- 22 Rasmussen, H., Schwartz, I. L., Schoessler, M. A. and Hochster, G.: Studies on the mechanism of action of vasopressin. *Proc. Nat. Acad. Sc. U. S.* 46: 1278, 1960.
- 23 Orloff, J. and Handler, J. S.: The similarity of effects of vasopressin, adenosine-3'-5 phosphate (cyclic amp) and theophylline on the toad bladder, *J. Clin. Invest*, 41: 702, 1962.
- 24 Kirman, B. H. Blanc, J. A., Wilkinson, R. H., and Evans, P. R.: Familial pitressin resistant diabetes insipidus with mental defect. *Arch. Dis. Childhood*, 31: 59, 1956.

- 25 Holmes, J. H.: Measurements in serum, urine and other biologic fluids by the freezing point determination. Workshop on urinalysis and renal function studies. Comission on continuing education. Council on Clinical Chemistry, 1962, p. 1.
- 26 Childs, B., and Sidbury, J. B.: A survey of genetics as it applies to problems. in medicine, Pediatrics, 20: 177, 1957.
- 27 Leaf, A.: The syndrome of osteomalacia, renal glycosuria, aminoaciduria, and increased phosphorus clearance (The Fanconi Syndrome) The Metabolic Basis of Inherited Diseases, John Stambury, (ed), McGraw-Hill Book Company, New York, 1966, p. 1205.
- 28 Light wood, R.: Communication British Pediatrics Association Arch. Dis. Childhood, 19: 205, 1975.
- 29 Keitel, M. G. Thompson, D. and Itano, H. A.: Hyposthenuria in sickle cell anemia: a reversible renal defect, J. Clin. Invest, 35: 998, 1956.
- 30 Earley, L. E.: Extreme polyuria in obstructive disease a report of a case of water-losing nephritis in an infant with descussion of polyuria. New England, J. Medicine, 255: 1600, 1956.
- 31 Wilkins, L.: The influence of endocrine glands upon growth and development. Textbook of Endocrinology, R. H. Williams (ed), W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, 1963, p. 908.
- 32 Moore, L., Keith, L.: Sex cromatin and gonadal dysgenesis. In Moore, L.; Keith (ed). The sex cromatin, W. B. Saunders Company Philadelphia, London, 1966, p. 321.
- 33 Ruess, A. L. and Rosenthal, I. M.: Intelligence in nephrogenic diabetes insipidus, Am. J. Dis. Child, 105: 358, 1963.
- 34 Ellborg, H. and Forssman, H.: Nephrogenic diabetes insipidus in children, Acta Pediat., 44: 209, 1955.
- 35 Chung, R. C. H. and Mantell, L. K.: Urographic changes in diabetes insipidus, J. A. M. A. 150: 1307, 1952.
- 36 Silverstein, E. and Tobian, L.: Pitressin resistant diabetes insipidus, with massive hydronephrosis, Am. J. Med. 27: 819, 1961.

## RELACION DE AMINOACIDOS ESENCIALES Y NO ESENCIALES EN EL DIAGNOSTICO DE LA DESNUTRICION

- \* Dr. Darío Franco G.
- \* Dr. Oscar Lema T.
- \* Dr. Joseph J. Vitale
- \* Dr. Hernán Vélez A.

### INTRODUCCION

En el síndrome pluricarenal la concentración de aminoácidos esenciales en el suero se ha informado consistentemente baja, mientras que los aminoácidos no esenciales se han encontrado dentro de los límites normales (1-2-3-4-5). La leucina, isoleucina y valina muestran los cambios más marcados, mientras que la lisina y la fenilalanina se notan menos afectados en sus concentraciones. Whitehead (6) ha ideado un método considerado como excelente para el diagnóstico de la desnutrición protéico calórica, e inclusive para aquellos casos subclínicos de deficiencia nutricional que se manifiestan por bajo peso y baja talla, basado en la relación existente entre los aminoácidos esenciales en el plasma.

---

\* Instructor, Medicina Interna, Sección de Nutrición.

\* Profesor Auxiliar, Medicina Interna, Sección de Nutrición. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

\* Profesor de Nutrición, Tufts University.

\* Profesor Agregado, Jefe, Sección de Nutrición, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

La desnutrición protéico calórica entre nosotros es alta en su incidencia y por esta razón hemos querido verificar el estudio de Whitehead en nuestro medio, con el fin de observar si existen o no diferencias entre sus hallazgos y los nuestros.

## MATERIAL Y METODOS

Para el presente trabajo se utilizaron dos grupos de pacientes: un primer grupo de 19 pacientes admitidos a la Sala Metabólica de la Sección de Nutrición del Departamento de Medicina Interna y 103 niños de una zona semi-rural.

De los niños admitidos al Hospital, 9 fueron internados por sufrir desnutrición de tipo marasmático y los 10 restantes de tipo kwashiorkor.

En todos ellos se practicaron al ingreso y luego semanalmente estudios bioquímicos que comprendieron: Relación de aminoácidos no esenciales sobre los esenciales (6), proteínas totales según el método del biuret (7), electroforesis de proteínas (8) y estudios hematológicos completos. Se efectuó además un control riguroso del peso diariamente.

Todos los pacientes recibieron una dieta a base de proteínas de elevado valor biológico (leche), en cantidad de 2 a 5 gms. por kg. de peso y día y 140 calorías por kg. de peso y por día.

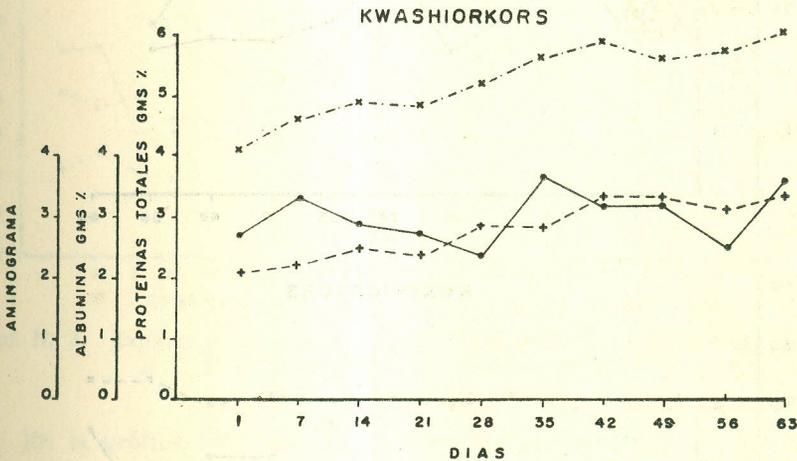
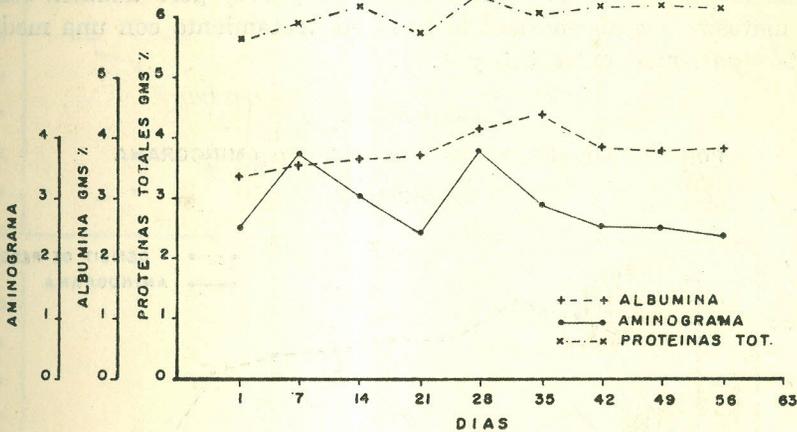
El segundo grupo estaba constituido por 103 niños de una zona semi-rural (Heliconia), sin signos clínicos de marasmo o de kwashiorkor; 4 de ellos tenían un peso normal para la edad y los 99 restantes déficit de peso. En este último grupo también se llevaron a cabo los exámenes bioquímicos anteriormente mencionados, pero sólo en una oportunidad. Los estudios dietarios en este grupo mostraron un déficit marcado en ingestas protéicas (9).

## RESULTADOS

En la gráfica N<sup>o</sup> 1 se puede observar los valores medios de proteínas totales, albúmina y niveles de relación de aminoácidos en el plasma de los pacientes con marasmo y con kwashiorkor estudiados en la Sala Metabólica.

En los pacientes con marasmo, las proteínas totales modificaron sus niveles iniciales de 5.6 gms% a un valor un poco más alto, 6.1 gms% después de 2 meses de tratamiento. Las albúminas de un nivel ligeramente por debajo de lo normal, sufrieron modificaciones en el sentido de aumentar hasta normalizarse al final del tratamiento.

GRAFICA N°1.  
 PROTEINAS TOTALES - ALBUMINA - AMINOGRAMA  
 MARASMOS



Graf. Nc 1. Valores medios de proteínas totales, albúmina y Aminograma en Marasmos y Kwashirkors. Véase en el texto.

La relación de aminoácidos en el plasma fue inicialmente anormal, con un valor medio de 2.5 (variación entre 1.1 y 3.8) y continuó siendo anormal al final del estudio 2.4 (variación entre 1.1 y 3.5).

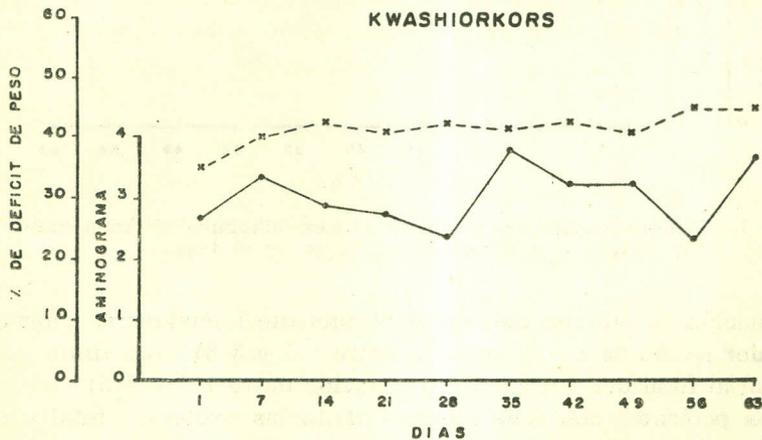
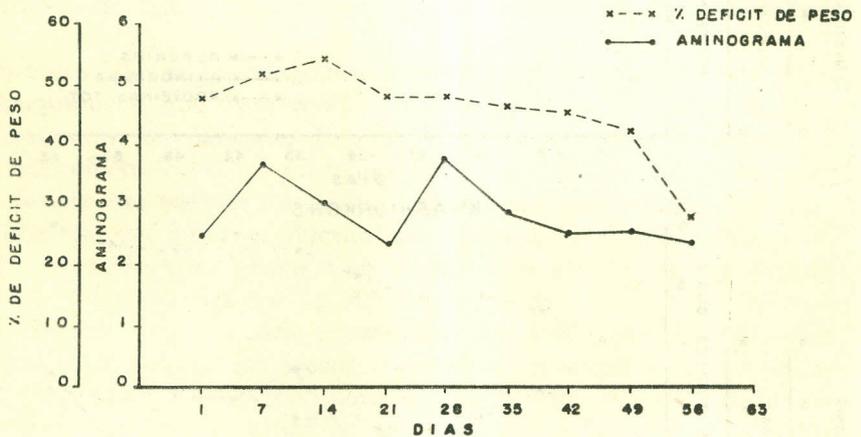
En los pacientes con kwashiorkor, tanto las proteínas totales como las albúminas sufren un alza a partir de valores francamente bajos

(4.13 gms% y 2.27 gms% respectivamente) como es lo usual encontrar en este tipo de desnutrición (10-11), hasta alcanzar niveles aceptables pero sin llegar a la normalidad absoluta.

La relación de los aminoácidos inicialmente fue también anormal con una media de 2.7 (variación entre 0.9 y 5.4) pero también como en el marasmo siguió anormal al final del tratamiento con una media de 3.66 (variación entre 3.3 y 4.2).

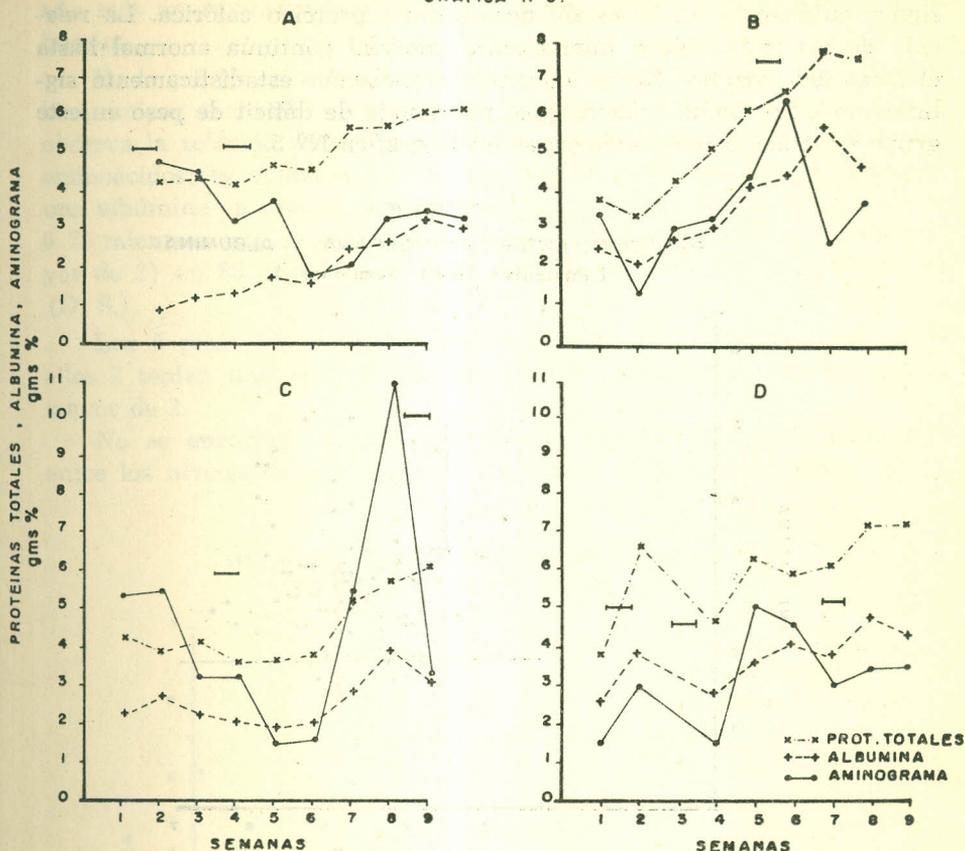
GRAFICA N°2.

PORCENTAJE DE DEFICIT DE PESO Y AMINOGRAMA  
MARASMOS



Graf. Nc 2. Explicación en el exto.

GRAFICA N° 3.



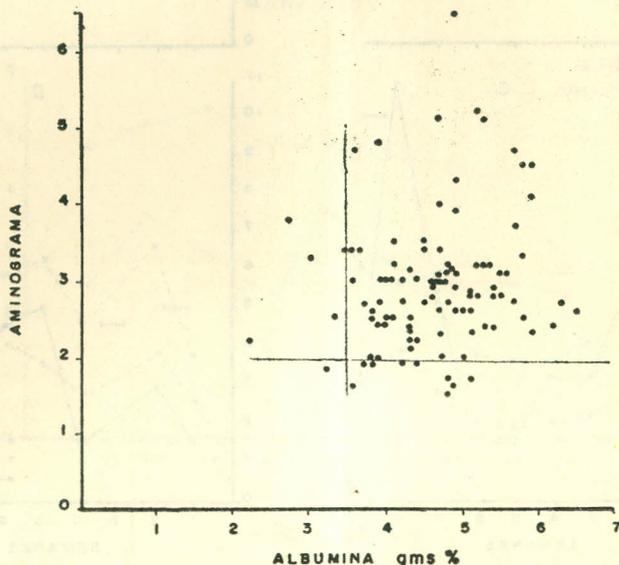
Graf. Nc 3. Explicación en el texto. Las líneas negras (— — —) indican períodos de enfermedad: otitis, catarrros, diarreas.

En la gráfica N° 2 se puede observar el porcentaje de déficit de peso valorado al ingreso y semanalmente comparado con los valores del aminograma, tanto en el marasmo como en el kwashiorkor. Puede observarse que no obstante la disminución del déficit del peso en el marasmo, el aminograma continúa en valores anormales indicando que no hay una recuperación bioquímica completa.

En los casos de kwashiorkor, el déficit inicial de peso es menor en virtud del edema que presentaban al ingreso, pero en la segunda y tercera semanas este déficit se hace más aparente en virtud de la pérdida de él. Como se observa, el déficit por ciento de peso continúa

siendo marcado al final del tratamiento, no obstante la mejoría de los signos cutáneos y mucosos de desnutrición protéico calórica. La relación de los aminoácidos inicialmente anormal continúa anormal hasta el final del estudio. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre dicha relación y el porcentaje de déficit de peso en este grupo de niños como puede verse en la gráfica N° 5.

GRAFICA N° 4.  
RELACION ENTRE AMINOGRAMA Y ALBUMINA  
( Pacientes area semi-rural ).



Graf. N° 4. Explicación en el texto. El rayado dentro del gráfico indica los niveles normales de Albúmina y aminograma.

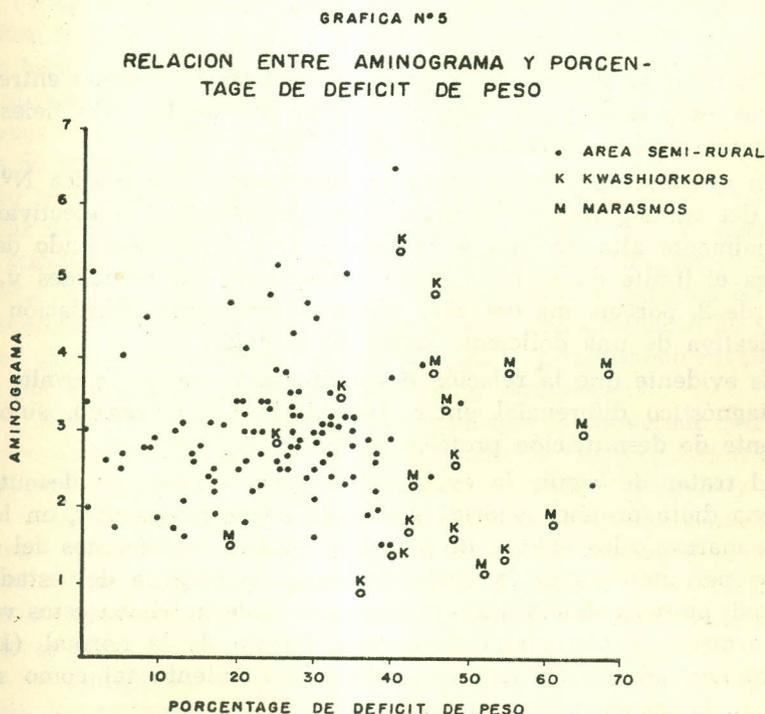
En la gráfica N° 3 se observan los hallazgos bioquímicos en 4 de los 19 pacientes estudiados en la Sala Metabólica. Tres de ellos con kwashiorkor y uno con marasmo. En todos ellos se observa un nivel inicialmente bajo de albúmina, que aumenta posteriormente hasta normalizarse en un caso de kwashiorkor (paciente B) y en uno de marasmo (paciente D); en los dos kwashiorkor restantes (A y C) los niveles de albúmina permanecen aún subnormales. El aminograma en todos ellos continúa anormalmente alto, no obstante la mejoría clínica. Son evidentes las alteraciones que se presentan con los procesos infecciosos

en el aminograma en todos ellos, con cambios en el sentido de un valor aún más anormal, mientras que no se producen alteraciones en la albúmina.

En la población infantil del área semi-rural estudiada, los estudios bioquímicos realizados muestran lo siguiente: En la gráfica N° 4 se observa la relación entre los valores de albúmina y la relación de los aminoácidos; es evidente que 98 de los 103 pacientes (95.1%) tenían una albúmina en niveles normales con un valor medio de  $4.74 \text{ gms}\% \pm 0.76$  mientras que el aminograma fue anormalmente alto (relación mayor de 2) en 88 de ellos (89.7%) con un valor medio de  $3.03 \pm .94$  (D. S.).

Los 5 pacientes restantes tenían niveles de albúmina bajos y de ellos 3 tenían una relación de aminoácidos esenciales a no esenciales mayor de 2.

No se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa entre los niveles de albúmina y la relación de los aminoácidos. Nues-



Graf. N° 5. Explicación en el texto. El gráfico incluye los pacientes de área semirural y de la sala metabólica

tros hallazgos en este punto están de acuerdo con McLaren (1) quien tampoco encuentra correlación entre estos dos parámetros.

En la gráfica N° 5, correspondiente al mismo grupo semirural, se observa que al relacionar el porcentaje de déficit de peso y el aminograma, 99 niños (96.1%) tenían déficit de peso para la edad y de éstos 89 (89.8%) tenían un aminograma anormal, con un valor medio de  $3.08 \pm .88$  (D. S.). De los 4 sin déficit de peso, 2 tenían un aminograma también anormal (3.4 y 3.0) y 2 una relación de aminoácidos esenciales a no esenciales dentro de los límites considerados como normales.

No se encontró sin embargo ninguna correlación estadísticamente significativa entre el déficit de peso y la relación de aminoácidos aunque es evidente que estos pacientes no estaban en un estado de nutrición normal, según su déficit de peso y el mismo valor de la relación del aminograma.

## COMENTARIOS

Witehead ha descrito el método de verificar la relación entre aminoácidos esenciales y no esenciales como uno de los más fieles para observar el estado nutricional del individuo.

En el presente estudio como se desprende de la gráfica N° 1, el valor del aminograma en el primer día del estudio fue efectivamente anormalmente alto, con un valor medio de 2.5, sobrepasando de esta manera el límite de relación entre aminoácidos no esenciales y esenciales de 2, por encima del cual Witehead considera la relación como significativa de una deficiente ingestión protéica.

Es evidente que la relación del aminograma no nos permite hacer un diagnóstico diferencial entre kwashiorkor y marasmo, sino simplemente de desnutrición protéico calórica.

Al tratar de seguir la evolución de dichos casos de desnutrición con una dieta protéico-calórica adecuada encontramos que, en los casos de marasmo los valores de proteínas totales y albúminas del suero, no nos permiten seguir la evolución hacia la mejoría del estado nutricional, pues es sabido que en este tipo de desnutrición estos valores son normales, o bien, ligeramente por debajo de lo normal (10-11), presentando leves modificaciones con el tratamiento tal como se observa en la mencionada gráfica.

Tampoco la relación entre aminoácidos esenciales y no esenciales nos permite prever esa mejoría en nuestros pacientes; más bien su va-

lor anormal, como puede verse, tiende a mostrar que la recuperación nutricional es incompleta y que la desnutrición persiste aún a los 2 meses de tratamiento, a pesar de la notable disminución del déficit de peso (gráfica N° 2) y de la mejoría clínica.

Desde este punto de vista, el aminograma sería en realidad una de las medidas bioquímicas más sensibles para valorar el adecuado o inadecuado estado nutritivo del individuo.

La cifra alta inicial de la relación del aminograma reflejaría la pobre ingestión de los aminoácidos esenciales con las dietas que venían ingiriendo y la falta de normalización posterior durante la recuperación indicaría, como lo han demostrado Longenecker y Hause (12), que los aminoácidos esenciales desaparecerían rápidamente del plasma en virtud de la síntesis protéica más rápida, dando origen a ese imbalance permanente hasta cuando la recuperación nutricional sea completa (Gráficas Nos. 1 y 3).

En el kwashiorkor, no obstante, si se tienen dos parámetros más, fuera de la desaparición de los signos cutáneos y de faneras que nos permiten valorar la mejoría y son el aumento progresivo de las proteínas totales y de las albúminas a medida que el cuadro de desnutrición disminuye. Sin embargo, el aminograma también persiste anormal pues la recuperación aún no ha sido completa al cabo de los dos meses de tratamiento.

No se encuentra en este estudio ninguna correlación al relacionar el valor de la relación del aminograma y el por ciento de déficit de peso, puesto que los 19 pacientes estudiados con kwashiorkor y marasmo (K y M) se distribuyen de una manera irregular (gráfica N° 5).

Además como se puede observar en la misma gráfica, 8 de los pacientes (5 con kwashiorkor y 3 con marasmo) presentaban niveles iniciales del aminograma considerados como normales.

De estas consideraciones se desprende que lo aseverado por Whitehead con relación a la correlación que existiría entre el déficit de peso y el aminograma, no se logra demostrar en nuestro estudio y por lo tanto nuestros hallazgos en este aspecto están muy de acuerdo con McLaren (13) quien tampoco encontró correlación entre el aminograma y el déficit por ciento de peso.

Iguales consideraciones se pueden hacer al observar en la misma gráfica (puntos negros) los 103 pacientes del área semirural.

Si se considera el aminograma como el resultado de un imbalance entre los aminoácidos esenciales y no esenciales, podemos observar que ese imbalance (gráfica N° 3) se hace más marcado ante los procesos infecciosos con que cursa la desnutrición, particularmente con las

diarreas, otitis y los simples procesos gripales, sin que se produzcan cambios en el nivel de las albúminas.

De acuerdo con lo anterior, en los casos de marasmo los valores de proteínas totales y albúminas del suero no nos permiten seguir la evolución de la mejoría nutricional, pues es sabido que en este cuadro de deficiencia protéico calórica, tanto las albúminas como las proteínas totales se encuentran normales o ligeramente por debajo de lo normal, sufriendo sólo ligeras modificaciones con el tratamiento dietético.

El aminograma seriado tampoco nos permite seguir la evolución hacia la recuperación nutricional, puesto que continúa con valores anormales a través del tiempo del estudio no obstante la mejoría de peso y talla aunque no completa por lo corto del estudio.

Se demostró sí, que la desnutrición tanto de tipo kwashiorkor como de tipo marasmático y aún en aquellos casos en los cuales sólo existe como manifestación de desnutrición un déficit de peso, el aminograma del plasma es anormalmente alto (gráfica N<sup>o</sup> 5) con un valor medio de  $3.08 \pm .88$  (D. S.) pero sin que existiera correlación significativa entre el porcentaje de déficit de peso y el aminograma.

## RESUMEN

Se valora la relación existente entre aminoácidos esenciales y no esenciales en dos grupos de pacientes: Uno de ellos con desnutrición protéico calórica clínicamente manifiesta, estudiados en la Sala Metabólica de la Sección de Nutrición del Departamento de Medicina Interna y constituido por 19 niños afectados de kwashiorkor y marasmo. El segundo grupo formado por 103 niños de un área semi-rural que no presentan otros signos clásicos de desnutrición fuera de la disminución de peso y talla.

Se encuentra que la relación de los aminoácidos del plasma, valorada por el método de Whitehead fue anormalmente alta al ingreso tanto en los pacientes con marasmo como en los con kwashiorkor, respectivamente 2.5 y 2.7 (media) y que dicha relación continúa anormal a través de los dos meses de tratamiento para su recuperación nutricional.

No se encuentra en ellos ninguna correlación entre el peso expresado como porcentaje de déficit de peso para la edad y la relación de los aminoácidos, y tampoco entre los valores de albúmina y dicha relación.

En los pacientes del área semi-rural se observa que 99 (91.6%) tenían déficit de peso para la edad y de éstos 89 (89.8%) tenían una

relación del aminograma anormal con un valor medio de  $3.08 \pm .88$ , aunque no se encontró correlación entre el porcentaje de déficit de peso, nivel de albúmina y relación del aminograma.

Se comentan los resultados y los posibles significados de la relación anormalmente alta observada en los pacientes.

## SYNOPSIS

In two groups of patients serum aminoacid relationship were performed. One group 19 children were admitted to the Metabolic Unit with severe protein caloric malnutrition and the other 103 patients were chosen from a suburban area where malnutrition is prevalent.

In the Kwashiorkor patients the aminoacid relationship was abnormal throughout the study, two months, no matter that was a clinical recuperation.

In the suburban area the relation was abnormal in 89.8% of the cases. There was not correlation between the percentage of weight, album level and aminoacid relationship.

## REFERENCIAS

- 1 Snyderman, S. E., Holt, L., Norton, P. M., Roitman, E. and Finch, J.: The plasma aminograma in Kwashiorkor. *Am. J. Clin. Nut.* Vol. 12: 333, 1963.
- 2 Westall, R. G., Roitman, E., De la Pena, C., Rasmussen, H., Cravioto, J. Gomez, F. and Holt, L. Jr.: The plasma aminoacids in malnutrition: Preliminary observations. *Arch. Dis. Child.* Vol. 33: 499, 1958.
- 3 Arroyave, G., Wilson, D., De Funes, C., and Behar, M.: The free aminoacids in blood plasma of children with Kwashiorkor and Marasmus. *Am. J. Clin. Nut.* Vol. 11: 517, 1962.
- 4 Whitehead, R. G., and Dean, R. F. A.: Serum aminoacids in Kwashiorkor. I. Relationship to Clinical conditions, *Am. J. Clin. Nut.* Vol. 14: 313, 1964.
- 5 Swenseid, M. E., Tuttle, S. G., Drenid, E. J., Joren, C. B., and Massey, F. J.: Plasma aminoacid response to glucose administration in various nutritive states. *Am. J. Clin. Nut.* Vol. 20: (3): 243 1967.
- 6 Whitehead, R. G., and Dean, R. F. A.: Serum aminoacids in Kwashiorkor. II. An abbreviated method of stimation and its application. *Am. J. Clin. Nut.* Vol. 14: 320, 1964.
- 7 Wolfan, W. G., Cohn, C., Calvary, E., and Ichiba, F.: Studies in serum protein. A rapid procedure for the stimation of total proteins, true albumins, total globulin, alpha globulins in 1.0 ml. *J. Clin. Path.* 18: 723, 1948.
- 8 A method for serum proteins using bromophenol blue dye in alcoholic solution. Technical Bulletin N° TB6050A. April, 1958.
- 9 Vélez, Hernán.: Comunicación personal.
- 10 Franco, D., Restrepo, A., Quintero, D., Vélez, H.: Estudio sobre Desnutrición Infantil. I. Cambios Bioquímicos y Hematológicos. Tratamiento con dosis altas de proteínas. *Ant. Med.* Vol. 16 (3): 195, 1966.
- 11 Arroyave, G., y colaboradores.: Serum and liver Vit. A and lipids in children with severe protein malnutrition. *Am. J. Clin. Nut.* Vol. 9 (2): 180, 1961.
- 12 Longenecker, J. B., and N. L., Hause.: Relationship between plasma aminoacids and composition of ingested protein. *Arch. Biochem. Biophys.* 84: 46, 1959.
- 13 McLaren, D. S., Kamel, W.W., Ayyoub, N.: Plasma aminoacids and the deterioration of protein caloric malnutrition. *Am. J. Clin. Nut.* Vol. 17: 152, 1965.

## CONSUMO DE LA VITAMINA B12 POR EL ASCARIS LUMBRICOIDES

William Rojas M.\*

### INTRODUCCION

Una de las causas de anemia megaloblástica por deficiencia de Vitamina B12 es la infección parasitaria por el *Diphyllobothrium latum* descrito desde 1887 por Runeberg (1). Se han aportado suficientes evidencias para demostrar que este parásito consume una cantidad apreciable de Vitamina B12, (2-3-4-5-6-7-8) compitiendo con el huésped y acarreando, cuando la infección por el parásito es de magnitud importante, o cuando la dieta alimenticia es pobre en Vitamina B12, una deficiencia que ocasiona la aparición de una anemia megaloblástica. Este hecho suficientemente conocido y comprobado, nos creó la inquietud de si otros parásitos intestinales pueden consumir Vitamina B12, y concentramos nuestro interés en el *Ascaris lumbricoides*, parásito de gran tamaño que en regiones subdesarrolladas económicamente, infecta masivamente a personas de pocos recursos económicos.

---

\* Jefe del Departamento de Medicina Interna. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Agradecemos la colaboración de los Doctores Jairo Bustamante y Joseph J. Vitale.

## MATERIAL Y METODOS

Empleamos 16 pacientes parasitados primordialmente con *Ascaris lumbricoides* en quienes los recuentos de huevos, en la materia fecal dieron cifras por encima de 6.000 huevos por gramo de materia fecal. A estos pacientes se les administró Vitamina B12 radioactiva por vía oral a la dosis de 50 mcgr. y cuatro días más tarde se inició la administración de un jarabe de Piperazina al 10% para lograr la expulsión de los parásitos.

Los áscaris expulsados fueron cuidadosamente recolectados, lavados 3 veces en solución salina y luego macerados. De la maceración obtenida se tomaron varias muestras para medir si había radioactividad. Se efectuaron autoradiografías macro y microscópicas para localizar la Vitamina B12 ingerida por los parásitos.

## RESULTADOS

En el cuadro que aparece a continuación se puede apreciar como los áscaris captaron parte de la Vitamina B12 radiactivo suministrada oralmente a los pacientes.

CASO	Huevos por gramo de Materia fecal	Nº de Parásitos expulsados	% de Captación
1	14.000	25	16.0
2	6.000	11	11.5
3	11.000	30	26.1
4	7.000	8	13.2
5	65.000	131	32.3
6	28.000	105	22.1
7	9.000	32	17.6
8	13.000	57	21.0
9	8.000	31	9.0
10	11.000	21	13.0
Promedio	23.200	44.1	18.18

El número de huevos de áscaris por gramo de materia fecal en los 10 pacientes estudiados fue de 23.200.

El promedio de los parásitos expulsados por los pacientes fue de 44.1.

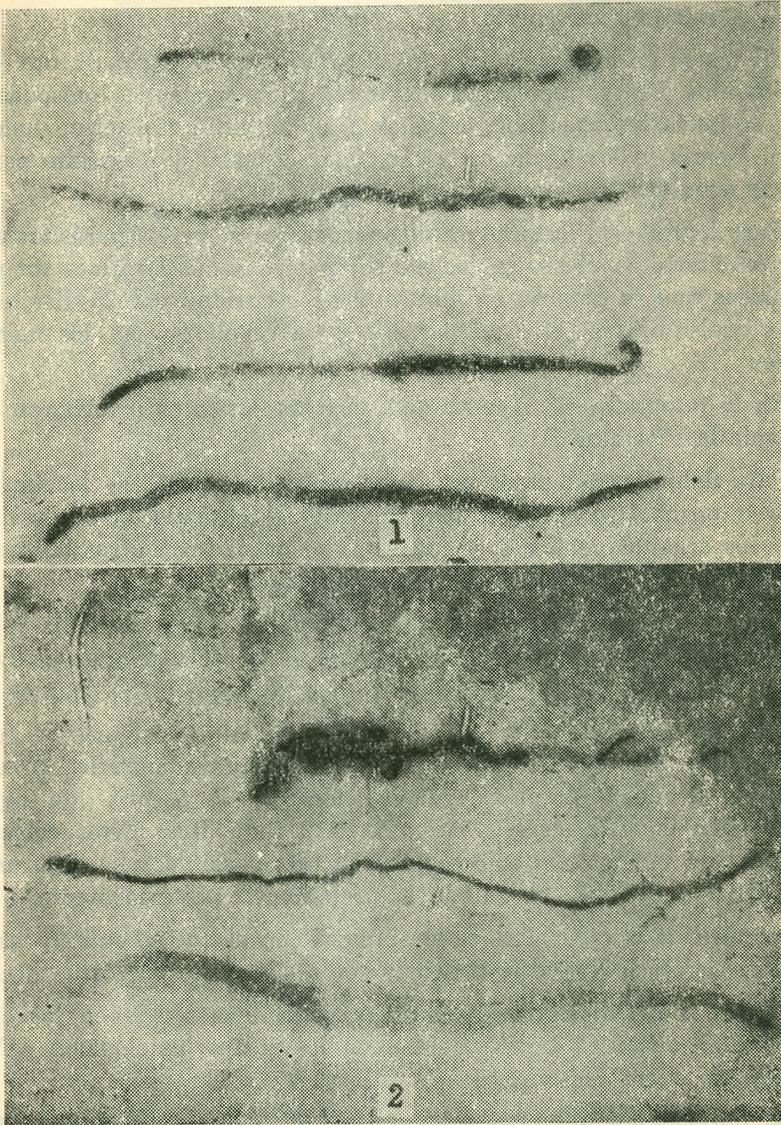


Foto 1. Autoradiografía de *Ascaris* adultos.

Foto 2. Autoradiografía de la cutícula, tracto digestivo y aparato genital de un áscaris hembra.

La radioactividad captada por la totalidad de los áscaris que contenía cada paciente fue en promedio de 18.18% con cifras máximas de 32.3% y mínimas de 9.0%.

Al poner en evidencia que los áscaris atrapan parte de una dosis de Vitamina B12 suministrada oralmente a los pacientes huéspedes de ellos, se hacía indispensable estudiar si el material radiactivo ingerido por el áscaris se localizaba en algún lugar especial del parásito para lo cual se acudió a la autoradiografía macroscópica.

Para lograr esta autoradiografía se desecaron varios parásitos adultos y en cuarto oscuro se les colocó sobre placas radiográficas sin revelar, placas que se dejaron en ambiente de oscuridad por 25 días, al fin de los cuales se les retiró el parásito y se revelaron por los métodos usuales.

En la fotografía N° 1 se aprecia que los parásitos incorporan a su economía la Vitamina B12.

Para delimitar los sitios en donde la Vitamina B12 se localiza con mayor intensidad se hicieron disecciones de la cutícula, el tracto digestivo y los órganos genitales, y con estos se prepararon otras autoradiografías, una de las cuales se aprecia en la foto N° 2.

Aparece claramente en esta autoradiografía, que la cutícula y capa muscular fijan poca Vitamina. En cambio el tracto digestivo, el ovario y útero fijan cantidades apreciables especialmente estos últimos.

Para tratar de localizar en que parte de estos sistemas se fijaba la Vitamina ingerida acudimos a la microautoradiografía, procedimiento en el cual se emplean cortes histológicos de áscaris que ingirieron, estando en el huésped, Vitamina B12 radiactiva. Estos cortes se cubrieron en cuarto oscuro con gelatino foto sensible y se dejaron en oscuridad por 20 días, revelando la preparación posteriormente.

La gelatina foto sensible es el material con el que se cubren las películas fotográficas y que se consigue comercialmente en forma líquida.

En las fotografías que aparecen a continuación se ven los sitios en donde se encontró radioactividad en los cortes histológicos. (Fotos Nos. 3 y 4).

Se aprecia como la cutícula no fija Vitamina B12 (ausencia de puntos negros) y como en cambio, en la capa muscular se encuentra Vitamina B12 radiactiva abundantemente distribuída. En la preparación central, foto N° 5 no hay puntos de la gelatina impresionados (ausencia de puntos negros).



Foto 3. Corte de un áscaris (100 X)  
A. Cutícula: B. capa muscular.

Foto 4. Corte de un áscaris (450 X).  
A. Cutícula: B. capa muscular.

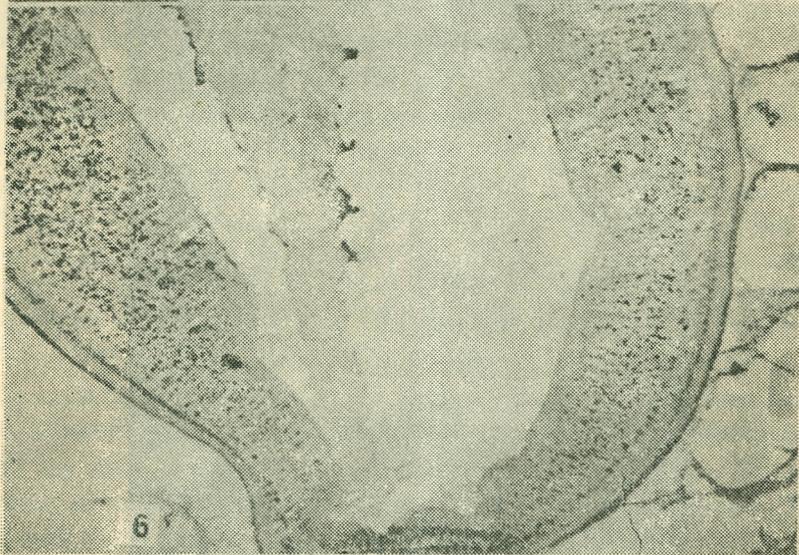
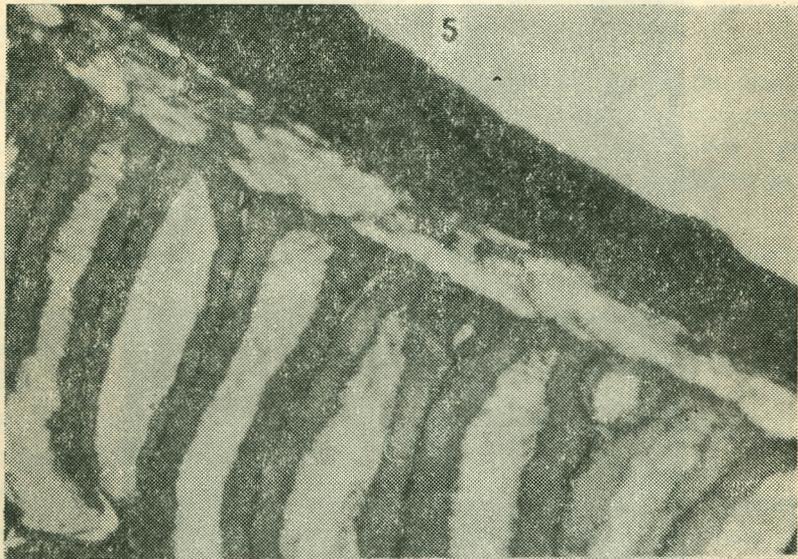


Foto 5. Corte Central. *Ascaris sin Vit. Radiactiva.*

Foto 6. Aumento 100 X.

Corte de intestino en donde se aprecia la luz intestinal y las células de la mucosa con su membrana basal. La radioactividad se concentra en la parte media y proximal de las células de la mucosa.

## COMENTARIOS

En 1928 Borden informó en el J. A. M. A. (9) de un caso de anemia en un niño infectado con *áscaris lumbricoides*, anemia que mejoró al tratar la parasitosis. No dió detalles del tipo de anemia.

En 1963 Zomorre (10) demostró, que in vitro al áscaris consume vitamina B12 y distribución de la misma en los diferentes sistemas del parásito (tracto digestivo, cutícula, músculo y aparato reproductor).

El trabajo que presentamos demuestra que el áscaris compite con el huésped en el consumo de la vitamina B12 que le llega por vía oral.

Las autoradiografías dejan poca duda sobre el hecho de que el parásito absorbe in vivo y fija en sus tejidos la vitamina B12, con mayores concentraciones en el aparato reproductor y en el tracto digestivo.

Queda por establecer si en la clínica, lo demostrado tiene alguna importancia práctica y si la infección por áscaris puede producir anemia megaloblástica. No sabemos aún, si ésta puede realmente presentarse, pero es de suponer que sí. De existir puede no haber sido reconocida clínicamente por cuanto su incidencia podría ser baja, tal como ocurre en los casos de infección intestinal de los humanos por la tenia de los peces (*Diphyllobothrium latum*).

En 1957 el 20% de la población Finlandesa estaba parasitada y sólo el 0.2% de las personas parasitadas presentaron anemia megaloblástica (11).

La posibilidad de la existencia clínica de anemia megaloblástica en presencia de parasitosis intestinal por áscaris, se acrecienta al considerar la desnutrición que acompaña al parasitado intestinal en zonas de pobre desarrollo económico con dietas a base de alimentos vegetales, carentes todos ellos de Vitamina B12. Por otra parte el consumo de Vitamina B12 por el áscaris es similar al del *Diphyllobothrium latum* y por lo tanto es posible que un paciente intensamente parasitado y mal alimentado pueda presentar anemia megaloblástica.

## RESUMEN

Se demuestra con el empleo de Vitamina B12 radiactiva, que el áscaris compite con su huésped por la Vitamina B12 que le llega a éste por vía oral. Esta vitamina se concentra especialmente en tracto digestivo y en ovario en donde se incorpora a los huevos en formación.

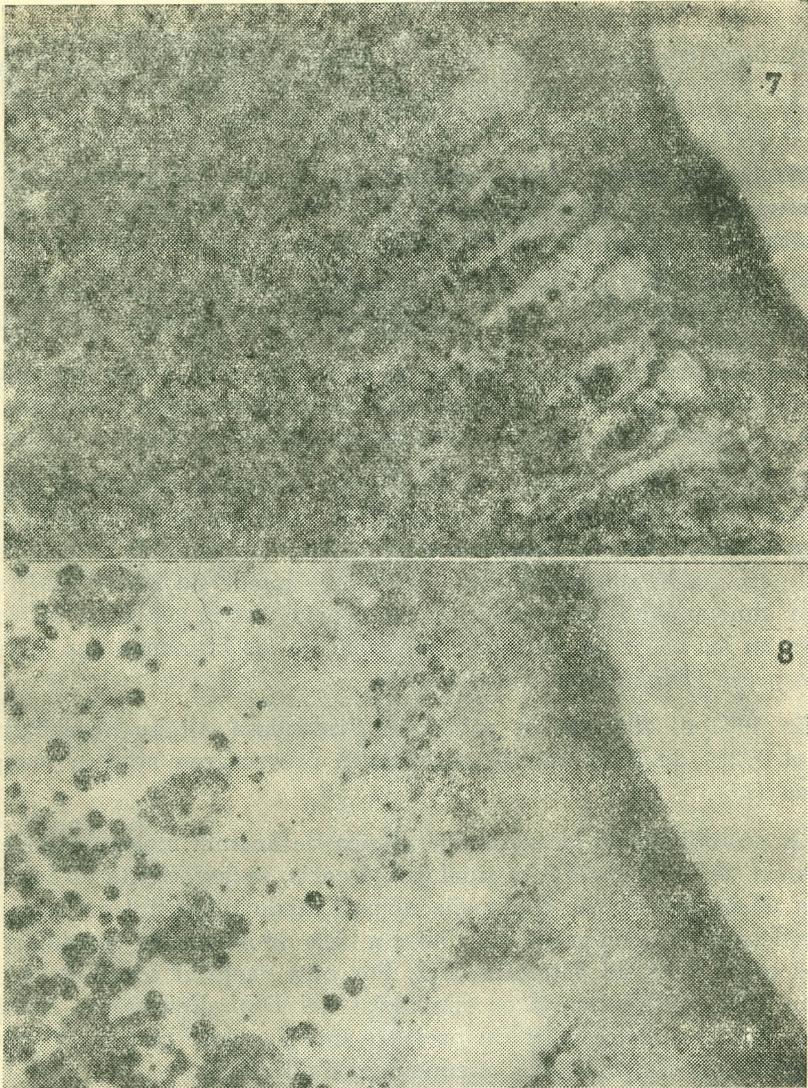


Foto 7. Aumento 45 X.  
La radiactividad se aprecia en el citoplasma de las células con concentraciones mayores en la proximidad de los núcleos.

Foto 8. Aumento 1.000 X.  
La membrana basal no muestra radiactividad. Nuevamente gran cantidad de radiactividad en el citoplasma próximo a los núcleos

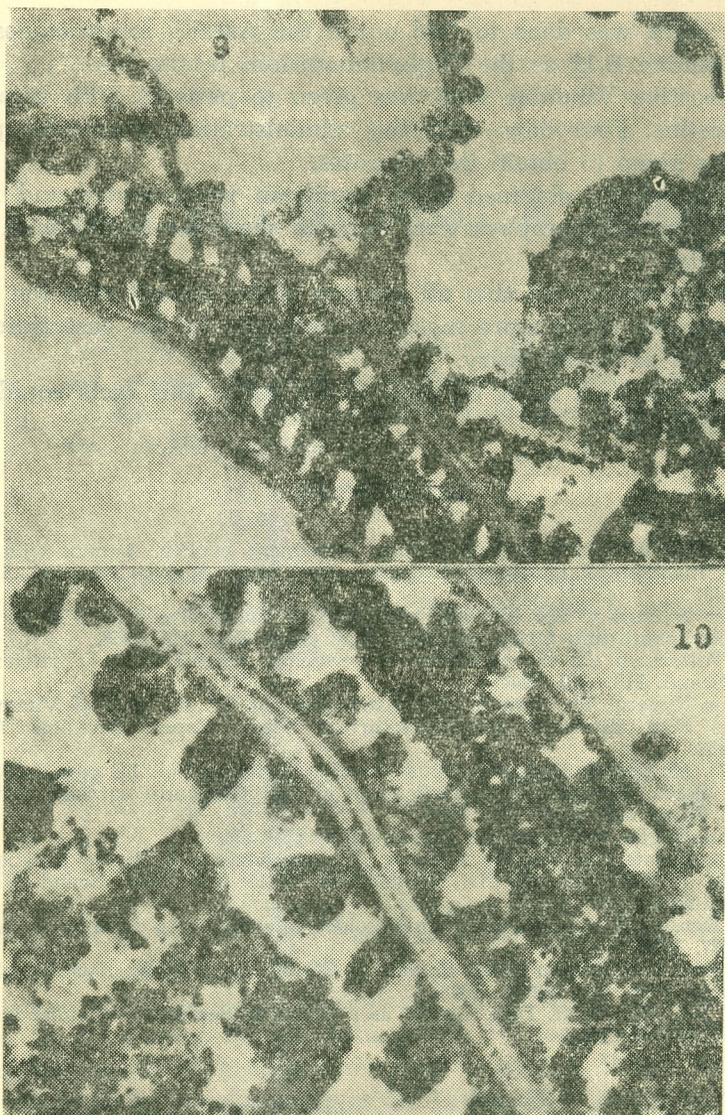


Foto 9. Aumento 45 X.  
Se aprecia la gran concentración de material radiac-  
tivo en el ovario y aún dentro de los huevos en formación

Foto 10. Aumento X.  
La misma placa anterior. Aumento 100 X.

## SYNOPSIS

This work was done to find out if the *Ascaris lumbricoides* consume Vitamine B 12 as the *Diphyllobothrium latum* does.

Radioactive Vitamine B 12 was given to patients with ascaris in their intestine. Four days after this administration, piperazine preparation was given to obtain the parasites.

The ascaris so obtained show significant radioactivity and macro and micro autoradiographs were done to show the organs with more radioactivity.

It was demonstrated that all systems of the parasite take the radioactive vitamin with the more concentration in the gastrointestinal tract as well as in the ovary.

Further research must be done to find out if these facts could have clinical implications.

## REFERENCIAS

- 1 Bertel Von Bonsdorff Ruben Gordin. Treatment of Per. Annan. with intramusc. injection of tapeworm extracts. Acta Med. Scand. Vol. 144. IV-1953, pág. 263.
- 2 Walmer Nyberg y Col. Urinary excretion of radioactive Vit. B 12 in carriers of *Diphyllobothrium latum*. N. Eng. J. of Med. 259: 287, 1958.
- 3 Guid Tötterman. On the occurrence of pernicious anemia in D. L. carriers. Act. Med. Scand. 118: 410, 1944.
- 4 Wolmor Nyberg. The uptake and distribution of C\* 60, labelled Vitamin B12 by the Fish tapeworm *Diphyllobothrium latum*. Exper. Parasitol. 7: 178-190, 1958.
- 5 Ivar W. Birkeland. Bothrocephalus anemia. Medicine Vol. 11. pág. 1-139, 1932.
- 6 Ilmari Paiva. Vitamina B 12. Deficiency in fish tapeworm carriers. Act. Med. Scand. Supp. 389, pág. 1-86, 1962.
- 7 Albrech. Según referencia de Ilmain Paiva (Nº 6).
- 8 Gunnar Brante and Torsten Ernberg. The mechanism of Pernicious tapeworm anemia studied with 60 CO. labelled Vit. B 12. Acta Méd. Scand. Vol. 160, pág. 91, 1958.
- 9 H. E. Borden Werper. *Ascaris lumbricoides* infection with anemia. J. A. M. A. 91: 1037, 1928.
- 10 S. G. Zam and Col. In Vitro Uptake of CO 60 Vit. B 12 by *Ascaris suis*. Jan. of Parasit. Vol. 49: 190-96. 1963.
- 11 Bertel Von Bonsdorff. *Dipt. Latum* as a cause of Pernicious anemia. Exp. Parasit. V. 207-30. 1956.

## INFORME SOBRE UNA EPIDEMIA EN ANTIOQUIA

*Fuertemente señalada como varicela resulta la etiología de la enfermedad eruptiva que venía siendo diagnosticada como viruela menor en Antioquia desde 1965; resultados preliminares del estudio hecho al brote de 1967 en Puerto Nare.*

*Informe redactado por el Dr. José Hernán López Toro, Jefe de la Sección Virus del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.*

Mediante el esfuerzo conjunto de la referida sección de Virus, junto con el Instituto de Anatomía Patológica y la Escuela de Salud Pública de nuestra Facultad de Medicina, de las Secretarías de Salud Pública Departamental y Municipal, en sus divisiones de Epidemiología; de la Compañía Mármoles y Cementos Nare; del Instituto Nacional de Salud en Bogotá y del Laboratorio de Virus de la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle, a cargo del Dr. Alvaro Dueñas. Y del laboratorio de Virus Vesiculares del C. D. C. en Atlanta, Georgia, E. U. A., a cargo del Dr. John Noble Jr., logró establecerse al estudiar costras de 36 pacientes de Puerto Nare y Puerto Inmarco; y de cerca de 25 de otros municipios de Antioquia; y sueros de tres casos de Nare y de un caso típico en Bello (Fabricato), que:

1. Un agente viral podía ser aislado de los extractos de costras en las  $\frac{2}{3}$  partes de los casos, usando el método clásico de inoculación sobre membranas corioalantoideas (M. C. A.) de embriones de

pollo de 10-12 días de edad. Y en casos ocasionales (5 en total) fue aislado en tres de ellos mediante inoculación de citocultivos renales humanos, tanto en el laboratorio de Medellín como en el de Cali.

Las características morfológicas de las lesiones observables en las M. C. A. permitieron descartar que se tratara de virus de viruela menor: el tamaño, color y relieve de las lesiones fueron diferentes. Además, al pase seriado se comprobó en Medellín que el virus en vez de exacerbarse, crecía pobremente a temperatura de 35°C.

2. Cambios microscópicos indicativos de crecimiento de un agente viral, fueron hallados en los cortes de los fragmentos de M. C. A. que mostraban daño microscópico; estos informes suman 30, a partir de Agosto de 1965 y 10 de ellos pertenecen a pacientes vacunados recientemente contra viruela con prendimiento. Los cambios anatomatológicos referidos incluyen la presencia de "cuerpos de inclusión eosinófilos intracitoplasmáticos". En otros casos, se mostró sólo hiperplasia, espongiosis, infiltrado mononuclear, lo cual elevaría la cifra a cerca de 40 casos.
3. El estudio de dos M. C. A. con lesiones interpretadas como de viruela menor en Medellín, correspondientes a dos casos sospechosos durante 1966. Y el de otros cinco casos más de ese mismo año, nos fue informada en Marzo y Noviembre de 1967 respectivamente, como negativo para virus vesiculares a la microscopía electrónica, inmunodifusión en gel de agar y pase seriado sobre embriones de pollo, por el Dr. John Noble, a quien habíamos remitido tales muestras.
4. El mismo Dr. Noble, quien visitó a Medellín a comienzos de Noviembre de 1967 y personalmente revisó fotos clínicas y de laboratorio y señaló su diagnóstico adverso a la etiología de viruela menor, se llevó los 4 sueros disponibles de casos recientes (tres obtenidos una semana; y el restante 1½ mes después de la iniciación de la enfermedad) y nos informó a mediados de enero de 1968 que en su totalidad habían mostrado elevado título de anticuerpos inhibidores de hemoaglutinación con antígenos de herpes simplex y prueba negativa con antígeno de viruela-vaccinia, con H. C. A. normal y con controles. Actualmente se adelantan estudios serológicos de otros pacientes.
5. De uno de dichos pacientes la biopsia de piel había sido informada como positiva, compatible con Viruela, pero al ser revisada por el Dr. Chin, virólogo del C. D. C., en Kansas, fue hallada positiva

para cuerpos de inclusión intranucleares, lo cual hacía sospechar la etiología de herpes simplex o de varicela. De tres de los cuatro pacientes se había aislado un virus sobre M. C. A., con demostración de cambios microscópicos compatibles con crecimiento viral en uno (hiperplasia) y propio de crecimiento (inclusiones) en los dos restantes.

6. Las características clínico-epidemiológicas del brote de enfermedad eruptiva en Nare, fueron similares a los del brote de Fredonia: alto porcentaje de ataque familiar y en adultos, inclusive en vacunados recientemente y con prendimiento, contra viruela. Debe señalarse que el mismo médico que descubrió en Fredonia los primeros casos y los hizo estudiar del Instituto Nacional de Salud, estuvo todo el tiempo en 1967 en Puerto Nare como Médico Jefe de la Empresa Inmarco y en su concepto se trató de la misma enfermedad: es el Dr. José Numar Alvarez.
7. El Instituto Nacional de Salud había informado positivas para viruela menor, las costras de 50 de 110 pacientes remitidas de Antioquia en 1965, y negativos para viruela los extractos de costras de 11 casos recientes, remitidos por nosotros a fines de Septiembre de 1967, con un diagnóstico provisional de viruela menor.
8. La comprobación internacional de los diagnósticos de viruela menor hechos por los laboratorios de Medellín y Bogotá en 1965, jamás pudo lograrse por diversas razones: extravío de las muestras, envíos mal empacados, etc. La serología no fue intentada por falta de suero hiperinmune en esa época. Por otra parte, las muestras enviadas para dicha prueba fueron descartadas por el Instituto Nacional de Salud.
9. Como lección final queda la de que la comprobación de laboratorio de un diagnóstico de viruela, sólo debe aceptarse mediante el pase seriado en embrión de pollo, acompañado de pruebas serológicas para identificar el agente aislado como perteneciente al grupo de virus vesiculares, subgrupos viruela-vacuna-vaccinia; y la demostración de títulos de anticuerpos elevados contra dicho grupo de agentes, comparativamente con los obtenidos contra antígenos de varicela y herpes simplex.
10. Contra la opinión de muchos virólogos, el virus de Varicela si prende en M. C. A. de E. P.

José Hernán López T.  
Alvaro Uribe P.  
Elvira Ramírez S.  
Luzmila Acevedo

## HETEROTOPIA DE CORTEZA CEREBRAL

### “Presentación de un caso”

\* Odilio Méndez S.

\*\* Gabriel Toro G.

### Introducción

Aparentemente fue Virchow en 1.887 (citado por Leyton) (1), quien introdujo el término de Heterotopía cuando escribió: “Como si un giro estuviese situado en la substancia blanca”, refiriéndose precisamente al cambio cortical motivo de nuestra presentación. Hay sin embargo alguna evidencia de que Tungell en 1.859 se ocupó de esta malformación (2). Es interesante el caso descrito por Maine en 1.898 (3). En este siglo es escasa la bibliografía y debe citarse el trabajo de Kernohan en 1.930 (4) y mucho más reciente (1.962) la importante descripción de D. Layton (1). Hemos encontrado revisando la literatura algunos otros aportes importantes a este problema (5, 6, 7). Hay acuerdo entre los autores de que se trata de un defecto congénito de migración, cuando a partir del tubo neural se inicia la diferenciación

---

\* Residente de Anatomía Patológica. Universidad Nacional. Hospital San Juan de Dios, Bogotá. Dirección actual: Hospital San José, Bogotá.

\*\* Profesor Asistente de Anatomía Patológica. Universidad Nacional. Bogotá, Colombia.

celular; esta migración queda incompleta y grupos de neuromas o de elementos menos maduros, no llegan hasta el manto, sino que permanecen dispersos, en forma de islotes, en el centro semioval y al progresar la mielinización van a quedar mejor delimitados. Esta lesión que muchas veces hace parte de malformaciones múltiples del sistema nervioso central incompatibles con la vida, es en otros pocos casos informados, el substrato anatómico de varias formas de epilepsia y de alteraciones electroencefalográficas de tipo claramente epiléptico (4, 1). Nuestro caso a pesar de algunas limitaciones, por ausencia de anamnesis, nos parece que puede ser clasificado en este último grupo.

*Presentación del caso.* (N. N. - Hsitoria clínica N° 409950 - H. San Juan de Dios. Bogotá).

Un hombre mestizo de aproximadamente 50 años de edad, es traído al servicio de urgencias del Hospital San Juan de Dios, por haber sido encontrado en la calle minutos antes, en estado estuporoso. El paciente mismo no pudo suministrar ningún dato ni se encontró persona que conociera de su anamnesis remota.

E. F.: Paciente en pésimas condiciones generales, con obnubilación, afasia y respuesta a estímulos dolorosos. T. A. O x O. F. C. 36/m. F. R. 4/m. Temperatura 34.5°C. Cianosis de los labios, respiración ruda y estertores diseminados en ambos campos pulmonares. Los ruidos cardíacos eran velados.

*Examen Neurológico:* Obnubilación profunda, respuesta a estímulos dolorosos en los cuatro miembros; anisocoria (pupila izquierda 2 mm. y derecha 4 mm.). Reflejo fotomotor presente bilateralmente. Fundoscopia: Vasoconstricción arterial y alteración de la relación A/V., en ojo izquierdo además edema moderado de la pupila. Reflejos osteotendinosos sin alteraciones. No se encontraron signos meníngeos. Por el mal estado del paciente no se pudo hacer una buena exploración de la sensibilidad. El médico examinador no notó olor etílico.

Durante las 22 horas de permanencia en el hospital, el enfermo hizo dos crisis convulsivas generalizadas, de tipo mioclónico, con duración de 1 minuto, que se iniciaron por la cara, con hipertonia e hiperextensión, al final de los miembros inferiores. La última de estas crisis ocurrió minutos antes de la muerte.

*Laboratorio:* Clinitex y acetex ( - ), Hemoglobina 15 grs%, Hematocrito 45%, Leucocitos 5.500, Reserva Alcalina 9,9 mEq/L. Sodio mEq/L. Potasio 4,2 mEq/L. Cloro 115 mEq/L. Glucosa 170 mgrs%.

(El paciente recibía soluciones dextrosadas), Nitrógeno Uréico 13,9 mgrs%.

*Tratamiento:* Aminas vasopresoras, dextrosa al 5 y 10% en agua destilada por vía venosa, oxígeno, penicilina, estreptomina y traqueostomía.

No se pudo precisar un diagnóstico pre-mortem.

*Hallazgos de Autopsia* - (Protocolo N° 422-65 - H. San Juan de Dios - Bogotá).

La disección general apenas demuestra: Ateromatosis aórtica discreta, edema y congestión pulmonares, adherencias fibrosas pleurales al lado derecho y varias úlceras agudas y crónicas del estómago (la mayor de 1 cm. de diámetro). En el hígado se evidencia un hemangioma carvernososo de 4,5 cms. de diámetro y hay múltiples lesiones del mismo tipo en el bazo, la mayor de ellas de un diámetro de 2 cms. Se nota también congestión visceral generalizada.

*Encéfalo:* Pesa 1.325 grs. Exteriormente no hay cambios y las meninges y vasos son normales. Al corte, a nivel frontal, pero predominando en él las áreas 8 y 6 se ve un aspecto de mosaico en el centro semioval por la presencia en él de numerosos islotes de corteza cerebral limitados por bandas de substancia blanca. Estos islotes miden desde pocos milímetros hasta 1 cm. y en profundidad llegan a hacer contigüidad con el ventrículo lateral en su ángulo externo cerca de la cabeza del núcleo caudado.

La lesión predomina en el lado derecho. Hay ausencia casi total del triángulo con muy marcado adelgazamiento de sus pilares. Existe deformación con discreta asimetría del ventrículo lateral y es un poco más voluminoso el del lado derecho a nivel frontal. No existe septum. Otras estructuras incluyendo la lámina cuadrigemina son normales. No hay modificación del tamaño de los giros y se ve solo un ligero aumento del espesor usual cortical a nivel del área 8 derecha (fotos Nos. 1 y 2).

*Descripción Microscópica:* En los cortes se ve muy bien lo que muestran las fotografías Nos. 1 y 2. Especialmente en las coloraciones para mielina (Luxol-Fast-Blue) se ven pequeñas islas en el interior del centro semioval totalmente circunscritas por vainas de mielina y que son corteza cerebral (Foto N° 3). La coloración para neurona (Nissl) evidencia muy bien que hay buena población neuronal en

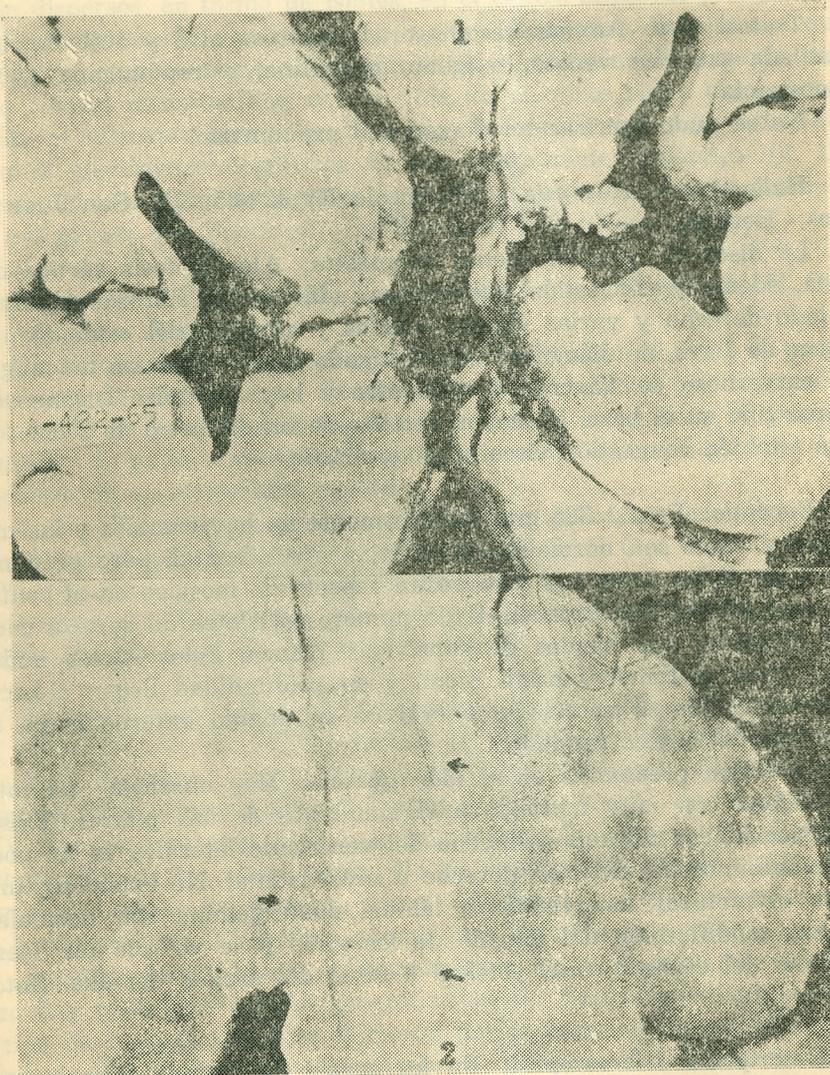


Fig. 1. Se observa la ectopía cortical en el centro oval, la deformación ventricular y la ausencia del trígono.

Fig. 2. Con mayor detalle, la ectopía cortical delimitada por flechas.



Fig. 3. Vista panorámica de la lesión coloreada con Luxol - Fast - Blue.

estas áreas. Las neuronas son normales individualmente pero su distribución laminar o seudolaminar no esta presente. En el área de corteza más gruesa que lo usual (área 8 derecha) la distribución laminar de las neuronas es satisfactoria y lo mismo la imagen celular individual, pero hay ligera proliferación capilar, apreciable aumento de la microglia y ligera satelitosis. La coloración de Von Brown evidencia mejor la proliferación capilar mencionada antes y en otros sitios además del indicado. Esta misma tinción y la de Cajal para neurofibrillas muestra que los islotes de corteza ectópica son atravesados por un mínimo de cilindroejes mientras que la mayoría se desvían para circunscribirlos (foto N° 4).

*Discusión:* Pretendemos hacer solamente un comentario breve sobre este paciente de aproximadamente 50 años de edad, que ingresa al servicio de urgencias en condiciones terminales y fallece sin un diag-



Fig. 4. Coloración de Gross. A nivel de la ectopia cortical unos pocos cilindro-ejes atraviesan esta zona, la mayoría circunscriben el islote.

nóstico preciso, después de haber hecho dos crisis convulsivas en las 22 horas de permanencia en el servicio. Ni clínicamente ni por autopsia se pudo demostrar trauma o algún tipo de intoxicación. En estas condiciones el hallazgo de una severa heterotopia de corteza cerebral permite pensar en una epilepsia por esta etiología. Muy seguramente crisis convulsivas como las que el paciente presentó en el servicio produjeron el cuadro con el que este enfermo fue recogido en la calle. Varios de los pocos casos descritos en la literatura de esta malformación congénita que han causado epilepsia nos parecen muy semejantes al nuestro. Mayne por ejemplo, a pesar de que el paciente que describe es un hidrocefálico, presta atención a la heterotopia cortical como factor etiológico de las convulsiones. Después de leer el trabajo de D. Layton (1) es difícil dudar de esta relación causa-efecto y lo mismo debe decirse del caso de Russell y de Rubinstein (8), en un hombre de 35 años de edad, con un cuadro convulsivo que se inicia a los 13 años. M. Feld. J. Grunner et Henyer (9), dan cuenta de un caso de gran interés en el que heterotopia cortical muy voluminosa hizo diagnosti-

car tumor con intervención quirúrgica. Su paciente, un niño de 22 meses, tuvo electroencefalograma anormal y convulsiones.

Desde el punto de vista anatómico la anomalía macroscópica cortical nos parece idéntica al ejemplo que reproduce Russell en su libro de tumores, salvo por ser más severa en el presente caso. La mejor ilustración en cuanto a la causa de heterotopia cortical la encontramos en el trabajo de Kernohan (4), cuando analiza el caso de un niño con hidrocefalia, epilepsia e idiotez, en quien encontró oclusión del acueducto de Silvio por la proliferación glial periventricular en relación con núcleos de corteza ectópica, en pared de parte baja del tercer ventrículo.

Bielschowsky (10) sugiere que es entre el tercero y cuarto mes cuando la malformación se produce correlacionada con una meningoencefalitis intra-uterina, concepto que en este momento es difícil de sustentar. También menciona este autor, que pueden ser trastornos de migración en este momento del embrión, los que interfieren con la migración neuronal.

Fue Kotschetkowa (1.901) la primera en relacionar heterotopia con anomalías de las circunvoluciones (4). Hay que agregar que la ectopia de sustancia gris en sustancia blanca a nivel de la medula espinal fue revisada en 1.892 por Van Gieson (11) quien de los 31 casos descritos hasta entonces manifestó estar de acuerdo con 5, 4 de ellos descritos por Pick (1.878 a 1.881) y 1 por Virchow (1.887). Tenemos dificultad para valorar la alteración funcional relacionada con la ausencia del septum y con la ausencia parcial del triángulo en este caso. Vale la pena insistir que otras malformaciones congénitas de tipo hemangioma cavernoso fueron vistas en hígado y bazo.

Los hallazgos microscópicos apenas se apartan de lo clásico por la proliferación de microglia presente en la circunvolución de mayor espesor que vimos en el área 8 derecha.

Llamamos la atención que un paciente como este recogido en la calle sin anamnesis y que va a morir 22 horas más tarde en un servicio de urgencias, es usualmente material del médico legista y podría ocurrir que en una autopsia practicada con menos detalles, un problema como el que estamos informando no quede suficientemente aclarado.

## RESUMEN

- 1º Se presenta un caso de severa heterotopia de corteza cerebral que produjo epilepsia en un hombre de aproximadamente 50 años.

- 2º Se discute brevemente la relación causa-efecto entre esta malformación y cuadro convulsivo.
- 3º Se compara el substrato anatómico con el de algunos informes previos.
- 4º Se llama la atención al patólogo forense en cuanto al detalle que requiere la autopsia de un caso semejante.
- 5º Se revisa parcialmente la literatura.

### SYNOPSIS

A case of ectopic grey matter in the centrum ovale, in a 50 years male with seizures is described. The relationship between this malformation and convulsions are discussed. A partial review of the literature and a comparison with previously reported cases was made. We call the attention of the forency pathologist, to the detail procedure in such a case like this.

### REFERENCIAS

- 1 Layton, D.: Heterotopic cerebral gray matter as an epileptogenic focus J. of Neuropath and exp. Neurol. 21: 244, 1962.
- 2 Tungel, C.: Ein Fall von Neubildung grauer Hirsustanz. Archiv. F. Path, Anat., 16: 166, 1859.
- 3 Meine, H.: Ein Beitrag Zur Lehre von der echten Heterotopie grauer Hirnsustanz. Arch. F. Psych., 30: 608, 1898.
- 4 Kernohan, J. W.: Cortical anomalies, ventricular heterotopias and occlusion of the aqueduct of Sylvius. Archives of neurology and psychiatry, 23: 460, 1930.
- 5 Jacob, H.: Genetisch verschiedene Gruppen entwicklungsgeörter Gehirne Z. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat, 160: 615, 1938.
- 6 Minkowski, M.: Prenatal Neuropathologic changes Leading to Neurologic of Mental Disorders. Proc. Ist. Internat. Congr. Neuropath, Rome 2: 82, 1952.
- 7 Norman, R. M. In Grenfield, J. G. et al: Neuroptology of Tumors of the Nervous System, pag. 23, London, Edw. Arnold Ltd. 1959.
- 8 Russell, D. and Rubinstein, L. J.: Pathology of Tumours of the Nervous System pag. 23, London, Edw. Arnold Ltd. 1959.
- 9 Feld, M. Gruner, J. et Heuyer G.: Hétérotopies Volumineuses et malformations de L' Hémisphère droit. Hydrocéphalie avec lésions destructives de L' Hémisphère gauche, Seules cliniquement traduites. Revue Neurologique, 92: 26, 1955.
- 10 Bielschowsky, M. and Rose, M.: Über die Pathoarchitektonik der mikro und pachygyren Rinde und ihre Beziehungen zur Morphogenie normaler Rindengebiete. J. Psychol. u. Neur. 38: 42, 1929.
- 11 Van Giesen, J.: A Study of the artefacts of the nervous System. The New York Medical Journal. Original Communications. 56: 337, 1892.

## OBSERVACIONES CLINICAS CON UN DERIVADO INSOLUBLE DE LA OXITETRACICLINA \*

(\*\*) Dr. HERNANDO ROCHA POSADA

El tratamiento de la infección urinaria crónica es decididamente más difícil y menos satisfactorio que el de la forma aguda. Las normas generales terapéuticas de estas afecciones inflamatorias, persiguen una triple finalidad: a) combatir la infección con el uso de antibióticos o quimioterápicos b) corregir los factores predisponentes y c) tratar las perturbaciones secundarias a la disfunción. Si bien en el tratamiento de la forma crónica se siguen, en líneas generales, pautas similares, él debe adecuarse a ciertos factores que por su importancia desaconsejan los esquemas rígidos. El tiempo de evolución de la enfermedad, la localización en uno o en ambos riñones, la presencia o no de obstrucción asociada, el brote agudo en el curso crónico de la enfermedad, diabetes asociada, etc., son sólo algunos de los principales factores que el médico debe tener en cuenta antes de iniciar una terapéutica. Dependiendo de la presencia de uno o más de ellos, el tratamiento será exclusivamente médico o médico quirúrgico.

En general, fuera de las medidas coadyuvantes, lo esencial es siempre un tratamiento quimio-antibiótico, continuado o intermitente, pero

---

(\*) Trabajo realizado en la Unidad de Patología Infecciosa. Sección de Medicina. Hops. San Juan de Dios de Bogotá, Col.

(\*\*) Profesor Asistente de Medicina. Director de la Unidad de Patología Infecciosa.

suficientemente prolongado para tratar de lograr la esterilización permanente de la orina y la curación del proceso inflamatorio parenquimatoso existente. En el presente trabajo se relatan los ensayos clínicos con un novedoso preparado farmacológico de Oxitetraciclina, en pacientes con infección crónica del tracto urinario.

**MATERIALES Y METODOS.** —Un grupo seleccionado de 30 pacientes adultos, entre hombres y mujeres, en su mayoría hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna, fue sometido a tratamiento con Oxitetraciclina micronizada (\*) luego de demostrarse en ellos infección y de descartar procesos anatómicos causantes de recidiva o de reinfección. Se utilizó el método de las diluciones para el recuento bacteriano, siguiéndose el criterio establecido por Kass (5) de 100.000 o más gérmenes por cc. de orina para las infecciones verdaderas. La Oxitetraciclina se administró por vía endovenosa a la dosis de 100 mgs dos veces por semana a 15 pacientes y 100 mgs. semanalmente a los 15 restantes. La duración del tratamiento fue de tres semanas. Controles bacteriológicos de orina se realizaron al finalizar la primera y tercera semanas.

#### CUADRO N° 1

##### PREVALENCIA BACTERIANA SOBRE 30 CASOS

<i>Germen</i>	N°	%
Escherichia coli	12	31,5
Klebsiella Aerobact.	8	21,0
Escherichia freundii	4	10,5
Paracoli	4	10,5
Proteus mirábilis	3	7,8
Escherichia interm.	2	5,2
Alcaelígenes fecalis	2	5,2
Pseudomonas Aerug.	2	5,2
Proteus Morganni	1	2,6
TOTAL	38	—

(\*) Suministrada gentilmente por los Laboratorios Pfizer de Colombia.

**RESULTADOS.** De los 30 casos estudiados, fue posible controlar la bacteriuria en 18 de ellos (60%) al finalizar el tratamiento. Los gérmenes causales fueron en orden decreciente: *Escherichia coli*, *Klebsiella Aerobacter*, *Escherichia freundii* (*Citrobacter*), bacterias del género *Proteus*, *Paracoli*, *Escherichia intermedium*, *Alcaeligenes fecalis* y *Pseudomonas aeruginosa*. (Cuadro N° 1). Del grupo de pacientes que respondió satisfactoriamente a la terapéutica, las infecciones fueron en su mayoría producidas por un germen (88,8%), siendo por el contrario más frecuentes la asociación de dos o más bacterias en aquellos que no respondieron (41,6%). En este mismo grupo el cultivo evidenció persistencia del patógeno original en cinco casos y cambió por uno o más patógenos o adición de otros gérmenes en siete casos (58,4%). No se observó ninguna diferencia evolutiva entre el empleo de una dosis y dos dosis semanales.

**COMENTARIOS.** Existen dos razones fundamentales para considerar difícil el tratamiento médico-antibiótico de la infección urinaria crónica. En primer lugar, por ser crónica su evolución, precisa de un tratamiento lo suficientemente prolongado que mantenga estéril la orina hasta lograr la curación definitiva. Esto conlleva la posibilidad de que los gérmenes patógenos desarrollen mutantes resistentes y/o que aparezcan manifestaciones tóxicas al medicamento. En segundo lugar, es frecuente la asociación bacteriana y el reemplazo o adición de uno o más patógenos al germen original, que pueden ser refractarios al tratamiento en curso. Nuestros resultados están de acuerdo con estas aseveraciones ya que la mayoría de los casos del grupo relatados y considerados como fracaso, tenían una asociación bacteriana o hubo reemplazo o adición de uno o más patógenos. En la Unidad de Patología Infecciosa compartimos la opinión de los autores que recomiendan tratamientos de por lo menos dos años de duración, pero con pausas en las cuales se valore de nuevo bacteriológica y funcionalmente al paciente.

La novedosa forma farmacéutica que hemos empleado, es un derivado insoluble de la Oxitetraciclina, logrado mediante precipitación con hidróxido de sodio en medio neutro y triturado en partículas de 2 a 4 micrones. (2). Inicialmente fue sometido a investigación clínica por el Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda en México (13). En la actualidad se experimenta en España, Argentina, Uruguay, Italia y Costa Rica.

Incorporada al organismo por vía sub-cutánea, intramuscular o intravenosa, actúa como cuerpo extraño que es fagocitado por los polimorfonucleares (2), los cuales a su vez son fagocitados por los grandes

macrófagos de la médula ósea. Tal incorporación a la célula permite poner en contacto un medicamento antibiótico con bacterias intracelulares como es el caso particular de la Brucela y otros microorganismos. Igualmente, el leucocito puede llegar a cualquier territorio orgánico en donde exista un foco inflamatorio. Este mecanismo fagocitario para el medicamento ha sido puesto en evidencia experimentalmente en animales por los Drs. Foz, Gómez Luz y Naranjo Castellanos (8). Los mencionados investigadores encontraron relación entre el tamaño de las partículas y la rapidez de fagocitosis, de manera tal que, aquellas más grandes eran más fácilmente incorporadas. Luego de la inyección intraperitoneal, las partículas han sido observadas en los leucocitos o macrófagos del bazo, del hígado y del riñón, prolongándose la fagocitosis hasta los 25 días.

Los ensayos clínicos han mostrado el positivo valor de la droga en Brucelosis (85,7%) (13), en Osteomielitis aguda y fundamentalmente en la forma crónica (3-4-6-7), uretritis no específica, sinusitis, infecciones de la piel y tejidos profundos y en infecciones urogenitales.

Los Drs. Schunk y Morador en el Uruguay, luego de tratar a 20 pacientes con infección crónica del tracto urinario, reportan un 90% de buenos resultados. En nuestro medio el Dr. Blanco Gutiérrez, del Instituto Nacional de Cancerología (1) la ensayó en 25 pacientes con prostatitis crónica por vía venosa y muscular con buenos resultados en 23 de ellos (92%). El 60% de control efectivo de la bacteriuria que hemos obtenido en nuestros pacientes, si bien está distante del referido por Schunk y Morador, es satisfactorio ya que está cercano a los resultados que hemos obtenido con otras drogas antibióticas (9- 10-11-12). Ventajas farmacológicas como son las dosis bajas así como el intervalo entre cada una de ellas, permiten descartar la posibilidad de efectos tóxicos y fundamentalmente facilitan su empleo por tiempo indeterminado, como es requisito indispensable en el tratamiento de éstas formas clínicas de infección.

## RESUMEN

Un seleccionado grupo de pacientes adultos con infección crónica del tracto urinario, fue sometido a tratamiento con Oxitetraciclina micronizada, por vía endovenosa durante un período de tres semanas. Fue posible lograr un control efectivo de la bacteriuria en el 60% de los casos. Se considera que esta nueva forma farmacéutica, representa un nuevo recurso farmacológico en el tratamiento de numerosas enfer-

medades bacterianas crónicas, siendo una de ellas la infección del tracto urinario.

## S Y N O P S I S

A selected group of adult patients with chronic infection of the urinary tract, was treated with micronized Oxytetracycline by intravenous way during a three weeks period. It was possible to obtain an effective control of the bacteriuria in 60.0% of the cases. It is considered that this new pharmaceutical presentations, represents a new pharmacological recourse in the treatment of numerous chronic bacterial diseases, as for instance infection of the urinary tract.

### REFERENCIAS

- 1º Blanco, G. L. A.: "Tratamiento de las Prostatitis Crónicas" (en prensa) Servicio Urología. Inst. Nal. de Cancerol. Bogotá. Colombia.
- 2º Escárcega, E.: "La Oxitetraclina Insoluble". Rev. Med. del Hosp. Gen. México. XXVII (2): 65, Feb. 1964.
- 3º Flórez, Z. E.: "Tratamiento de la Osteomielitis con Oxitetraclina Insoluble". Rev. Inv. Univ. de Guad. México. II: 185, 1962.
- 4º Hernández, C. B.: "Efecto de la Oxitetraclina de Solubilidad lenta en la Osteomielitis estafilocócica". Rev. Med. del Hosp. Gen. XXVII (2): 69, Feb., 1964.
- 5º Kass, E. H.: "Bacteriuria and diagnosis of infections of urinary tract". Arch. Int. Med., 100: 709, 1957.
- 6º Malagón, L. G. y Berrocal, C. G.: "Tratamiento de Osteomielitis con hemidiafisectomía seguida de irrigación continua con Terramicina Insoluble". Trabajo realizado en el Servicio de Ortopedia del Hospital Militar Central. Bogotá Col. (en prensa).
- 8º Naranjo, R. y Castellano, L.: "Fagocitosis de Oxitetraclina Insoluble" Rev. Invest. Unive. de Guadalajara México, I: 173, 1962.
- 9º Rocha, P. H.: "Empleo de la 6- Metileno- Hidroxitetraclina (Metaciclina) en Infecciones Crónicas del Tracto Urinario". Rev. Fac. Med. Bogotá, 34 (3): 81, Julio-Sep., 1966.
- 10º Rocha, P. H.: "Uso de Cloranfenicol en Infecciones Crónicas del Tracto Urinario". Rev. Fac. Med. Bogotá, 34 (4): 149, Oct. Dic., 1966.
- 11º Rocha, P. H., Saravia, G. J. Argüello, M. y Cortés, B. E.: "Experiencia clínica: Kanamicina a dosis bajas en Infecciones del Tracto Urinario". Rev. Fac. Med. Bogotá, 34 (4): 143, Oct. Dic., 1966.
- 12º Rocha, P. H., Saravia, G. J., Leuro, F. E. y Otálora de R. C.: "Experiencia clínica con Doxiciclina en Infecciones bacterianas del tracto urogenital, piel y aparato respiratorio". Presentado al Simposio Internacional: Nuevo recurso en antibioterapia. Buenos Aires Argentina. Junio, 1967 (en prensa).
- 13º Ruiz, C M., y Carrillo C. C.: "New Method of therapy of Brucellosis". Am. J. of Med. Sci., 320: 504, Nov., 1951.