

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 19 Nro. 3 — 1969 — ANTIOQUIA MEDICA — MEDELIN - 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. Jorge Emilio Restrepo G.
Decano de la Facultad

Dr. Antonio Osorio Isaza
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

- El doctor Jesús María Espinosa, primer graduado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. *Dr. Alfredo Naranjo Villegas* 183
- Los radionuclidos en la medicina actual. *Dr. Jairo Cardona* 185
- Ensayos analíticos y biológicos de la proteína del maíz modificada por el gene opaco-2. *Drs. A. Pradilla, D. Harpstead, F. Linares, D. Sarria y K. Tripathy* 201
- Estudio endocrino en desnutrición protéico calórica con especial referencia al sistema hipotálamo-hipofisiario adrenal. *Dr. Arturo Orrego M.* 213
- Hiperqueratosis foliculares. Estudio clínico, Histopatológico y Bioquímico. *Drs. Juan Pedro Velásquez B. y Hernán Vélez A.* 233
- Endocarditis bacteriana. Hospital Universitario - Medellín, 1957-1966
Drs. Humberto Martínez V. y Fernando Londoño M. 259
- La persistencia del canal arterial en el Pabellón Infantil del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín.
Drs. Mario Zuluaga Correa y Hernán Aristizábal López 269
- Experiencia con los estudios hemodinámicos en Medellín - Colombia.
Dr. Dario Restrepo U. 281

EL DR. JESUS MARIA ESPINOSA, PRIMER GRADUADO DE LA FACULTAD
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

Dr. Alfredo Naranjo Villegas

Como anticipo del próximo centenario de nuestra Facultad, el señor Presidente acogió la idea de traer, para la Academia, el primer diploma de grado que aquélla expidió. Me confió la gratisima misión de decir unas breves palabras al descubrirlo.

El doctor Jesús María Espinosa fue la primera imagen de médico que llegó a nuestra retina. Su nombre y su nobilísima figura van asociados a los más íntimos recuerdos, y lo mismo lo vemos dándose todo en la lucha por vencer una tifoidea —en la época en que la tifoidea era un problema—, que tratando una erisipela por el bárbaro método de entonces; abrir con el bisturí en plena región erisipelatosa, y verter luego un antiséptico. Aún no había llegado, ni se sospechaba que llegaría, la bendición de los antibióticos! Lo mismo corregía una luxación, que trataba una conjuntivitis, o practicaba intervenciones quirúrgicas bajo rudimentaria anestesia de gasa empapada en cloroformo. Sabía dar el pronóstico fatal con palabras de dulzura, cuando el paciente estaba más en las manos de Dios que en las de los hombres.

Paradigma de médico de familia, sabía ser amigo. Supo como nadie que nuestra obligación es dar siempre consuelo, cuando la humana limitación apenas nos permite curar pocas veces y aliviar en algunas ocasiones. A través de muchos lustros de ardua y constante labor, en un medio necesariamente estrecho, donde el profesional de menos entereza sucumbe a la evasión que finalmente lo arruina, el doctor Espinosa conservó de manera invariable su dignidad y su dominio. Fue fundamentalmente un práctico, y, como tal, de los más útiles a la sociedad. La de Abejorral, que se honró con sus servicios, no sólo le abrió de par en par sus puertas, sino que lo consideró como a uno de los suyos, no obstante que su cuna se había mecido en Guatapé.

Haber sido el primer médico egresado de la Universidad de Antioquia y haber respondido con rigurosa fidelidad al juramento de grado, implica no sólo una conciencia a prueba, sino voluntad de responder por la continuidad de la tradición. No en vano tuvo maestros como los que en Manizales vertieron en el ánfora de su mente, allá en sus primeros balbuceos escolares, el sentido del deber. Por algo contó con la protección de ese gobernante modelo que fue Pedro Justo Berrío! Haber sido discípulo de Manuel Uribe Angel y de Andrés Posada Arango es una credencial que imprime carácter!

Cuando se doctoró en 1875, se estableció de una vez y para siempre en Abejorral. Dirigió su hospital durante treinta y cinco años, ad-honorem. Desde 1879 fue miembro correspondiente de esta Academia y en 1922 tuvo la satisfacción de ser distinguido con la Presidencia de Honor de la Asamblea Médica de Antioquia y Caldas.

A los ochenta y cinco años se cerraron definitivamente sus ojos corporales, y se abrieron a la eternidad. Abejorral hendió las entrañas de su tierra, más que para cavarle una tumba, para recoger sus despojos. Muerto en la pobreza, la abundancia del llanto social demostró que hay valores espirituales que aún siguen vigentes, que son la insustituible compensación para quienes se desvelan por servir a la humanidad con amor, con desinterés, con fidelidad a su conciencia.

El diploma que nuestro Presidente ha descubierto tiene también su biografía. Desde la pila bautismal hay nombres que no ha borrado la esponja de los años: de tal modo influyeron en su tiempo! José María Gómez Angel, como Rector, y Manuel Uribe Angel, como cabeza del cuerpo de examinadores (para no citar sino dos) atestiguan el valor histórico del documento.

Hay algo más: también, como su dueño, sufrió las consecuencias de las luchas políticas. Eran los tiempos en que nuestros abuelos decidían cada uno o dos lustros crucificar la Patria en defensa de unos principios que, si bien es cierto que aparentemente eran salvados con bárbaro heroísmo, dejaban, como balance final, perforado a balazos el cuerpo de Colombia. Las nuevas generaciones no conocen de la política sino el regateo que es este espectáculo deprimente, más fenicio que bizantino, de ahora. Las grandes crisis se resuelven "patrióticamente" (es una manera de ocultar la verdad) con equitativa distribución de jugosas posiciones burocráticas; los forcejeos entre Ejecutivo y Legislativo finalizan cuando con piadoso eufemismo el Gobierno ofrece Congreso Permanente, es decir, lo que la opinión pública, más exacta en la expresión idiomática, denomina sueldo permanente...!

No había por aquella época héroes de oficina. Todos se iban a los campos de batalla a jugarse la vida por ideales más o menos defensables. Un día llegaron los adversarios a Abejorral. Jesús María Espinosa prestaba sus servicios médicos a uno de los bandos en pugna. Su casa fue saqueada. Y, como siempre, el diploma constituyó un insulto para los beligerantes que no entendían de argumentos diferentes al tabuco. Fue a parar a un basurero. De ahí, de un basurero fue recuperado al terminar esa feral contienda. De un basurero, igual que lo que iban dejando de la Patria cada una de nuestras guerras civiles, fue recobrado para lucir en el consultorio del práctico pálidamente reseñado por mí.

Desaparecido el diplomado, el documento que lo acreditó como médico se pierde de nuevo en el vaivén de los ajetreos domésticos. Va a parar a un colegio de religiosas. De ahí es traído, gracias a la intervención del Presidente de la Academia y a la recíproca diligencia de sus familiares. Al colocarlo en este recinto, tenemos conciencia de haber ejecutado un sencillo acto de aportación a la historia, que alguien ha de escribir, de nuestra Facultad de Medicina.

LOS RADIONUCLIDOS EN LA MEDICINA ACTUAL

Doctor JAIRO CARDONA B.

Ap. Aéreo 50 342 Medellín

Siendo este el primer trabajo de centellografía que se realiza en Antioquia, debe por lo tanto informar con referencia a las generalidades de los radionúclidos y su papel dentro de la actual medicina.

INTRODUCCION

La medicina ha logrado edificarse sobre una base científica sólida, gracias a los progresos de las ciencias naturales, por consiguiente no es de extrañar que los resultados obtenidos por la física nuclear en el curso de los últimos años, hayan sido adoptados muy rápidamente por la medicina; ya que biólogos y médicos están intelectualmente preparados para emplear los nuevos descubrimientos que permiten resolver problemas de orden diagnóstico y de tratamiento de las enfermedades.

Las cualidades físicas de los núclidos crearon ambiente de esperanza desde su descubrimiento; el hecho de poderse seguir desde la superficie corporal, de poderse medir su cantidad fijada en un determinado órgano, y el conocimiento de que estos isótopos no modifican las células ni alteran sus funciones biológicas, fueron ventaja para ser aplicados a las investigaciones biológicas y médicas. Han transcurrido casi cuarenta años desde su primera aplicación en la biología.

En la actualidad todos los elementos químicos aunque no sean radioactivos en estado natural como el radio y el uranio, pueden adquirir artificialmente esta propiedad. Si bien solo existen 270 isótopos estables; el hombre ha creado unos 1.000 elementos radioactivos nuevos que pueden obtenerse gracias a las modificaciones atómicas artificiales producidas en los aceleradores o en los reactores nucleares. Numerosos núclidos provienen de la fisión del núcleo del uranio y representan, en los reactores, subproductos difíciles de eliminar. (1)

Hoy estos elementos radioactivos artificiales han sustituido a los elementos radioactivos naturales como el radium, por lo baratos. Gracias a ello, el campo de aplicación de los radioisótopos se ha extendido considerablemente y la ciencia y la técnica ya no pueden ignorarlos. En el transcurso de estos últimos diez años el empleo de los radionúclidos se ha multiplicado por 10.000.

La biología es una de las ciencias que está más en deuda con la radioactividad. El ^3H y el ^{14}C son hoy auxiliares indispensables en las investigaciones que se realizan sobre los procesos vitales. La asimilación de los oligo-elementos, se ha podido determinar con toda exactitud, gracias a los radioisótopos. En la medicina su aporte se extiende al Fisiólogo, al Internista, al Oncólogo, la Laboratorista, al Ginecólogo, al Cirujano. La radiación de los núclidos aporta a la terapia del cáncer medios de características análogas a las de los rayos X; gracias a los semi-períodos radioactivos relativamente cortos y a sus propiedades químicas inofensivas, los radioisótopos permiten una utilización más juiciosa y sencilla de las irradiaciones; que la que brindan la radiumterapia y la röntgenterapia empleadas hasta ahora.

Contribuyen los isótopos en el diagnóstico de las enfermedades proporcionando nuevos datos con mayor fidelidad, especificidad, objetividad y exactitud. Ejemplos claros tenemos en hematología al medir el volumen sanguíneo con eritrocitos marcados; en los estudios del metabolismo, en las centellografías cerebral, hepática, tiroidea, esplénica o linfática.

Introducido el núclido al organismo por vía oral, subcutánea o endovenosa según el caso, se analiza cualitativa y cuantitativamente la cantidad fijada del elemento en el órgano en estudio.

Para ello se cuenta hoy con modernos equipos de centelleografía, capaces de colimar los rayos gamma, admitiendo en el cristal haces de rayos primarios. Estos nuevos equipos hacen substracción de la radiación de fondo y desmultiplican la intensidad de la irradiación ya transformada en electrones, según los requerimientos de la inscripción; la cual se puede realizar en placa radiográfica o en papel con diagramado a colores.

Se considera óptimo o ideal en medicina nuclear, aquel elemento cuya vida media física y biológica es tal que permite el estudio de los órganos sin somerles a mayor irradiación, lo cual está en relación directa con la energía de la irradiación: a mayor poder de penetración, menor cantidad de isótopo empleada en cada examen; y aquel núclido que tiene selectividad o afinidad por un órgano, fijándose preferencialmente en él. Entre los más usados podemos mencionar: ^{125}I , ^{131}I , ^{198}Au , ^{85}Sr , ^{203}Hg . Sin embargo recientemente apareció el $^{99\text{m}}\text{Tc}$. que debido a su semiperíodo de 6 horas, a su nivel energético de 140 Kev y a sus formas de pertecnetato y de sulfuro coloidal, tiene numerables aplicaciones en estudios centellográficos de hígado, cerebro, tiroides.

En los centros médicos donde la medicina nuclear ocupa un puesto de vanguardia, los estudios con radionúclidos son de rutina en muchas pruebas de laboratorio; ayudan al Radiólogo a dilucidar en el caso de las metastasis óseas muy pequeñas, y han permitido crear nuevos exámenes en órganos difícilmente visibles por los métodos de la medicina clásica. Sin embargo no es de esperar de los radioisótopos un papel de panacea en el diagnóstico y en la terapia; como todo método médico de estudio, se prestan a error.

EQUIPO

Los estudios que se presentan en este trabajo, fueron realizados con un Scintimat Siemens. Con un cristal de 3" de ϕ montado en un cabezal con colimador en panal de abeja en V, de 31 perforaciones. Con circuitos impresos, transistorizado, dotado de una memoria con capacidad para desmultiplicar los impulsos hasta de 256 veces. El registro puede realizarlo en papel corriente con inscripción a colores, o en blanco y negro o en placa radiológica.

ORGANOS, MATERIAL Y METODOS

Hasta el presente nuestros trabajos han sido en tiroides, hígado, cerebro, riñón, linfáticos. Comentaremos parte de esos trabajos, haciendo análisis del núclido empleado para cada estudio.

Los estudios en la tiroides se realizan con ^{131}I y con ^{125}I . El ^{131}I es un producto de la fisión del uranio 235 o de la irradiación del telurio. Se desintegra emitiendo rayos beta de 0.61 mev y gamma de 0.36 mev; tiene una vida media física de 8.08 días y una vida biológica de 138 días. Su vida efectiva es de 7,7 días. (2)

El producto final de su desintegración es el Xenón 131. Los laboratorios lo suministran en forma líquida o en polvo. Mezclado con Rosa de Bengala permite realizar estudios del hígado y con seroalbúmina humana es muy útil para pruebas de volumen sanguíneo, hepatogramas, cerebrocentellografías. Combinado

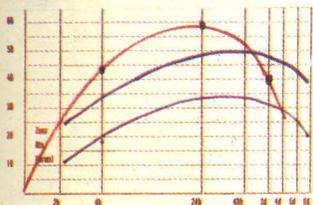


Fig. 1 - Curva demostrativa de hipertiroidismo.

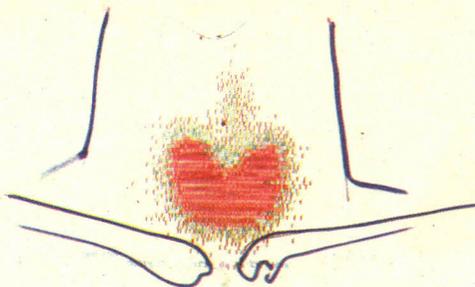


Fig. 2 - Centellografía de la tiroides.

con el ácido hipúrico es de gran valor para el estudio de la función renal. En el año de 1939 se le empleó por primera vez en la medicina, en el estudio del metabolismo, hoy se le conoce en todo el mundo y existen más de 10.000 artículos en revistas médicas que hablan de su empleo en diagnóstico y terapia e investigación. Su uso más generalizado es en el estudio de la función de la tiroides y en la gammagrafía de la misma glándula, indispensables ambos estudios para el tratamiento con radioyodo, del hipertiroidismo y del carcinoma folicular de la tiroides con metastasis a distancia.

El ^{125}I es un producto de la irradiación del Xenón-124, que emite rayos X de 27,5 kev y gamma de 35,4 kev. Su vida media física es de 57,4 días. Su desintegración final se logra a los 401,8 días. Tiene las mismas propiedades físico-químicas del ^{131}I y por lo tanto los mismos usos, pero se prefiere el ^{131}I por su vida media más corta.

En la tiroides hemos realizado hasta la fecha dos clases de estudios: el primero de ellos para analizar la función de la glándula, es la curva de acumulación del yodo, para la cual se ha trabajado con ^{131}I y ^{125}I . Se administra al paciente, en ayunas, una dosis de yodo entre 5 y 10 microC., la cual ha sido previamente medida con un contador de centelleo. Con los mismos factores como se mide la dosis a administrar, se realizan captaciones en el paciente a las 4-24-48 horas después. De esos resultados se sustrae la radiación de fondo y se corrige el factor de desintegración y finalmente se hace la curva.

La figura 1 nos enseña el caso de un paciente con un claro hipertiroidismo. Cuando se tiene la duda de si un hipertiroidismo se debe o no a modificaciones en la glándula, se realiza el test de supresión con T_3 . Este examen solamente permite valorar la función de la tiroides. Si se desea conocer la forma, el tamaño, la localización y diferenciar si una masa en el cuello o en el tórax pertenece a tejido tiroideo, o estimar el peso en gr. de la glándula, se realiza la gammagrafía. Para ello es necesario administrar una dosis mayor de radionúclido, del orden de los 200 a 400 microC.

Para este estudio se tiene en cuenta la velocidad de acumulación del yodo en la glándula; si se trata de un hipertiroidismo, la centellografía se puede realizar a las dos horas después de la administración del radionúclido; si de un eutiroidismo, a las 24 horas y si de un hipotiroidismo, es preferible la gammagrafía a los 5 días. Encontramos de rigor, hacer primero un rastreo de todo el cuerpo a fin de localizar focos de tejido tiroideo aberrante; los cuales con más frecuencia están en base de lengua, cuello y ovarios; y si se trata de un tumor folicular o mixto de la tiroides, se pueden hallar aún lesiones óseas, subcutáneas, etc.

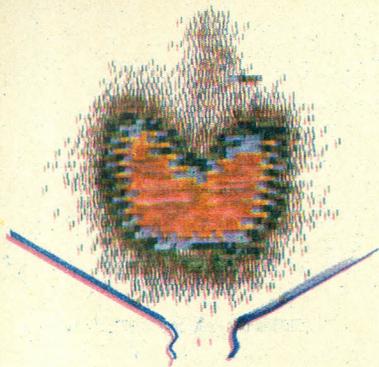


Fig. 3 - Tiroides tratado con ^{131}I .

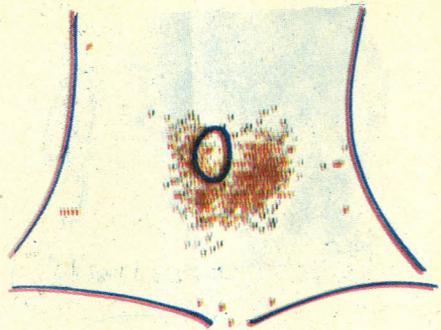


Fig. 4 - Ca. lob. derecho de tiroides.

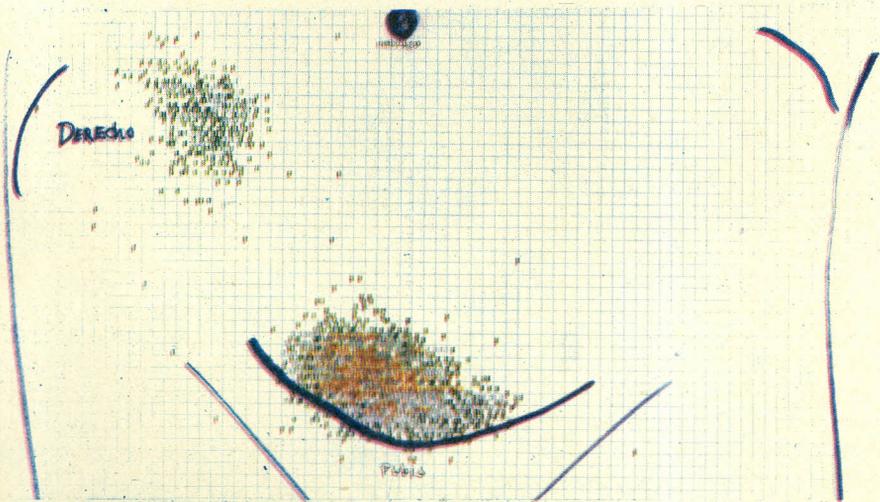


Fig. 5 - Acumulación de núcleo en cavidad abdominal.

Terminado este rastreo, se localiza la tiroides y se planifica un examen con el paciente en decúbito dorsal, extendiendo suficientemente el cuello. Simultáneamente se realizan placas en película radiológica y gammagrafía a colores. Veamos algunos ejemplos:

La figura 2 corresponde a la gammagrafía de la tiroides de un paciente de 23 años quien consultó porque desde hacía seis meses perdía peso, a pesar de comer muy bien; por presentar taquicardias después de ingerir una o dos copas de aguardiente y por sentir intolerancia al calor. La curva de acumulación del yodo en la tiroides demostró un claro hipertiroidismo. La gammagrafía nos permite ver una glándula de forma, tamaño y localización normales, la cual llena uniformemente con el radionúclido antes de 6 horas. Se aprecia la existencia de un lóbulo piramidal que llena rudimentariamente. No hay deformidad del contorno, ni zonas

mudas. Valiéndose de la curva de acumulación y de la gamagrafía (3-4), se calculó el peso de la glándula y con apreciación a ese valor se administró una dosis de 4.5 millic. de ^{131}I como tratamiento. Un mes más tarde el paciente relató una gran mejoría de los síntomas y aumento de peso. La figura 3 corresponde al mismo paciente, tres días después de haber recibido el tratamiento.

La figura 4 muestra una gamagrafía en la cual se nota claramente una zona muda en la mitad del lóbulo derecho, la cual está marcada con un círculo en azul; al examen de la paciente se encontraba una nodulación que ascendía con la deglución, esta masa de 1 y $\frac{1}{2}$ cm. ϕ , era dura. La paciente había perdido peso en el último año; al practicarse un rastreo por todo el cuerpo, en cavidad abdominal, se encontró lo que nos muestra la figura 5: gran acumulación de elemento radioactivo a nivel del pubis y a la derecha de la línea media y con menor intensidad, retención del núclido en el flanco derecho.

Con este estudio se recomendó al Cirujano intervención de la tiroides por posible adenocarcinoma, y se hizo el diagnóstico presuntivo de estruma ovárico derecho y tejido aberrante de tiroides en meso. Los patólogos confirmaron la existencia de adenocarcinoma en la tiroides.

Las figuras 6, 7 y 8, enseñan tirogamagrafías de la glándula de un paciente después del tratamiento con radioiodo. La número 6 es el control a las 4 horas después de la administración de la dosis de tratamiento. La número 7 muestra la glándula a las 24 horas, en su acumulación máxima y la figura 8 es un control a los 9 días, en ella se puede apreciar muy bien la disminución de la actividad de la glándula.

La figura 9 corresponde a una gamagrafía de la tiroides, en la cual se ve una clara amputación del lóbulo izquierdo. La falta de acumulación en este lóbulo puede ser motivada por un carcinoma que ha modificado totalmente el tejido fisiológico del lóbulo, reemplazándolo por un tejido neoplásico, maligno no iodo funcionante. La posible agenesia de ese lóbulo o una tiroiditis localizada, son muy discutibles.

Se puede concluir en lo referente a la tiroides, que los radionúclidos han permitido conocer mejor la fisiopatología de esta glándula y que gracias a ellos se está en capacidad de hacer mejores diagnósticos y de orientar con mejor criterio científico el tratamiento de esta patología. El $^{99\text{m}}\text{Tc}$. permite efectuar estudios de la tiroides aún en recién nacidos, sin peligro de mayor irradiación.

El hígado ha sido un órgano muy esquivo al ojo del médico, y solamente pruebas indirectas de laboratorio o complicados exámenes como la arteriografía, han permitido conocer sus alteraciones. Hasta 1948 el diagnóstico de un absceso hepático se hacía por el cuadro clínico; la existencia de un hepatoma, se demostraba premortem. Hoy, gracias a los núclidos, es muy sencillo ver al hígado dibujado en un tamaño que guarda proporción con el tamaño real del órgano y con su forma.

Es factible, en el presente, ver los abscesos, las metastasis, los tumores primarios, diferenciar una hepatitis de un tumor. Controlar las cirrosis y la evolución o respuesta de cualesquiera de estas entidades al tratamiento.

El ^{131}I con Rosa de Bengala, el ^{198}Au y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$. son núclidos indispensables en el estudio del hígado. Cuando se quiere un trazador que se fije en las células parenquimatosas del hígado, como en el caso del diagnóstico diferencial de las ictericias, se recurre al Rosa de Bengala ^{131}I ; cuando interesa al Reticulo endo-

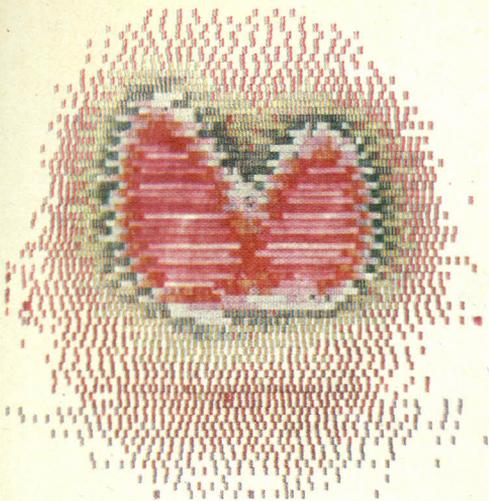


Fig. 6 - 4h. después de administración de ^{131}I .

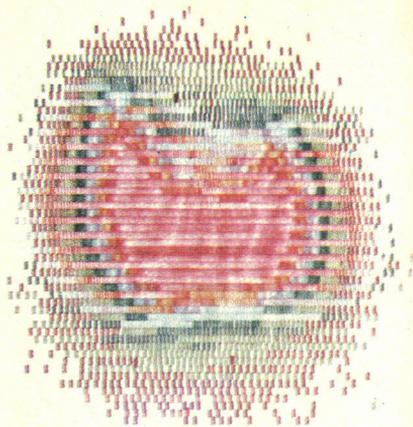


Fig. 7 - A las 24h. después de la administración.

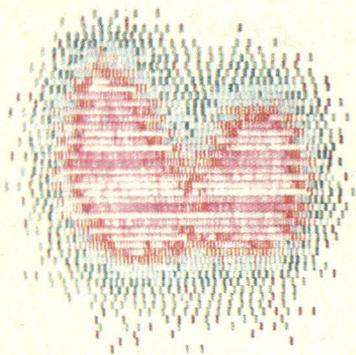


Fig. 8 - Control a los 9 días.

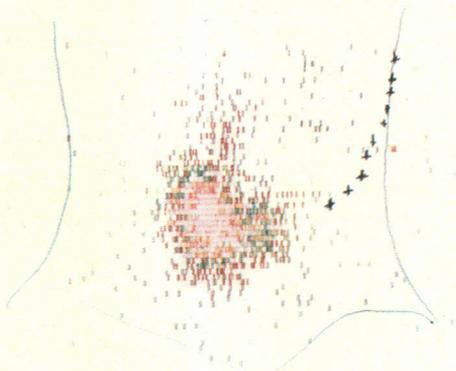


Fig. 9 - Tiroides. Ausencia del lóbulo izquierdo.

telio, se inyecta por vía endovenosa ^{198}Au , el cual se fija en las células de Cupffer; por eso el estudio con oro coloidal suministra un mayor informe cualitativo del hígado que sobre sus funciones. El estudio con seroalbúmina humana marcada con ^{131}I es también de gran utilidad. Los trabajos que se publican en este artículo, referentes al hígado, se hicieron con el empleo de oro coloidal radioactivo, por eso se comenta someramente con respecto a este producto.

El ^{198}Au es un hijo del isótopo estable $\text{Au } 197$, el cual al capturar electrones, se convierte en isótopo inestable. El ^{198}Au tiene una vida media física de 2,7 días, y una vida biológica de 120 días. (5). Al desintegrarse emite partículas beta de 0,97 mev y rayos gama de 0,41, 0,68 y de 1,09 mev; como producto final de su desintegración aparece el ^{198}Hg . Los rayos beta que emite, tienen un poder de penetración de 4 mm. A los 18 días se ha logrado una desintegración total. El oro coloidal radio activo es soluble en agua, solución salina, pectina, procaina, epinefrina, e hialuronidasa, pero es inestable en mezclas con iones trivalentes.

Cuando se introduce oro radioactivo en una cavidad con derrame, como en la pleura o en la cavidad abdominal, inicialmente se realiza una rápida difusión del oro en el líquido, pero pronto abandona el fluido y se fija en la serosa.

Para estudiar un hígado con elemento radioactivo, no se requiere ninguna preparación ni existen contra indicaciones. El radionúclido se inyecta por vía endovenosa en el orden de 500 a 1.500 microC. En el caso del ^{198}Au , se dejan transcurrir 4 horas y al finalizar este tiempo se hace el centelleograma. La mayoría de las veces es suficiente el estudio posteroanterior; el cual se puede complementar con placas laterales, como vemos en las figuras 10 y 11, las cuales corresponden a un hígado de tamaño, forma y posición normales. En este caso se trataba de una paciente en quien se presumía la presencia de un absceso hepático amibiano; sin embargo, el estudio gamagráfico fue negativo. La figura 12 muestra un hígado voluminoso, a pesar de estar muy poco aumentado por debajo del reborde costal, es este un hígado congestivo, primera fase de una cirrosis?

El grabado de la figura 13 corresponde al hígado de una paciente a quien se le trató hace 3 años de un ca. de mama derecha. En noviembre de 1968 se le diagnosticó y trató un carcinoma estado IIB de cervix. En enero del presente año consulta por flatulencia, vómitos repetidos, constipación intestinal y tinte ligeramente icterico de la piel. La gamagrafía permitió diagnosticar un ca. posiblemente metastásico en hígado, con una lesión muy grande que se infiltra entre los lóbulos derecho e izquierdo.

La figura 14 corresponde a un hepatograma de una paciente no icterica que consulta por febrículas, diarrea, vómitos y presencia de una gran masa abdominal de 4 meses de evolución según ella, la gamagrafía muestra un hígado hipertrófico, con gran aumento hacia la cavidad abdominal. La concentración del núclido es normal en la parte superior del lóbulo derecho, sin embargo en todo el tercio inferior y el lóbulo izquierdo existen grandes zonas mudas, de tejido de neoformación. El punteado en azul enseña hasta donde llegaban las masas en la cavidad abdominal. Se hizo el diagnóstico de ca. de hígado.

La figura 15 enseña un bazo que descendía hasta el pubis, en una joven paciente con leucemia mieloides crónica. Esta paciente recibía tratamiento con Mylerán; su estado general era muy precario. El bazo normal no admite oro radioactivo, pero en caso de hipertrofia, se llena más rápidamente que el hígado. A esta paciente se le inyectó por vía endovenosa, 20 milic. de ^{198}Au . El control un mes más tarde, demostró aumento de peso, disminución de la anemia, desaparición de la adinamia, mejoría del apetito y regresión del bazo a su tamaño normal. Por una falla técnica del diagramado quedó incompleto. Sin embargo no se puede afirmar que la regresión del bazo a su tamaño normal se debe al ^{198}Au , pues como se menciona arriba, la paciente estaba en tratamiento con Mylerán.

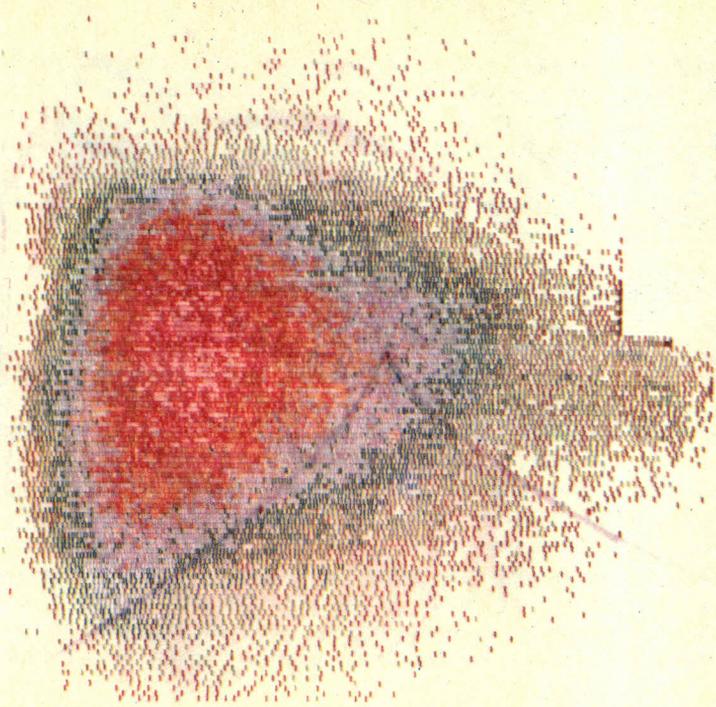


Fig. 10 - Hepatograma ^{198}Au . Pasteroanterior

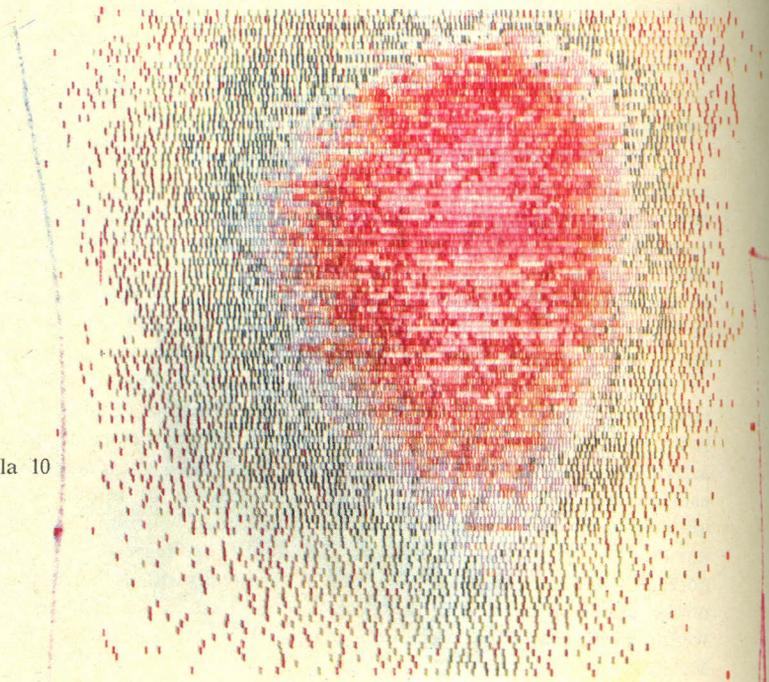


Fig. 11 - Igual a la 10
en vista lateral.

También es útil el ^{198}Au en el estudio de los linfáticos, la figura 16 nos muestra una linfografía isotópica de los linfáticos que acompañan a las mamas internas.

La paciente a quien se le realizó este estudio, fue operada por tener un ca. de mama izquierda. posteriormente recibió radioterapia. A los tres meses se practicó este estudio, el cual muestra una adenopatía en los linfáticos de la cadena mamaria interna izquierda, a nivel del segundo espacio intercostal.

Para la realización de una linfografía de las cadenas mamarias, se inyecta a nivel del xifoides y a cada lado de la línea media, intramuscular profundo, una dosis de 80 microC. A las 4 horas se inicia el rastreo.

Este tipo de linfografía ayuda al Clínico y al Cirujano a clasificar el estado de un tumor mamario, para determinar la cirugía que debe realizarse y definir si es necesario practicar posteriormente radioterapia.

Las figuras 17, 18 y 19 son los resultados de 3 centellografías; la número 17 corresponde a una paciente con tumor maligno de los ovarios, la 18 a un paciente con ca. de vejiga estado IV y la 19, a un paciente con ca. de próstata con invasión a vejiga.

En la número 17 se puede apreciar cómo la cadena hipogástrica izquierda presenta dos nódulos linfáticos, inferior y medio, los cuales acumulan muy poco material radioactivo y un nódulo superior aumentado de tamaño, circular en su forma pero cuya mitad inferior presenta un semirodete en negro, violáceo y verde que corresponde a zona de tejido neoplásico incapaz de retener elemento radioactivo, como lo hacen la zona central y la mitad superior.

La figura 18 muestra una fusión linfática derecha que forma una masa oval en cuyo centro existe una zona en media luna, capaz de retener el nucléido (rojo), pero las partes superior e inferior acumulan mucho menos elemento y presentan reborde carcomido en el cual el color verde se adentra dentro del azul. En el lado izquierdo, existe también una fusión linfática, con muy poca capacidad de retención radioactiva y con deformidad en el tejido que acumula ligeramente el nucléido. Ambas regiones se encuentran lesionadas por tejido neoplásico maligno. Hacia las ilíacas primitivas y aorta, se ve en color verde los vasos eferentes y dos nódulos linfáticos que aún no han llenado.

La figura 19 corresponde a una linfografía también patológica, cuyos vasos aferentes y eferentes de la zona derecha se han fusionado para formar una masa alargada de bordes muy irregulares; y en la región izquierda ya casi se realiza también la fusión.

Regularmente para practicar una linfografía de la región pélvica, se inyecta subcutáneo el radionúclido en el dorso del pie, en cantidad de 150 a 200 microC. Para cada pie, 17 horas más tarde se inicia el rastreo. La linfografía de la figura 19, es el resultado de inyecciones en las caras internas de los muslos.

La linfografía radioactiva no tiene contraindicaciones. El volumen inyectado no pasa de 1cc. para cada pie y no es necesario canalizar los linfáticos.

La gamagrafía renal se practica empleando ^{203}Hg . en la forma clormerodrín el cual compuesto también es útil en la localización de los tumores intracranianos. La técnica de la gamagrafía renal es fácil, no traumática y muy rápida. El ^{203}Hg emite rayos beta de 0.21 mev y gamma de 0,28 mev. su vida media física es 45,8 días. Para el estudio renal se inyecta por vía endovenosa una dosis de 100 a 200 microC., alrededor de los 45 minutos, a una hora después se inicia el

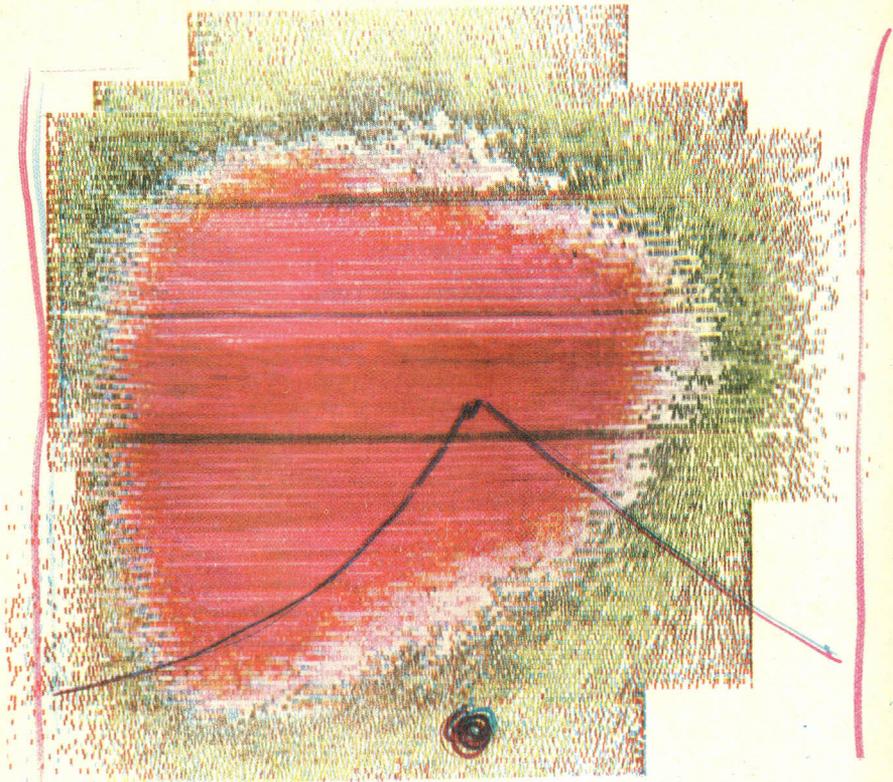


Fig. 12 - Hígado voluminoso.

estudio con el paciente en decubito abdominal. Este estudio está contraindicado en caso de nefritis aguda y debe realizarse con precauciones en los casos de nefritis crónica. El mercurio puede ocasionar reacciones alérgicas, como estomatitis, gastritis, fiebre, urticaria y vértigos. Por eso se debe realizar antes un test de sensibilidad.

La gamagrafía renal permite diferenciar cuándo una hipertensión se debe a disminución de la luz de una de las arterias renales; en dicho caso, el riñón cuya circulación está afectada acumula menos elemento radioactivo y su diagramado es débil en comparación con el otro riñón. Se puede entonces diferenciar una lesión unilateral de una lesión bilateral. El riñón poliquistico y las isquemias renales se pueden definir muy bien con este estudio. Los quistes y los tumores renales se pueden diagnosticar por este método con mucha mayor facilidad que con otros estudios, pues no es necesario efectuar ninguna preparación del paciente. La irradiación del paciente con el ^{203}Hg . en el estudio renal es poca, debido a que el 90% del producto se elimina de la sangre a las 5 horas, y el 50% es eliminado del riñón por la orina a las 8 horas. Una renografía con ^{203}Hg . motiva en el paciente una irradiación de 300 mrad. La media vida biológica del ^{203}Hg . es de pocas horas; una muy pequeña parte del elemento es retenida por el riñón durante pocos días.

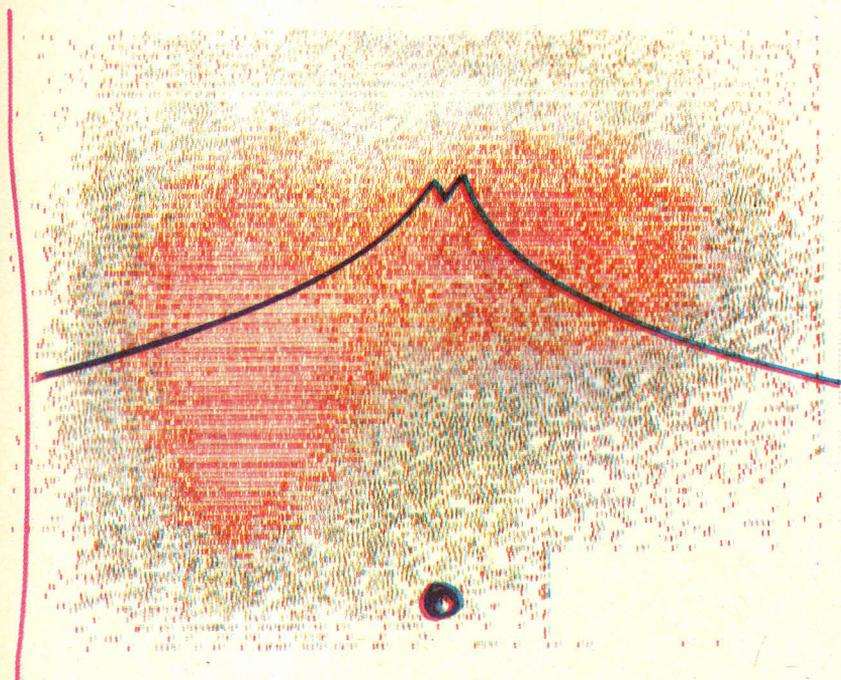


Fig. 13 - Hígado, ca. metastásico.

La figura 20 muestra una gamagrafía renal con la paciente en decúbito abdominal, practicada a las 5 horas después de la inyección de ^{203}Hg . clormerodrín. Ambos riñones son de forma y tamaños normales, no muestran amputaciones y no hay diferencia en su capacidad de acumulación del núclido. En el polo superior renal derecho, extrarenal, hay ligera acumulación de radiomercurio lo cual indica retención en la suprarenal correspondiente.

La figura 21 es una gamagrafía de una próstata inyectada con 80 milic. de ^{198}Au , en un paciente con ca. de próstata con invasión a pared vesical y en quien el tratamiento con hormonas femeninas no modificó la estrechez uretral ni rectal. La implantación se hizo bajo anestesia general. 15 días más tarde el paciente pudo miccionar y defecar con facilidad. No se puede hablar de la bondad del método.

La figura 22 en negro es el resto del estudio de la figura número 9, donde se puede apreciar muy bien la falta de acumulación de radioiodo en el lóbulo izquierdo de la tiroides. Las cruces son puntos de referencia. Este estudio es realizado en película radiográfica simultánea con el diagramado a colores.

Las figuras 23 y 24 corresponden a las figuras 10 y 11 respectivamente y son parte de la hepatogamagrafía, en la cual el estudio concluyó que se trataba de un hígado normal. El contraste y la exposición fueron mayores a lo necesario.

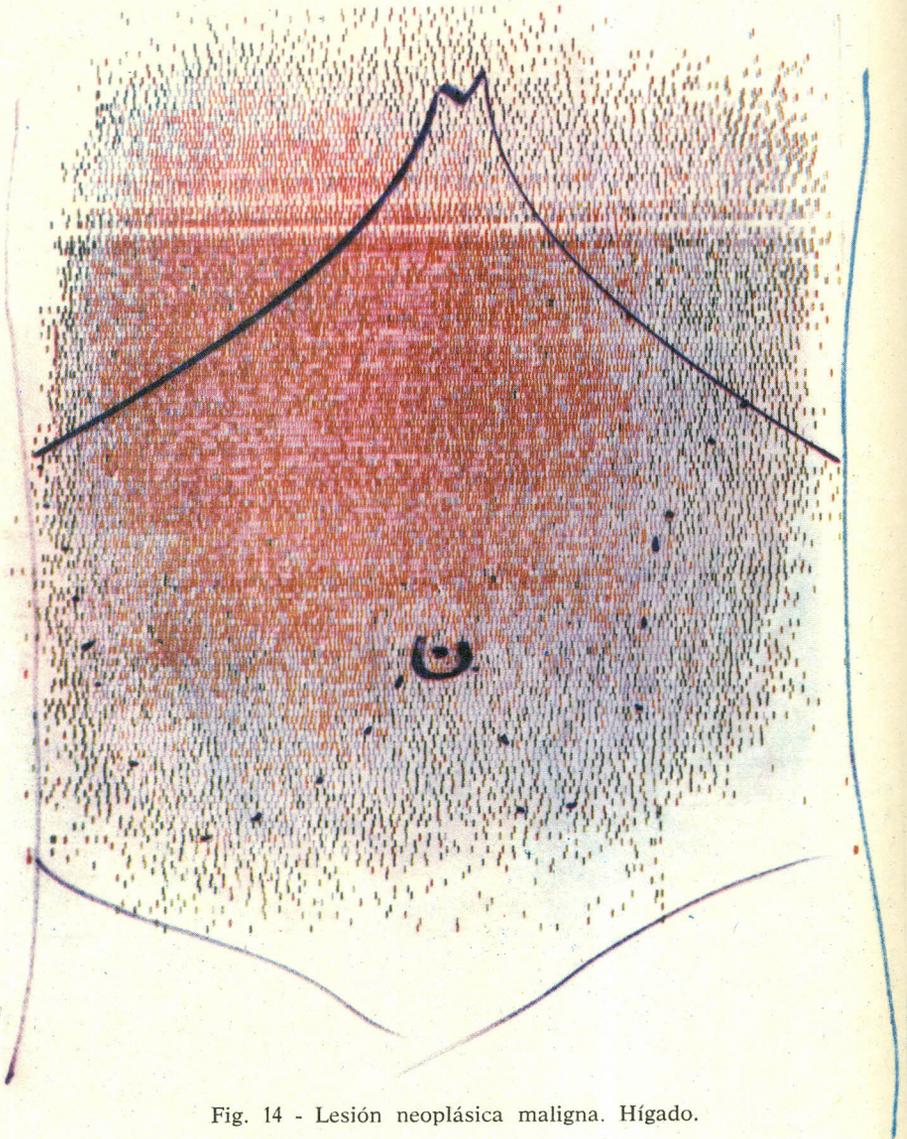


Fig. 14 - Lesión neoplásica maligna. Hígado.

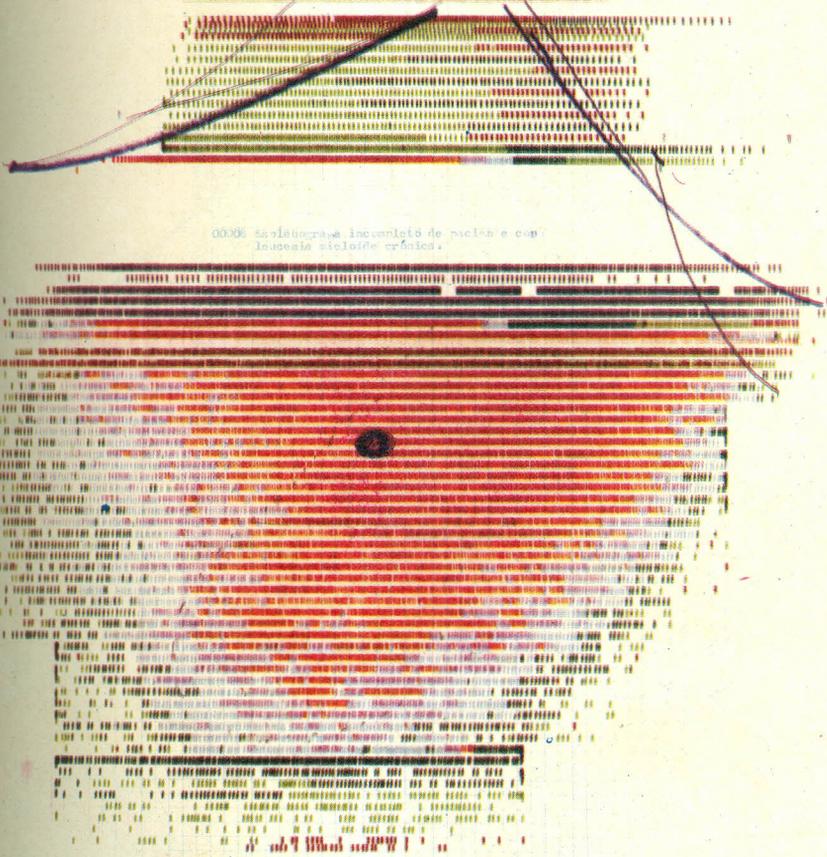


Fig. 15 - Centellografía de bazo que desciende hasta pubis.

La figura 25 es correspondiente a la figura 14. Se aprecian lesiones metastáticas generalizadas y que se pueden ver muy bien en esta placa.

La figura número 26 corresponde también a una gammagrafía hepática cuyas muecas inferiores nos muestran la infiltración por neoplasia maligna.

Los estudios simultáneos a colores y en blanco y negro, permiten realizar un mejor diagnóstico y no elevan el costo del examen.

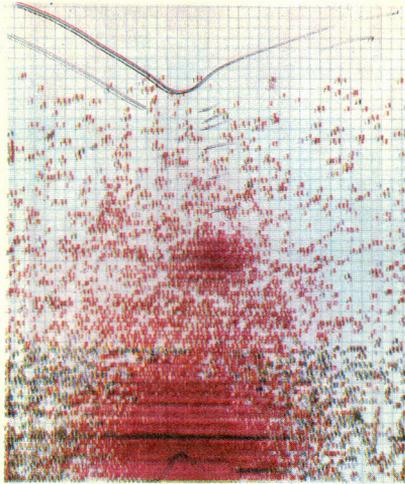


Fig. 16 - Linfografía de cadenas mamarias internas.

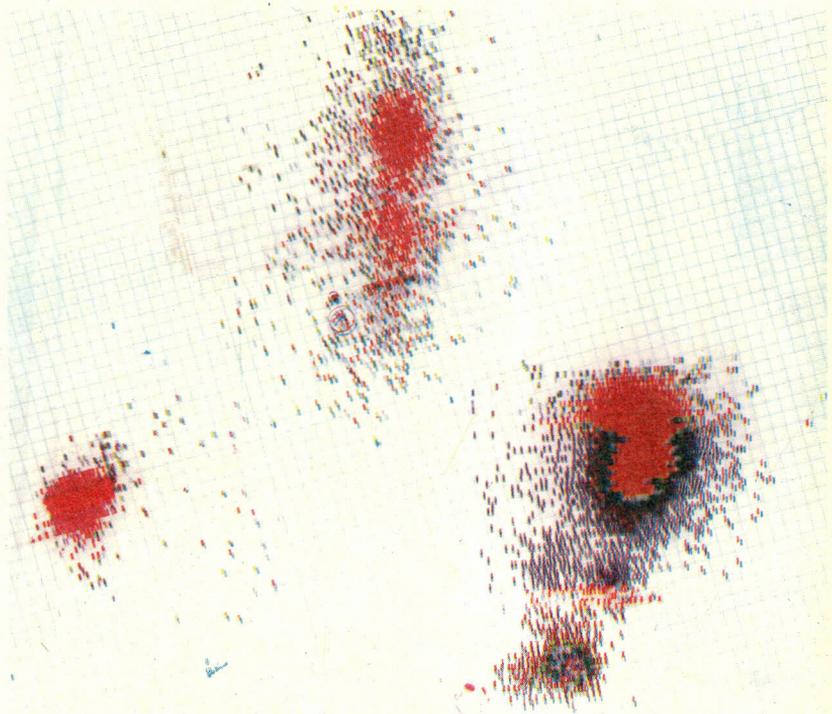


Fig. 17 - Linfografía intrapélvica.

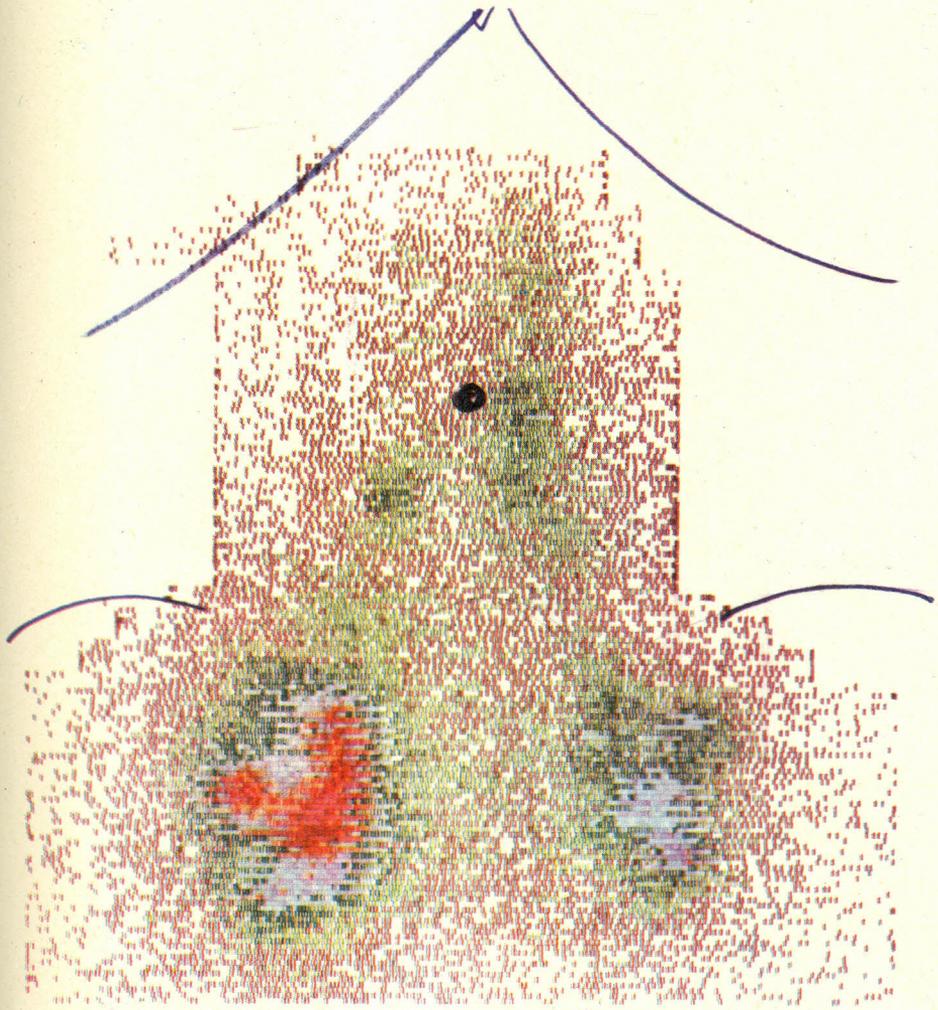


Fig. 18 - Linfografía.

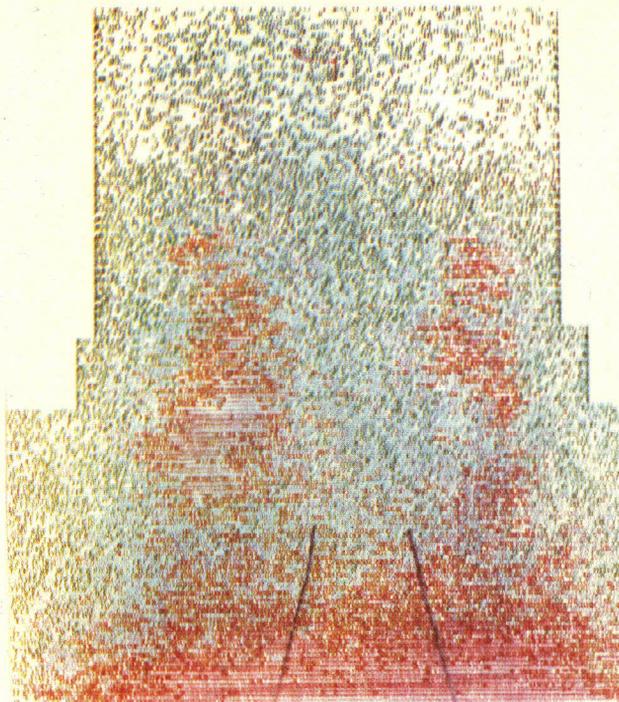


Fig. 19 - Linfografia.

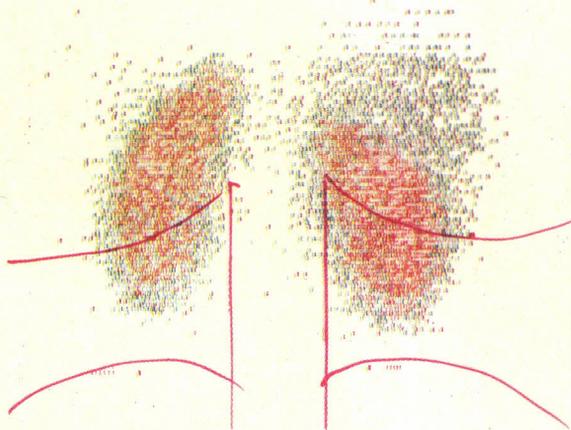


Fig. 20 - Centellografia renal.

La centelleografía policroma, descrita por primera vez en 1948, consiste en representar diversos niveles de actividad con colores diferentes, en la cual, representación cada color corresponde a una división de la escala del integrador. En centelleogramas de elevado índice de recuento (más de 50/c/s.), la dispersión estadística del índice es pequeña y a simple vista se pueden ver bandas de color y percibir los límites entre las zonas coloreadas, que representan las líneas de isorespuesta. En el centelleograma policromo que se realiza con el Scintimat; el negro representa la radioactividad mínima y el rojo representa la actividad máxima; situada por ejemplo en los hepatogramas en el centro del hígado, donde el parénquima es más espeso. Los colores intermedios corresponden a diferentes zonas de isoradiactividad. (6)

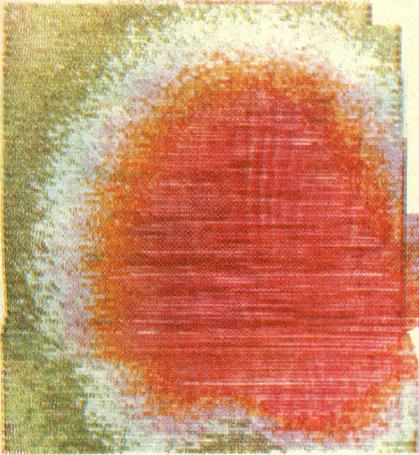


Fig. 21 - Centelleografía de próstata.

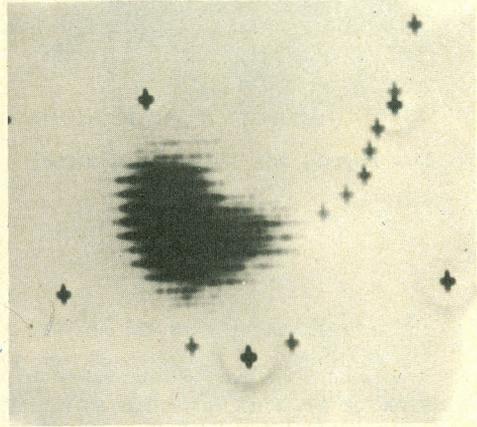


Fig. 22 - Centelleografía de tiroides.

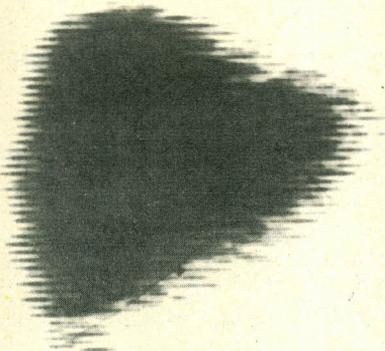


Fig. 23 - Centelleografía de hígado

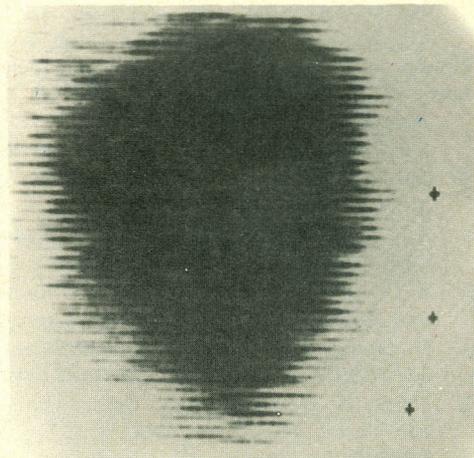


Fig. 24 - Centelleografía de hígado.

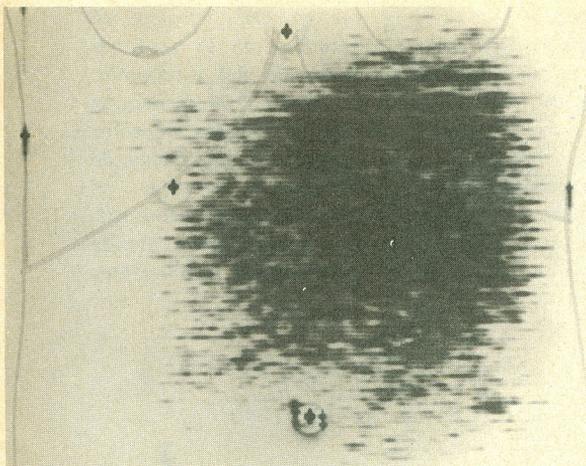


Fig. 25 - Hígado con neoplasia maligna.

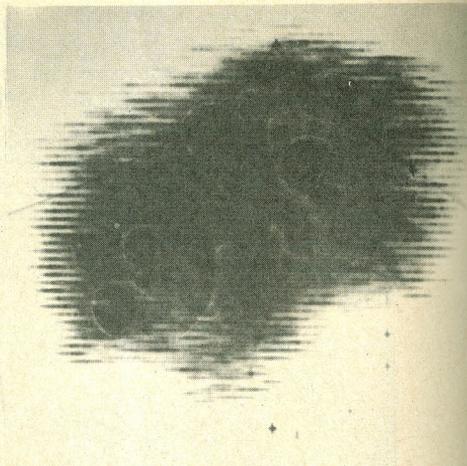


Fig. 26 - Invasión neoplásica de hígado.

Resumen

Se comenta en este estudio sobre el valor de los radionúclidos en la actual medicina. Se presenta casuística de centelleogramas de tiroides, hígado, linfáticos, riñón, bazo y próstata. Se demuestra la bondad del método y la importancia en el diagnóstico.

Synopsis

Comments are made on the value of Scanning of the thyroid, liver, lymphatic, kidney, spleen and prostate. In some demonstratives cases are showed the importance of the method and its utility as a diagnostic tool.

Agradecimiento

A la firma Siemens Electromedicina por cubrir los costos de esta publicación. Al Dr. Alfonso Prada por su ayuda, al tomar las fotos de los originales.

Referencias:

1. A. C. Aisenberg, otros, *Künstliche Radioaktive Isotope in Physiologie Diagnostik und Therapie*, 2ª ed. Berlín, Springer. 1961. p. 1-110, tomo I.
2. A. G. Aisenberg, otros, *Künstliche Radioaktive Isotope in Physiologie Diagnostik und Therapie*, 2ª ed. Berlín, Springer, 1961, tomo II, p. 573-575.
3. G. Hoppe y P. Meisel, *Fortshritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, und der Nuklearmedizin*; vol. 103, (cuaderno 1-; Georg Thieme. Stuttgart, p. 81-90.
4. James H. Means y otros, *Enfermedades del Tiroides*, versión española, Ediciones Toray, Barcelona, 1966, p. 227.
5. Charles, W; *Medical Energy Encyclopedia in the Life Sciences*, ed. Saunders Philadelphia, 1964, p. 183-185.
6. T. Spärchez, otros, *Medical Radioisotope Scanning. Vol. I*, International Atomic Energy Agency, Viena. 1964. p. 473-484.

ENSAYOS ANALITICOS Y BIOLÓGICOS DE LA PROTEINA DEL MAIZ MODIFICADA POR EL GENE OPACO - 2

A. Pradilla,¹ D. Harpstead², F. Linares³, D. Sarria⁴, K. Tripathy⁵.

INTRODUCCION

La desnutrición proteico calórica es una de las entidades clínicas de mayor prevalencia en los países en vía de desarrollo. En regiones en donde la incidencia es mayor, es fácil apreciar que dichas comunidades, por razón de patrones culturales y ancestrales, viven aferradas al consumo de fuentes alimenticias de bajo valor biológico.

Pretender cambiar actitudes y hábitos es un propósito difícil y de largo alcance. Investigadores en el campo de la nutrición han orientado esfuerzos a encontrar nuevas fuentes de proteína de bajo precio y alto valor biológico de preferencia disponibles en el área respectiva. Con este criterio se han ideado mezclas de diferentes vegetales en concentraciones variables que han contribuido en algunos sitios a la solución del problema nutricional. Otra forma de abordar el problema consiste en mejorar la calidad proteína vegetal ya existente en un área determinada merced a cruzamientos y manipulación genética. Este último concep-

Estudio financiado con grants de la Fundación Rockefeller RF 65068 y RF 65071
All. 2. Parcialmente por ICMRT e ICA.

1. Pradilla, A. - Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad del Valle.
2. Harpstead, D. - Genetista, Fundación Rockefeller.
3. Linares, F. - Profesor Auxiliar, Facultad de Medicina, Universidad del Valle.
4. Sarria, D. - Agrónomo Asociado, Instituto Colombiano Agropecuario.
5. Tripathy, E. - Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad del Valle.

to ha merecido nuestra atención en relación al maíz, teniendo en cuenta que es un alimento de gran consumo en el medio y que goza de suficiente prestigio como fuente alimenticia.

El bajo valor biológico de la proteína del maíz normal ha sido reconocido desde mucho tiempo atrás. El factor limitante principal está constituido por el hecho de estar esta proteína representada en más del 50% como una fracción soluble en alcohol, la zeína, que no puede ser utilizada por animales monogástricos. Varios intentos se han efectuado para mejorar la calidad por medio de selección genética. Uno de estos intentos se inició en la Universidad de Illinois en 1896 (1) y aún continúa después de más de 70 ciclos selectivos como un estudio genético clásico.

Los procedimientos de selección y cruzamiento consisten en incluir en cada ciclo consecutivo solamente aquellas líneas de maíz que tengan contenidos altos o bajos en proteína, con el objeto de formar dos poblaciones divergentes. A pesar de producirse cambios significativos en la concentración de proteína, nunca se ha logrado modificar las proporciones de la fracción zeína. En general, es muy poco el beneficio en calidad nutricional para animales monogástricos.

El descubrimiento de Mertz *et al* (2) en 1964 de que el gene Opaco-2 cambiaba radicalmente las características bioquímicas del endospermo del maíz ha abierto las puertas en la modificación del valor nutricional no solamente del maíz sino de otros cereales. Este gene descrito originalmente por Singleton y Jones (3) en 1935 comunica al maíz un fenotipo blando harinoso en vez de aquel más comúnmente observado de aspecto vidrioso o duro. Esta característica disposición en el depósito del almidón es fácilmente demostrable cuando el grano se corta longitudinalmente (fig. 1). Desafortunadamente, no todos los genes que producen este fenotipo modifican la composición de la proteína; aún más, estos genes modificadores parecen ser raros en poblaciones naturales (4).

Varias publicaciones referentes al valor biológico de esta proteína en animales de experimentación del tipo de los roedores (5) (6) y otros mamíferos (7), (8), indican claramente que la proteína del Opaco-2 tiene un valor muy similar al de la caseína y esta ventaja sobre el maíz común es debida al aumento de su contenido en lisina y triptófano que son los aminoácidos limitantes en el maíz común como en algunos otros vegetales.

Noventa días después de la publicación reportando el efecto del gene Opaco-2, algunas semillas de este material fueron traídas a Colom-

bia. Estas semillas provenientes de zonas templadas produjeron inicialmente plantas débiles al ser cultivadas en zona tropical. Sin embargo, dichas semillas sirvieron como fuente para iniciar cruces a principios de 1965 con variedades comerciales y adaptadas al Valle del Cauca. Fue solamente dos años más tarde y después de cruces y selección intensivos cuando tuvimos suficiente material para estudios nutricionales.

Estudios efectuados con este híbrido adaptado DIA H253 (Opaco-2) e ICA H207 (Opaco-2), en cerdos de crecimiento y engorde (7) y (8) y los análisis de hidrolizados de esta proteína (fig. 2) nos permitieron establecer la presencia de genes modificadores en los híbridos producidos.

La proporción de las diferentes fracciones proteínicas del maíz en estas variedades es similar al de otras modificadas por este gene. El uso de esta proteína en individuos normales adultos y niños, utilizándola como única fuente proteínica, permite mantener un balance positivo y una ganancia de peso en niños apropiada a su edad como ha sido reportado (6), (9), (10). Ensayar una fuente de proteína por su capacidad para curar desnutrición marcada es quizás una prueba más severa de su calidad que su capacidad para promover crecimiento en niños normales.

En una forma cautelosa y basados en hallazgos previos, se decidió ensayar esta proteína en niños severamente desnutridos que permanecían en balance metabólico y supervisión médica continua.

MATERIAL Y METODOS

Dos niños severamente desnutridos por historia clínica, signos clínicos y bioquímicos (Caso 1, LFR, y caso 2, MI) fueron admitidos para estudio. Sus edades cronológicas eran 5 y 6 años y su edad de desarrollo de 9 y 10 meses respectivamente. En Caso 1, LRF, por falta de información en la literatura médica sobre el uso de esta proteína como única fuente en la recuperación, se suministró una dieta que suplía 80% de la proteína como Opaco-2 y un 20% de una proteína de reconocido valor biológico (la leche) manteniendo una proporción de nutrientes similar a la dieta recibida en su casa. En caso 2, MI, se mantuvo una dieta suministrando 80% de proteína de Opaco-2 y 20% de proteína vegetal de bajo valor biológico (yuca, plátano, frutas).

Una oferta constante de 3 gramos de proteína por kilogramo por día fue mantenida durante el período de estudio. Se mantuvo un aporte de vitaminas y minerales apropiado y constante (N.R.C.). Cuando se comparan los datos de balance expresados como porcentaje de la cantidad ingerida, las proporciones absorbidas son menores en proteínas

vegetales, sin embargo, el balance neto es muy similar, debido a la mayor eliminación urinaria de N en aquellos pacientes alimentados con proteína animal.

Con el objeto de mantener todos los parámetros similares a los encontrados en niveles socio-económicos bajos, no se efectuó tratamiento de parásitos en ninguno de los dos pacientes. Caso 1, presentaba una dentadura en pésimo estado que se trató solamente 6 semanas después de su ingreso.

Ambos pacientes permanecieron en balance metabólico continuo desde su ingreso efectuándose análisis de duplicado de dieta, dieta rechazada, materias fecales y orina, en períodos de 3 y 4 días.

Controles hematológicos fueron practicados semanalmente. Los aminoácidos plasmáticos y urinarios fueron analizados en varios períodos durante su recuperación por medio de separación en cromatografía en columna. Para el análisis de nitrógeno se utilizó Kjeldahl manual y las proteínas plasmáticas (N x 6.25) en un analizador automático Technicon.

RESULTADOS

Caso 1 quien recibió Opaco-2 como única fuente de proteína durante las tres primeras semanas, al cabo de las cuales un 20% de ella se reemplazó por leche, mantuvo balance positivo durante la mayor parte de su tratamiento. Debido al mal estado dental, su apetito fluctuó bastante y fue pobre antes del tratamiento odontológico. Recuperación en peso y talla, proteínas séricas, relación de aminoácidos plasmáticos, etc. fue similar al de aquellos niños recuperados con proteína de origen animal exclusivamente. Un cambio marcado en apetito se manifestó una vez que se efectuó el tratamiento dental y de su parasitismo intestinal (tricocéfalos, áscaris) con marcada repercusión en la cantidad de nitrógeno retenido (Gráfica 1).

El caso número 2 recibió durante toda la hospitalización 80% de proteína Opaco-2 y 20% de proteína vegetal de bajo valor biológico. Este niño permaneció en balance positivo durante toda su hospitalización, su recuperación medida por varios parámetros fue completa y similar a la de niños recuperados con proteína de fuente animal.

La curva de peso de estos niños presenta algunas características diferentes de aquellos recuperados con proteína animal.

La pérdida de peso inicial es más lenta y así mismo el incremento es más tardío. Sin embargo, como puede verse en la gráfica 2 donde se han colocado los aumentos de peso del Caso 2 y de un niño recuperado

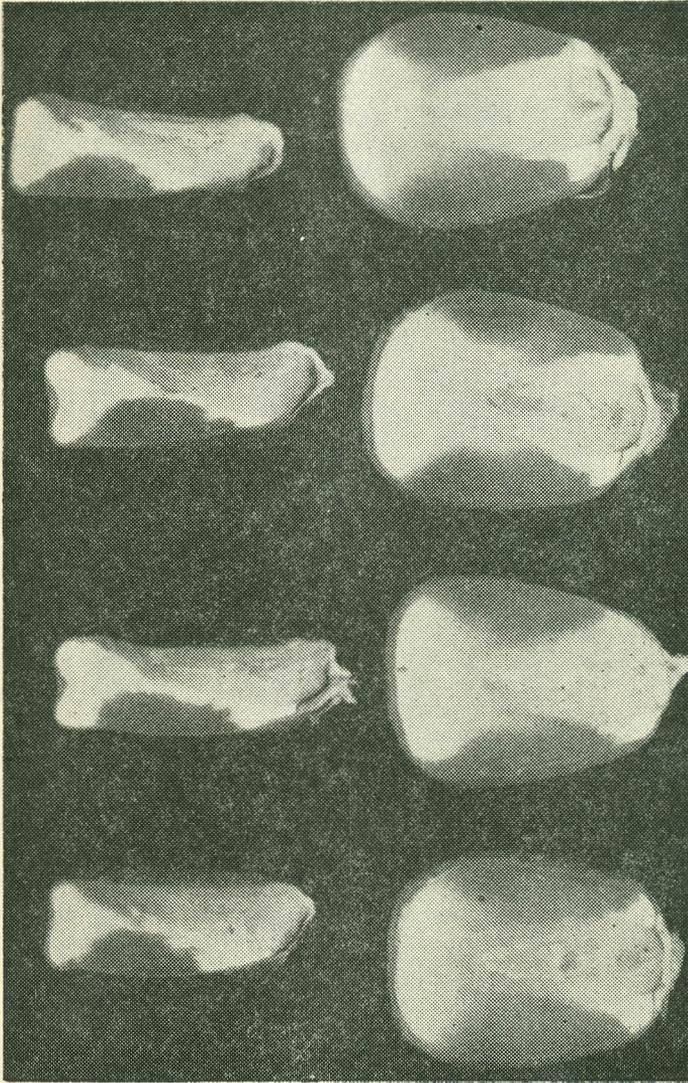


Fig. 1A - Maíz de alto contenido en lisina.

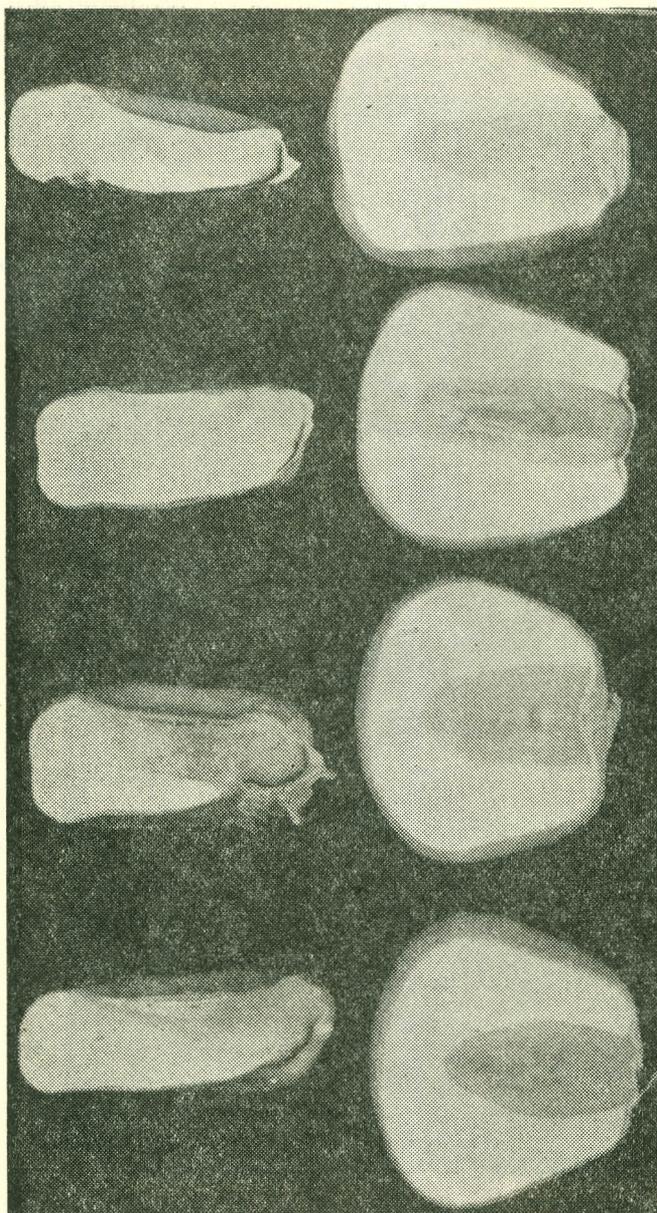


Fig. 1 - Maíz normal. Diferencia del fenotipo entre maíz duro normal y Opaco-2

en proteína animal con un nivel de desarrollo sensiblemente igual al iniciar el tratamiento, una vez recuperados alcanzan niveles similares, en cuanto a peso se refiere.

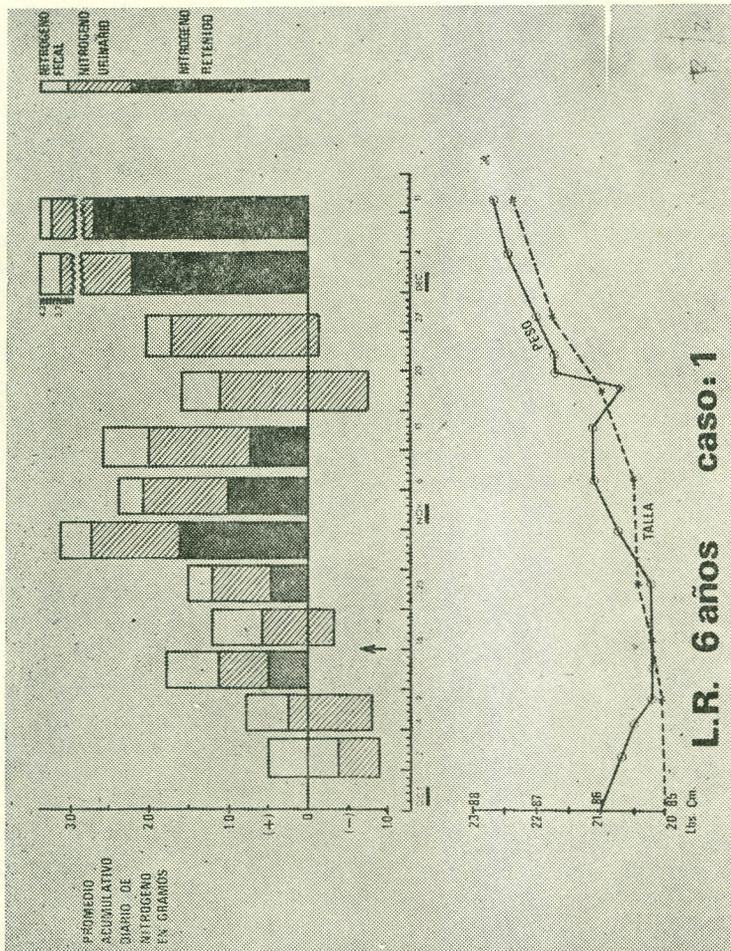
Las concentraciones de lisina y triptófano en el hidrolizado de las proteínas del grano completo y del endospermo muestran una elevación marcada cuando el gene Opaco es incluido (fig. 2) en forma homocigota. Este aumento en los dos aminoácidos limitantes en la proteína del maíz no es suficiente para explicar su mayor valor biológico. Experiencias en animales comparando dietas de maíz normal a las cuales se ha agregado lisina y triptófano con dietas a base de Opaco-2, únicamente demuestran que la eficiencia de la primera es inferior. Esta diferencia puede ser explicada por otras dos variaciones ocasionadas en el maíz por este gene: a) reducción en la fracción soluble en alcohol (zeína) en un 50%, y b) el balance de los dos aminoácidos leucina e isoleucina que utilizan para su transporte celular un sistema activo común por el cual compiten.

La proteína total en grano total y endospermo muestra especialmente en este último una reducción, sin embargo existe evidencia demostrando que esta variación no corresponde a un efecto directo del gene y depende de las variedades a las cuales es incluido.

COMENTARIOS

El maíz que se usó en el presente informe es una incorporación local del gene Opaco-2 a híbridos disponibles (DIA H253, ICA H207) y se suministró como la principal fuente de proteína durante todo el período de recuperación en estos dos pacientes. Los hallazgos comparados con aquellos de pacientes recuperados con proteína de fuente animal hablan en favor de la eficiencia del Opaco-2 para promover balance y ganancia de peso en una forma satisfactoria.

A pesar de las dificultades de interpretación en el Caso 1, debido a que este estudio fue diseñado con el objeto de adquirir experiencia en el uso de esta proteína como única fuente de N, vale la pena hacer énfasis en el hecho de que estos casos representan el tipo de niño (parasitado, con dentadura en mal estado) que a menudo encontraremos al realizar ensayos en la comunidad y nos demuestra cómo la bondad de un alimento no depende solamente de la producción y su distribución sino de la disponibilidad a nivel individual, o sea la capacidad de absorber y retener por parte del organismo humano.



Cuadro 2 - Contenido de aminoácidos y proteínas en grano total y endospermo de DIA 253 original y el de la misma variedad modificada por el gene Opaco-2. Los valores corresponden a gramos de aminoácidos por cien gramos de proteína.

| Aminoácido | Endospermo | | Grano Total | |
|---|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | H253 Normal | H253 Opaco-2 | H253 Normal | H253 Opaco-2 |
| Lisina * | 2.0 | 4.0 | 2.7 | 5.0 |
| Histidina | 3.5 | 3.4 | 3.0 | 3.9 |
| Triptófano | .9 | 1.5 | | |
| Arginina | 5.2 | 6.3 | 6.9 | 9.1 |
| Prolina | 10.0 | 11.0 | 10.0 | 10.0 |
| A. Aspártico | 7.6 | 8.7 | 5.9 | 7.7 |
| Treonina * | 4.1 | 3.7 | 3.5 | 4.5 |
| Serina | 4.8 | 4.4 | 4.8 | 5.0 |
| A. Glutámico | 19.5 | 19.8 | 19.5 | 13.2 |
| Glicina | 4.2 | 5.1 | 1.5 | 4.6 |
| Alanina | 8.6 | 6.3 | 6.8 | 5.1 |
| Valina * | 5.3 | 5.6 | 5.4 | 5.4 |
| Cistina | 1.4 | 2.4 | 1.9 | 2.8 |
| Metionina * | 3.2 | 3.2 | 2.8 | 2.8 |
| Isoleucina * | 5.0 | 6.5 | 5.6 | 5.0 |
| Leucina * | 19.5 | 13.6 | 13.5 | 12.7 |
| Tirosina | 4.6 | 4.1 | 3.5 | 2.9 |
| Penilalanina * | 6.5 | 4.6 | 4.9 | 3.6 |
| Porcentaje Proteína Total (N x 6.25) | 9.4 | 7.6 | 11.4 | 11.6 |

Distribución de las fracciones protéicas en maíz normal y en Opaco-2 Endospermo.

| | DIA H253 Normal | DIA H253 Opaco-2 |
|--------------------|-----------------|--------------------|
| Solubles en agua | 3.2% | 13.2% (Albúmina) |
| Solubles en NaCl | 1.5% | 3.9% (Globulinas) |
| Solubles en Etanol | 47.2% | 22.8% (Prolaminas) |
| Solubles en NaOH | 35.1% | 50.0% (Glutelinas) |

* Aminoácidos Esenciales.

CONCLUSIONES

1. La inclusión del gene Opaco-2 en híbridos tropicales; comerciales DIA H253 e ICA H207 reproduce las mismas variaciones descritas por Mertz *et al* (2) para las zonas templadas.

2. Por medio de estudios de balance nitrogenado en niños desnutridos con dos combinaciones de dietas, se ha demostrado la viabilidad de ensayos de esta proteína en comunidades donde es imposible efectuar tratamientos previos de patología antes de introducir una dieta, sin modificar los patrones culturales de ella.
3. El maíz Opaco-2 puede ser una fuente de proteína de alto valor biológico con posibilidades de reemplazar el maíz común en la preparación de dietas ya aceptadas por algunas comunidades y que mejoraría la calidad de la proteína consumida por ellas merced a su mayor aporte de lisina y triptófano, y de la proporción más adecuada, para nutrición humana y de animales monogástricos, de las fracciones protéica en el endospermo.

R E S U M E N

Se muestran ensayos analíticos y biológicos de la proteína del maíz modificada por el gene Opaco-2. Estudios de balance nitrogenado en dos niños desnutridos los cuales fueron recuperados en una dieta que ofrecía 80% del nitrógeno como Opaco-2.

S Y N O P S I S

Chemical analysis for protein fractions, total protein and aminoacide of local inclusión of the gene opaque-2 in variate DH253 is presented.

The results of metabolic balance and recuperation from malnutrition of two children fed 80% of the protein as opaquo-2 maize demonstrate the ready availability of this protein for human use.

R E F E R E N C I A S

1. Woodworth, C. M., Leng E. R., Jugenheimer, R. W.: *Agronomy Journal* 44; 40, 1952.
2. Mertz, E. T. Bates, L. S., Nelson, O. *Science* 145: 279, 1964.
3. Emerson, R. A., Beadle, C. W., Frazer, A. C. *Cornell University Agr. Exp. Sts. Mem.* N° 180, 1935.
4. Crane P. L., Llano, J., Cassalet, C., Harpstead, D. *Estudios en Progreso Instituto Colombiano Agropecuario*, 1968.
5. Mertz, E. T. *Proceedings of the high lysine corn conference Purdue University*, Mertz Nelson, 1966 p. 12-18.
6. Bressani, R. *Proceedings of the high lysine corn conference Purdue University*, Mertz Nelson, 1966 p. 34-39.
7. Pickett, R. *Proceedings of the high lysine corn conference Purdue University*, Mertz Nelson, 1966 p. 19-22.
8. Gallo, J., Corzo, M., Maner, J. *Mimeo: Instituto Colombiano Agropecuario, Publicación Miscelánea, N° 1, Febrero 1968.*
9. Clark, Helen E. *Proceedings of the high lysine corn conference Purdue University*, Mertz Nelson, 1966, p. 40-44.
10. Bressani, R., Alvarado JJ., Viteri, F. *Comunicación personal.*

ESTUDIO ENDOCRINO EN DESNUTRICION PROTEICO CALORICA CON ESPECIAL REFERENCIA AL SISTEMA HIPOTALAMO - HIPOFISIARIO ADRENAL +

Dr. Arturo Orrego M. *

La deficiencia protéico-calórica crónica se manifiesta en forma generalizada en el organismo, aunque a veces predomina el compromiso más marcado de un órgano o sistema determinado (1-2-3-4). En general la instalación del cuadro total de desnutrición es insidiosa, dando tiempo a que el organismo se adapte a tan precarias condiciones. El sistema endocrino no escapa a tan deletéreos efectos (5-6-7-8). Anatomopatológicamente se encuentran atrofia y cambios involutivos de las glándulas endocrinas (9-10-11-12-13-14). Clínicamente este compromiso se caracteriza por una menor actividad de las glándulas de secreción interna (6-7-8-9-10), siendo las glándulas sexuales, la hipófisis y las adrenales las más comprometidas; llama la atención la ausencia de hipotiroidismo en estos pacientes (7-9-12-14).

Se ha mencionado la dificultad de diferenciar un hipopituitarismo funcional secundario a desnutrición del producido por otras causas (6-7-14-15), sin embargo cuando se estudian con pruebas más específicas, tales como la metopirona o la respuesta del cortisol plasmático a la hi-

+ Trabajo presentado al IX Congreso de Medicina Interna realizado en Popayán, Colombia, Octubre de 1968.

* Profesor Auxiliar, Departamento Medicina Interna, U. de A. - Medellín - Colombia.

poglicemia inducida con insulina, generalmente puede hacerse el diagnóstico diferencial (6-7-15). En la desnutrición nunca se encuentra el compromiso tan marcado del sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal como en otros estados y condiciones (15). Solo recientemente se han aplicado a los desnutridos, estudios funcionales capaces de delinear el compromiso de cada glándula endocrina.

La mayoría de los efectos conocidos de la desnutrición sobre las funciones endocrinas proviene de los pacientes caquéticos secundariamente a anorexia nervosa, o de experimentación en animales de laboratorio (16-17). Debido a la extrema gravedad en que llegan al hospital los pacientes con desnutrición protéica-calórica severa no se pueden realizar estudios completos de función endocrina. Recientemente, gracias a los nuevos métodos inmunológicos para medir la hormona del crecimiento, comienzan a conocerse las cifras en ayunas en estos pacientes y de la secreción de esta hormona después de estímulos, tales como la hipoglicemia (18-19). También se ha estudiado el cortisol plasmático en ayunas y posterior al estímulo de stres en anorexia nervosa (15-20), pero al parecer estos estudios no se han realizado previamente en desnutridos por factor socio-económico.

En los estados de desnutrición severa ocurre una disminución balanceada de la función hipofisaria. Las manifestaciones clínicas resultantes, con frecuencia son inaparentes, probablemente debido a una bien equilibrada pérdida de las funciones metabólicas. Contrariamente, cuando ocurre una pérdida de la función de un órgano efector las manifestaciones son dramáticas, tal como ocurre en la hipoglicemia secundaria a insuficiencia adrenal por deficientes depósitos de glicógeno, manifestaciones raras ya que el organismo compensa disminuyendo la utilización de glucosa por los tejidos periféricos.

Las hormonas pueden clasificarse en dos grupos. El primero incluye las tropinas hipofisarias, gonadotropinas, tirotropina, corticotropina, hormona del crecimiento que son proteínas, entre las cuales se encuentran también, la insulina, glucagón parathormona y las hormonas de la hipófisis posterior; estas hormonas dependen para su formación de aminoácidos, así como las otras proteínas del cuerpo. Cuando faltan estos aminoácidos es de esperar que se comprometa la formación de estas hormonas. Existe evidencia que cuando la ingestión de alimentos es limitada puede seguirse produciendo, en forma más o menos normal, las hormonas hipofisarias. Por ejemplo, en ratas, si se someten a dieta deficiente de proteínas el peso testicular y la espermatogenesis continúa casi invariable aunque el crecimiento corporal se detenga (21).

El segundo grupo lo constituyen los esteroides, provenientes de adrenal, testículos y ovarios. Estos esteroides son sintetizados a partir de acetato y colesterol, por lo cual también dependen de la ingestión alimenticia e indirectamente de ciertas hormonas tróficas hipofisarias. Durante la deficiente ingestión protéica los ovarios y testículos se vuelven atróficos y la producción de estrógenos y andrógenos disminuyen, pero con frecuencia el estímulo mínimo con estas hormonas hipofisarias es capaz de producir espermatogénesis o cambios estrogénicos en útero, lo que ha hecho suponer que la producción de esteroides hormonales depende menos de factores nutricionales que las proteínas tróficas.

La secuencia en la disminución de las hormonas tróficas hipofisarias en la hipofisectomía y en los tumores cromóforos se conoce bien (15-22-23-24). Esta secuencia sería gonadotropinas, tirotropina, y corticotropina (22), aunque en el cromóforo (24) la corticotropina, con frecuencia, se encuentra comprometida primero que la tirotropina; cuando se han hecho estudios más completos de las diferentes hormonas tróficas hipofisarias se ha apreciado que la hormona del crecimiento usualmente es la primera en comprometerse (20), seguida en su orden por las gonadotropinas. En los desnutridos se conoce menos el orden de compromiso de los diferentes factores hipofisarios, aunque al parecer todos concuerdan en que las gonadotropinas son las primeras en desaparecer. La hormona del crecimiento se conserva normal o alta (15-18-25). Existe alguna evidencia que el compromiso del ACTH sigue al de las gonadotropinas (7-14-26-27), pero casi siempre el compromiso de la tirotropina es ninguno (7-9-12-14). Poco se conoce del compromiso del resto de hormonas hipofisarias, ADH y melanoestimulante.

En pacientes desnutridos en recuperación las primeras hormonas tróficas en regresar a lo normal son las gonadotropinas, las que trae consigo una sobreproducción temporal de esteroides sexuales, como consecuencia, en el hombre puede presentarse la ginecomastia (28-29); un poco más tardíamente, los 17 ketosteroides y los 17 hidroxicorticosteroides regresan a lo normal.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 12 pacientes de ambos sexos, 7 mujeres y 5 hombres con marcada desnutrición protéico-calórica, hospitalizados en la sala Metabólica, sección de Nutrición, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia. El diagnóstico de desnutrición se hizo en base a la historia de deficiencia crónica de proteínas y calorías y por la clínica. Un estudio dietético retrospectivo mostraba una marcada deficien-

cia de proteínas, con una ingestión calórica baja. Tan pronto llegaba el paciente a la sala se le hacía historia y examen físico completos, haciendo énfasis en antecedentes, signos y síntomas endocrinológicos.

Se investigaba cuidadosamente por historia de hipoglicemia, hipotensión postural y signos y síntomas relacionados con la esfera genital, hipotiroidismo o tetania. En la mujer, siempre que fue posible, el examen genital lo practicaba un ginecólogo, buscando signos de hipoestrogenismo, al mismo tiempo que tomaba la muestra para la citología vaginal.

Después de unos 3 días de dieta normal se daba principio al estudio, el cual se iniciaba con exámenes de laboratorio relacionados con la desnutrición. En todos se hizo hematocrito, hemoglobina, sangre periférica y en ocasiones medula ósea, creatinina, úrea, glicemia en ayunas (30), electroforesis de proteínas, calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas, sodio, cloro, potasio, reserva alcalina, pruebas hepáticas (Hanger, Timol, Kunkell), transaminasas pirúvicas, colesterol y esteroides, en algunos se determinó retención de bromosulfaleína. Como pruebas especiales para el estudio endocrinológico se hicieron las siguientes:

La tirotropina fue evaluada en forma indirecta, determinando la yodoproteinemia (31) y por la captación tiroidea de I 131 a las 24 horas (32).

La secreción de corticotropina fue evaluada indirectamente por la determinación de 17 hidrocorticosteroides urinarios (33) y por los 17 ketosteroides urinarios (34), y además por la respuesta del cortisol plasmático a la hipoglicemia inducida con insulina, según el método descrito por Landon y colaboradores (15). Se usó 0.1 unidad por kg. de peso de insulina regular intravenosa, estando el paciente en ayunas en las 12 últimas horas. Las determinaciones de cortisol plasmático se hicieron en muestras heparinizadas tomadas a 20' - 30' - 40' - 60' - 90' - 120' y en ocasiones también a las 3 horas. Al mismo tiempo se recogían muestras para glicemia en frascos diferentes. Todas las muestras se enviaban al laboratorio para ser procesadas tan rápidamente como posible. Se usó para la determinación del cortisol un método fluorométrico (35) y para la glicemia el método de Somogy-Nelson (30).

Antes de iniciar la prueba al paciente se le instalaba un goteo lento de solución salina normal intravenosa para tener patente una vena en caso de hipoglicemia grave, además se tenía en reposo más de media hora.

Se consideró como una eliminación de 17 hidroxicorticosteroides urinarios por debajo de 2.5 mgs. por M2 x 24 horas como anormal (normal 3 ± 1) (36).

En la mayoría de los pacientes se practicó estímulo adrenal con ACTH durante 3 días, según método descrito (37), usando 50 unidades de corticotropina diaria. Se consideró una respuesta como normal cuando los 17 hidroxicorticosteroides basales aumentaban 2 veces o más los niveles previos (38).

También se usó en 5 pacientes, para estudiar la respuesta del tracto hipotálamo-hipofisiario-adrenal, la inyección de vacuna tífica 0.1 c.c. intravenosa. Se controlaba la temperatura cada 4 horas. Previamente se había hecho colección de orina de 24 horas para 17 hidroxicorticosteroides, se hacía lo mismo durante el día de inyección y al día siguiente. La respuesta se consideró normal cuando la excreción de 17 hidroxicorticosteroides alcanzaba 5 mgs. o más por M2 x 24 horas. En todos se obtuvo aumento apreciable de la temperatura corporal y en algunos se presentó cefalea y vómito.

Gonadotropinas urinarias fueron determinadas por método biológico (39).

Metabolismo de los carbohidratos. El metabolismo de los carbohidratos fue evaluado en base a la glicemia en ayunas, y en unos pocos se hizo curva de tolerancia a la glucosa (1.75 gramos por kg. de peso) (40).

Se consideró que existía marcada sensibilidad a la insulina: si había hipoglicemia sintomática, o niveles de glucosa en sangre por debajo del 50% de las cifras basales (41).

Se consideró que existía falta de respuesta a la hipoglicemia en los casos en los cuales la glicemia a los 90 minutos no había regresado a lo normal (41). Antes del test de insulina los pacientes venían ingiriendo una comida normal.

Rayos X de hueso: En la mitad de los pacientes se hicieron rayos X de columna, buscando osteoporosis.

Silla Turca: Se practicó en la gran mayoría y se leyó contra normales.

Estudio de ovario: Para estudiar la secreción de estrógenos se usó la citología vaginal y en ocasiones la biopsia endometrial; como método

también indirecto se administró progesterona 125 mgs. intramuscular para observar la respuesta menstrual (3 pacientes) (42).

En el hombre, como método de laboratorio para estudio testicular, se usaron los 17 ketosteroides urinarios. Solo en uno se hizo biopsia testicular.

R E S U L T A D O S

Todos, excepto uno de los pacientes, presentaban diarrea entérica de intensidad variable, que desapareció espontáneamente en algunos de ellos sin tratamiento; en la paciente N° 5 se había realizado una extensa resección intestinal por trombosis mesentérica. Todos estaban parasitados especialmente por áscaris, anquilostomas y tricocéfalos. En todos había edema de miembros inferiores y en algunos anasarca; además anemia especialmente hipocrómica y cambios carenciales en piel y lengua; en 3 había signos de pelagra en manos y pies. En unos pocos se encontró anemia bimórfica, en 4 se encontró megaloblastosis en médula ósea. La electroforesis de proteínas fue anormal en todos; la albúmina estuvo por debajo de 3 gramos y en algunos se encontró tan baja como 1.5 a 2 gramos; las proteínas totales siempre estuvieron por debajo de 5 gramos, siendo la más baja la del paciente N° 7, la cual no alcanzaba a 4 gramos. Ninguno presentaba ictericia, ni signos clínicos de cirrosis hepática; en 3 se palpó hígado con las características de ser hígado graso, que disminuyó con la sola dieta. No había enfermedades asociadas

TABLA N° 1

| Paciente | Edad | Sexo | Superficie Corporal |
|----------|------|------|---------------------|
| No. 1 | 21 | F | 1.44 |
| No. 2 | 35 | F | 1.23 |
| No. 3 | 32 | F | 1.27 |
| No. 4 | 39 | M | 1.49 |
| No. 5 | 22 | F | 1.31 |
| No. 6 | 32 | F | 1.30 |
| No. 7 | 35 | M | 1.58 |
| No. 8 | 19 | M | 1.28 |
| No. 9 | 13 | F | 0.90 |
| No. 10 | 30 | F | 1.29 |
| No. 11 | 23 | M | 1.28 |
| No. 12 | 27 | M | 14.2 |

que pudieran repercutir en el estado general, excepto en la paciente N^o 7 en quien se había practicado resección intestinal extensa. En la tabla N^o 1 puede apreciarse la edad, sexo y superficie corporal de los pacientes. De las pruebas hepáticas practicadas solo se mencionarán las transaminasas, ya que el resto tuvieron muy poca variación. En 10 pacientes se determinaron transaminasas pirúvicas, en los pacientes Nos. 3-4-5-6 estuvieron por encima de 40 unidades. La retención de bromosulfaleína se encontró ligeramente anormal a los 45 minutos en los pacientes Nos. 4-6-7, del total de 8 pacientes en quien se determinó.

Las variaciones de los electrolitos se explicaron en base a la diarrea. Como más importante se encontraron los hallazgos en el calcio, el cual casi constantemente se encontró por debajo de las cifras normales y que se interpretó como secundario a la baja de la albúmina plasmática y en parte a la diarrea. En ninguno se encontró tetania. Sólo en pacientes Nos. 9-11-12 el calcio se encontró dentro de límites normales. El fósforo plasmático estuvo dentro de los límites normales, excepto en pacientes Nos. 9-11, en los cuales estaba bajo.

Estudio Endocrinológico: En ninguno se encontraron signos de hipotiroidismo, como tampoco signos de hipoglicemia sintomática. La glicemia en ayunas siempre estuvo dentro de los límites normales. No se encontró hipotensión postural ni pigmentación. Constantemente se encontró alguna disminución del vello axilar y pubiano, más aparente en las mujeres. En 3 había amenorrea de varios meses de evolución y en algunas transtornos menstruales. En la paciente N^o 9 no se había presentado la menarquia. En los hombres había cierto grado de impotencia sexual y se encontró cierto grado de pérdida de la turgencia testicular, especialmente en los pacientes más crónicamente desnutridos. La prueba de la progesterona (42) se hizo en dos y se encontró respuesta normal (Nos. 5-10). La citología vaginal, en las que se practicó (Nos. 1-5-6-10) mostró hipoestrogenismo. La biopsia endometrial en las dos en las que se practicó no se obtuvo material.

Silla turca y cráneo: Fueron normales en los 8 pacientes en quienes se estudió.

Osteoporosis: Radiológicamente sólo se encontró en dos, de los 8 estudiados, la localización era especialmente en columna lumbar.

Gonadotropinas: Los resultados pueden verse en tabla N^o 2.

TABLA N° 2

ALGUNOS DE LOS ESTUDIOS ENDOCRINOS
REALIZADOS EN LOS PACIENTES

| Paciente | S | FSH | PBI mcgs% | Captación I=131—24H | Met. Basal | 17 Ketos Mgs. 24 H | 17 OH. Mgs/ M2—24H |
|----------|---|-------|--------------|------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
| No. 1 | F | Bajas | 5.6 | 24% | — 8 | 4 | Bajos |
| No. 2 | F | Bajas | 6.5 | 22% | —10 | 4.3 | Bajos |
| No. 3 | F | — | 4.8 | 20% | —14 | 6 | Normal |
| No. 4 | M | Bajas | 5.6 | 23% | — 6 | 4.9 | Normal |
| No. 5 | F | Bajas | 5.8 | 26% | —10 | 8.1 | Normal |
| No. 6 | F | Bajas | 6.4 | 30% | — | 8.0 | Normal |
| No. 7 | M | Bajas | 4.1 | — | —15 | 6.1 | Normal |
| No. 8 | M | — | 2.7 | — | — | 3.5 | Normal |
| No. 9 | F | Bajas | 5.8 | 22% | —18 | 4.0 | Bajos |
| No. 10 | F | Bajas | 6.0 | 27% | + 3 | 4.3 | Normal |
| No. 11 | M | Bajas | 5.8 | 24% | — | 3.5 | Normal |
| No. 12 | M | Bajas | 4.3 | — | + 8 | 7.2 | Normal |

Los resultados de 17 hidroxycorticosteroides y 17 ketos pueden verse en tabla N° 2. Los 17 hidroxycorticosteroides urinarios se encontraron anormales en pacientes Nos. 1-2-9; eliminaban menos de 2.5 mgs. con ACTH pueden verse en tabla N° 4.

En los 9 en quien se practicó se obtuvo respuesta normal (aumentaron más de 2 veces los niveles basales de 17 hidroxycorticosteroides).

Cifras de cortisol plasmático posterior a la hipoglicemia: En gráfica N° 1 pueden apreciarse los niveles medios de la glicemia en los diferentes períodos investigados. La baja de la glicemia siempre estuvo en los niveles deseados (15). En tabla N° 3 pueden observarse las cifras de cortisol en ayunas, el máximo incremento y la respuesta máxima, comparativamente con cifras obtenidas en normales, y la media y desviación standard de cada grupo. Para obtener el máximo incremento se restó de la cifra más alta de cortisol obtenido, el nivel de cortisol en ayunas. Se llamó respuesta máxima la cifra más alta obtenida después de la inyección de insulina intravenosa, la cual siempre se obtenía a los 60' - 90' - 120'. En tabla N° 4 pueden observarse las cifras del máximo incremento del cortisol plasmático y la respuesta al ACTH.

Los resultados de la yodoproteinemia y captación I 131 a las 24 horas pueden observarse en tabla N° 2, lo mismo que las cifras de metabolismo basal.

FIGURA N° 2

VALORES MEDIOS DE GLICEMIA EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS

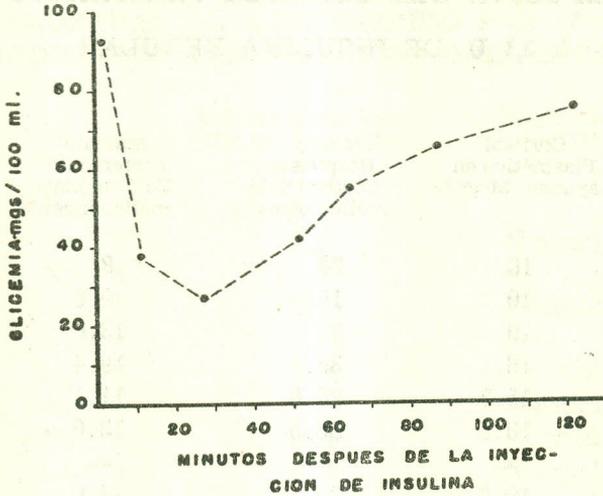


FIGURA No. 3

MAXIMO INCREMENTO CORTISOL PLASMATICO
 μ gms x

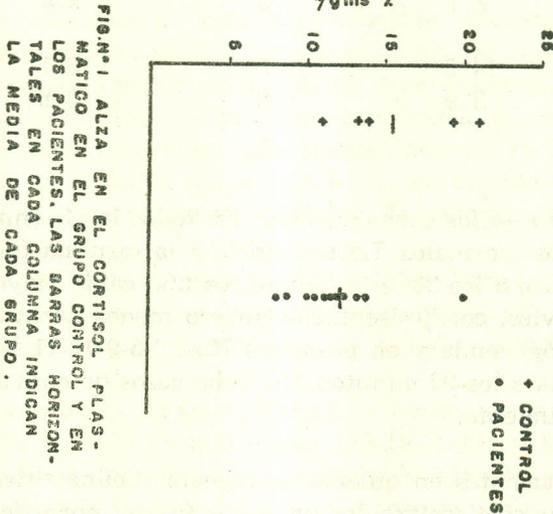


FIG. N° 1 ALTA EN EL CORTISOL PLASMATICO EN EL GRUPO CONTROL Y EN LOS PACIENTES. LAS BARRAS HORIZONTALES EN CADA COLUMNA INDICAN LA MEDIA DE CADA GRUPO.

TABLA N° 3

**RESPUESTA DEL CORTISOL PLASMÁTICO
A 0.1 U. DE INSULINA REGULAR**

| Paciente | Cortisol Plasmático en ayunas - Mcgs.% | Máxima Respuesta Cortisol plas- mático mcgs.% | Máximo Incremento Cortisol plas- mático mcgs.% |
|------------------|--|--|---|
| No. 1 | 16 | 24 | 8 |
| No. 2 | 10 | 19 | 9.0 |
| No. 3 | 19 | 32 | 13.0 |
| No. 4 | 16.1 | 35.1 | 19.4 |
| No. 5 | 15.7 | 26.8 | 11.1 |
| No. 6 | 13.5 | 26.5 | 13.0 |
| No. 7 | — | — | — |
| No. 8 | 18.0 | 32 | 14.0 |
| No. 9 | 10.6 | 20.6 | 10.0 |
| No. 10 | 12.6 | 26.3 | 13.7 |
| No. 11 | 14.0 | 27.2 | 13.2 |
| No. 12 | 12.6 | 24.9 | 12.3 |
| Media | 14.4 | 27.3 | 12.4 |
| D. Standard | 2.7 | 5.5 | 2.8 |
| CONTROLES | | | |
| Media | 14.6 | 29.6 | 15.1 |
| D. Standard | 3.9 | 6.0 | 3.6 |

Metabolismo de los carbohidratos: En todos la glicemia estuvo dentro de los límites normales. La tolerancia a la insulina fue francamente anormal en todos, a los 20' o 30' se obtuvo una caída mayor del 50% de los niveles previos, con presentación más o menos acentuada de signos clínicos de hipoglicemia y en pacientes Nos. 4-5-9-10-11 la glicemia aún permanecía baja a los 90 minutos. No hubo casos de convulsiones o pérdida del conocimiento.

En los 5 pacientes en quienes se inyectó vacuna tífica la respuesta de los 17 hidrocorticosteroides urinarios fueron normales.

TABLA N° 4

RESPUESTA DEL TRACTO HIPOTALAMO HIPOFISIARIO A LA INSULINA, MEDIDO CON EL CORTISOL Y RESPUESTA DE LA ADRENAL AL ACTH MEDIDO POR 17 HIDROXICORTICOSTEROIDES URINARIOS

| Paciente | Máximo Incremento Cortisol Plasmático Mcgs% | Respuesta al ACTH |
|----------|---|----------------------|
| No. 1 | 8.0 | — |
| No. 2 | 9.0 | Normal |
| No. 3 | 13.0 | — |
| No. 4 | 19.4 | Normal |
| No. 5 | 11.1 | — |
| No. 6 | 13.0 | Normal |
| No. 7 | — | Normal |
| No. 8 | 14.0 | Normal |
| No. 9 | 10.0 | Normal |
| No. 10 | 13.7 | Normal |
| No. 11 | 13.2 | Normal |
| No. 12 | 12.3 | Normal |

C O M E N T A R I O

Cuando se comparan los estudios endocrinos realizados en desnutridos por factores socioeconómicos y los pacientes con anorexia nerviosa pueden observarse algunas discrepancias especialmente en lo relacionado con el estudio del tracto-hipotálamo-hipofisario-adrenal (6-7-14-15-20-43). En la anorexia nerviosa más frecuentemente se ha encontrado una prueba a la metopirona normal (6-7-15), en cambio en los pacientes desnutridos por factores socioeconómicos la metopirona con frecuencia es anormal (43).

La respuesta de este sistema al stress (hipoglicemia), generalmente, es normal en pacientes con anorexia nerviosa (14-20), aunque no siempre. En el otro tipo de desnutridos no se había estudiado este tipo de respuesta.

La determinación de la hormona del crecimiento, en reposo, en la anorexia nerviosa ha sido normal o alta (18-19-25-44) y la respuesta al stress (hipoglicemia) también ha sido variable (18-19); en otros tipos de carencia protéica la hormona del crecimiento ha sido alta (45).

Esta aparente discrepancia probablemente pueda explicarse en gran parte a que estos dos grupos han sido estudiados en períodos diferentes de evolución de su estado carencial; es difícil concebir que los pacientes con anorexia nervosa lleguen a ser estudiados en períodos tan avanzados como lo han sido los pacientes con desnutrición protéico-calórica crónica por factor socioeconómico. En el estudio de nuestros casos pudo apreciarse pacientes en diferentes períodos de evolución, teniendo los casos Nos. 1-2-9 un compromiso más avanzado, medido por la respuesta del cortisol a la hipoglicemia, del sistema hipotálamo-hipofisiario-adrenal.

Existe evidencia experimental que el compromiso de este sistema es progresivo (17). Se ha visto que la hormona del crecimiento puede permanecer normal o alta cuando han disminuído otras hormonas tróficas, sin que se conozca la causa de esto, pero puede estar en relación con la conservación de carbohidratos y proteínas a expensas de las grasas.

Los niveles de hormona de crecimiento, generalmente, no están de acuerdo con el enanismo que con frecuencia se encuentra en desnutridos, lo que indica que la causa de la corta estatura de estos pacientes obedece a causas más complejas. Por lo demás el enano hipofisiario tiene ciertas diferencias con el desnutrido, en éste la hipoglicemia sintomática es rara, y el retardo en el peso corre paralelo con el retardo en la estatura, lo contrario ocurre en el primero, en el cual existe disociación entre la estatura, el peso y la edad ósea.

No se conoce íntimamente el mecanismo de adaptación del organismo a la carencia de nutrientes, pero hay evidencia que la disminución de los procesos biológicos se hace más o menos en forma balanceada y progresiva, respetando hasta lo último procesos vitales. Tal como se menciona atrás hay evidencia experimental que, antes que se comprometan las gonadotropinas, el animal deja de crecer (21). Las gonadotropinas se comprometen primero, luego la corticotropina, pero raramente lo hace la tirotropina (7-9-12). Es probable que la hormona del crecimiento deje su papel en el crecimiento por unos más vitales.

El funcionamiento del sistema hipotálamo-hipofisiario comienza a conocerse en el humano, gracias a nuevos métodos de estudio (6-7-15-20). De gran importancia en el conocimiento de este sistema ha sido el aislamiento de las hipofisiotropinas en animales. Dos mecanismos más importantes parecen regular la secreción de corticotropina (20). En condiciones normales la secreción de cortisol es capaz de influenciar la secreción de la corticotropina, lo que hace posible mantener el cortisol plasmático dentro de ciertos límites, control que depende de la integri-

dad hipofisiaria y del hipotálamo; no está regulado por el sistema nervioso central. Bajo condiciones de stress este mecanismo está subordinado, a un segundo, el cual es capaz de elevar la secreción de cortisol muy por encima de lo normal. Este control se hace a través del sistema nervioso central y compromete el hipotálamo, la hipófisis y la corteza adrenal. En condiciones de stress probablemente la actividad de este mecanismo se haría así: el estímulo traería consigo liberación del hipotálamo de la influencia de la zona reticular cerebral, se activaría la producción de la substancia liberadora de la corticotropina y esta aumentaría la secreción de esta hormona, la que a su vez estimularía la secreción de esteroides adrenales (41).

Se han ideado pruebas capaces de informar sobre el estado de estos dos mecanismos (41). La metopirona principalmente informa sobre el proceso de retroalimentación, es decir da datos sobre la capacidad de este sistema de responder a niveles bajos de cortisol. También se han usado estímulos de stress pirógenos (46-47), hipoglicemia (15-20), los que imponen un estímulo máximo adrenocortical (20). Está demostrado que es la hipoglicemia la responsable del estímulo hipotálamo-hipofisiario y no la insulina per se. Como requisito para obtener una buena respuesta del cortisol plasmático se necesitan una hipoglicemia marcada y de cierta duración (20). El estímulo de la hipoglicemia con insulina se ha usado, además para el estudio de la secreción de la hormona del crecimiento (18-19).

En el momento actual está claro que una respuesta normal o anormal a cierto tipo de stress no significa que no pueda haber respuesta diferente a otro estímulo. Danowski y colaboradores (48), por ejemplo, describieron varios pacientes con una prueba a la metopirona anormal y una respuesta normal durante la cirugía. Ni la respuesta a la metopirona, ni los niveles basales de 17 hidroxicorticosteroides están necesariamente de acuerdo con los resultados obtenidos durante las pruebas de stress (49).

Es bien sabido que ninguna prueba hipotálamo-hipofisiaria es capaz por sí sola de determinar la capacidad funcional total de este sistema (49). Algunos individuos pueden tener una respuesta de la hormona del crecimiento normal, y una respuesta al cortisol anormal. Se ha sugerido que las pruebas de stress pueden informar más sobre el tracto hipotálamo-hipofisiario que la prueba de la metopirona (20) aunque no está bien claro este concepto ((49), sin embargo nadie duda de la gran importancia de las pruebas de stress, ya que ciertos pacientes en condiciones basales pueden producir niveles de cortisol normal, pero son incapaces de responder normalmente a este último estímulo por lo

cual están en inferioridad de condiciones, con peligro de muerte, durante infecciones, trauma, cirugía, etc. Estas pruebas pueden, después de hipofisectomía, informar sobre el éxito de cirugía y si estos pacientes van a necesitar esteroides de sostenimiento (15-20).

El stress como estudio del tracto-hipotálamo-hipofisiario-adrenal se ha usado en diferentes condiciones y enfermedades (15-20-50-51), pero se ha usado muy poco en personas desnutridas (15-20). La respuesta del cortisol a la hipoglicemia en este tipo de pacientes ha sido generalmente normal (15-20), aunque en casos más avanzados se ha encontrado una menor respuesta, lo que ha hecho sugerir que en estos casos puede existir una depleción de factores hipotalámicos o hipofisarios, tal como se ha encontrado en animales de experimentación (17). Este hallazgo fue confirmado por nosotros, sólo los pacientes Nos. 1-2-9 tenían una respuesta de este sistema, medido por el cortisol, por debajo de lo normal, tabla N^o 3. La eliminación de 17 hidroxycorticosteroides urinarios en desnutridos han sido normales o bajos (6-7-14) y la eliminación de 17 ketosteroides casi siempre bajos (6-7-14). En nuestros pacientes los 17 hidroxycorticosteroides fueron bajos en los números 1-2-9 y en el resto normal (ver tabla N^o 2) donde pueden verse además las cifras de 17 ketosteroides.

El estímulo adrenal con ACTH ha sido subnormal (14) o normal (6-7-15). En nuestros pacientes, en los que se practicó, se obtuvo una respuesta normal, lo que estaba en contra de atrofia de la corteza adrenal, al menos marcada.

Después de revisar los diferentes estudios realizados en desnutridos y teniendo en cuenta el estudio realizado por nosotros, es posible trazar los diferentes períodos de compromiso del sistema hipotálamo-hipofisiario-adrenal. Primeramente bajan los 17 ketosteroides y un poco más tarde lo hacen los 17 hidroxycorticosteroides urinarios; en un período más avanzado descende el cortisol plasmático y por último las pruebas que miden la respuesta de este sistema tales, como la metopirona y la hipoglicemia insulínica, llegan a ser anormales. No hay evidencia de cuál de los dos mecanismos invocados por las pruebas anteriores, el de retroalimentación, o el del stress llega a comprometerse primero, como tampoco se conoce completamente en otros estados y condiciones (49-50-51). El hallazgo de 17 hidroxycorticosteroides urinarios subnormales con cortisol plasmático normal se interpreta como secundario a daño hepático, como puede apreciarse en nuestro paciente N^o 1; en estos casos no se inactivaría normalmente el cortisol en el hígado, lo que traería consigo un freno en la producción de ACTH y una disminución secundaria

de los esteroides adrenales urinarios, hallazgo encontrado también en el hipotiroidismo (52).

La gran mayoría de nuestros pacientes respondieron normalmente a la hipoglicemia con incremento normal de cortisol plasmático, excepto los Nos. 1-2-9 en quienes había un compromiso mayor hipotálamo-hipofisiario, incapaz de responder normalmente al stress; en los Nos. 2-9 existía además compromiso del mecanismo de retroalimentación, eran incapaces de responder a niveles bajos de cortisol en condiciones normales. En ambos existía cortisol plasmático bajo y 17 hidroxycorticosteroides urinarios subnormales.

En 5 pacientes de los 12 (Nos. 1-2-3-4-5) se usó vacuna tífica como estímulo hipotálamo-hipofisiario-adrenal, habiéndose obtenido una respuesta normal, medido por los 17 hidroxycorticosteroides urinarios, aún en los casos Nos. 1 y 2 en quienes la respuesta del cortisol plasmático a la hipoglicemia había sido subnormal. Esta disociación de respuesta a diferentes estímulos de stress ha sido bien descrita en otras entidades sin que se conozca la causa (50-51).

La curva de tolerancia a la insulina, tanto en anorexia nervosa como en otros tipos de desnutrición, ha sido frecuentemente anormal (20). El significado y la secuencia de los hechos que siguen a la inyección de insulina intravenosa ha sido revisada extensamente por De Bodo y colaboradores (53). Se sabe que una curva normal a la insulina depende de múltiples factores entre otros: del estado nutricional previo, de los depósitos de glicógeno hepáticos, de la presencia de adrenalina, glucagón, glucocorticoides, hormona del crecimiento y probablemente de otros factores poco conocidos.

En pacientes hipofisectomizados la hipersensibilidad a la insulina depende de varios factores: el grado de extirpación de la glándula, el grado de atrofia cortical adrenal y del estado nutricional previo del paciente.

En los pacientes con desnutrición protéico-calórica crónica la causa de la marcada sensibilidad a la insulina probablemente está en relación con el estado nutricional previo y con los depósitos de glicógeno, disminuidos; aunque no es improbable que exista además un trastorno en la fosforilasa hepática, tal como se ha demostrado en los cirróticos, por lo cual el glicógeno hepático no puede ser movilizad oportunamente (54). Tal como se mencionó anteriormente el cortisol plasmático y la hormona del crecimiento son normales en la mayoría de estos pacientes. La hipoglicemia insulínica trae consigo estímulo en la secreción de glucagón y éste a su vez estimularía la liberación de epinefrina y norepine-

frina de la medula adrenal (55), pero no existe evidencia que estas hormonas sean deficientes en la desnutrición protéico-calórica crónica.

T A B L A N° 3

Pueden apreciarse las cifras de cortisol plasmático en ayunas, respuesta máxima y el máximo incremento obtenido en los pacientes bajo estudio, comparativamente con las obtenidas en normales.

Máxima respuesta: La cifra de cortisol más alta obtenida durante la prueba.

Máximo incremento: La diferencia entre la cifra más alta de cortisol plasmático y los niveles en ayunas.

R E S U M E N

Se realizó estudio endocrinológico en 12 pacientes, 7 mujeres y 5 hombres con desnutrición protéico-calórica crónica, con especial referencia a las hormonas tróficas hipofisarias, y a la respuesta del sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal, medido por la respuesta del cortisol plasmático a la hipoglicemia producida por insulina.

En la gran mayoría de los pacientes a pesar del compromiso nutricional se observó un funcionamiento adecuado tiroideo, adrenal y del sistema hipotálamo-hipofisario, con un compromiso mayor de las gonadotropinas hipofisarias. En tres de los pacientes estudiados el estímulo de la hipoglicemia fue incapaz de producir respuesta adecuada, aunque éstas estaban por encima de lo esperado en ciertas lesiones orgánicas del sistema hipotálamo hipofisario. Se obtuvo una respuesta normal a los pirógenos, aún en 2 pacientes en quienes el sistema hipotálamo-hipofisario había sido incapaz de responder normalmente a la hipoglicemia; sin que se conozca exactamente la causa de esta disociación.

Se revisa la literatura sobre la desnutrición y el compromiso endocrino y se comprueba, que con ciertos métodos tales como el estudio del comportamiento del sistema hipotálamo-hipofisario ante la hipoglicemia, medido por el cortisol plasmático, es probable, en la gran mayoría de los casos, separar el hipopituitarismo funcional secundario a desnutrición del originado en otras causas orgánicas. En el primero el compromiso no es tan marcado como en los últimos.

Se revisan las probables causas de la sensibilidad insulínica en desnutridos, y se menciona el poco papel jugado por los glucocorticoides y la hormona del crecimiento, ya que éstas generalmente son normales en estos estados; extrapolando los hallazgos encontrados en algunos cirró-

ticos se menciona como posible un defecto en la fosforilasa hepática, lo que traería consigo una disminución en la salida del glicógeno hepático.

SYNOPSIS

Endocrinological studies in twelve, 7 women and 5 men, malnourished patients with low protein-calorie intake specially regarding to hypophysis adrenal and hypothalamic-pituitary-axis functions were made. The gonadotropic factor was impaired in all of the patients tested, contrasting with normal thyrotropic, and adrenocorticotropic hormones in most of the patients. The response of plasmatic cortisol, secondary to insulin hypoglycemia, was used as method for screening the hypothalamic-pituitary-axis. Most of the patient were able to respond as well as the controls did. Only three of the malnourished patients had a impaired response that was greater than the one observed in patients with other organic malfunction of this system. Extensive review of the endocrinological compromise in malnourished patients was made. The probable factors responsible of the marked insulin sensitivity in this kind of patients are discussed. All af the patients tested had normal responsiveness of the adrenal to ACTH, indicating normal adrenal reserve. Dissociation between cortisol response of the hypothalamic-pituitary-axis to hypoglycemia and to pirogen stress was found in some patients, finding that remains without explanation.

AGRADECIMIENTO:

Se quiere manifestar agradecimiento al doctor Hernán Vélez, Jefe de la Sección de Nutrición, a las técnicas de las Sección de Nutrición y Endocrinología y al doctor Santiago Vélez, Jefe del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, por su colaboración desinteresada en la realización de este trabajo, y además a las Enfermeras de la Sala Metabólica.

REFERENCIAS:

- 1 Zubiran, S.: Principales manifestaciones clínicas de la desnutrición en nuestro medio. Rev. Invest. Clin. 6: 157, 1954.
- 2 Helwig-Larson, P. and Ot hers: Famine diseases in German Concentration camps, complications and sequels. Acta Med. Scandinav. (Suppl 274), 1952.
- 3 Hultgren, H. N.: Clinical and Laboratory Observation in severe starvation. Stanford. M. Bull. 9: 175, 1951.
- 4 Zubiran, S. and Gómez, M. F.: Alteraciones de la función ovárica en la desnutrición;; Ginecología y Obstetricia de México. 9: 71, 1954.
- 5 Zubiran, S. and Gómez, M. F.: Endocrine disturbances in chronic human malnutrition. Vitamins and Hormones. 11: 97, 1953.
- 6 Bliss, E. L., and Migeon, C. L.: Endocrinology of Anorexia nervosa. J. Clin. Endocrinol. 17: 766, 1957.
- 7 Brown, J.: Nutrition-Endocrine relationship. The Med. of N. Americ. 48: 1241, 1964.
- 8 Mulinos, M. G., and Pomerantz, L.: Pseudo-hypophsectomy: condition resem-

- bling hypophysectomy produced by malnutrition. *J. Nutrition*. 19: 493, 1940.
- 9 Gómez Mont., F., Rivadeneyra, J., and Echave, M.: alteraciones testiculares en enfermos con hepatopatías crónicas. *Memorias del Congreso Científico Mexicano*. 8: 393, 1951.
 - 10 Jacobs, E. C.: Effects of starvation on sex hormone in the male. *J. Clin. Endocrin.* 8: 227, 1948.
 - 11 Gillman, J. Gillman, T.: *Perspectiva in human malnutrition 1951*, Grune and Stratton, N. Y.
 - 12 Perloff, W. H., and others. The starvation state and functional hypopituitarism. *JAMA* 155: 1307, 1954.
 - 13 Key, A. Brozecz, J. Henschel, A., Michelsen, O. and Taylor, H. L.: *The Biology of human starvation 1950*, University of Minnesota Press. Minneapolis.
 - 14 Stefko, W. H.: Les modifications des glandes a secretion interne a la suite de una alimentación insuficiente chez l'homme. *Rec. franc. d'endocrinol.* 6: 103, 1928.
 - 15 Landon, J. Greenwood, F. C. Greenwood, TCB Wynn, V.: The plasma sugar free fatty acid, cortisol, and growth Hormone response to Insulin and the comparison of this procedure with other tests of Pituitary and adrenal function.
 - 16 Greenwood, F. C., Landon, J., and Stamp, T. C. B.: The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and Growth Hormone response to insulin. *J. Clin. Invest.* 45: 429, 1966.
 - 17 Meites, J. and Fiel, N. J.: Effect of starvation on hypothalamic content of somatotropin releasing factor and pituitary growth hormone content. *Endocrinology*. 77: 455, 1965.
 - 18 Roth, J. Glick, S., Yalow, S. R., Berson, S.: Preliminary Report. Secretion of human Growth Hormone. *Physiological and experimental modifications Metabolism*. 12: 577, 1963.
 - 19 Glick, S. M., Roth, J. Yalow, R., and Berson, S. A.: The regulation of Growth Hormone secretion. *Recent Prog. Hormone. Research*. 21: 241, 1965.
 - 20 Landon, U. J., Wynn, V., James, V. H. T.: The adrenocortical response to insulin induced hypoglycemia. *J. Endocrin.* 27: 183, 1963.
 - 21 Leatham, J. H. H.: *Hormones in growth and development in Academic Press*. New York. *Recent. Prog. in Hormone Res.* 14: 141, 1958.
 - 22 Ganong, W. F., and Hume, D. M.: The effects of graded hypophysectomy on thyroid, gonadal and adrenocortical function in the dog. *Endocrinology*. 59: 293, 1956.
 - 23 Hubble, D.: The course of anterior hypopituitarism. *Lancet*. 1: 113, 1952.
 - 24 Jefferson, A. A.: Some Clinical features of the pituitary chromophobe adenomato and the Rathke pouch, cyst. *Ann. roy. Coll. Surg. Engl.* 21: 358, 1957.
 - 25 Glick, S. M., Roth, J. and Lonergan, E. T. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24: 501, 1964.
 - 26 Gómez Mont., F. Rivadeneyra, J. and Echave, M.: Excreción de hormonas en la desnutrición. *Comunicación preliminar. Rev. Invest. Clin.* 2: 179, 1950.
 - 27 Paullada, J. J.: Alteraciones del sistema endocrino como consecuencia de alimentación deficiente. *Análisis de 24 casos. Rev. Invest. Clin.* 2: 9, 1951.
 - 28 Jacobs, E. C.: Gynecomastia following severe starvation. *Ann. Int. Med.* 28: 792, 1948.
 - 29 Klatskin, G. Sater, W. T., and Human, F. D.: Gynecosmatia due to malnutrition *Am. J. M. Sc.* 213: 191, 1947.
 - 30 Hawk, B. P. Oser, L. B., Summerson, H. W. *Practical Physiological Chemistry 13th ed* Mc Graw-Hill Book Company New York, 1947, p. 573.
 - 31 Barker, S. B.: Determination of protein-bound iodine. *J. Biol. Chem.* 173: 715, 1948.
 - 32 Orrego, A. Lema, L., Echeverri, L. E., Vélez, H.: Bocio Endémico. Estudio sobre prevalencia y etiología en Heliconia. *Investigación Upjohn (Informe preliminar)*. *Rev. de la Sociedad Colombiana de Endocrinología*. 5: 105, 1968.
 - 33 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.
 - 34 Klendshoy, N. C., Feldstein, M., Sprague, A.: Determination of 17 ketosteroids in urine. *J. Clin. Endocrin.* 131: 922, 1953.
 - 35 Martin, M. M. and Martin, A. L.: Simultaneous fluorometric determination of cortisol and corticosterone in human plasma. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 24: 253, 1964.
 - 36 Migeon, C. J. Orville, C. G., Echert, J. P.: Study of adrenocortical function in obesity *Metabolism*. 12: 710, 1963.

- 37 Thorn, G. W., Forsham, P. H., Prunty, F. T. G. and Hills, A. G. A test for adrenocortical insufficiency. The response to pituitary adrenocorticotrophic hormone. *JAMA* 137: 1005, 1948.
- 38 Jenkins, D. Forsham, P. P., Laidlaw, C. J., Reddy, J. W., Thorn, G.: Use of ACTH in the diagnosis of adrenal cortical Insufficiency. *The Am. J. Med.* 18: 3, 19, 1955.
- 39 Escamilla, F. R.: *Laboratory Aids in Endocrine Diagnosis.* Charles C. Thomas Publisher, p. 75.
- 40 Fraser, R. W. Albright, F., and Smith, P. H.: Value of glucose tolerance test, insulin tolerance test and glucose-insulin tolerance test in diagnosis of endocrinological disorders of glucose metabolism. *J. Clin. Endocrin. & Metab* 1: 297, 1941.
- 41 Williams, R.: *The pancreas, textbook of Endocrinology.* Robert Williams, ed. W. B. Saunders Company Philadelphia, 1968, p. 702.
- 42 Ufer, J.: *Hormonoterapia en Ginecología. Obstetricia.* Editorial Alhambra, S. A., Madrid, 1965, p. 25.
- 43 Vélez H. y colaboradores. Comunicación personal.
- 44 Marks, V., Howarth, N., Greenwood, F. C.: Plasma growth hormone levels in chronic starvation in man. *Nature (Lond)* 208: 686, 1965.
- 45 Frantz, A. G., and Rabkin, M. T.: *Proc. 46 th. Meeting Endocrine Soc., San Francisco.* Abst. No. 41, p. 43.
- 46 Bliss, E. L., Migeon, C. J., Eik-Nes, K., Sandberg, A. A., and Samuels, L. T.: The effects of insulin, histamine, bacterial pyrogen, and the antabuse-alcohol reaction upon the levels of 17-hydroxycortosteroids *Metabolism.* 3: 493, 1954.
- 47 Ferriman, D., Page, B.: Pituitary responsiveness to stress after corticoid therapy. *Lancet* 11: 410, 1960.
- 48 Danowski, T. S., et al.: Probabilities of pituitary-adrenal responsiveness after steroid therapy. *Ann. Int. Med.* 61: 11, 1964.
- 49 Editorial. *The Hypothalamic-pituitary axis.* *New Eng. J. Med.* 279: 319, 1968.
- 50 Kaplan, N. M.: Assessment of pituitary ACTH secretory with Metapirona II Comparison with other test. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 25: 804, 1965.
- 51 Brinck-Johnsen, H., Solem, J. H., Brinck-Johnsen, K., and Ingvaldsen, P.: 17 hydroxycorticosteroid response to corticotrophin, metopiron, and bacterial pyrogen. *Acta Med. Scandinav.* 173: 129, 1963.
- 52 Leutscher, J. A., and others: Observation on metabolism of aldosterone in man. *Ann. Int. Med.* 59: 1, 1963.
- 53 De Bodo, C. R., Altszuler: Insulin hypersensitvity and physiological insulin antagonist. *Phys. Rev.* 38: 389, 1958.
- 54 Ruchelsman, I., Meeroff, M.: Transtorno del Metabolismo en el hígado cirrótico. *Tribuna Médica.* 8: 1, 1968.
- 55 Sarcione, J. E. Back, W. Sokal, E. J., Mehlman, B., Knoblock, E.: Elevation of plasma epinephrine levels produced by glucagon. *Endocrinology.* 72: 523, 1963.

HIPERQUERATOSIS FOLICULARES

Estudio Clínico, Histopatológico y Bioquímico.

DR. JUAN PEDRO VELASQUEZ B. (*)
Dr. HERNAN VELEZ A. (**)

INTRODUCCION

La Hiperqueratosis Folicular dependiendo de su localización constituye la característica de múltiples afecciones cutáneas. Dentro de éstas, la Frinodermia ha sido objeto de estudios bioquímicos por muchos autores (1, 9, 10 y 11).

No obstante esta entidad a la cual se ha atribuído posible etiología por deficiencia de Vitamina "A" (1, 10, 11, 13 y 14) no se observa con frecuencia con todas sus características clínicas, al menos en nuestro medio, consistentes en pápulas foliculares hiperqueratósicas (piel de sapo), ceguera nocturna, xeroftalmía o queratomalacia, estomatitis, diarreas, debilidad muscular. Este cuadro clínico es de más frecuente observación en Asia, Africa y la India y ha sido informado ampliamente entre niños mal nutridos.

(*) Instructor, Sección de Dermatología.

(**) Jefe de la Sección de Nutrición, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia.

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el Programa de Investigación Upjohn.

Goldsmith (1) anota que existen abundantes evidencias indicativas de que no todos los casos de Xerodermia, piel escamosa, Frinodermia o Hiperqueratosis Folicular sean debidos a deficiencia de Vitamina "A". Sin embargo, otros investigadores creen que la Vitamina "A" es la única responsable de la Hiperqueratosis Folicular. Goldsmith informa que en estudios recientes en Hiperqueratosis Folicular y Frinodermia, la administración de Vitamina "A" en solución aceitosa ha producido la desaparición de las lesiones de piel, lo mismo que la administración de aceites con ácidos grasos in saturados y sin Vitamina "A".

Por otro lado, la administración de Piridoxina, de ácido nicotínico, de aceite de coco, de aceite rico en ácidos grasos no esenciales o grasas saturadas no han producido mejoría en pacientes con Hiperqueratosis Foliculares. Bagchi y col. sostienen que el frinoderma responde al tratamiento con ácido linoleico puro (11).

Las concentraciones de colesterol y fosfolípido en suero, plasma y eritrocitos de sujetos que padecen Frinodermia se han encontrado normales. Así como los niveles de hemoglobina, proteínas totales y sus fracciones (11).

Recientemente Bhat y Belavady (11) sugieren que la Hiperqueratosis Folicular o Frinodermia es una manifestación de deficiencia de ácidos grasos esenciales y vitaminas del Complejo B y que éstas juegan un papel muy importante en el tratamiento de esta condición.

La Queratosis Pilar Simple, con sus variedades clínicas ha sido motivo de controversia etiológica. Algunos sostienen que representa una forma de Ictiosis Folicular (10, 12 y 13). Otros sostienen que se debe a una alteración de carácter familiar, transmitida en forma recesiva ligada al sexo y otros, como forma dominante ligada al sexo. No falta quien sostenga además, que sea debida a una deficiencia de Vitamina "A" (12).

Existen otras entidades que tienen como característica la Hiperqueratosis Folicular, vg.: la Pitiriasis Rubra Pilaris, la enfermedad de Kyrle, la Mucinosi Folicular, el Liquen Espinuloso, la Pitiriasis Alba de manifestación pilar y especialmente la queratosis folicular o enfermedad de Darier sobre las cuales algunos autores aceptan como de origen desconocido (8, 12, 13, 14 y 15); otros les atribuyen deficiencia vitamínica (8, 12, 13, 14 y 15) y otros las consideran como Genodermatosis (12).

El presente estudio se ha hecho con miras a esclarecer la etiología de algunas dermatosis caracterizadas por Hiperqueratosis Folicular, al menos en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Se estudian 72 pacientes que padecen Hiperqueratosis Folicular. Cincuenta y cinco (55) con Queratosis Pilar Simple (incluyendo variedades); cinco (5) con Pitiriasis Rubra Pilaris; cuatro (4) con Pitiriasis Alba Pilar; tres (3) con enfermedad de Kyrle; dos (2) con Liquen Espinuloso; dos (2) con Mucinosis Folicular y un (1) caso con enfermedad de Darier. La mayor parte del grupo seleccionado pertenece a un sustrato que se puede valorar como estado socio-económico bueno (56.9%); un 34.7% a un estado socio-económico regular y un 8.4% a un estado socio-económico malo. Se hicieron estas valoraciones de acuerdo con el conocimiento personal que de la mayoría de los pacientes tuvieron los autores, ya que muchos de ellos eran del grupo de asistencia hospitalaria (médicos, enfermeras, técnicas de Laboratorio, personal de oficinas) y el resto de los pacientes por valoración del servicio social en la consulta externa, tanto infantil como adulta del Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Cada uno de los pacientes fue sometido a una historia clínica en donde además de los datos de rutina, se hacía énfasis en antecedentes patológicos personales, familiares, evolución de su dermatosis, talla, peso, enfermedades cutáneas intercurrentes. Estudios bioquímicos en sangre que comprenden: dosificación de Vitamina "A" y Carotenos, electroforesis de proteínas, relación albúmina-globulina, colesterol, lipoproteínas, lípidos totales. Se practicaron estudios histopatológicos de la mayor parte de las Queratosis Pilar Simple, principalmente aquellas más floridas y en todas y cada una de las restantes dermatosis.

RESULTADOS

El estudio socio-económico de los pacientes con Hiperqueratosis Folicular nos demostró que el 56.9% (41 casos) pertenecían a un estado socio-económico bueno; 34.7% (25 casos) a un estado socio-económico regular; 8.4% (6 casos) a un estado socio-económico malo. (Cuadro N° 1).

El estudio de la relación familiar en Hiperqueratosis Foliculares nos demostró que el 66.7% (48) casos tenían antecedentes familiares con dermatosis similar a la que padecían y el 33.3% (24 casos) no tenían antecedentes familiares con Hiperqueratosis Folicular. (Cuadro N° 2).

CUADRO N° 1

ESTADO SOCIO ECONOMICO EN
HIPERQUERATOSIS FOLICULARES

| Entidad | Bueno | Regular | Malo | Nº Total de casos |
|--------------------------|--------------|--------------|-------------|----------------------|
| Queratosis Pilar | 36 (65.4%) | 17 (30.9%) | 2 (40%) | 55 |
| Pitiriasis Rubra Pilaris | 3 (60 %) | — | 2 (40%) | 5 |
| Pitiriasis Alba Pilar | 1 (25 %) | 3 (75 %) | — | 4 |
| Enfermedad de Kyrle | — | 3 (100 %) | — | 3 |
| Liquen Espinuloso | — | 1 (50 %) | 1 (50%) | 2 |
| Mucinosis Folicular | 1 (50 %) | — | 1 (50%) | 2 |
| Enfermedad de Darier | — | 1 (100 %) | — | 1 |
| % Total | 56.9% | 34.7% | 8.4% | 100% |

CUADRO No. 2

RELACION FAMILIAR EN HIPERQUERATOSIS FOLICULARES

| ENTIDAD | Con Antecedentes Familiares | Sin Antecedentes Familiares | Nº total de casos |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Queratosis Pilar | 40 (72.7%) | 15 (27.3%) | 55 |
| Pitiriasis Rubra Pilaris | 2 (40 %) | 3 (60 %) | 5 |
| Pitiriasis Alba Pilar | 2 (50 %) | 2 (50 %) | 4 |
| Enfermedad de Kyrle | 3 (100 %) | — | 3 |
| Liquen Espinuloso | 1 (50 %) | 1 (50 %) | 2 |
| Mucinosis Folicular | — | 2 (100 %) | 2 |
| Enfermedad de Darier | — | 1 (100 %) | 1 |
| % TOTAL | 66.7% | 33.3% | 100% |

CUADRO No. 3

ESTUDIO BIOQUIMICO EN QUERATOSIS PILAR
55 CASOS

| VALORES | | Valores Normales | Valores Obtenidos | Desviación Standard |
|-----------------------|----------|------------------|-------------------|---------------------|
| Vitamina "A" | Mcgrs. % | 20 a 50 | 40.9 ± | 16.7 |
| Carotenos | Mcgrs. % | 40 a 100 | 93.7 ± | 50 |
| Proteínas Totales | Gms. % | 6.9 | 6.98 ± | 0.78 |
| Albúmina | Gms. % | 3.9 | 4.57 ± | 0.69 |
| Alfa 1 (a 1) | Gms. % | .27 | 0.20 ± | 0. |
| Alfa 2 (a 2) | Gms. % | .66 | 0.49 ± | 0.14 |
| Beta (b) | Gms. % | .78 | 0.67 ± | 0.22 |
| Gamma (y) | Gms. % | 1.27 | 1.05 ± | 0.33 |
| Relación a/g | | 1.8 | 2.01 ± | 0.74 |
| Colesterol | Mgs. % | 200 | 197.33 ± | 36.3 |
| Alfalipoproteínas (a) | Mgs. % | 44.8 | 46.13 ± | 24.06 |
| Betalipoproteínas (b) | Mgs. % | 135.2 | 140.64 ± | 62.04 |
| Lípidos Totales | | 622 | 522 ± | 146.6 |

CUADRO No. 4

ESTUDIO BIOQUIMICO EN PITIRIASIS RUBRA PILARES
5 CASOS

| VALORES | | Valores Normales | Valores Obtenidos | Desviación Standard |
|-----------------------|----------|------------------|-------------------|---------------------|
| Vitamina "A" | Mcgrs. % | 20 a 50 | 39.6 ± | 17.0 |
| Carotenos | Mcgrs. % | 40 a 100 | 77.40 ± | 29.0 |
| Proteínas Totales | Gms. % | 6.9 | 7.22 ± | 0.43 |
| Albúmina | Gms. % | 3.9 | 4.54 ± | 0.74 |
| Alfa 1 (a 1) | Gms. % | .27 | 0.20 ± | 0.089 |
| Alfa 2 (a 2) | Gms. % | .66 | 0.52 ± | 0.17 |
| Beta (b) | Gms. % | .78 | 0.68 ± | 0.14 |
| Gamma (y) | Gms. % | 1.27 | 1.06 ± | 0.50 |
| Relación a/g | | 1.8 | 1.92 ± | 0.83 |
| Colesterol | Mgs. % | 200 | 185.2 ± | 16.7 |
| Betalipoproteínas | Mgs. % | 44.8 | 52.86 ± | 8.46 |
| Betalipoproteínas (b) | Mgs. % | 135.2 | 132.34 ± | 13.3 |
| Lípidos Totales | | 622 | 559 ± | 52.1 |

CUADRO No. 5

ESTUDIO BIOQUIMICO EN PITIRIASIS ALBA PILAR
4 CASOS

| VALORES | | Valores Normales | | Valores obtenidos | |
|-------------------|----------|------------------|--------|-------------------|---------|
| | | | | Media | Rango |
| Vitamina "A" | Mcgrs. % | 20 a 50 | 34.75 | 29 | — 40 |
| Carotenos | Mcgrs. % | 40 a 100 | 65.50 | 4 | — 98 |
| Proteínas Totales | Gms. % | 6.9 | 6.57 | 5.7 | — 7.8 |
| Albúmina | Gms. % | 3.9 | 4.74 | 4.24 | — 5.51 |
| Alfa 1 | Gms. % | .27 | 0.13 | 0.10 | — 0.18 |
| Alfa 2 | Gms. % | .66 | 0.37 | 0.25 | — 0.52 |
| Beta | Gms. % | .78 | 0.59 | 0.43 | — 0.86 |
| Gamma | Gms. % | 1.27 | 0.73 | 0.58 | — 0.97 |
| Relación a/g | | 1.8 | 2.62 | 2.40 | — 3.19 |
| Colesterol | Mgs. % | 200 | 181.75 | 1.60 | — 2.08 |
| Alfalipoproteínas | Mgs. % | 44.8 | 50.85 | 34.9 | — 60.0 |
| Betalipoproteínas | Mgs. % | 135.2 | 130.9 | 110.0 | — 156.6 |
| Lípidos Totales | | 622 | 398.5 | 330 | — 453 |

CUADRO No. 6

ESTUDIO BIOQUIMICO EN ENFERMEDAD DE KYRLE
3 CASOS

| VALORES | | Valores Normales | | Valores obtenidos | |
|-----------------------|----------|------------------|-------|-------------------|---------|
| | | | | Media | Rango |
| Vitamina "A" | Mcgrs. % | 20 a 50 | 36.3 | 28 | — 45 |
| Carotenos | Mcgrs. % | 40 a 100 | 73.3 | 70 | — 76 |
| Proteínas Totales | Gms. % | 6.9 | 6.43 | 5.9 | — 6.7 |
| Albúmina | Gms. % | 3.9 | 3.73 | 3.28 | — 4.03 |
| Alfa 1 (a 1) | Gms. % | .27 | 0.21 | 0.18 | — 0.26 |
| Alfa 2 (a 2) | Gms. % | .66 | 0.57 | 0.47 | — 0.64 |
| Beta (b) | Gms. % | .78 | 0.72 | 0.55 | — 0.97 |
| Gamma (y) | Gms. % | 1.27 | 1.18 | 1.02 | — 1.35 |
| Relación a/g | | 1.8 | 1.36 | 1.20 | — 1.50 |
| Colesterol | Mgs. % | 200 | 218 | 205 | — 233 |
| Alfalipoproteínas (a) | Mgs. % | 44.8 | 52.8 | 50.7 | — 55.0 |
| Betalipoproteínas (b) | Mgs. % | 135.2 | 182.7 | 165.2 | — 205.0 |
| Lípidos Totales | | 622 | 594 | 480 | — 672 |

CUADRO No. 7

ESTUDIO BIOQUIMICO EN LIQUEN ESPINULOSO
2 CASOS

| VALORES | | Valores Normales | | Valores obtenidos | |
|-------------------|----------|------------------|-------|-------------------|---------|
| | | | | Media | Rango |
| Vitamina "A" | Mcgrs. % | 20 a 50 | 22.5 | 16 | — 29 |
| Carotenos | Mcgrs. % | 20 a 100 | 58.0 | 35 | — 71 |
| Proteínas Totales | Gms. % | 6.9 | 7.7 | 7.0 | — 8.4 |
| Albúmina | Gms. % | 3.9 | 4.99 | 4.31 | — 5.67 |
| Alfa 1 (a 1) | Gms. % | .27 | 0.24 | 0.22 | — 0.26 |
| Alfa 2 (a 2) | Gms. % | .66 | 0.61 | 0.53 | — 0.70 |
| Beta (b) | Gms. % | .78 | 0.66 | 0.55 | — 0.77 |
| Gamma (y) | Gms. % | 1.27 | 1.19 | 1.16 | — 1.22 |
| Relación a/g | | 1.8 | 1.85 | 1.60 | — 2.10 |
| Colesterol | Mgs. % | 200 | 204 | 198 | — 210 |
| Alfalipoproteínas | Mgs. % | 44.8 | 54.85 | 41.2 | — 68.5 |
| Betalipoproteínas | Mgs. % | 135.2 | 149.1 | 129.5 | — 168.8 |
| Lípidos Totales | | 622 | 518 | 476 | — 560 |

CUADRO No. 8

ESTUDIO BIOQUIMICO EN MUCINOSIS FOLICULAR
2 CASOS

| VALORES | | Valores Normales | | Valores obtenidos | |
|-------------------|----------|------------------|------|-------------------|---------|
| | | | | Media | Rango |
| Vitamina "A" | Mcgrs. % | 20 a 50 | 21 | 19 | — 23 |
| Carotenos | Mcgrs. % | 20 a 100 | 98.5 | 64 | — 133 |
| Proteínas Totales | Gms. % | 6.9 | 7.2 | 6.8 | — 7.7 |
| Albúmina | Gms. % | 3.9 | 5.42 | 5.26 | — 5.59 |
| Alfa 1 (a 1) | Gms. % | .27 | 0.16 | 0.10 | — 0.22 |
| Alfa 2 (a 2) | Gms. % | .66 | 0.47 | 0.34 | — 0.61 |
| Beta (b) | Gms. % | .78 | 0.39 | 0.36 | — 0.43 |
| Gamma (y) | Gms. % | 1.27 | 0.79 | 0.74 | — 0.85 |
| Relación a/g | | 1.8 | 3.02 | 2.64 | — 3.40 |
| Colesterol | Mgs. % | 200 | 185 | 184 | — 187 |
| Alfalipoproteínas | Mgs. % | 44.8 | 5.15 | 41.9 | — 61.1 |
| Betalipoproteínas | Mgs. % | 135.2 | 134 | 125.9 | — 142.1 |
| Lípidos Totales | | 622 | 509 | 509 | — |

CUADRO No. 9

ESTUDIO BIOQUIMICO EN ENFERMEDAD DE DARIER

1 CASO

| VALORES | | | Valores Normales | | Valores obtenidos | |
|-------------------|----------|----------|------------------|--|-------------------|-------|
| | | | | | Media | Rango |
| Vitamina "A" | Mcgrs. % | 20 a 50 | 62 | | | |
| Carotenos | Mcgrs. % | 20 a 100 | 67 | | | |
| Proteínas Totales | Gms. % | 6.9 | 6.9 | | | |
| Albúmina | Gms. % | 3.9 | 4.14 | | | |
| Alfa 1 (a 1) | Gms. % | .27 | .27 | | | |
| Alfa 2 (a 2) | Gms. % | .66 | .44 | | | |
| Beta (b) | Gms. % | .78 | .69 | | | |
| Gamma (y) | Gms. % | 1.27 | 1.35 | | | |
| Relación a/g | | 1.8 | 1.50 | | | |
| Colesterol | Mgs. % | 200 | 167 | | | |
| Alfalipoproteínas | Mgs. % | 44.8 | - | | | |
| Betalipoproteínas | Mgs. % | 135.2 | 167 | | | |
| Lípidos Totales | | 622 | 588 | | | |

El estudio bioquímico realizado en los 72 casos de Hiperqueratosis Folicular (Cuadros Nos. 3, 4, 5, 6, 7, 8, y 9) nos demostró que en las diferentes entidades estudiadas, a saber: Keratosis Pilar, Pitiriasis Rubra Pilaris, Pitiriasis Alba Pilar, Enfermedad de Kyrle, Liquen Espinuloso, Mucinososis Folicular y Enfermedad de Darier se encuentran dentro de límites que consideramos normales y acordes con los valores que por estudios previos se han obtenido en nuestro medio (3, 4).

Las figuras Nos. 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 nos demuestran que las lesiones de Hiperqueratosis Folicular encontradas en las diferentes entidades clínicas corresponden todas a la localización anatómica y morfológica que clásicamente se describe para ellas.

Se estableció correlación entre peso y talla en cada uno de los pacientes y se encontró que el peso en kilos estuvo en mayoría acorde con la correspondiente línea de normalidad de la talla. (Gráfica N° 1).

La mayor parte de los pacientes tenían edades comprendidas entre los 15 y los 30 años de edad y su dermatosis tenía una evolución de varios años que en su gran mayoría se había desarrollado desde la infancia (Gráfica N° 2).

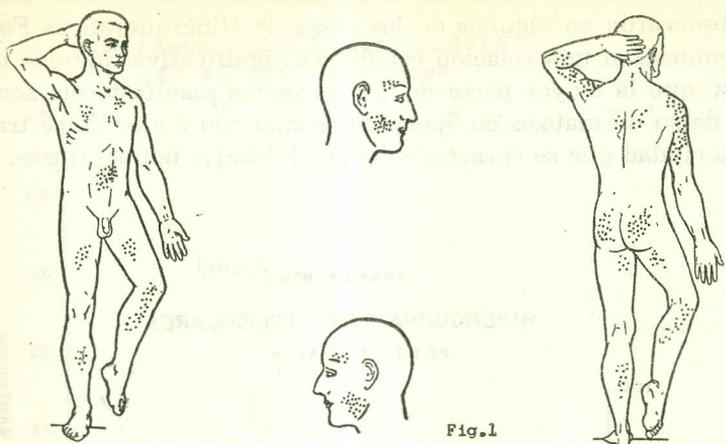


Fig.1

Fig. No. 1 - Queratosis Pilar 55 casos. Brazos 55 casos. Región glútea 55 casos. Muslos 20 casos. Piernas 20 casos. Tórax 7 casos. Cara 7 casos. Abdomen 7 casos.

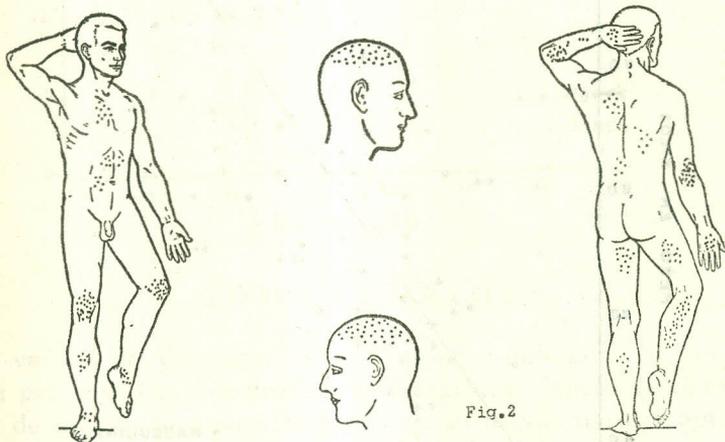
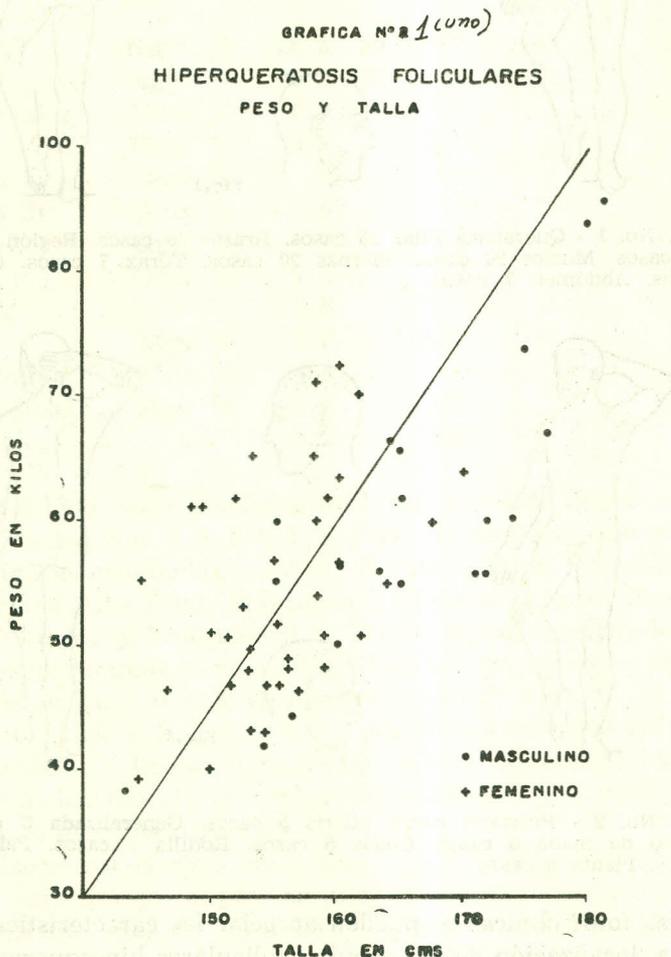


Fig.2

Fig. No. 2 - Pityriasis rubra pilaris 5 casos. Generalizada 3 casos. Dorso de mano 5 casos. Codos 5 casos. Rodilla 5 casos. Palma 5 casos. Planta 5 casos.

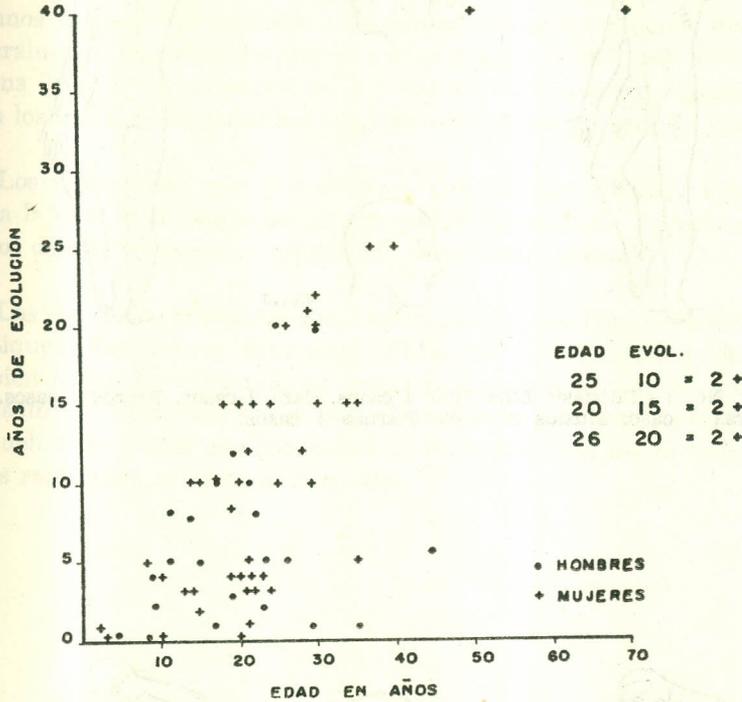
En las fotos clínicas se pueden apreciar las características morfológicas y la localización de las pápulas foliculares hiperqueratósicas que distinguen las dermatosis estudiadas (Fotos Nos. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 11). Los estudios histopatológicos realizados, comprueban el diagnóstico clínico establecido (microfotografías Nos. 9, 10, 12, 13).

Las enfermedades cutáneas intercurrentes y sistémicas asociadas que se observaron en algunos de los casos de Hiperqueratosis Foliculares no demuestran una relación estadística significativa. Merece tenerse en cuenta que la mayor parte de los pacientes manifestaron sentir un aumento de su dermatosis en época de tiempo frío o cuando se trasladaban a una ciudad que se caracterizaba por las bajas temperaturas.



GRAFICA N°2

HIPERQUERATOSIS FOLICULARES
Edad - años de evolucion



COMENTARIOS

Los valores de Vitamina "A" y Carotenos obtenidos en nuestro estudio en personas con desarrollo pondo-estatural dentro de límites normales y de un estado socio-económico en su mayor parte aceptable, no demostraron alteraciones que nos indiquen que ésta sea la causa de la Hiperqueratosis Folicular, resultados que están de acuerdo con informes anteriores de otros autores (10, 11 y 13). No tuvimos entre nuestros casos, pacientes que padecieran de Frinodermia, si entendemos por ésta el conjunto de lesiones cutáneas mucosas y oculares que distinguen la enfermedad. En cambio la presencia de la Queratosis Pilar Simple (55) casos correspondió a la mayoría y es bueno anotar que esta entidad se presenta con suma frecuencia en nuestro medio con una marcada tendencia familiar sin distingos de estados nutritivos.

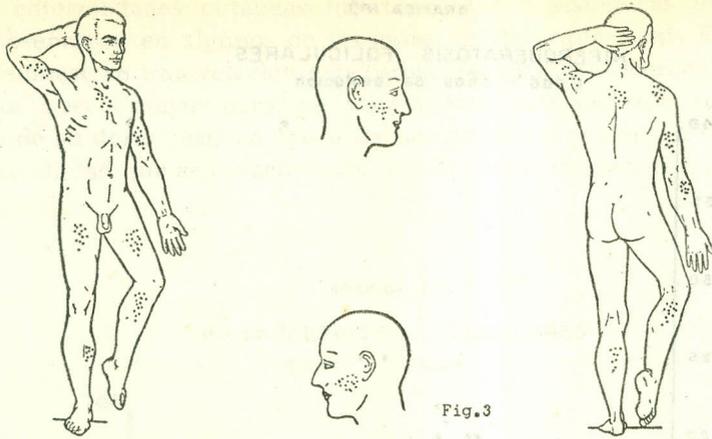


Fig.3

Fig. No. 3 - Pityriasis Alba Pilar 4 casos. Cara 2 casos. Brazos 4 casos. Tórax 1 caso. Muslos 2 casos. Piernas 4 casos.

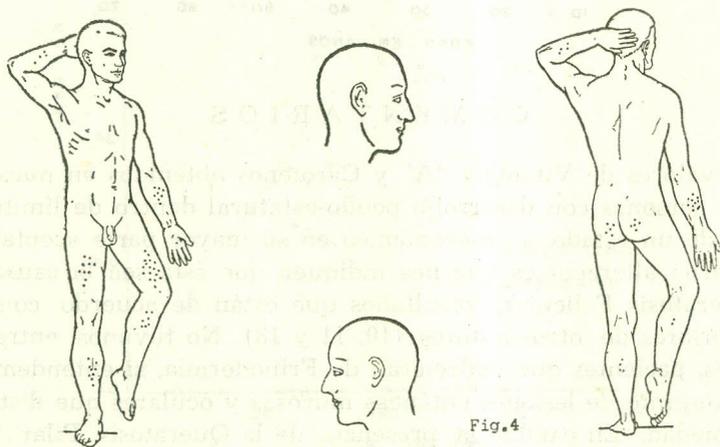


Fig.4

Fig. No. 4 - Enfermedad de Kyrle 3 casos. Antebrazos 2 casos. Mus- los 2 casos. Piernas 2 casos. Glútea 1 caso.

La Pitiriasis Alba Pilar nombre con el cual identificamos aquellos pacientes que padecían lesiones caracterizadas por máculas acrómicas con descamación pitiriasiforme, pero en las cuales era muy notorio el compromiso folicular se le atribuye su posible origen infeccioso (6, 7). Algunos opinan que se debe a los rayos ultravioleta y por encontrarse generalmente en niños desnutridos a su posible origen por déficit de Vitamina "A". En estos pacientes a pesar de su condición económica precaria los estudios bioquímicos también demostraron absoluta normalidad.

Los cinco casos que presentamos con Pitiriasis Rubra Pilaris entidad a la cual se atribuye su origen por deficiencia de Vitamina "A" como los demás parámetros estudiados, resultaron normales.

Las entidades restantes que fueron estudiadas (Enfermedad de Kyrle, Liquen Espinuloso, Mucinosi s Folicular y Enfermedad de Darier) también se les ha atribuido su origen por deficiencia de Vitamina "A", por factores infecciosos y aún por su tendencia familiar; sin embargo para muchos su origen es desconocido y en todas ellas los estudios bioquímicos realizados resultaron normales.

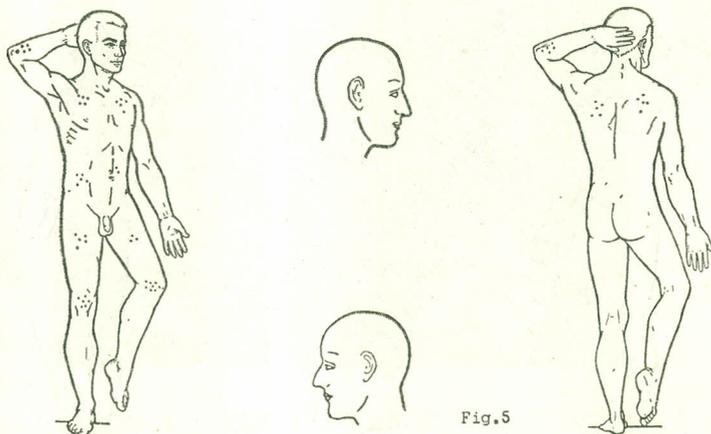


Fig.5

Fig. No. 5 - Liquen Espinuloso 2 casos. Tórax 2 casos. Abdomen 2 casos. Codos 1 caso. Muslos 2 casos. Rodillas 1 caso.

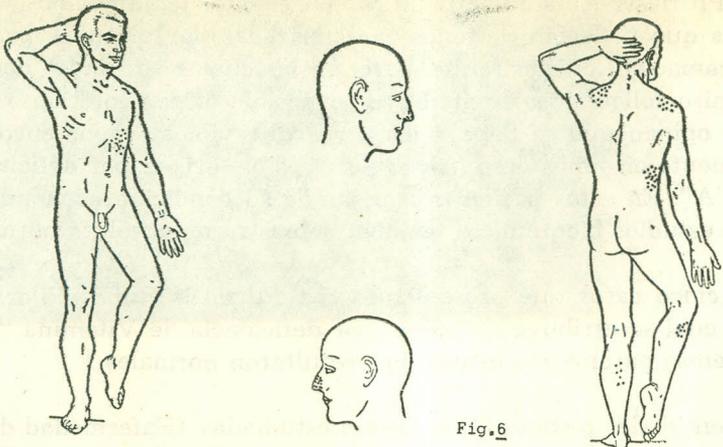


Fig.6

Fig. No. 6 - Mucinosis Folicular 2 casos. Cara 1 caso. Tórax 1 caso. Piernas 1 caso.

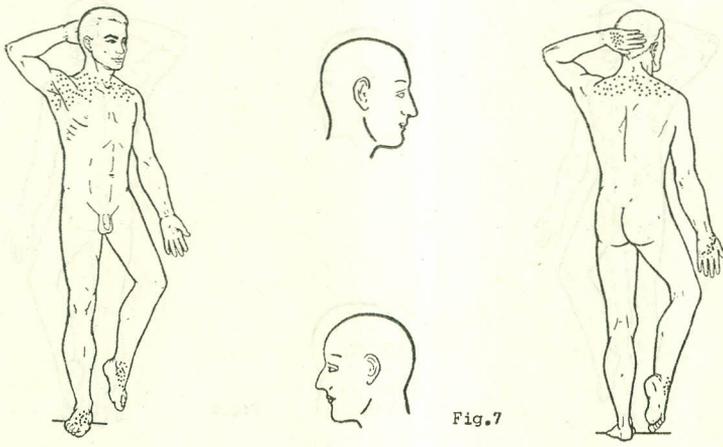


Fig.7

Fig. No. 7 - Enfermedad de Darier 1 caso. Supraclavilar. Tórax superior. Axila. Dorso de mano. Dorso de pie.

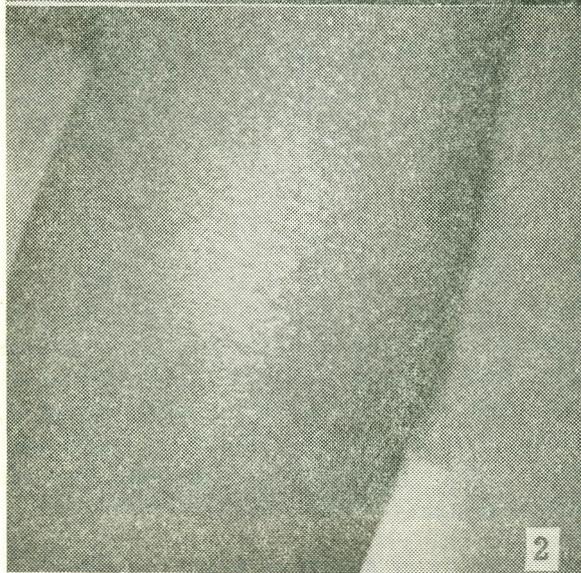


Foto No. 1 - QUERATOSIS PILAR (Vista de cerca).
Caso No. 12. En la foto se aprecia la cara postero
externa del brazo. Las pápulas foliculares, acumi-
nadas y eritematosas comunican a la piel un aspec-
to de piel de "ganso" o de "gallina".

Foto No. 2 - QUERATOSIS PILAR (Vista de cerca).
Caso No. 9. Variedad "Alba". En la foto se aprecia
la cara postero externa del brazo. Las pápulas folicu-
lares y acuminadas son en este caso de igual color
al de la piel normal o ligeramente blanquecinas. Los
"tapones" córneos se hacen prominentes en el fólculo.

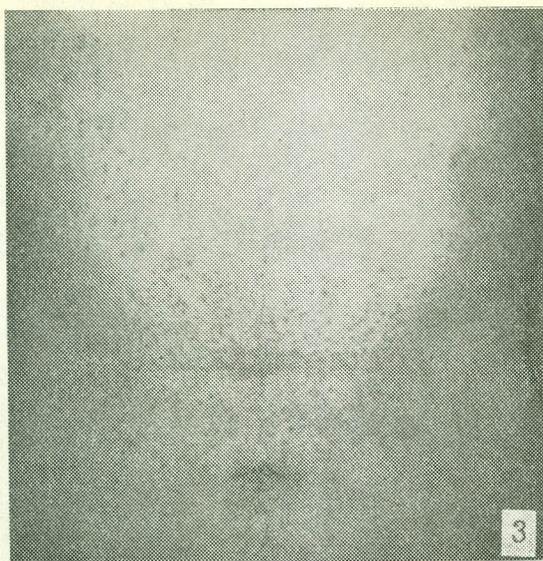


Foto No. 3 - QUERATOSIS PILAR GENERALIZADA. Caso No. 2. En la foto se aprecia la parte media del tórax y abdomen. Pápulas foliculares acuminadas y eritematosas (variedad Rubra). Este paciente presentaba además atrofia pseudorreticular en cara.

CONCLUSIONES

Consideramos que las Hiperqueratosis Foliculares por nosotros estudiadas no se deben a deficiencia de factores de Vitaminas "A", factores proteicos o de lípidos, y que sí tienen gran importancia los antecedentes familiares, pues en las dos terceras partes de los casos (66.7%) se encontró historia de estas afecciones cutáneas. Los datos obtenidos en el presente estudio están acordes con las investigaciones efectuadas por otros autores recientemente.

RESUMEN

Se presentan 72 pacientes con lesiones caracterizadas por Hiperqueratosis Foliculares (55 casos de Queratosis Pilar Simple, 5 de Pitiriasis Rubra Pilaris, 4 de Pitiriasis Alba Pilar, 3 de Enfermedad de Kyrle, 2 de Liquen Espinuloso, 2 de Musinosis Folicular y 1 con Enfermedad de

Darier). De acuerdo con sus condiciones se clasifican en estado socio-económico bueno, regular y malo, encontrándose predominio del primero de ellos. Se muestra una marcada relación familiar de las dermatosis padecidas. El desarrollo pondo-estatural se encuentra entre límites normales, (66.7%). La mayor parte de los pacientes tenían edades comprendidas entre los 15 y los 30 años de edad y su dermatosis tenía una evolución de varios años y en su gran mayoría se había desarrollado desde la infancia. Los estudios bioquímicos realizados en cada uno de los pacientes (Vitamina "A" y Carotenos, proteínas totales, albúmina, alfa 1, alfa 2, beta y gamma, relación albúmina-globulina, colesterol, alfa lipoproteínas, beta lipoproteínas, lípidos totales) se encontraron dentro de límites que demuestran una absoluta normalidad. Los estudios histopatológicos realizados no demostraron alteraciones tisulares fuera de las reconocidas por todos los autores para las dermatosis estudiadas.

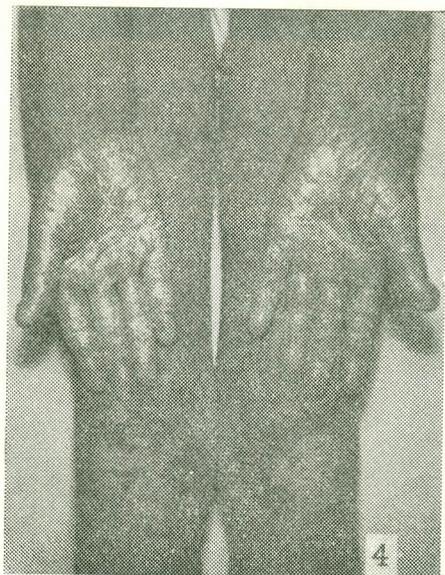


Foto No. 4. - PITIRIASIS RUBRA PILARIS. Caso No. 58. En rodillas, en forma bilateral y simétrica, se aprecian placas eritemato escamosas que son el resultado de la confluencia de pápulas foliculares hiperqueratósicas amarillentas. En palmas se aprecia hiperqueratosis difusa (en plantas igual).

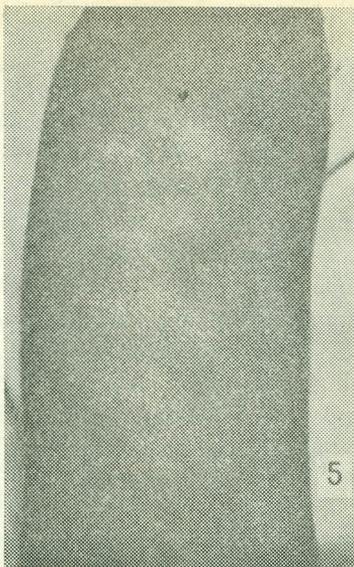


Foto No. 5 - PITIRIASIS ALBA (PILAR). Caso No. 61. Región externa del brazo. En la foto se aprecian máculas hipocrómicas, redondeadas y ovales, constituidas por abundantes escamas diminutas y pápulas foliculares hiperqueratósicas.

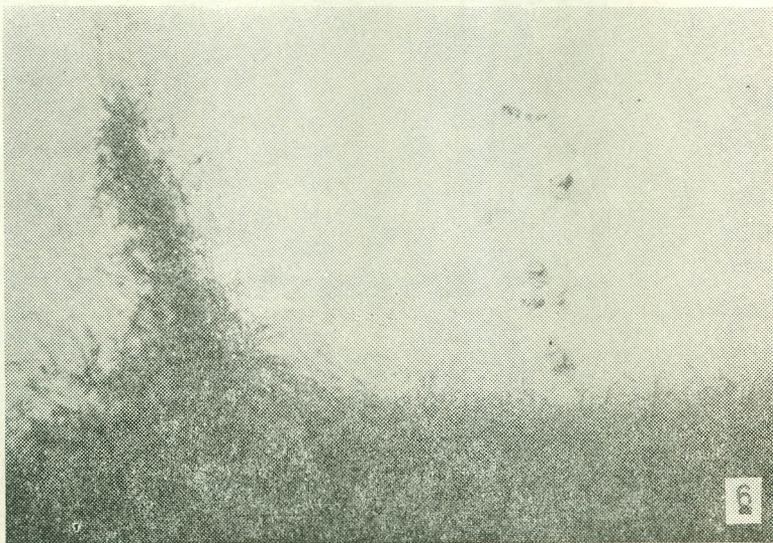


Foto No. 6 - ENFERMEDAD DE KYRLE (Región Glútea). Caso No. 67. Se aprecian tapones córneos foliculares gigantes, encima de los cuales se ve el lugar de donde se tomó la biopsia. Al extraer cada uno de estos tapones, dejan una depresión profunda, parecida a un hoyo que sangra ligeramente.

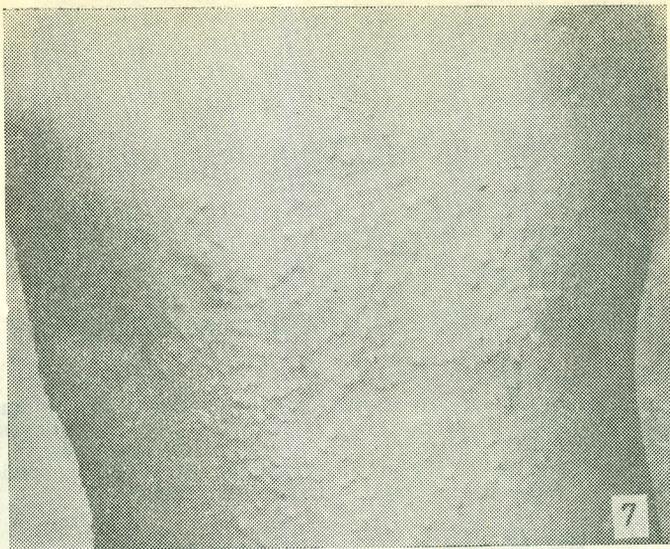


Foto No. 7 - LIQUEN ESPINULOSO. Caso No. 68. Huecos poplíteos, región externa. Las lesiones aparecen en grupos simétricamente distribuidos, formando diminutas espinas filiformes que se abren a través de pápulas foliculares acuminadas. Las lesiones en esta niña eran totalmente asintomáticas.



Foto No. 8 - MUCINOSIS FOLICULAR. (Vista de cerca. Caso N° 71. Tórax. En la foto se aprecian múltiples eflorescencias papulosas foliculares, con característico color "marfil viejo" y de consistencia elástica. La mácula acrómica corresponde al sitio de donde fue tomada la biopsia.

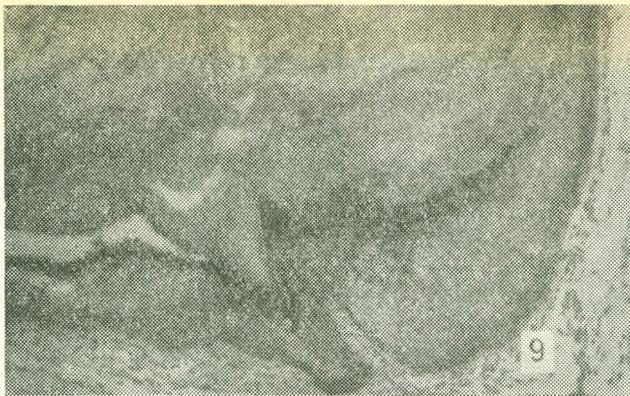


Foto No. 9 - ENFERMEDAD DE KYRLE X 100. Caso No. 67 .Marcada hiperqueratosis que constituye tapón queratínico gigante que al invaginarse produce áreas de atrofia epidérmica. Hay focos de espongirosis y de disqueratosis benigna en el estrato espinoso. Ligerado infiltrado inflamatorio en el corion superficial. H. E. X. En coloraciones especiales el tejido elástico fue normal.



Foto No. 10 - QUERATOSIS PILAR SIMPLE X 100. Caso No. 52. Se aprecia orificio folicular en forma de embudo, conteniendo tapón córneo y un ovillo queratínico encerrado en el foliculo. Ligerado infiltrado inflamatorio en el corion papilar.

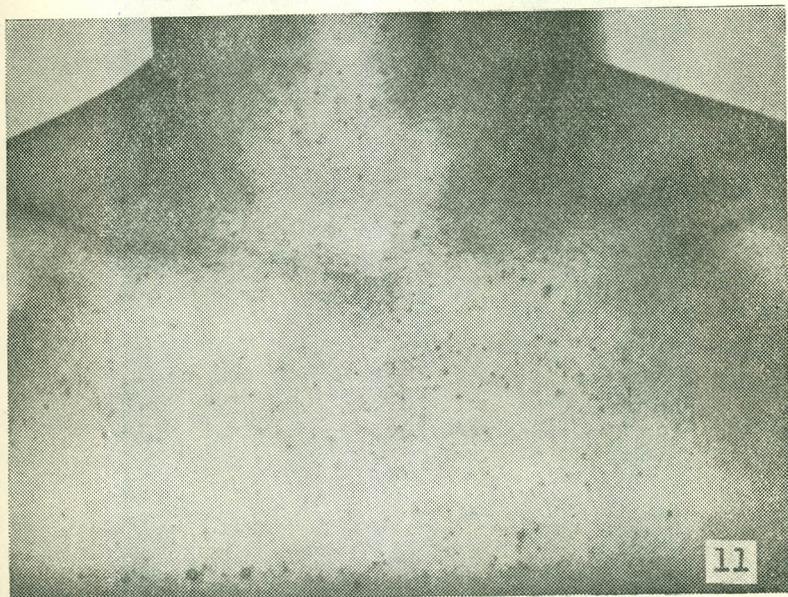


Foto No. 11 - ENFERMEDAD DE DARIER (Disqueratosis folicular). Caso No. 72. En la región supraclavicular y medio torácica se aprecian pápulas foliculares hiperqueratóticas y costrosas, de color rojizo, circunscritas y ligeramente pruriginosas; lesiones semejantes presentaba en áreas seborréicas. Este paciente padecía epilepsia concomitantemente y en dorso de manos y pies se apreciaban pápulas que semejan verrugas planas.



Foto No. 12 - MUCINOSIS FOLICULAR. Caso No. 71. Se aprecia el marcado edema intercelular y la degeneración mucinosa de la vaina epitelial externa del pelo. En la dermis superior infiltrado crónico de intensidad media. H. E.X.



Foto No. 13 - ENFERMEDAD DE DARIER. (Disqueratosis folicular). Caso No. 72. Se aprecia marcada hiperqueratosis con paraqueratosis irregular. Lagunas intraepidérmicas cuyo piso está formado por la capa basal que emite prolongaciones hacia la laguna. Presencia de "granos" y "cuerpos redondos".
En la dérmis infiltrado crónico.

CONCLUSIONS

In accordance with the evidence produced by the data of this paper, we can conclude that the Follicular Hyperkeratoses that we studied are not due to a deficiency of vitamin A, protein or lipid factor. On the other hand, it can be stated, with a certain degree of certainty, that the family background has much bearing on the appearance of these skin diseases, since we found a 66.7% positive history of these conditions in the patients that we examined.

SYNOPSIS

The authors present 72 patients with diseases characterised by follicular hyperkeratosis (55 cases of Keratosis pilaris simplex, 5 cases of Pityriasis rubra pilaris, 4 cases of Pityriasis alba pilaris, 3 cases of Kyrle's disease, 2 cases of Lichen spinulosus, 2 cases of Mucinosis follicularis and 1 case of Darier's disease). The patients were classified according to their socio-economic status in good, fair and bad. We found most of them belonged to the first group.

A marked family history of the dermatoses under study was found in our patients (66.7%).

Most of the patients were between 15 and 30 years of age and their skin diseases had been present since early infancy or at least for several years. The weight and growth-development was within normal limits.

The biochemical studies that were carried out in all of the patients (Vitamin A and Carotenes, total serum proteins, albumin, alpha 1, alpha 2, beta and gamma, albumin-globulin ratio, cholesterol, alpha lipoproteins, beta lipoproteins total lipids) were all within normal limits in every case.

The histopathologic studies did not show any abnormalities besides the morphologic disturbances already described in the textbooks of Dermatology.

REFERENCIAS:

- 1 Goldsmith, G. A. in Duncan, G. G.; Diseases of Metabolism; Fifth ed.; Philadelphia, Saunders, 1964, pág. 567.
- 2 Manual for Nutrition Surveys. Interdepartamental Committee on nutrition for national defense. May 1957.
- 3 Vélez, A., Hincapié, J., Borrero, J. Variaciones de las Lipoproteínas y del Colesterol sanguíneo en diferentes entidades clínicas. Ant. Med. 6: 395. 1965.
- 4 Vélez, A., Sanclemente, E. Restrepo, A. Festrepo, M. Algunos aspectos de la electroforesis del suero como método diagnóstico. Ant. Med. Vol. 14, 5: 405. 1964.

- 5 Interdepartamental Committee on nutrition of national defense. Manual for Nutrition Surveys. May 1960.
- 6 Borda, J. M. Queratosis Folicular Estafilógena. Arch. Argent. Dermat. X-343. Dic. 1960.
- 7 Borda, J. M. Bianchi, C., A. Carvalho. Vinculaciones entre Queratosis Folicular Estafilógena y Mucinosiis Folicular. Arch. Argent. Dermat. XIII-1-91. 1963.
- 8 Yambay, J. Enfermedad de Darier - Estudio del padecimiento en 2 hermanas gemelas. Dermatología. Revista Mexicana. Vol. IX. No. 1. Marzo 1965, pág. 20.
- 9 Castillo, F. F. Estudios sobre Vitamina "A" en Hiperqueratosis Folicular en áreas rurales de Guatemala. INCAP L-29. Publicación mimeografiada, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.
- 10 Bagchi, K., K. Halder and S. R. Chowdhury. The etiology of phrynoderma. Am. J. Clin. Nutr. 7: 251, 1959.
- 11 Bhat, K. S. and Belavady, B. Biochemical Studies in Phrynoderma (Follicular Hyperkeratosis). The American Journal of Clinical Nutrition. Vol. 20. No. 5. May 1967. Pág. 386-392.
- 12 Butterworth T., Streat L. P. Clinical Genodermatology. William Wilkins Baltimore, 1962.
- 13 Andrews G. C., Kerdell Vegas F., Domonkos A. N. Tratado de Dermatología, Salvat-Barcelona, 1965.
- 14 Sutton, R. L. Jr.; C. V. Mosby. Diseases of the Skin. - St. Louis, 1956.
- 15 Perleman, H. H. Pediatric Dermatology The Year Book Publishers, Chicago, 1960.
- 16 Lépine, J. Papules Folliculaires. París. E. M. C. Dermatologic 12370 A¹⁰, 1962.

ENDOCARDITIS BACTERIANA

Hospital Universitario - Medellín 1957 - 1966

Dr. Humberto Martínez V. *
Dr. Fernando Londoño M. **

Al revisar la literatura médica colombiana llama la atención lo poco que sobre endocarditis bacteriana se ha escrito entre nosotros (4-5-7). Con el presente trabajo se han querido analizar las características clínicas y de laboratorio de la endocarditis bacteriana en el Hospital Universitario de Medellín, que seguramente son muy similares a las de otros hospitales colombianos y si bien es cierto que esta afección cardiovascular es relativamente rara; vale la pena saberla reconocer muy bien y tenerla en cuenta, ya que es seria y acarrea una alta mortalidad si no se reconoce a tiempo y se trata en forma adecuada.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron las historias clínicas del archivo del Hospital Universitario de Medellín, que figuraban como endocarditis bacteriana en el período comprendido entre el 1º de Enero de 1957 y el 31 de Diciem-

* Profesor Auxiliar.

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

bre de 1966. Un buen número de los casos fueron vistos personalmente por los autores. Lógicamente se descartaron los casos de endocarditis o endomiocarditis de tipo reumático puro, como también los casos de endocarditis lúpica sin complicación bacteriológica agregada y se seleccionaron los casos en los cuales se evidenciaba sobre bases clínicas lógicas y razonables el diagnóstico de endocarditis bacteriana con o sin cardiopatía subyacente conocida previamente. La mayoría de los cuales tenía comprobación por hemocultivos; en otros, no se logró comprobación bacteriológica, pero como ya quedó consignado, eran cuadros clínicos suficientemente claros para sustentar el diagnóstico de la entidad que nos ocupa. De las historias revisadas, sólo 27 llenaron los criterios de selección y a ellas nos referiremos.

De acuerdo con el dato global de admisiones a nuestro Hospital en el mismo período de 10 años, se encontró una incidencia de 9 por 100.000 para la endocarditis bacteriana.

R E S U L T A D O S

EDAD Y SEXO.

Se encontró un caso de menos de 10 años; 21 casos cuyas edades oscilaban entre los 10 y los 39 años; 5 casos entre los 40 y los 59 y ninguno mayor de 60 años. Respecto al sexo, 15 pertenecían al sexo masculino y 12 al femenino.

CUADRO N° 1

CARDIOPATIA SUBYACENTE

| | |
|------------------------|--|
| ANOMALIAS | 2. T. DE FALLOT |
| | 5 CASOS |
| CONGENITAS | 1. ESTENOSIS AORTICA |
| | 1. COARTACION AORTICA |
| | 1. COMUNICACION INTER- VENTRICULAR. |
| VALVULOPATIA REUMATICA | 7 CASOS |
| NO DEFINIDA | 15 CASOS |

CARDIOPATIA SUBYACENTE

En el cuadro N° 1, están resumidos los hallazgos a este respecto.

Se encontraron 5 casos de anomalías congénitas: 2 Tetralogías de Fallot, 1 caso de estenosis aórtica, 1 caso de coartación aórtica y otro de comunicación interventricular.

Se encontraron 22 casos de valvulopatías no congénitas o adquiridas, de las cuales 7 tenían cardiopatía reumática definida y en las restantes, al parecer no había anomalía previa a la endocarditis y se presume que se tratara de corazones previamente sanos.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las más comunes fueron las siguientes: Fiebre que se presentó en 25 de los 27 pacientes; en igual número de casos se auscultaron soplos cardíacos; 19 de los enfermos se quejaban de debilidad y en 16 pacientes la anorexia fue uno de los síntomas más sobresalientes. Se encontró esplenomegalia en 16, pérdida de peso en 14 y petequias en 13 de los 27 pacientes (ver cuadro N° 2). Otras manifestaciones menos comunes fueron: disnea, que se presentó en 10 de los enfermos, todos los cuales tenían grados variables de insuficiencia cardíaca congestiva; dolor torácico, localizado en precordio o hemitórax derecho y dolor abdominal en hipocondrio izquierdo; fue un síntoma notorio en 7 pacientes que tuvieron manifestaciones tromboembólicas; hemorragias en astilla en 7 casos; tos en 5 casos; ictericia también en 5 casos; dedos en palillo de tambor en 2 pacientes; dolores articulares en 2, uno de los cuales tenía lupus eritematoso disseminado concomitante.

Llama la atención que en ninguno de nuestros pacientes se observaron nódulos de Osler o lesiones de Janeway.

CUADRO N° 2

MANIFESTACIONES CLINICAS PRINCIPALES EN 27 CASOS

| | |
|-----------------------------------|------|
| FIEBRE | 96.1 |
| SOPLOS CARDIACOS | 96.1 |
| DEBILIDAD | 73.0 |
| ESPLENOMEGALIA | 61.5 |
| ANOREXIA | 61.5 |
| PERDIDA DE PESO | 53.8 |
| DISNEA | 38.4 |
| INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA | 38.4 |
| HEMORRAGIAS EN ASTILLA | 26.9 |

DIAGNOSTICO

En 23 casos se hizo el diagnóstico en bases clínicas y de laboratorio y 4 de los casos fueron hallazgo de necropsia. En estos 4 casos los diagnósticos antemorten fueron: un caso de hipertensión arterial y accidente cerebrovascular; un caso de I.C.C. por cardiopatía reumática; un caso de I.C.C. por cardiosclerosis y otro caso septicemia.

HEMOCULTIVOS

Se hicieron hemocultivos seriados en 24 casos, 16 de los cuales fueron positivos. Se aislaron los siguientes gérmenes: estafilococo en 8 casos (*Staph. Var. aureus* 5 casos; *Staph Var. albus* 3 casos; *streptococo beta hemolítico* en 5 casos; *estreptococo verde* o *viridans* un caso; *Neisseria meningitidis* un caso y un caso con *Eschericha intermedium*.

En 8 casos el hemocultivo fue negativo aún en incubaciones prolongadas y en 3 casos no se hicieron hemocultivos. Vale la pena anotar que cuando se trataba de *estafilococo blanco*, o coagulasa negativo, se aceptaba como causa etiológica de la E.B. si se encontraba por lo menos en tres hemocultivos, lógicamente obtenido de muestras distintas (Cuadro N° 3).

CUADRO N° 3

HEMOCULTIVOS

| | | |
|-------------------------|----------|------------------------|
| POSITIVOS: | 16 CASOS | |
| GERMENES AISLADOS | | |
| ESTAFILOCOCOS: | 8 CASOS | DORADOS 5 BLANCOS 3 |
| ESTREPTOCOCO HEMOLITICO | | 5 CASOS |
| ESTREPTOCOCO VERDE | | 1 CASO |
| ESCHERICHA INTERMEDIA | | 1 CASO |
| NEISSERIA MENINGITIDIS | | 1 CASO |
| NEGATIVO: | | 8 CASOS |
| NO SE HIZO | | 3 CASOS |

RAYOS X DE TORAX

En 17 de los casos fue anormal el estudio radiológico del tórax: 14 tenían diversos grados de cardiomegalia; 10 además presentaban cuadro

radiológico de I.C.C.; 3 tenían imagen de condensación pulmonar. En 5 casos no se hizo estudio radiológico de tórax y en otros 5 casos dicho estudio fue normal.

ELECTROCARDIOGRAMA

Se hizo estudio electrocardiográfico en 21 de los 27 casos. En 14 casos había diversos tipos de anomalías; hipertrofia ventricular izquierda; hipertrofia biventricular; predominio ventricular derecho; crecimiento de aurícula izquierda; trastornos difusos de la repolarización ventricular y aún bloqueo de rama izquierda. El electrocardiograma fue normal en 7 casos y en 6 no se hizo dicho estudio.

OTROS DATOS DE LABORATORIO

Anemia documentada por hemoglobina baja en 24 casos y por hematocrito en 23. Eritrosedimentación elevada en 15 casos, normal en 3, no se hizo en 9. Leucograma fue normal en 6 y elevado en distinto grado en 19 casos. El citoquímico de orina fue anormal en 12 casos en los cuales se encontró hematuria microscópica y proteinuria.

ESTUDIO POST-MORTEN

Se encontraron 6 casos con estudio post-morten en el archivo general del Hospital. En 4 de ellos no se sospechó el diagnóstico en vida. En estos últimos los diagnósticos fueron de accidente cerebrovascular en uno de ellos, en otro I.C.C. por cardiopatía reumática, otro I.C.C. por cardioesclerosis y el último, septicemia. En dos de ellos el diagnóstico de endocarditis bacteriana se había hecho en vida y se confirmó en el estudio post-morten. A continuación se da una síntesis de estos casos.

- 1) Paciente de 11 años, de sexo masculino. Diagnóstico de coartación de aorta. Endocarditis bacteriana sub-aguda. Infarto a varios órganos. Absceso miocárdico.
- 2) Paciente de 30 años, de sexo femenino, raza blanca. Diagnóstico ante-morten: Endocarditis bacteriana?. Lupus eritematoso sistémico?. Leptospirosis?. En el estudio post-morten encontraron endocarditis bacteriana; embolismo múltiple.
- 3) Paciente de 58 años, sexo masculino, raza mestiza. Diagnóstico ante-morten: Ca. de páncreas?. Cirrosis?. En el estudio post-morten se encontró Endocarditis bacteriana de aorta por estreptococo viridans.

- 4) Paciente de 49 años, sexo femenino, de raza blanca. Diagnóstico ante-mortem: Hipertensión arterial y Hemorragia cerebral. Diagnóstico post-mortem: Endocarditis bacteriana. Embolismo a pulmón, cerebro y riñón.
- 5) Paciente de 57 años, sexo masculino, raza blanca. Diagnóstico ante-mortem: Septicemia. En el estudio post-mortem encontraron: Endocarditis bacteriana. Flebitis. Infartos a suprarrenales: Bazo, riñón, etc.
- 6) Paciente de 28 años, sexo masculino, raza mestiza, con diagnóstico ante-mortem de I.C.C. por cardiopatía reumática crónica. En el estudio post-mortem encontraron: Endocarditis bacteriana, valvulopatía aórtica y mitral reumática.

E V O L U C I O N

De los 27 casos hubo curación bacteriológica en 18; muerte en 8 y un retiro voluntario (ver cuadro N° 4).

CUADRO N° 4

| EVOLUCION | N° DE CASOS |
|--------------------------------------|---|
| MEJORIA (CURACION BACTERIOLOGICA) | 18 |
| MUERTE | 8 |
| DESCONOCIDA | 1 |
| | <hr style="width: 10%; margin: 0 auto;"/> |
| TOTAL | 27 |

D I S C U S I O N

En la última década ha habido una tendencia marcada a abandonar la clasificación o división de la endocarditis bacteriana en aguda o subaguda (8-9) y en cambio denominarlas como endocarditis bacteriana y cuando sea posible sustituir la palabra bacteriana por el nombre del agente causante, *vr.gr.* endocarditis por estafilococo dorado, endocarditis por pseudomona aeruginosa, etc. Prácticamente el agente causal habla en la mayoría de los casos del grado de malignidad, del posible curso agudo o subagudo y aún del tipo y urgencia del tratamiento en cada caso particular.

La mayoría de las bacterias patógenas conocidas, rickettsias y algunos hongos han sido identificados alguna vez como organismos cau-

sales de la endocarditis bacteriana (9). Sin embargo, en el 90 o más por ciento de los casos el agente causal pertenece a uno de los 3 grupos siguientes: 1) *Streptococcus viridans* (*salivarius*, *mitis*); 2) *Streptococcus fecalis* (*enterococos*); 3) *Micrococcus* (*Staphilococcus aureus* o *albus*

La endocarditis bacteriana causada por estreptococos verdes (*viridans*) que anteriormente era la más frecuente o casi la única conocida, ha disminuído en frecuencia; los estafilococos dorados y blancos vienen aumentando hasta el punto de ocupar el primer lugar en algunas series de endocarditis hospitalarias reciente, entre ellas la presente.

También los enterococos o estreptococos fecales, han aumentado su frecuencia en algunas series hasta un 15% de los casos de endocarditis de pacientes de edad avanzada, son debidos a este agente. Sin embargo en nuestra casuística no se tuvo ningún caso al menos de los comprobados bacteriológicamente, debida a enterococo.

El cambio del cuadro bacteriológico de esta enfermedad, puede muy bien ser el resultado de la antibioticoterapia moderna profiláctica (fiebre reumática, cardiopatías congénitas y cirugía cardiovascular) y también la curativa, que causan reducción significativa de los microorganismos sensibles a los antibióticos, pero que persisten o emergen cepas antibiótico-resistentes y aún aparecen agentes poco comunes o raros, como la *Escherichia coli*, *E. intermedium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonellas*, *Neisserias*, *Hemophilus influenza*, *Brucellas*, etc.

Las deformidades valvulares reumáticas son las lesiones predisponentes más comunes de endocarditis bacteriana, sin embargo, bacterias virulentas pueden formar vegetaciones en válvulas cardíacas normales. La válvula mitral y luego la aórtica, son las más frecuentemente comprometidas. Las válvulas del lado derecho son como en la fiebre reumática rara vez afectadas, quizás en menos del 15% de los casos. En nuestros pacientes sólo en 7 era evidente la valvulopatía reumática y en 15 no se encontró al menos en las historias revisadas, evidencia de fiebre reumática ni cardiopatía subyacente previa a la endocarditis bacteriana, por lo que presumimos que se trataba muy posiblemente de corazones previamente sanos.

Los defectos cardíacos congénitos y de los grandes vasos, particularmente el ductus arterioso persistente, el defecto interventricular, la válvula aórtica bicúspide y la coartación de aorta, también pueden ser asiento de vegetaciones bacterianas. Es extraordinariamente rara la lesión bacteriana en una comunicación interauricular o en la estenosis de la válvula pulmonar (2). Nosotros encontramos 5 casos con anomalías cardíacas congénitas diversas.

Ocasionalmente la cirugía cardíaca, la cual va siendo progresivamente más frecuente entre nosotros, puede ser también causa de endocarditis bacteriana. Hubo un caso en nuestra serie que presentó endocarditis bacteriana después de cirugía correctiva de una tetralogía de Fallot.

El trauma cardíaco, disminuye la tolerancia a la infección y así una bacteremia durante o inmediatamente después de tales intervenciones, puede constituir el comienzo de esta complicación. Afortunadamente su incidencia es extremadamente baja, alrededor de 1% en series numerosas, que ciertamente no constituye un argumento serio en contra de la cirugía cardíaca. Sin embargo esta es una posibilidad que debería ser considerada siempre, en el post-operatorio de estos pacientes.

Respecto a manifestaciones clínicas, son muy similares a las de otras series de diversos autores, con excepción de que en la nuestra no se encontraron casos con lesiones de Janeway ni nódulos de Osler. Además, respecto a tromboembolismo hubo 6 casos únicamente: 4 a cerebro; 1 a mesentérica y 1 a coronaria. Es excepcional el embolismo séptico coronario como causa de infarto cardíaco (3).

Finalmente recalamos la importancia de los hemocultivos y se dan las pautas generales aceptadas ampliamente en el tratamiento de la endocarditis bacteriana. El dato más importante no sólo para el diagnóstico sino también para identificar el microorganismo causal y su sensibilidad a los antibióticos y que es la base de una terapia efectiva, lo constituyen los hemocultivos. Con técnicas apropiadas se han obtenido hemocultivos positivos en 80 a 90% de los casos de endocarditis bacteriana. Deben hacerse hemocultivos seriados en número de 3 a 6 con diferencia de una hora entre uno y otro en un solo día, o 3 el primer día y 3 al siguiente. Procesarlos en diferentes medios de cultivo, enriquecidos, microaerobios, para hongos, etc. y en esta forma se logrará éxito casi seguro.

En los últimos años se ha logrado prácticamente la unidad de criterios básicos en el tratamiento de la endocarditis bacteriana (1-8). El objetivo principal es lograr una concentración bactericida de uno o más antibióticos en el cual el microorganismo se encuentra; comenzar el tratamiento lo más precozmente posible y con una duración de 4 a 6 semanas. La dosis debe ser por lo menos 10 veces más alta que la bactericida in vitro. La penicilina es el mejor medicamento y de mayor utilidad por su gran actividad bactericida contra la mayoría de los gérmenes que producen endocarditis bacteriana y también por la baja

frecuencia de reacciones colaterales. La combinación de la penicilina con antibióticos bactericidas adyuvantes, es de mucha utilidad. Entre éstos tenemos la estreptomina, Kanamicina, novobiocina, vancomicina, bacitracina y neomicina.

En pacientes con cuadro clínico de endocarditis bacteriana, con hemocultivos persistentemente negativos o en localidades donde no se puede hacer hemocultivos, se debe administrar un mínimo de 30'000.000 de unidades de penicilina cristalina en infusión continua por vía intravenosa y dos gramos de estreptomina por vía muscular diarios durante 4 a 6 semanas. Si el cuadro clínico, temperatura, etc, parecen no estar cediendo con pruebas de 3 o 4 días, se debe duplicar, triplicar o cuadruplicar la cantidad de penicilina y puede variarse el antibiótico adyuvante de la penicilina, haciendo el esfuerzo máximo por controlar la enfermedad.

Cuando se logra cultivar el agente causal y determinar su sensibilidad no hay mayor problema en la escogencia del régimen terapéutico.

CONCLUSIONES

Se analizan las características clínicas y de laboratorio de 27 casos de endocarditis bacteriana, vistos en un período de 10 años, 1957-1966 en el Hospital Universitario de Medellín.

Se insiste en la unidad de denominación de endocarditis bacteriana más el agente causal en vez de la antigua división en agudas y subagudas.

En los casos en los cuales se obtuvieron hemocultivos positivos hubo predominio de los estafilococos (Var *Aureus* y Var *albus*) en segundo lugar los estreptococos hemolíticos; se encontró un caso de *Escherichia intermedia*, un caso de *Neisseria meningitidis* y llamó la atención que sólo se aisló en un solo caso estreptococo verde o *viridans*.

Respecto a cardiopatías subyacentes hubo 5 casos de cardiopatías congénitas, valvulopatía reumática en 7 casos y en 15 casos no se halló cardiopatía subyacente al menos reconocible y se cree que se trataba de corazones previamente sanos.

Se hace énfasis en el reconocimiento precoz de la endocarditis bacteriana, en los hemocultivos e igualmente en el tratamiento temprano y adecuado en dosis y duración.

SYNOPSIS

The clinical and laboratory aspects of 27 bacterial endocarditis seen at the University Hospital of Medellín, Colombia, in a ten years period, from Jan, 1957 to Dec. 31, 1966 are discussed.

We emphasize the need for an united denomination, that of bacterial endocarditis plus the etiologic agent, instead of the former division of "acute" and "subacute" forms.

Only one case in our serie was due to *Streptococcus viridans*; all other cases were due to different microorganisms, the most common being *Staphilococcus* (*Staph. Var. aureus* and *Var. albus*) and *Streptococcus hemolyticus*, in this order.

Finally we strongly recommend the early discover and early and well planned treatment in dose and total duration.

REFERENCIAS

1. Glaser, R., and Ripkind, D.: The diagnosis and treatment of bacterial endocarditis, M. Clin. North America, 47: 1285, 1963.
2. Gould, S.: "Pathology of the heart", 21 ed. Charles C. Thomas, publisher, Springfield III, 1960.
3. Hurst, J. W. and Logue B. R.: "The Heart" 1st, ed, MacGraw Hill Co. New York, 1966.
4. Múnera P. Miguel: Endocarditis bacteriana sub-aguda (enfermedad de Osler). An. Med. Medellín, 2: 2 - 25, Ag. 51.
5. Posada B. Lisandro: Endocarditis maligna. Rev. Clin. Medellín. 3: 430 - 436, Jun. 18.
6. Pankey G.: Acute bacterial endocarditis at University of Minnessota Hospital, 1939 through 1959, Am. Heart J, 64: 583, 1962.
7. Ordóñez, J. Hernando: Diagnóstico negativo de una endocarditis bacteriana. Med. y Cir. Bogotá 10 (4): 137 - 140, Dic. 45.
8. Vogler, R., Dorney, E., and Bridges, H.: Bacterial endocarditis, Am. J. Med. 32: 910, 1962.
9. Wilson, L.: Etiology of bacterial endocarditis. Ann. Int. Med. 58, 946, 1963.

LA PERSISTENCIA DEL CANAL ARTERIAL EN EL PABELLON INFANTIL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL DE MEDELLIN

Dr. Mario Zuluaga Correa *
Dr. Hernán Aristizábal López **

Por su gran frecuencia y porque es una de las cardiopatías congénitas más fáciles de curar por medio de la cirugía, la persistencia del canal arterial tiene enorme interés práctico para el cardiólogo, para el internista y sobre todo para el pediatra quien es generalmente el primero en afrontar el problema.

Según autores ingleses (14) la incidencia de cardiopatías congénitas al nacimiento es aproximadamente del 3% y a los 10 años del 1%. Richards (19) en el estudio de 60.000 nacimientos en la ciudad de Nueva York, encontró una incidencia de 0.83% incluyendo los mortinatos.

La incidencia de las diferentes cardiopatías congénitas (23) varía notablemente en las estadísticas clínicas y en las de autopsia. Los casos más severos y complicados son más frecuentes en las autopsias, mientras que en el material clínico encontramos los de mejor pronóstico. Pero ni unos ni otros representan la verdadera incidencia de malformaciones congénitas en una población.

* Profesor agregado Departamento de Pediatría.

** Instructor Departamento de Pediatría.
Facultad de Medicina de la U. de A.

Para Anderson (2) la incidencia del ductus persistente en la población general va desde el 1 por 2.500 al 1 por 5.000. Espino Vela (5) encuentra que esta entidad representa el 30% de todas las malformaciones congénitas del corazón y de los grandes vasos. Wood, citado por Friedberg (7), en su serie de necropsias lo encuentra como lesión única en 12,5%; Keith (11) en 12%; Morgan (16) en 10%; Nadas (17) en el Childrens Medical Center desde 1.949 hasta 1.962 lo encuentra en un 12,3%. Nosotros (24) presentamos al VIII Congreso Colombiano de Pedriatría, una estadística clínica de 314 cardiopatías congénitas que incluía un 20,7% de ductus persistentes, incidencia sólo superada por la comunicación interventricular con un 32,5%.

Etiología, embriología, anatomía patológica y fisiopatología de la entidad.

El conducto arterial puede considerarse patológicamente persistente cuando no se oblitera en los primeros días, semanas o meses u ocasionalmente al final del primer año (5). Las causas de la persistencia del ductus arterioso han sido estudiadas ampliamente. Keith (11), las divide en prenatales y neonatales: entre las primeras tiene en cuenta el síndrome de rubeola congénita (5, 7, 9, 10, 12, 13, 17, 22) y factores genéticos (5, 7, 11, 12). Los factores neonatales han sido igualmente estudiados por numerosos investigadores. Kjelberg (12) distingue entre el cierre anatómico y el cierre funcional; este último es presumiblemente producido por los músculos del ductus, siendo su pared más muscular que la de las otras arterias. Keith (11), Kjelberg (12) y los autores citados por ellos, encuentran que el aumento de la tensión de oxígeno hace cerrar el ductus, así como la disminución de la tensión del mismo lo hace permanecer abierto. Otro factor neonatal encontrado, que podría estar en relación con lo anterior, es la mayor frecuencia de esta anomalía en localidades de gran altura sobre el nivel del mar. Alzamora (1) ha estudiado en gran detalle este problema en el Perú, como igualmente lo han hecho Espino Vela (5) y el equipo del Instituto Nacional de Cardiología en Méjico.

El ductus arterioso, como el agujero oral, es una estructura necesaria para el mantenimiento de la circulación fetal. Es por este canal por donde la sangre proveniente del sistema pulmonar arterial alcanza la aorta descendente. Es un conducto de estructura arterial que conecta la arteria pulmonar izquierda a la aorta, en un punto distal al origen de la arteria subclavia izquierda. Embriológicamente el ductus es la porción distal del sexto arco aórtico izquierdo. Su tamaño es de más o menos 1 a 2 centímetros de longitud, y su diámetro de 5 a 20 milímetros,

siendo rara vez de mayor calibre. En ocasiones tiene forma de reloj de arena con sus extremos de implantación ensanchados, y otras veces no hay conducto propiamente dicho sino una fenestración.

El conducto arterioso constituye, hemodinámicamente hablando, una fístula arteriovenosa entre la aorta y la pulmonar, que antes del nacimiento lleva la sangre de la pulmonar a la aorta a causa de la alta resistencia vascular pulmonar. Después del nacimiento hay una alteración de las presiones relacionadas con la pulmonar y los circuitos sistémicos, resultando un corto circuito de izquierda a derecha a través del ductus; uno de estos vasos, la aorta, sufre una fuga sanguínea de magnitud variable de acuerdo al calibre del ductus y al gradiente de presión de los vasos; el otro, la arteria pulmonar, recibe este caudal sanguíneo que pasa luego al pulmón, a la aurícula izquierda, al ventrículo izquierdo y en consecuencia: a) el ventrículo izquierdo sufre una sobrecarga de volumen o diastólica. b) el pequeño circuito, es decir la arteria pulmonar, los hilos y por otra parte la aurícula izquierda se encuentran aumentados de tamaño. c) en menor proporción el ventrículo derecho, que lleva la sangre a este pequeño circuito, sufre grados variables de sobrecarga. Los ductus de pequeño calibre y de mayor longitud, tienen menor repercusión hemodinámica que los cortos y de gran calibre (5, 11, 17).

MATERIAL Y METODOS

Nuestro objetivo principal en este trabajo, es dar a conocer su frecuencia, antecedentes, sintomatología, hallazgos electrocardiográficos, radiológicos y resultados operatorios así como algunos de sus complicaciones y anomalías agregadas. Este estudio fue realizado en los pacientes vistos en el Pabellón Infantil del Hospital San Vicente de Paúl en el período comprendido entre el 12 de septiembre de 1.961 y el 31 de diciembre de 1.967. Todos estos niños, en quienes se aplicó un esquema de estudio cardiológico sistematizado fueron vistos y seguidos directamente por uno de nosotros, y una vez hecho su examen inicial se controló muy de cerca y en forma periódica su evolución así como su post-operatorio hasta la recuperación total.

ANALISIS ESTADISTICO. - Nuestro grupo de estudio consta de 74 pacientes con ductus arterioso persistente puro, y de 14 pacientes con ductus persistentes y otros tipos de cardiopatía congénita asociada como consta en el cuadro N^o 1.

CUADRO N° 1

Pacientes con ductus arterioso puro y ductus con cardiopatías congénitas agregadas encontrados en el Pabellón Infantil del Hospital Universitario San Vicente de Paúl desde el 12 de septiembre de 1961 hasta el 31 de diciembre de 1967. Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia.

| | |
|---|----------|
| Ductus arterioso puro | 74 casos |
| Ductus arterioso y comunicación interventricular | 7 " |
| Ductus arterioso y estenosis pulmonar | 2 " |
| Ductus arterioso y estenosis aórtica | 2 " |
| Ductus arterioso, coartación de aorta y estenosis aórtica | 1 " |
| Ductus arterioso y coartación de aorta | 1 " |
| Ductus arterioso, comunicación interventricular y coartación de aorta | 1 " |
| | — |
| | 88 " |

Los datos anteriores concuerdan con los de Edwards (4), Keith (11), Geborde (8) y Nouaille (18). Para este análisis no se tuvieron en cuenta entidades del tipo de la Tetralogía de Fallot, Transposición de los grandes vasos y atresia de la tricúspide asociadas a ductus, por ser esta última anomalía de importancia secundaria y a veces transitoria en aquellos tipos de malformación cardíaca. Nuestro trabajo sólo tratará de los 74 niños con ductus persistentes, sin otra malformación cardíaca agregada.

En el presente estudio encontramos que 47 pacientes (63.5%) eran del sexo femenino y 27 pacientes (36.5%) pertenecían al sexo masculino, datos estos muy de acuerdo con las estadísticas mundiales (5, 7, 11, 12, 16, 17, 23).

Las edades de los niños al iniciarse su estudio cardiológico fueron las siguientes:

| | |
|------------------|--------------|
| De 0 hasta 1 año | 13 pacientes |
| De 1 " 2 años | 18 " |
| De 2 " 3 años | 11 " |
| De 3 " 4 " | 5 " |
| De 4 " 5 " | 2 " |
| De 5 " 6 " | 7 " |
| De 6 " 7 " | 3 " |
| De 7 " 8 " | 2 " |
| De 8 " 9 " | 5 " |
| De 9 " 10 " | 3 " |
| De 10 " 11 " | 2 " |
| De 11 " 12 " | 3 " |

Podemos ver en los datos anteriores que la mayoría de los pacientes (56.8%), consultaron antes de los tres años de edad.

CUADRO N° 2

Antecedentes clínicos encontrados en 74 pacientes con ductus persistentes estudiados en el Pabellón Infantil del Hospital San Vicente de Paúl desde el 12 de septiembre de 1961 hasta el 31 de diciembre de 1967. Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia.

| | | |
|--|----|-------|
| Cianosis al nacimiento | 21 | 28.4% |
| Epistaxis | 16 | 21.6% |
| Episodios de insuficiencia cardiaca congestiva | 6 | 8.1% |
| Cuadros bronquiales leves a repetición | 11 | 17.6% |
| Cuadros bronquiales moderados a repetición | 22 | 19.7% |
| Cuadros bronquiales fuertes a repetición | 39 | 59.7% |

Un 28.4% de estos niños presentaba cianosis al nacimiento que mejoró más tarde, e igualmente un 21.6% mostraba antecedentes de frecuentes epistaxis, dato inferior al encontrado por la escuela mejicana (5), que lo reporta en un 40%. Hasta el presente no hay explicación científica satisfactoria para este síntoma. Encontramos que la insuficiencia cardíaca congestiva se presenta en un 15% de los pacientes sintomáticos (5, 7, 8, 11, 12, 17), y en nuestro estudio un 8.1% la presentó asociada la mayoría de las veces a cuadros respiratorios severos.

Además de los datos enunciados en el cuadro anterior se analizaron los referentes a: cardiopatías congénitas en la familia encontrándose éstas en un 8.1%, rubeola en el primer trimestre del embarazo en un 8.1%, prematuridad en un 2.1% y retardo en el desarrollo neuromotor en un 28.4%. Distintos autores concuerdan en la relativa importancia de los antecedentes de cardiopatías congénitas en la familia y lo reportan como de un 2% aproximadamente (5, 7, 11, 12, 14, 17, 24). En el actual estudio estadístico y en uno previo (24), encontramos un porcentaje un poco más alto en relación al dato anterior. Igualmente la prematuridad como factor que aumenta la incidencia de cardiopatías congénitas ha sido anotada por Schaffer (21) quien encontró tres veces más cardiopatías en los niños nacidos con pesos inferiores a los 2.500 grs. que en los de pesos superiores. Es bien conocido el hecho de que en la infancia uno de cada ocho de estos niños manifiesta síntomas serios en su desarrollo, tales como trastornos en el crecimiento e infecciones respiratorias a repetición y lo apreciamos muy claramente en el cuadro que precede.

ANALISIS CLINICO

CUADRO Nº 3

Hallazgos clínicos en 14 pacientes con ductus persistentes estudiados en el Pabellón Infantil del Hospital San Vicente de Paúl desde el 12 de septiembre de 1961 hasta el 31 de diciembre de 1967. Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia.

| | | | |
|--|----|------|---|
| Peso normal | 17 | 23 | % |
| Peso bajo | 57 | 77 | % |
| Cianosis presente | 2 | 2.7 | % |
| Síndrome de Gregg | 7 | 9.5 | % |
| Disnea | 51 | 68.9 | % |
| Deformidad precordial | 29 | 39.2 | % |
| Danza arterial en cuello | 30 | 40.5 | % |
| Punta fuera de la línea medio clavicular | 33 | 44.6 | % |
| Latido epigástrico | 53 | 71.6 | % |
| Frémito en horquilla esternal | 11 | 14.9 | % |
| Frémito en foco pulmonar | 46 | 62.2 | % |
| Soplos | 73 | 98.6 | % |
| Soplos tipo Gibson | 48 | 64.8 | % |
| Soplos atípicos | 25 | 33.8 | % |

De antemano se reconoce la influencia negativa que sobre el desarrollo pondo estatural ejercen las cardiopatías congénitas (5, 7, 8, 11, 12, 17) y muestra casuística está englobada en una población infantil de pésimos recursos económicos en que el déficit alimenticio tiene una gran influencia, agravando más dicho problema y elevando en nuestro caso el porcentaje de déficit en su peso y talla.

Vemos que un 28.4% de nuestros pacientes presentaron cianosis al nacimiento en tanto que sólo un 2.7% la manifestaron en el momento de su examen físico inicial.

El síndrome de Gregg aparece en un 9.5% (7 pacientes), en uno de los cuales a pesar de presentar el síndrome típico, no se logró comprobar el antecedente de rubeola en el embarazo. Al síndrome clínico descrito por Gregg (9) se le han agregado otras afecciones como son: alteraciones óseas, hepato y esplenomegalia, púrpura, trombocitopenia, etc. Es ya clásico el concepto de que la rubeola en el primer trimestre del embarazo produce una mayor frecuencia del ductus persistente en

relación a otro tipo de cardiopatías (5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 20, 21, 22, 24). Los componentes del síndrome clásico se presenta en el siguiente orden según Krugman (13): a la sexta semana aparece la catarata, la sordera a la novena y de la quinta a la décima semana comienza la cardiopatía.

Es importante recalcar el hecho de que en un 68.9% de los niños estudiados presentaban disnea causada por la alimentación, por el llanto y por pequeños, moderados y grandes esfuerzos. La deformidad precordial aparece en un 39.2%, indicándonos un crecimiento cardíaco de importancia. El ductus arterioso con gran flujo muestra una danza arterial en cuello (5, 7, 11, 12, 17) y nosotros encontramos 30 casos con este hallazgo clínico lo que corresponde a un 40.5%. El latido epigástrico se presentó en un 71.6% indicando una sobrecarga del ventrículo derecho de grado variable. El porcentaje de frémitos hallados tanto en foco pulmonar como en la horquilla esternal nos dice del gran valor que estos signos tienen al examen clínico, anotando además que en un porcentaje no despreciable éstos fueron tanto sistólicos como diastólicos.

En lo que hace referencia a los soplos podemos señalar que sólo un paciente (1.4%) no lo presentó, encontrándose a la autopsia además una hipertensión pulmonar primaria. El soplo típico de Gibson se presentó en el 64.8% con sus características de sistólico y diastólico continuo con crescendo sistólico y decrescendo diastólico. Hubo 25 pacientes (33.8%) con soplos atípicos entre los cuales se encontraron: 1º 17 niños menores de dos años, edad en la cual es frecuente que el soplo no sea típico. 2º Un niño que tenía una hipertensión pulmonar primaria, otro que tenía hipertensión pulmonar secundaria severa y uno más que presentaba bronconeumonía e insuficiencia cardíaca con muerte en su primera hospitalización. En los cinco pacientes restantes no se estudio la causa de esta atipicidad.

En los pacientes que incluye nuestro trabajo, el diagnóstico fue hecho a base de estudio clínico, radiológico y electrocardiográfico. Se comprobó posteriormente por medio del estudio homodinámico, la cirugía y el control post-quirúrgico hasta su completa recuperación. Hasta el presente 19 pacientes no han tenido una confirmación diagnóstica. En 55 niños el diagnóstico se comprobó por los métodos anteriores. En 4 pacientes (15.5%) el diagnóstico inicial fue erróneo por las causas siguientes: Tres niños tenían hipertensión pulmonar severa, y el cuarto revisado por nosotros y por el equipo de cardiología de adultos tenía un soplo sistólico bajo en tercero y cuarto espacio intercostal izquierdo y se le hizo un diagnóstico de comunicación interventricular. En 51 pacientes (94.5%) el diagnóstico inicial fue correcto.

ANALISIS RADIOLOGICO

A todos los niños se les practicó un estudio telerradiográfico en tres proyecciones: Postero anterior, oblicua anterior derecha y oblicua anterior izquierda. Con Nadas (17) y Caffey (3) creemos que en la práctica, el método del índice cardio torácico es satisfactorio a la vez que resulta más simple en su aplicación. Se considera como límite máximo normal para los lactantes pequeños 58% y en los niños mayores 50%. Igualmente tenemos el concepto de que una cardiomegalia es discreta cuando no llega al 60%, moderada va del 60 al 69% y de consideración cuando es mayor del 70%.

CUADRO Nº 4

Hallazgos radiológicos en 74 pacientes con ductus persistente estudiados en el Pabellón Infantil del Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia.

| | | |
|-----------------------------|----|--------|
| Congestión pulmonar | 68 | 91.90% |
| Sin cardiomegalia | 7 | 9.50% |
| Cardiomegalia discreta | 26 | 35.00% |
| Cardiomegalia moderada | 29 | 39.20% |
| Gran cardiomegalia | 12 | 16.30% |
| Arco aórtico saliente | 25 | 33.70% |
| Arco pulmonar saliente | 66 | 89.10% |
| Aurícula derecha grande | 4 | 5.40% |
| Aurícula izquierda grande | 57 | 77.00% |
| Ventrículo derecho grande | 60 | 81.00% |
| Ventrículo izquierdo grande | 64 | 86.50% |

Es evidente en este cuadro que los datos de mayor interés son: La congestión pulmonar, la cardiomegalia, la prominencia del arco pulmonar y el crecimiento del ventrículo izquierdo. En los pacientes con algunos interrogantes clínicos se practicó estudio hemodinámico y en algunas ocasiones cineangiocardiografía.

ANALISIS ELECTROCARDIOGRAFICO

El estudio electrocardiográfico se hizo en un aparato Sanborn Cardiette Viso 102 de inscripción directa, tomando las tres derivaciones standard de Goldberger (D1, D2, y D3), las unipolares aumentadas de los miembros (aVR, aVL y aVF) y las unipolares precordiales de V1 a V6, estas últimas con mitad de voltaje.

CUADRO N° 5

Hallazgos electrocardiográficos en 74 pacientes con ductus arterioso persistente estudiados en el Pabellón Infantil del Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia.

| | | |
|--|----|-------|
| Crecimiento de aurícula izquierda | 3 | 4.0% |
| Crecimiento de aurícula derecha | 4 | 5.4% |
| Crecimiento biauricular | 4 | 5.4% |
| Crecimiento de ventrículo izquierdo | 15 | 20.3% |
| Crecimiento de ventrículo derecho | 3 | 4.0% |
| Crecimiento biventricular | 47 | 63.5% |
| Bloqueo aurículo ventricular de tercer grado | 2 | 2.7% |
| Bloqueo de rama derecha | 2 | 2.7% |

Fuera del crecimiento biventricular y del crecimiento de ventrículo izquierdo los demás datos sólo mostraron pequeños porcentajes.

E V O L U C I O N

Se mencionan como complicaciones más frecuentes del ductus: Cuadros bronquiales repetidos, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, endocarditis bacteriana y en un menor porcentaje el aneurisma del mismo (4, 5, 7, 8, 11, 12, 15, 17). En nuestra casuística 3 niños (4.0%) evolucionaron con insuficiencia cardíaca congestiva y 6 (8.1%) la presentaron en los antecedentes. La endocarditis no figuró como complicación en ninguno de los casos y 61 pacientes (82.4%) tuvieron cuadros bronquiales a repetición. La hipertensión pulmonar primaria estuvo presente en dos casos (2.7%) y 4 niños (5.4%) presentaron una hipertensión pulmonar secundaria de importancia. En 9 pacientes (12.1%) con duda diagnóstica se hizo un estudio hemodinámico realizado en el Laboratorio Cardiopulmonar del Hospital San Vicente de Paúl.

Antes de la operación fallecieron 3 pacientes (4.%) en insuficiencia cardíaca congestiva, dos de ellos con hipertensión pulmonar secundaria y uno con hipertensión pulmonar primaria.

Hasta principios de Enero de 1.968 se habían intervenido 52 pacientes (70.3%). De éstos 52 (100%) curaron 48 (92.3%) en quienes se siguió una evolución post-operatoria hasta su recuperación completa.

Tres de nuestros niños presentaron un post-operatorio normal, pero desconocemos su evolución por no haber vuelto a control post quirúrgico. Un paciente (1.9%) fue intervenido con una hipertensión pulmonar al parecer primaria y evoluciona actualmente en pésimas condiciones con cuadros de insuficiencia cardíaca a repetición y mala respuesta terapéutica. Se considera que la edad ideal para la intervención de estos pacientes es la de 1 a 5 años (5, 11, 12, 15, 16, 17). Algunos autores (6) creen que por encima de los 65 años no es necesario el tratamiento quirúrgico. Contraindican la intervención además de la hipertensión pulmonar severa, las neumopatías agudas y la endarteritis del ductus.

RESUMEN

En el presente estudio analizamos 88 casos de ductus persistentes, de los cuales 74 lo presentan de manera exclusiva, y el resto tiene cardiopatías agregadas.

El trabajo incluye:

- 1) Una breve revisión de la literatura publicada a este respecto.
- 2) La separación por sexos.
- 3) La incidencia por edades.
- 4) La descripción y comentario de los antecedentes presentados en el momento de su primera consulta.
- 5) El análisis de los distintos signos clínicos encontrados.
- 6) Los comentarios respecto a los porcentajes de los casos comprobados.
- 7) Los datos tanto radiológicos como electrocardiográficos.
- 8) Las manifestaciones clínicas durante su evolución y sus complicaciones.
- 9) Por último un análisis de los resultados post quirúrgicos.

SYNOPSIS

In this study 88 cases of patent ductus arteriosus are analyzed.

74 patients presented this anomaly alone and in the remainder other cardiac malformations were present. The following aspects were considered:

1. A short review of the medical literature on this entity.
2. The sex distribution.
3. Incidence in relation to age.
4. Description and coment on the signs and symptoms presented by the patient at the moment of examination.
5. The analysis of the defferent clinical signs.
6. Some coments on the percentage of the proven cases.
7. The radiological and electrocardiographic findings.
8. The clinical manifestations as they appeared at follow-up of affected patients.
9. Finally the discussion of the results after surgery.

R E F E R E N C I A S

- 1 Alzamora, V. and others: On the possible influence of great altitudes on the determination of certain cardiovascular anomalies. *Pediatrics*, 12: 259, 1953.
- 2 Anderson, R. C.: Causative factors underlying congenital heart malformations. I. Patent ductus arteriosus. *Pediatrics*, 14: 143, 1954.
- 3 Caffey, J.: *Pediatric x Ray diagnosis*, third edition, the year book publishers. Inq. Chicago, 1957.
- 4 Edwards, J. N.; Carey, L. S.; Neufeld, H. N. and Lester, R. C.: *Congenital heart disease*, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1965.
- 5 Espino Vela, J.: *Malformaciones cardiovasculares congénitas*, edición del Instituto Nacional de Cardiología, México, 1959.
- 6 Fekets, A. M.: Persistency of the Patent ductus arteriosus in the aged. *The Journal Lancet*, 84: 482, 1964.
- 7 Friedberg, Ch. K.: *Diseases of the Heart*, third edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1966.
- 8 Gerbode, F.; O'Brien, M. F.; Kerth, W. F.; Kert, J. and Robinson, S. J.: Surgical aspects of heart. Disease in infants under the age of two years. *The American Journal of Surgery*, 108: 224, 1964.
- 9 Gregg, N. M.: Congenital cataract following German Measles in the mother. *Trans. Ophthal. Soc. Australia*, 3: 35, 1941.
- 10 Hastreiter, A. R.; Joorabchi, B.; Pujatti, G.; Van Der Horst, R.; Patacsil, G. and Sewer, J. L.: Cardiovascular lesions associated with congenital rubella. *The Journal of Pediatrics*, 71: 59, 1967.
- 11 Keith, J. D., Rowe, R. D.; and Vlad, P.: *Heart Disease in infancy and childhood*, Second edition, the McMilland Company, New York and London, 1967.
- 12 Kjelberg, S. R.; Manheimer, E.; Unde U. and Jonsson, B.: *Diagnosis of congenital heart disease*. The Year Book Publishers, INC., Chicago, Second Edition, 1959.
- 13 Krugman, S.; Ward, R.: *Enfermedades infecciosas infantiles*, tercera edición, Editorial Interamericana, S. A., páginas 222-232, 1965.
- 14 MacMahon, B.; McKeown, T.; and Record, R. C.: The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. *Brit. Heart J.*, 15: 121, 1953.
- 15 Malpartida, B.: Conducto arterioso persistente, su corrección quirúrgica, *Academia Peruana de Cirugía*, 16: 457, 1964.

- 16 Morgan, B. C.; Guntheroth, W. C.; Figley, M. M.; Dillard, D. H. and Meredino, K. A.: Cardiopatías congénitas operables. Clínicas Pediátricas de Norte América, Editorial Interamericana, S. A., Febrero de 1966.
- 17 Nadas, A. S.: Pediatric cardiology, second edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1963.
- 18 Nouaille, J.; Gauthier, M.; Lucet, P.; Mercier, J. N. et Escure, J.: Les coartatiens aortiques avec persistance d'un canal artériel sous-strictural chez le nourrisson (31 observations). Archives des Maladies du Coeur et des Veisseaux, 60: 694, 1967.
- 19 Richards, M. R.; Merritt, K. K.; Samuels, M. H.; and Langmann, A. G.: Congenital malformation of the cardiovascular system in a series of 6.053 infants. Pediatrics, 15: 12, 1955.
- 20 Riley, H. D.; Martel, S. B.; Howard, P. H.; Thompson, W. M.; Thomas, F. D.; Bracken, E. C. and Sapper, H. V. L.: The rubella syndrome. Clinical Pediatrics, 5: 671, 1966.
- 21 Schaffer, A. J.; Markowitz, M.: Enfermedades del recién nacido, Salvat Editores, S. A., Barcelona, Madrid, 1963.
- 22 Sperling, D.; Verska, J.: Rubella Syndrome. Cardiovascular manifestation and surgical therapy in infants. California, Medicine, 105: 340, 1966.
- 23 Storstein, O.; Rokseth, R. and Sorland, S.: Congenital heart disease in a clinical material, an analysis of 1.000 consecutive cases. Acta Médica Scandinávica, 176: fasc 2, 195, 1954.
- 24 Zuluaga, M.; Turizo de Marín, Y.; Aristizábal, H. y Jiménez, O.: Las cardiopatías congénitas en el Pabellón Infantil del Hospital San Vicente de Paúl. Memorias del VIII Congreso Colombiano de Pediatría, 1967. (En preparación).

EXPERIENCIA CON LOS ESTUDIOS HEMODINAMICOS EN MEDELLIN - COLOMBIA

DR. DARIO RESTREPO U. *

INTRODUCCION

Desde hace más de diez años se están practicando estudios de cateterismo cardíaco en la ciudad. A partir de Septiembre de 1966 se puso al alcance nuestro la utilización de los estudios angiocardiográficos. Igualmente es relativamente reciente entre nosotros las intervenciones quirúrgicas del corazón "a cielo abierto". Es posible establecer ahora un estudio comparativo de la capacidad diagnóstica del clínico, del estudio del cateterismo y de la angiocardiografía en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Se escogieron los pacientes estudiados consecutivamente entre Septiembre de 1966 y Febrero de 1968. Se estudiaron por medio de un cateterismo derecho y cateterismo izquierdo cuando se creyó que éste estaba indicado. El número de pacientes fue de 191, a quienes se practicaron 206 cateterismos.

El criterio más frecuente seguido para indicar un cateterismo cardíaco fue el hallazgo de un soplo cardíaco acompañado de una anomalía radiológica, electrocardiográfica, o de ambas. Para el estudio del lado izquierdo del corazón, se utilizó el método retrógrado desde una arteria periférica o el método trans-septal o la punción percutánea del ventrículo izquierdo cuando los anteriores no tuvieron éxito. Le determi-

* Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

nación del contenido de oxígeno se hizo en la mayoría de las veces por el método del Hemo-reflector de Kipp o determinando la presión parcial del oxígeno en la sangre (micro-electrodo de Aftrup). En la gran mayoría de los pacientes en quienes se hizo estudio angiográfico se utilizó el cine con 60 cuadros por segundo previa inyección a presión del medio de contraste (Inyector Cordis). En unos pocos pacientes, se utilizó el cambiador Schonander con una programación hecha de antemano según el caso.

Los pacientes estudiados provenían del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de la Clínica Santa María, del Instituto Colombiano de Seguros Sociales y la clientela particular.

La experiencia consiste en ciento setenta y cuatro cateterismos venosos, treinta y cuatro retrógrados, quince trans-septales, siete punciones percutáneas del ventrículo izquierdo, tres aortografías y cuatro estudios que tuvieron que ser descontinuados antes de la introducción de la sonda. En ciento cincuenta y un pacientes se hizo estudio angiográfico.

RESULTADOS

De los treinta y seis cateterismos retrógrados intentados, en seis no se pudo entrar al ventrículo izquierdo. De los quince trans-septales, en tres no fue posible entrar al lado izquierdo del corazón. Todas las punciones percutáneas del ventrículo izquierdo fueron exitosas.

El estudio del cateterismo por sí solo ofreció los siguientes diagnósticos:

| Diagnósticos | Nº de Casos |
|---|-------------|
| Hipertensión Pulmonar | 63 Casos |
| Cateterismo Normal | 35 " |
| Comunicación interventricular | 29 " |
| Cateterismos incompletos | 24 " |
| Comunicación interauricular | 21 " |
| Estenosis aórtica | 20 " |
| Estenosis pulmonar | 14 " |
| Estenosis mitral | 14 " |
| Foramen ovale permeable | 14 " |
| Fallo ventricular derecho | 8 " |
| Fallo ventricular izquierdo | 5 " |
| Retorno anómalo parcial de venas pulmonares | 4 " |
| Persistencia de la vena cava superior izquierda | 2 " |
| Otros diagnósticos | 5 " |

El estudio angiocardiográfico hizo posible los siguientes diagnósticos:

| Diagnóstico | Nº de casos |
|--|-------------|
| Estudio normal | 31 casos |
| Comunicación inter-ventricular | 31 " |
| Estenosis pulmonar | 23 " |
| Regurgitación mitral | 16 " |
| Regurgitación aórtica | 14 " |
| Comunicación inter-auricular | 11 " |
| Estenosis aórtica | 11 " |
| Ductus | 9 " |
| Estudios incompletos | 7 " |
| Atresia tricuspídea | 6 " |
| Transposición de los grandes vasos | 6 " |
| Regurgitación tricuspídea | 3 " |
| Coartación de la aorta | 3 " |
| Ostium Primun | 3 " |
| Regurgitación pulmonar | 2 " |
| "Enfermedad miocárdica difusa" | 2 " |
| Aneurisma aórtico | 2 " |
| Enfermedad de Epstein | 2 casos |
| Dilatación Idiopática de la arteria pulmonar | 1 " |
| Aneurisma de ventrículo izquierdo | 1 " |
| Transposición corregida | 1 " |
| Pericarditis | 1 " |
| Retorno anómalo total de venas pulmonares | 1 " |

Y teniendo en cuenta el diagnóstico final que ofreció la combinación del cateterismo cardíaco y la angiocardiografía, éstos fueron los diagnósticos hechos:

| Diagnóstico | Nº casos | Angio | Sin angio |
|---|----------|----------|-----------|
| Normales | 20 casos | 17 casos | 3 casos |
| Comunicación interventricular | 18 " | 11 " | 7 " |
| Tetralogía de Fallot | 15 " | 14 " | 1 " |
| Estenosis aórtica valvular | 15 " | 12 " | 3 " |
| Persistencia del canal arterial | 11 " | 7 " | 4 " |
| Comunicación interauricular | 11 casos | 9 casos | 2 casos |
| Hipertensión pulmonar | 9 " | 7 " | 2 " |
| Cateterismos incompletos | 7 " | 5 " | 2 " |
| Estenosis pulmonar valvular | 7 " | 4 " | 3 " |
| Estenosis más regurgitación mitral | 6 " | 6 " | |
| Estenosis mitral | 5 " | 5 " | |
| Resultados dudosos | 4 " | 2 " | 2 " |
| Atresia Tricuspídea | 3 " | 3 " | |
| Ostium primun | 3 " | 3 " | |
| Regurgitación aórtica | 3 " | 3 " | |
| Trilogía de Fallot | 3 " | 2 " | 1 " |
| Aneurisma de aorta ascendente con regurgitación aórtica | 2 " | | |
| Enfermedad miocárdica difusa | 2 " | | |
| Atresia tricuspídea con transposición de grandes vasos | 2 " | | |
| Coartación de la aorta | 2 " | | |
| Enfermedad de Epstein | 2 casos | | |
| Estenosis y regurgitación aórtica | 2 " | | |
| Regurgitación aórtica y regurgitación con estenosis mitral | 2 " | | |
| Estenosis mitral con regurgitación aórtica | 2 " | | |
| Estenosis aórtica con regurgitación mitral | 2 " | | |
| Regurgitación aórtica y regurgitación mitral | 2 " | | |
| Comunicación interauricular con retorno anómalo parcial de venas pulmonares | 3 " | | |

| | | |
|--|---|---|
| Comunicación interventricular más persistencia del canal arterial | 2 | " |
| Comunicación interauricular con regurgitación mitral | 1 | " |
| Comunicación interventricular con persistencia de la vena cava superior izquierda | 1 | " |
| Estenosis aórtica supra-avalvular | 1 | " |
| Estenosis aórtica subvalvular más coartación ístmica de la aorta | 1 | " |
| Regurgitación pulmonar más regurgitación tricuspídea | 1 | " |
| Regurgitación pulmonar | 1 | " |
| Transposición de los grandes vasos con comunicación interventricular y estenosis pulmonar | 1 | " |
| Tetralogía de Fallot más comunicación inter-auricular | 1 | " |
| Transposición de los grandes vasos más comunicación interauricular e interventricular | 1 | " |
| Transposición de los grandes vasos más comunicación interauricular más comunicación interventricular, más estenosis pulmonar | 1 | " |
| Transposición de los grandes vasos con comunicación interventricular | 1 | " |
| Atresia tricuspídea con persistencia del canal arterial | 1 | " |
| Pericarditis con derrame | 1 | " |
| Bloqueo auriculoventricular completo | 1 | " |
| Aneurisma de ventrículo izquierdo, más regurgitación mitral, más regurgitación aórtica | 1 | " |
| Dextrocardia más transposición corregida | 1 | " |
| Dilatación idiopática de la arteria pulmonar | 1 | " |

En un intento por hacer la comparación entre el diagnóstico clínico con el cual el paciente llegó al cateterismo y el diagnóstico final después del cateterismo y la angiocardiografía, se dividió a los pacientes en diferentes categorías así:

- 1º Cuando el paciente llegó con un diagnóstico y éste mismo se comprobó con el estudio Hemodinámico. - 59 casos.
- 2º Cuando el paciente llegó con un diagnóstico y en el estudio se encontró una entidad diferente. - 24 casos.
- 3º Cuando el paciente llegó con varias posibilidades diagnósticas y en el estudio se encontró una de éstas. - 64 casos.
- 4º Cuando el paciente llegó con varias posibilidades diagnósticas y en el estudio se encontró una entidad no sospechada. - 21 casos.
- 5º Cuando el paciente llegó sin diagnóstico de presunción, puede salir con un diagnóstico. - 5 casos.
No llegarse a una conclusión a pesar de habersele completado el estudio. - 1 caso.
- 6º Cuando el paciente trajo un diagnóstico de presunción y el estudio no fue concluyente. - 11 casos.
- 7º Historias incompletas o perdidas. - 2 casos.
- 8º El paciente trajo un diagnóstico ambiguo (por ejemplo enfermedad cardíaca congénita) y se aclaró con el cateterismo. - 3 casos.
No se aclaró con el cateterismo. - 1 caso.

Para comprobar la exactitud de los estudios a que nos venimos refiriendo, comparamos los diagnósticos hechos con los hallazgos quirúrgicos o post-mortem (58 casos) y encontramos:

1. Correlación perfecta. - 49 casos.
2. Correlación no perfecta subdividida en dos categorías:
 - a) Aparecieron en cirugía lesiones que no se vieron en el estudio del cateterismo. - 5 casos, así: en dos casos de lesión mitral no pudo demostrarse la regurgitación mitral. No se detectó en un caso comunicación inter-auricular tipo secundum que acompañaba a otra comunicación inter-auricular tipo ostium primun y en otro caso no se sospechó

una regurgitación mitral que acompañaba a una comunicación interauricular tipo secundum.

b) En un estudio se creyó ver una lesión que no apareció en el acto quirúrgico: Se creyó ver un ductus en un paciente que tenía (y se diagnosticó) una trilogía de Fallot.

3. Se suspendió el cateterismo por presentarse edema agudo del pulmón en un caso. La paciente siempre se operó y tenía una doble lesión mitral y se le injertó una válvula. En un intento por saber cuál es más valiosa como arma diagnóstica, si el cateterismo cardíaco solo, o la angiocardiografía sola, se dividió a los pacientes en varios grupos:

1. Casos en que el diagnóstico principal lo dio el angiocardiograma pero el cateterismo añadió un dato importante. - 44 casos.
2. Casos en que el angiocardiograma y el cateterismo dieron respuestas iguales. - 39 casos.
3. Casos en los cuales se hizo cateterismo solo. - 31 casos.
4. Casos en que el cateterismo fue incompleto pero el angiocardiograma dio el diagnóstico. - 21 casos. Por ejemplo: en atresia tricuspídea, tetralogía, etc.
5. Casos en que el cateterismo fue normal pero el angiocardiograma ofreció el diagnóstico. - 17 casos. (por ejemplo en aneurisma aórtico, algunas comunicaciones inter-auriculares, comunicaciones interventriculares con altas resistencias en el circuito pulmonar, etc.).
6. Casos en que el cateterismo proporcionó el diagnóstico principal pero el angio añadió algún dato de importancia. - 9 casos.
7. Casos en que el angiocardiograma y el cateterismo dieron diagnósticos importantes pero diferentes. - 9 casos (por ejemplo: regurgitación mitral más estenosis mitral).
8. Estudios incompletos. - 9 casos.
9. Casos en que el angiocardiograma fue normal pero el cateterismo dio el diagnóstico. - 8 casos (estenosis mitral, estenosis aórtica leve, estenosis pulmonar).
10. Casos en que ni el angiocardiograma ni el cateterismo dieron la respuesta. - 1 caso.

No está dentro del propósito de nuestro trabajo revisar las complicaciones de estos procedimientos, pero las mencionaremos brevemente. En dos pacientes la inyección de anestésico local en el lugar de introducción de la sonda fue seguido de edema pulmonar agudo, que se mejoró con el tratamiento convencional. Ambos pacientes tenían enfermedad mitral avanzada. Otro paciente hizo edema pulmonar agudo al inyectarse inadvertidamente 40 c.c. del medio de contraste en una arteria lobar cuando se pensaba que la sonda estaba en la arteria pulmonar principal. Este paciente también se recuperó con el tratamiento usual. Una paciente presentó trombosis de la arteria femoral en el sitio de la arteriotomía. Requirió embolectomía unas horas más tarde, sin posteriores complicaciones. Las reacciones febriles han sido excepcionales entre nosotros. Las arritmias transitorias se mejoraron al retirar la sonda, pero en dos oportunidades (una de flutter auricular y otra de taquicardia auricular paroxística) obligaron a suspender el procedimiento. Posteriormente fuimos informados de que si se provocan extrasístoles ventriculares con la sonda, estas arritmias se suspenden (un caso desde entonces).

Las complicaciones descritas en la literatura, de perforación del corazón, fibrilación ventricular, embolismo aéreo, endocarditis bacteriana o muerte no se han presentado entre nosotros.

DISCUSION

Al estudiarse pacientes provenientes de fuentes muy diversas y por ser casos no seleccionados, creemos que este estudio muestra un corte longitudinal del trabajo diagnóstico que se hizo tanto en enfermedades congénitas como en enfermedades adquiridas del corazón. Cuando se menciona que treinta y cinco cateterismos fueron normales, no quiere decir que este mismo número de pacientes fueron normales, ya que es posible que el estudio angiográfico haya descubierto alguna anomalía. Un ejemplo lo constituye el aneurisma de la aorta, la regurgitación mitral leve, etc. A su vez un cateterismo solo pudo desenmascarar lesiones que no se ven en la angiocardiografía. Fue de corriente observación en la estenosis aórtica leve, en la estenosis pulmonar leve, etc.

Cuando se mencionan cateterismos incompletos, no quiere decir que el estudio completo resultó infructuoso. Así es común que un cateterismo no dé el diagnóstico en enfermedades con cortocircuitos de derecha a izquierda. En estos casos, la angiocardiografía fue la encargada de aclarar el diagnóstico.

Al mencionarse "Enfermedad miocárdica difusa" hemos querido agrupar los casos que con ausencia de lesiones valvulares o septales, tenían dilatación de las cámaras cardíacas o presiones diastólicas ventriculares elevadas.

No creemos que este trabajo tenga valor para comparar la incidencia de las distintas entidades entre nosotros. Así por ejemplo, es lo más usual que un paciente con persistencia del canal arterial no sea enviado a cateterismo sino directamente al cirujano.

Nos parece evidente que ni el cateterismo, ni el estudio angiográfico aisladamente sean la solución para encontrar el diagnóstico en cada caso, se impone el juicioso uso de ambos.

Es notoria la baja incidencia de complicaciones y debemos anotar que éstas no son más frecuentes en los pacientes más jóvenes. En los tres pacientes en quienes se presentó el edema pulmonar ya anotado, ocurrió siempre en mayores de 22 años.

RESUMEN

Se describen los resultados obtenidos en 174 pacientes en quienes se hizo estudio hemodinámico, en el período comprendido entre Septiembre de 1966 y Febrero de 1968.

Se revisan comparativamente la capacidad diagnóstica de los medios clínicos, del cateterismo cardíaco y de la angiocardiografía. Se describen brevemente las complicaciones encontradas durante estos estudios.

SYNOPSIS

The results of 174 hemodynamic studies are reviewed.

The diagnostic accuracy of the clinician, of the cardiac catheterization and the angiocardiography are compared.

A short review of the is made of the complications encountered.

AGRADECIMIENTO

Por su colaboración; el presente trabajo se efectuó en los Departamentos de Medicina Interna del Hospital Universitario San Vicente de Paúl y en la Clínica Cardiovascular Santa María de Medellín, Colombia.