

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 20 Nº 6 — 1970 — ANTIOQUIA MEDICA — MEDELLIN — COLOMBIA.

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín — Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". Licencia Nº 000957 del Ministerio de Gobierno. Tarifa Postal reducida, licencia Nº 28 de la Administración Postal Nacional.

Dr. Jorge Restrepo Molina.
Decano Facultad de Medicina de la
U. de A.

Dr. Luis Germán Arbeláez M.
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

CONTENIDO

EDITORIAL

- Nuestro sistema de seguridad social. - A. R. C. 307
- Toxoplasmosis congénita. - Presentación de un caso diagnosticado en vida con aislamiento del parásito.
Dres. Marcos Restrepo I., Vicente Jaramillo y Alberto Kurzer S. 309
- Talasemia en Colombia. - II. Talasemia mayor. Presentación de seis casos y descripción de las principales características. - Dr. Alberto Echavarría, Sta. Consuelo Molina, Dres. Jorge Henao, Alberto Martínez y Delmiro Alvarez. 315
- Función pulmonar en Paracoccidioidomicosis. Estudio de veinte casos.
Dres. Luis Alfonso Vélez C., Jorge Restrepo Molina y Fernando Londoño P. ... 339
- Ensaio clinico com o derivado nitrimidazolico (Naxogin) "no tratamento da giardiose". Nota Previa.
Dr. Donald Huggins. 351
- Determinación de la actividad de la Fosforilasa hepática en material obtenido con aguja de Menghini en desnutrición proteico-calórica-crónica.
Dres. Arturo Orrego, Octavio Mesa, Jorge Peláez, Luis Enrique Echeverri U. 355
- La lección de un maestro.

Alfredo Naranjo Villegas 365

Universidad de Antioquia

14 JUL 1995

NUESTRO SISTEMA DE SEGURIDAD SOCIAL

En los últimos tiempos se ha puesto en moda el nuevo lema del Instituto Colombiano de los Seguros Sociales que dice de su objetivo, que es el hombre.

Y está bien que así sea, pues la mentalidad de servicio que debe ser específica de las entidades de Asistencia Social, como es el Instituto; se ha ido esfumando para dar paso a nuevos conceptos que pretenden que un sistema de Seguridad Social debe dar rendimientos económicos.

La ley 90 de 1948 que creó el Instituto Colombiano de Seguros Sociales estableció muy claramente que su sistema de financiación sería tripartita, o sea que a él contribuirán los patronos, los trabajadores y el Estado. No obstante el Estado nunca ha cumplido cabalmente con esta obligación y sus aportes jamás han llegado a cubrir la cuota que debería corresponderle.

Como consecuencia de lo anterior, el Instituto ha venido funcionando con un déficit económico permanente, que incide muchas veces en la eficiente prestación de sus servicios, por carecer de los medios de trabajo que le son necesarios para ello. La carga entonces, la han llevado los aportes de patronos y trabajadores, sin que el Estado haya dejado de mantener su control sobre el Instituto.

En el Congreso de la República cursa un proyecto de ley que reforma la Ley 90 y procura la extensión del sistema de seguridad social a otras áreas diferentes a las cubiertas hasta ahora y particularmente a las rurales y a los sectores de gentes de trabajo menos favorecidos. La idea de tal proyecto la consideramos complacidos todos los que realmen-

te pensamos que la salud es un derecho de todos los ciudadanos, pero a-
brigamos muy fundados temores que no pueda cumplirse tan loable pro-
yecto, si el Estado continúa haciendo caso omiso de sus obligaciones eco-
nómicas con los Seguros Sociales.

Otro de los problemas que afronta el Instituto Colombiano de los
Seguros Sociales es el afán innovador de algunos de sus dirigentes, que
improvisan cambios en los sistemas de trabajo y desoyendo la voz de la
experiencia, que demuestra la efectividad de los sistemas probados, no
piensan si no en cambiar lo existente. Estas variaciones se escudan ba-
jo los argumentos de los nuevos sistemas de administración científica,
olvidando que la misma administración científica siempre tiene como
norma antes de efectuar algún cambio evaluar correctamente lo exist-
tente.

Por lo demás y aunque discrepamos de algunos de nuestros colegas,
no creemos completamente indispensable que la dirección del Instituto
y sus diversas seccionales esté en manos de integrantes de la profesión
Médica; pero si creemos que sus Directores deben estar compenetrados
de la idea fundamental que debe regir todos sus actos y que es la del
servicio. Sólo así se cumplirá el descriptivo lema: Instituto Colombiano
de Seguros Sociales: objetivo el hombre.

A. R. C.

TOXOPLASMOSIS CONGENITA

*Presentación de un caso diagnosticado en vida
con aislamiento del parásito*

DR. MARCOS RESTREPO I. *
DR. VICENTE JARAMILLO M. **
DR. ALBERTO KURZER S. *

El *Toxoplasma gondii* es un protozoo de localización intracelular que parasita tanto al hombre como a una gran variedad de animales. Su transmisión en la naturaleza continúa siendo investigada, a excepción de la forma congénita la cual ha sido plenamente demostrada. Entre sus manifestaciones clínicas predominan las formas neurológicas pero también puede comprometer otras vísceras.

En el adulto frecuentemente es asintomática y pasa inadvertida, razón por la cual si se adquiere o se reactiva la infección durante el embarazo, al sucederse la parasitemia, el protozoo invade la placenta pudiendo llegar a los diferentes tejidos fetales (1, 2, 3, 4).

El cuadro clínico de la toxoplasmosis congénita manifiesta, consiste primordialmente en: nacimientos prematuros con alta mortalidad neonatal o niños que al nacer presentan retinocoroiditis casi siempre bilateral, calcificaciones cerebrales demostrables radiológicamente, retardo psicomotor y microcefalia o hidrocefalia. Puede confundirse con otras infecciones congénitas por producir ictericia, hepato-esplenomegalia y erupción maculo papular.

* Depto. Microbiología y Parasitología.

** Depto. Ginecología y Obstetricia.

Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

En Colombia esta entidad ha sido poco estudiada. Roca y col (5), en 1951 informaron el primer caso humano en una niña quien presentaba ictericia, hepato-esplenomegalia y calcificaciones cerebrales y fue posible aislar el parásito del líquido cefalorraquídeo. Dos años más tarde, Laverde (6) y Barrios (7), publicaron dos nuevos casos clínica y serológicamente compatibles. Posteriormente, Torres (8), publicó un nuevo caso en Bogotá con diagnóstico histopatológico. En 1958, Iriarte y López (9), describieron cuatro casos clínicamente sospechosos en quienes fue posible hacer el diagnóstico serológico pero sin aislamiento del parásito. En 1965, Restrepo y Robledo (10), en una revisión clínico-patológica en Medellín encontraron un total de 8 casos congénitos comprobados microscópicamente en la necropsia.

El propósito de nuestra publicación es llamar nuevamente la atención sobre el tema e informar el primer caso colombiano de toxoplasmosis congénita asintomática diagnosticado en vida.

PRESENTACION DEL CASO

Nombre: L. A. O. G. Sexo: masculino. Lugar de nacimiento: Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

Producto de un segundo embarazo, de 40 semanas de duración. Parto en cefálica normal y espontánea. Índice de Apgar de 10 al minuto.

Historia Familiar: madre de 34 años de edad, procedente de Medellín, quien asistió a la consulta prenatal desde las 18 semanas de embarazo, con historia de un solo embarazo anterior cuyo parto normal y espontáneo fue atendido en el mismo Hospital 9 años antes. El examen clínico inicial mostró una paciente obesa, en buen estado general aparente, sin ningún hallazgo sobresaliente, buscando específicamente visceromegalias y adenopatías. Al séptimo mes de embarazo la paciente tuvo erisipela en miembro inferior izquierdo la cual cedió al tratamiento con penicilina. Por lo demás, su evolución fue completamente normal.

El examen macroscópico de la placenta mostró pequeñas calcificaciones diseminadas en la superficie materna. El puerperio evolucionó sin complicaciones.

Entre los datos epidemiológicos es digno de mención la presencia de un gato en la misma casa de la paciente.

Examen Físico del Niño: peso 4.000 gms. Talla: 52 cms. Perímetro cefálico: 37 cms. Niño activo, con buen estado general, sin ic-

tericia ni cianosis. Cabeza, ojos, oídos, boca: normales. Cardiopulmonar: normal. Abdomen: sin hepato ni esplenomegalia. Neurológico: reflejo de Moro normal.

Examen de Laboratorio:

A) *De la Madre:* al tercer mes de gestación la reacción de Sabin y Feldman fue negativa y la toxoplasmina leída a las 48 horas mostró una reacción de 5 mms. de induración. Al octavo mes el Sabin y Feldman fue positivo hasta un título de 1:32.

Debido a la elevación de anticuerpos que estaban de acuerdo con actividad de la infección, se recuperó la placenta después del parto. En el laboratorio se tomaron 100 gms. de tejido y después de someterlos a un proceso de digestión artificial, se inoculó intraperitonealmente el producto a 10 ratones, los cuales fueron observados periódicamente para buscar signos de infección por *Toxoplasma*. Si al cabo de mes y medio no se observaban signos anormales y se obtenía exudado peritoneal sin parásitos, éste se inoculaba a nuevos ratones.

B) *Del Niño:* En el momento del nacimiento la reacción de Sabin y Feldman fue positiva hasta un título de 1:32. Un mes más tarde al repetir la reacción serológica se observó un aumento en el título hasta 1:512.

Evolución: al observar el ascenso en el título de anticuerpos se decidió hacerle un cuidadoso examen del fondo de ojo que mostró edema perimacular metacromático en ojo derecho y discretas hemorragias peripapilares en ojo izquierdo; tonometría de 14 mms. El resto del examen físico en ese momento fue normal. Debido a los hallazgos anotados se hizo una punción lumbar y el líquido cefalorraquídeo obtenido se inoculó a ratones de laboratorio. Además en los rayos X de cráneo se apreció una macrocefalia sin signos claros de hipertensión endocraneana ni calcificaciones.

Tres meses después del nacimiento se logró visualizar toxoplasmas en el exudado peritoneal de ratones después del segundo pase. Ocho días más tarde también se aisló el parásito en los ratones inoculados con líquido cefalorraquídeo del niño.

Inmediatamente después de haber logrado aislar parásitos, se le practicó un nuevo examen clínico al niño, quien en este momento pesaba 6.000 gms., medía 62 cms., con un perímetro cefálico de 42 cms.

El desarrollo sicomotor era normal para su edad y el fondo de ojo en esta ocasión se interpretó como normal al igual que el resto del examen.

Tratamiento: se decidió iniciarlo tan pronto se encontró el parásito. El niño se trató durante tres semanas con pirimetamina en dosis de 1 mg/kg/día, a excepción de los tres primeros días en los cuales la dosis se duplicó. Además 100 mg/kg/día de sulfadiazina y levadura fresca de pan como suplemento de ácido folínico a la dosis de 100 mg/día.

La madre también recibió tratamiento durante igual tiempo a pesar de que clínicamente no presentaba ningún hallazgo de la enfermedad. En ella se siguió el siguiente esquema: pirimetamina 50 mgs., durante los tres primeros días y luego 25 mgs. diarios hasta completar las tres semanas; Sulfadiazina 500 mgs. cada 6 horas y levadura fresca de pan 10 gm./día.

Ambos fueron sometidos a estudios periódicos de sangre para controlar el efecto depresor de las drogas sobre la médula ósea, pero no se observaron alteraciones que justificaran suspender la droga antes de acabar el ciclo indicado.

Las reacciones inmunológicas efectuadas al terminar el tratamiento mostraron que el niño tenía negativos tanto la reacción de Sabin y Feldman, como la toxoplasmina y la madre poseía un título de anticuerpos de 1:32 con una toxoplasmina de 10 mms.

COMENTARIOS

Es interesante recalcar la falta de sintomatología materna que hiciera pensar en una infección o reactivación de la toxoplasmosis durante el embarazo. En cuanto al niño, en el momento del nacimiento no existían bases clínicas para sospechar la enfermedad, lo que está de acuerdo con las encuestas epidemiológicas realizadas por Desmonds y Couvreur (11, 12), quienes demostraron que estas formas inaparentes son más frecuentes de lo esperado. Los hallazgos radiológicos y oculares posteriores en el niño, a pesar de que los segundos desaparecieron espontáneamente, nos deja con la duda acerca de su etiología. Feldman (13), en 1968 informó de un caso al parecer similar, el cual fue considerado normal hasta efectuársele un examen de fondo de ojo bajo anestesia, cuando se encontraron minúsculas áreas periféricas de despigmentación.

El aislamiento de toxoplasmas, primero en líquido cefalorraquídeo y luego en la placenta, fueron definitivos para hacer el diagnóstico y poder instalar un tratamiento adecuado antes de manifestarse clínicamente la infección. Diferentes autores han demostrado que estos niños asintomáticos presentan manifestaciones clínicas como retinocoroiditis bilateral, calcificaciones cerebrales, ceguera e hidrocefalia durante el segundo o tercer trimestre de vida (3, 14) y por este motivo es imperativo hacer un tratamiento completo en la forma aconsejada para estos casos (15).

Aunque la demostración del parásito en la placenta humana ha sido poco informada desde que Christen y col. (16) lo hicieron por primera vez en 1951, en nuestra experiencia hemos encontrado que en un alto porcentaje de madres con ascenso de títulos durante la gestación es posible aislar el parásito (17), y este hallazgo es justificación suficiente para iniciar tratamiento (3).

Como se mencionó anteriormente, el niño presentó un aumento de títulos de anticuerpos lo que estaba de acuerdo con una infección en él y descartaba la posibilidad de ser anticuerpos obtenidos pasivamente a partir de la madre, ya que en este caso desaparecen los niveles espontáneamente alrededor del tercer o cuarto mes de vida (13). La persistencia de los anticuerpos puede ser de varios meses o años; en el presente caso disminuyeron en forma vertical debido posiblemente al tratamiento oportuno como sucedió en algunos de los casos informados por Martin y cols. (18).

R E S U M E N

Se presenta el primer caso de toxoplasmosis congénita asintomática en Colombia diagnosticada en vida. La madre presentó ascenso de títulos de anticuerpos con la técnica de Sabin y Feldman, entre el tercer y octavo mes de gestación. El niño también mostró un ascenso serológico después del nacimiento. Se aisló *Toxoplasma gondii* de placenta y líquido cefalorraquídeo del niño.

S Y N O P S I S

The first case of asymptomatic toxoplasmosis diagnosed in Colombia in a living child is presented. During the third and the eighth month of pregnancy the mother had an increase of the dye-test antibodies. The child also had a similar serological increase after delivery. It was possible to insolate *Toxoplasma gondii* from both the placenta and the cerebrospinal fluid of the child.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Carlos Vera C., Jorge Holguín y Alberto Restrepo, de los servicios de Oftalmología, Neurología Infantil y Hematología, respectivamente.

A las señoritas Amparo Bustamante y Maruja Peláez A., Departamento Microbiología y Parasitología.

REFERENCIAS:

- 1 Remington, J. S., Jacobs, L. and Melton, M. L.: Congenital transmission of toxoplasmosis from mother animals with acute and chronic infections. *J. Infect. Dis.* 108: 163-173, 1961.
- 2 Remington, J. S., Newell, J. W. and Cavanaugh, E.: Spontaneous abortion and chronic toxoplasmosis: Report of a case isolation of the parasite. *Obst. Gynec.* 24: 25-31, 1964.
- 3 Glasser, L. and Delta, B. C.: Congenital toxoplasmosis with placental infections in monozygotic twins. *Pediatrics* 35: 276-283, 1965
- 4 Frenkel, J. K. and Friedlander, S.: Toxoplasmosis: pathology and neonatal disease, pathogenesis, diagnosis and treatment. Public. Hlth Serv. Publication No. 141, 1951.
- 5 Roca, M., Camacho, J. y Esguerra, C.: Un caso de Toxoplasmosis congénita. *Rev. Colombiana Ped. Puer.* 10: 238-289, 1951.
- 6 Laverde, A. y Arciniegas, J.: Segundo caso colombiano de Toxoplasmosis congénita. *Ann. Soc. Biol. Bogotá.* 5: 237-243, 1953.
- 7 Barrios H.: Un caso de Toxoplasmosis congénita. *Rev. Med. Cir. Barranquilla,* 20: 18-32, 1953.
- 8 Torres, C.: Un caso de Toxoplasmosis. *Rev. colombiana. Ped. Puer.* 14: 407-411, 1955.
- 9 Iriarte, E. y López, J. H.: Observaciones sobre Toxoplasmosis. *Bol. Hosp. Inf. Bogotá.* 2: 24-31, 1958.
- 10 Restrepo C. y Robledo, M.: Toxoplasmosis congénita. Estudio clínico-patológico de 8 casos. *Antioquia Med.* 15: 326, 1965.
- 11 Desmonds, G., Couvreur, J. et Ben Rachid, M. S.: Le Toxoplasme, la mère et l'enfant. *Arch. Franc. Ped.* 22: 1183-1200, 1965.
- 12 Couvreur, J.: Aspects actuels de la toxoplasmose congénitale. *Rev. Hyg. Med. Soc.* 10: 187, 1962.
- 13 Feldman, H. A.: Toxoplasmosis. *New Eng. J. Med.* 279: 1431-1437, 1968.
- 14 Couvreur, J. et Desmond, G.: L'état actuel du traitement de la toxoplasmose. *Vie. Med.* 45: 455, 1964.
- 15 Frenkel, J. K.: Toxoplasmosis. Benirschke, K. Editor. Comparative aspects of reproductive failure. p. p. 296-321 - Springer - Verlag, New York, 1967.
- 16 Christen, R. Citado por Neghme, A. Thierman, E., Pino, F., Christen, R. y Agosin, M. La Toxoplasmosis humana en Chile. *Bol. Inform. Parasitol. Chile.* 7: 6, 1952.
- 17 Restrepo, M., Jaramillo, V. y Kurzer, A.: Toxoplasmosis en el embarazo y su transmisión placentaria. Trabajo presentado en el VIII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología, Manizales, Colombia, diciembre 1969.
- 18 Martin, Cl., Bentegeat, J., Bildstein G., Beauvieux, Y. J., Boisseau, M. et Joigny, Ch.: Evolution de la Toxoplasmose congénitale: Etude critique de 12 cas traités. *Sem. Hosp. (Ann. Ped.)* 16: 117-128, 1969.

TALASEMIA EN COLOMBIA

II — TALASEMIA MAYOR. Presentación de 6 casos y descripción de las principales características

Dr. Alberto Echavarría,	M. D. (1)
Sta. Consuelo Molina,	M. T. (2)
Dr. Jorge Henao,	M. D. (3)
Dr. Alberto Martínez,	M. D. (4)
Dr. Delimiro Alvarez,	M. D. (5)

La talasemia mayor es un síndrome clínico caracterizado por las formas graves de la enfermedad talasémica. La sintomatología consiste en anemia de gran intensidad, con aparición precoz, gran visceromegalia, deformidad cráneo-facial y manifestaciones eritrocíticas aberrantes acompañadas de gran cantidad de eritroblastos circulantes. La visceromegalia, las lesiones óseas y la evolución fatal, fueron descritos por Cooley desde 1925 (1). Genéticamente, representa un estado homocigote del defecto o la expresión de doble heterocigocia para dos genes talasémicos diferentes (2).

De acuerdo con la división actual de la talasemia según la denominación de las cadenas globínicas alteradas, la talasemia mayor es casi siempre una beta-talasemia ya que las formas severas de alfa-talasemia provocan la muerte in útero. Sin embargo, la asociación

- (1) Profesor Agregado, Jefe Sección de Hematología, Depto. de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Ant.,
- (2) Instructora de Hematología, Hospital Infantil, Medellín-Colombia.
- (3) Radiólogo de la Clínica Santa María.
- (4) Departamento de Pediatría, Hospital La Misericordia, Bogotá, Colombia.
- (5) Médico del Centro de Salud Municipal. Medellín-Colombia.

de dos genes, beta y delta, podría expresarse clínicamente como un síndrome de talasemia mayor, aunque las manifestaciones bioquímicas (niveles de la hemoglobina F y A2) no se encuentren como en los casos clásicos de talasemia (3).

El objeto de este artículo es presentar 6 casos de pacientes colombianos, con formas clínicas severas de enfermedad talasémica, con el fin de determinar las principales características clínicas, hematológicas, electroforéticas, radiológicas y genéticas de la enfermedad, haciendo especial énfasis en las características de la talasemia en los negros. La metodología y el criterio diagnóstico han sido presentados anteriormente (4-8-15).

Presentación de casos

Caso N° 1 - Niño de 3½ años de edad, de raza blanca, natural de Marinilla (Antioquia). Sus padres eran primos hermanos entre sí, no tenían antecedentes de enfermedad clínica ni mezcla racial de inmigración en su familia. El niño nació sano pero desde los 6 meses de edad presentó anemia progresiva que después se acompañó de coluria y hepato-esplenomegalia marcada. A los 3 años empezó a tener deformidad craneana progresiva y numerosos episodios de infección respiratoria superior. Los estudios hematológicos demostraron una intensa anemia, deformaciones eritrocíticas con abundantes eritroblastos, elevación marcada de la hemoglobina fetal y médula ósea con gran hiperplasia eritroide. Los detalles de estos exámenes pueden verse en el cuadro N° 1A y 1B. El estudio radiográfico puso de presente anomalías de los huesos de la bóveda craneana con semejanza a un "cepillo", como puede verse en la figura N° 4. A la edad de 4 años, las condiciones del paciente empeoraron, presentándose fiebre con signos de infección respiratoria, disnea, tos y colapso periférico que le produjo la muerte.

Caso N° 2 - Niño de 3 años de edad, hermano menor del caso anterior. La evolución clínica fue buena hasta el segundo año, aunque se habían presentado algunas crisis de orinas pigmentadas y palidez cuando el niño sufría infecciones. Tuvo su primera crisis de anemia grave después de los 2 años por lo cual requirió transfusiones. El tamaño del hígado y del bazo aumentó considerablemente y empezó a presentar crisis de ictericia con anemia y signos de infección respiratoria superior a repetición. Murió a los 3½ años durante una crisis de disnea intensa, cianosis y colapso. Los estudios hematológi-

CUADRO N° 1A — TALASEMIA MAYOR DATOS HEMATOLOGICOS

Casos		Eritroc.	Hemog.	Hemat.	P.V.C.	P.H.C.	P.C.H.C.	Eritr.	Retic.	MORFOLOGIA ERITROCITICA			
										*A	B	C	D
Familia G.													
Padre	I-1	5.180	10.6	38	75	21	28	0	2	—	—	—	+
Madre	I-2	5.260	10.9	39	75	19	26	0	2.2	+	+	—	+
Propositus	II-1	1.850	3.0	12	66	15	25	7	14	++	++	+++	+++
Hermano	II-2	3.500	6.8	23	76	22	29	5	19	++	++	+++	+++
Hermana	II-3	3.950	9.0	29	74	23	31	0	1.2	—	—	—	—
(Caso No. 1 y 2)													
Familia R.													
Padre	I-1	4.800	10.5	38.5	82	22	28	0	1	+	—	+	+
Madre	I-2	3.300	7.3	24.0	73	22	31	0	0.5	++	+	+	+
Propositus	II-1	2.600	5.5	20.0	77	21	28	10	23	++	++	+	+
Hermana	II-2	4.780	10.2	37.0	78	21	28	0	0.5	+	+	+	+
Hermano	II-3	4.450	10.5	36.0	82	23	29	0	0.2	+	+	+	+
Hermano	II-4	4.600	11.0	37.0	81	24	30	0	0.6	+	+	+	—
Hermano	II-5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hermano	II-6	4.850	11.5	39.0	82	24	30	0	0.5	—	+	—	+
Hermano	II-7	4.300	9.8	34.0	79	23	29	0	0.5	+	+	—	+
Hermano	II-8	3.200	8.0	24.0	75	25	33	0	—	+	+	+	—
Tio	I-3	4.820	11.5	39.0	81	23	30	0	0.2	+	+	+	+
(Caso No. 4)													
Familia A.													
Padre	I-1	4.750	10.6	37	78	22	29	0	—	+	—	—	—
Madre	I-2	4.350	10.4	—	79	24	31	0	—	—	+	—	—
Propositus	II-1	3.250	9.5	30	91	26	29	11	18	+	+	+	+
(Caso No. 3)													
Familia L.													
Propositus	II-1	1.650	3.0	11.0	66	18	27	12	20	++	++	+++	+++
(Caso No. 5)													
Familia N.													
Padre	I-1	5.630	11.4	47.0	84.5	20	24.5	0	2.3	—	—	—	—
Madre	II-2	4.780	10.0	44.0	93	21	23	0	2	+	+	—	—
Propositus	II-1	2.830	5.2	16.0	54	18.5	32.5	80	52	++	++	+++	+++
(Caso No. 6)													

* A=Anisocitosis
 B=Poikilocitosis
 C=Policromatofilia
 D=Target

CUADRO N° 1-B — TALASEMIA MAYOR DATOS HEMATOLOGICOS

Casos		Fragilidad Osmótica	Hierro Sérico	Electroforesis de HGB			CLASIFICACION		
				A	F	A ₂	Clase	Genotipo	Forma clínica
Familia G.									
Padre	I-1	0.38-0.20	164	A	2.9	5.48	Beta	Heterozigote	Tal. Menor
Madre	I-2		142	A	4	7.2	Beta	Heterozigote	Tal. Menor
Propos.	II-1	0.26-0.14	160	AF	65.5	Tr.	Beta	Homozigote	Tal. Mayor
Hermano	II-2	0.44-0.24	120	AF	56	0.97	Beta	Homozigote	Tal. Mayor
Hermana	II-3	0.40-0.24	192	AF	18.5	5.10	Beta	Heterozigote	Tal. Menor
(Caso No. 1 y 2)									
Familia R.									
Padre	I-1			A	2.1	4.8	Beta	Heterozigote	Tal. Menor
Madre	I-2	0.42-0.18		A	5.1	6.5	Beta	Heterozigote	Tal. Menor
Propos.	II-1			AF	85	1.8	Beta	Homozigote	Tal. Mayor
Hermana	II-2		170	A	3.1	5.6	Beta	Heterozigote	Tal. Menor
Hermano	II-3			—	—	—	—	—	Tal. Mayor
Hermano	II-4			A	2.4	5.9	Beta	Heterozigote	Tal. Menor
Hermano	II-5			A	2.5	3.07	Norm.	—	Normal
Hermano	II-6			—	—	—	—	—	Normal
Hermano	II-7			A	1.5	2.8	Norm.	—	Normal
Hermano	II-8			A	2.2	6.1	Beta	Heterozigote	Tal. Menor
Tío	I-3			A	2.3	3.1	Norm.	—	Normal
(Caso No. 4)									
Familia A.									
Padre	I-1			A	2.5	4.9	Beta	Heterozigote	Tal. Menor
Madre	I-2	0.39-0.28		A	4.5	5.3	Beta	Heterozigote	Tal. Menor
Propos.	II-2			AF	47*		Beta	Homozigote	Tal. Mayor
(Caso No. 3)									
Familia L.									
Propos.	II-1			AF	37*	5.7	Beta	Homozigote	Tal. Mayor
(Caso No. 5)									
Familia N.									
Padre	I-1			A	0.8	1.3	???	????	Normal
Madre	II-2	0.62-0.27	165	A	1.3	1.3	???	????	Normal
Propos.	II-1			A	2.2	Tr.	???	????	Tal. Mayor
(Caso No. 6)									

* Sangre obtenida después de transfusión

cos revelaron anomalías semejantes a las de su hermano tal como puede verse en el cuadro N° 1A y 1B. Los análisis electroforéticos de la familia permitieron poner en evidencia el gene talasémico heterocigote en los dos padres y en la hermana menor de los dos pacientes, como puede apreciarse en la figura N° 1.

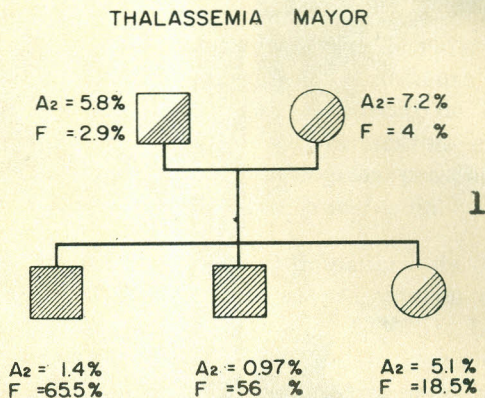


Figura N° 1

GENEALOGIA DE LA FAMILIA G.

Los padres son primos hermanos y ambos tienen talasemia menor con hemoglobina A₂ aumentada. Los tres hijos tienen talasemia; los dos mayores son homocigotes con síndromes de talasemia mayor mientras que la niña menor presenta solamente rasgo heterocigote.

Caso N° 3 - Niña de 11 años de edad, natural de Barranquilla, de biotipo indigenonegroide (ver figura N° 2 C), quien fue llevada a consulta con intensa anemia e ictericia. Desde los 3 años de edad sufría periódicamente crisis semejantes y tendencia a infecciones intercurrentes. Se notó un progresivo abultamiento del abdomen, deformidad cráneo-facial, cefalomegalia, deformación de la boca y caída precoz de los dientes superiores. La paciente presenta actualmente un retraso pondo-estatural muy marcado (talla: 1.36 cms. y peso: 30 kilos) y debilidad muscular que apenas le permite caminar. El hígado es palpable a 2 cms. y el bazo, a 7 cms., por debajo del reborde costal.

Los estudios radiológicos pusieron de presente un sinúmero de lesiones óseas, entre las cuales se destacan: cráneo con espiculación vertical del diploe y pérdida de la tabla externa en toda la extensión

de la bóveda craneana (cráneo en cepillo), como puede verse en la figura 4 B. Las vértebras tenían estriaciones verticales y los huesos largos presentaban ensanchamiento del díploe y adelgazamiento de la cortical (22).



Figura Nº 2

TALASEMIA MAYOR.

A - Caso Nº 1: deformidad craneo-facial con predominio de cefalomegalia. B - Caso Nº 2: Hepato-esplenomegalia con abultamiento del abdomen. C - Caso Nº 3: Deformidad craneo-facial con gran hipertrofia del hueso malar y deformidad bucal. D - Caso Nº 6: Se aprecia fuerte abombamiento frontal, hipertelorismo y deformación bucal.

Estudios hematológicos de sangre periférica demostraron anomalías morfológicas de los eritrocitos con predominio de aniso-poikilocitosis, dianocitos e hipocromía y aumento considerable de la hemoglobina resistente al álcali. Los detalles de estos estudios pueden verse en el cuadro N° 5 B. Los padres son sanos, pero una de sus hijas murió a los 3 años, a causa de una enfermedad semejante a la de la paciente pero de mayor intensidad, ya que nunca llegó a caminar. Los otros 5 hijos son normales. La paciente no recibió transfusiones por no haber facilidades en el pueblo de origen, pero durante su estadía en Barranquilla, se practicaron en gran número. Debemos anotar que las cifras hematológicas presentadas en el cuadro N° 1 fueron obtenidas después de transfusión.

Los estudios electroforéticos de la sangre de los padres y de los otros miembros de la familia, no se presentaron cuando este caso fue publicado por Henao Echavarría en 1960 (5). Los análisis verificados posteriormente demostraron que en ninguno de los miembros de la familia, se encontró hemoglobinas anormales y por el contrario se puso de presente aumento de hemoglobina A2 en ambos padres (ver cuadro N° 1A y 1B) lo cual confirma nuestro diagnóstico de Beta Talasemia.

Caso N° 4 - Niña de 5 años de edad, natural de Buenaventura (Valle). Paciente de raza negra, primogénita, quien nació aparentemente sana pero a los 8 meses de edad presentó ensanchamiento progresivo de los huesos propios de la nariz y aumento del tamaño de los pómulos. A los 4 años presentó el primero de una serie de episodios de anasarca y disnea intensa. En la consulta médica local, el médico encontró gran palidez, deformidad enorme de cráneo con pérdida de los huesos propios de la nariz, gran prominencia malar, hipertrofia marcada del maxilar superior e hipertelorismo. (ver figura N° 3.) La boca permanecía entreabierta, notándose gran hipertrofia gingival superior y paladar en bóveda; la dentadura superior estaba muy floja y mal implantada. El examen físico mostraba una paciente muy pálida, con abultamiento del abdomen producido por una gran hepatomegalia de 6 cms. y una esplenomegalia de 10 cms. por debajo del reborde costal. El retraso pondo-estatural era muy notorio. Los exámenes de sangre pusieron de presente una gran anemia, reticulocitosis alta, eritroblastos circulantes en abundancia, ictericia y anomalías morfológicas de los eritrocitos (ver figura 5C y cuadro N° 1A y 1B. No se encontraron hemoparásitos ni reacciones positivas para sífilis.



Figura N° 3

TALASEMIA MAYOR EN UNA NIÑA NEGRA DE 6 AÑOS DE EDAD (caso N° 4).

Nótese la gran deformidad craneo-facial, con abombamiento frontal, hipertelorismo, hundimiento de los huesos de la nariz y gran hipertrofia del malar y del maxilar superior. La obstrucción de los huesos de la fosa nasal posterior obligan a la paciente a respirar continuamente por la boca.

Los estudios radiológicos mostraron adelgazamiento de la cortical, y prominencia de la zona del diploe, en huesos planos. En el cráneo, se observó trabeculación vertical en "cepillo" en la región frontal, que luego se extendió con el tiempo a toda la tabla externa de la bóveda, como puede apreciarse en la figura 4 E. En los huesos largos se encontró trabeculación gruesa longitudinal en la diafisis. El tórax mostraba una imagen cardíaca enorme.

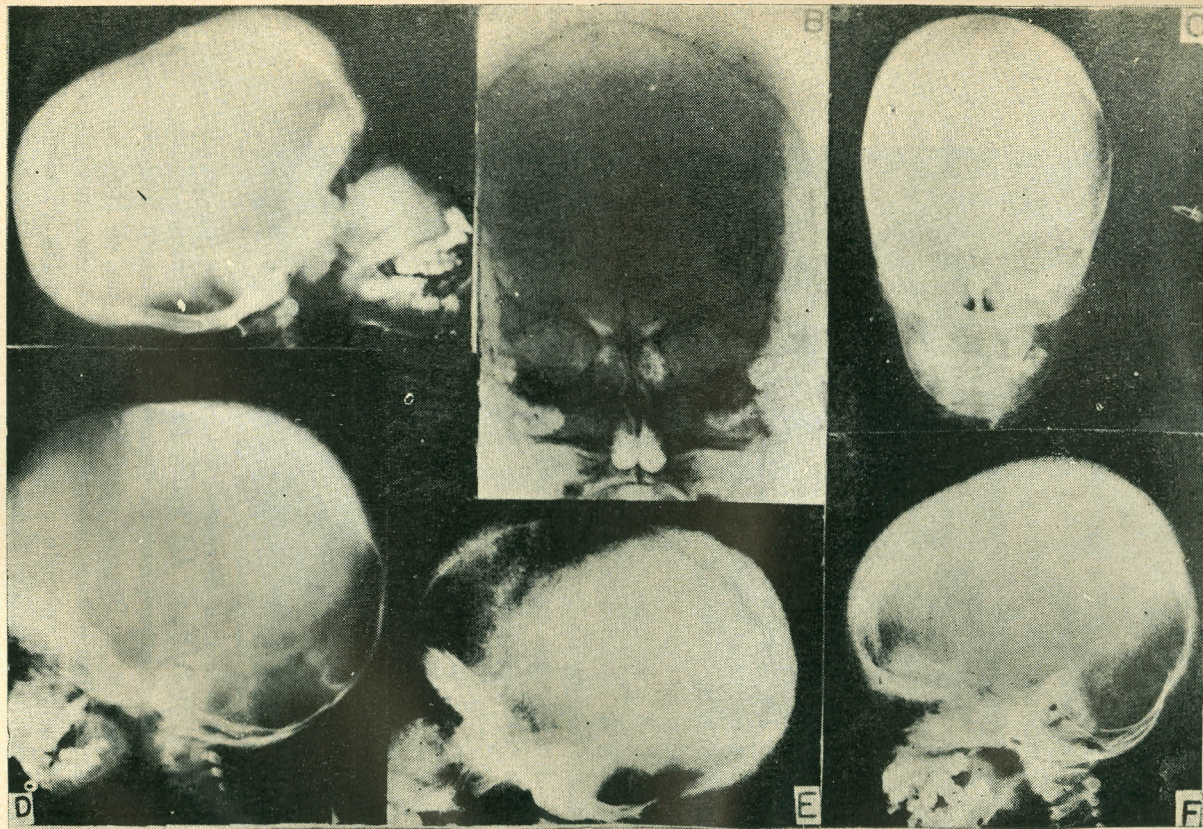


Figura N° 4. DEFORMACION CRANEANA Y MAXILAR SUPERIOR EN TALASEMIA MAYOR.

A - Caso N° 4: Talasemia del negro. Nótese la gran hipertrofia del diploe en la zona frontal y occipital, sin estriación vertical, con aumento de la densidad del hueso maxilar superior, defecto de neumatización y cierre del canal naso-faríngeo en la porción posterior. B - Caso N° 3: Pérdida de la cortical, con gran hipertrofia del diploe y estriación vertical en "cepillo" toda la bóveda craneana, con disminución de la densidad de los huesos. C - Caso N° 6: Imagen radiográfica a los 11 meses de edad, que muestra gran hipertrofia del diploe, estriación vertical de la bóveda "en cepillo". D - Caso N° 6: Radiografía lateral que demuestra que la lesión no es uniforme en toda la bóveda craneana, sino que presenta aumento mayor en la región parietal. E - Caso N° 4: El mismo caso mostrado en I, un año antes, demostrando que la lesión se inició por la región occipital. F - Caso N° I: Paciente de 4 años que mostraba gran hipertrofia del diploe y espiculación vertical a todo lo largo de la bóveda, pero con especial deformidad en la región frontal. También se observa aumento de la densidad del maxilar superior y defecto de neumatización.

La evolución clínica de esta paciente fue seguida durante tres años aproximadamente por uno de nosotros (D. A.), durante los cuales se presentaron crisis periódicas de anemia e ictericia, consecutivas a infecciones. Recibió sus primeras transfusiones a los 5 años, cuando estuvo hospitalizada en Cali. El hematocrito ha fluctuado todo el tiempo entre 23 y 28 mms. sin requerir transfusiones adicionales. Cuando fue vista por última vez a los 8 años, la deformación craneofacial había seguido progresando, de tal manera que se había perdido totalmente el contorno de la nariz y el canal naso-faríngeo se había obstruido totalmente. (ver figuras 3 y 4 E.).

El estudio familiar puso de presente que el padre, de 34 años, es sano al examen clínico y no muestra anemia ni anormalidades citológicas de importancia

La madre de 27 años, ha presentado crisis de anemia intensa secundaria a malaria, por lo cual tuvo que ser tratada por largo tiempo. Actualmente no presenta ni hepato ni esplenomegalia. De este matrimonio existen tres hijos: el primogénito es la niña cuyo caso presentamos en este artículo; el segundo (II-2), es una niña clínicamente normal, pero que desde el punto de vista hematológico puede catalogarse como una talasemia menor,, (ver figuras 8 y 9). El tercer hijo nació sano en apariencia pero a los 6 meses de edad empezó a sufrir anemia progresiva y abultamiento del abdomen con hepato y esplenomegalia. No fue posible verificar exámenes electroforéticos de la sangre de este niño pero de acuerdo con la sintomatología clínica parece ser un caso de talasemia mayor.

El padre ha tenido hijos con otra mujer. Los datos hematológicos y clínicos están resumidos en el cuadro N° 1A y 1B; dos de ellos, presentan el gene talasémico heterocigote, tal como se puede apreciar claramente en el estudio electroforético ilustrado en la figura 9.

Caso N° 5 - Niña de 10 años de edad, natural de La Mesa (Cundinamarca). Su biotipo es indigenoide de tez morena. Desde los tres años de edad sufre de ictericia a repetición, acompañada de palidez intensa de la piel y abultamiento del abdomen. Su progresión pondo-estatural ha sido precaria. Los episodios repetidos de anemia hicieron que sus padres la llevaran a Bogotá para internarla en el Hospital de la Misericordia, en donde encontraron una gran esplenomegalia de 8-10 cms., por debajo del reborde costal, anemia intensa y desnutrición. Para mejorar su anemia hemolítica se decidió practicarle una esplenectomía. Durante algunos meses después de la operación

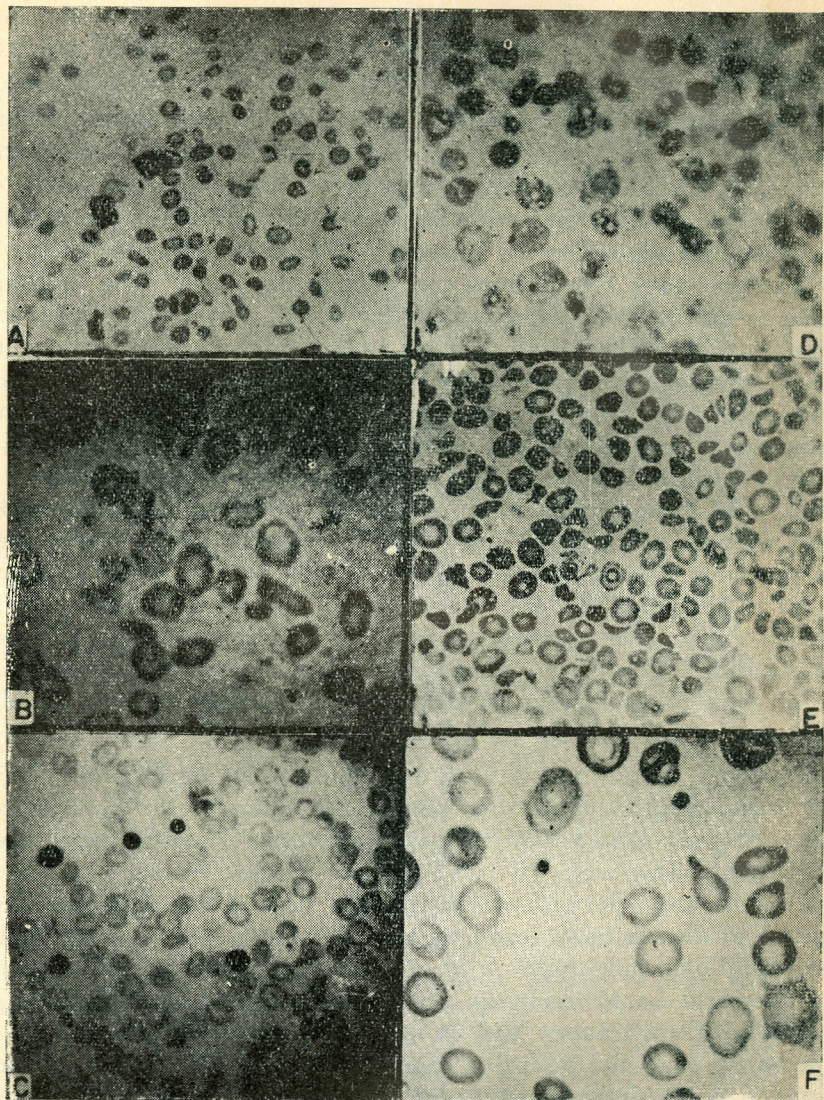


Figura N° 5

TALASEMIA MAYOR. - Morfología de los eritrocitos en sangre periférica:

- A - Caso N° 1: Intensa aniso y poikilocitosis con microcitosis predominante.
- B - Caso N° 3: Intensa aniso-poikilocitosis, microcitosis, dianocitos e hipocromia.
- C - Caso N° 4: Moderada aniso-poikilocitosis, abundantes dianocitos y eritroblastos. Se observan numerosos cuerpos de inclusión en eritrocitos y eritroblastos.
- D - Caso N° 5: Aniso-poikilocitosis con hipocromia muy marcada, numerosos eritroblastos y abundantes cuerpos de inclusión en eritrocitos y eritroblastos.
- E - Caso N° 6: Aniso-poikilocitosis de gran intensidad, con predominio de micro-poikilocitos de contorno irregular, algunos esferocitos y eritroblastos.
- F - Caso N° 4: Sangre periférica de la madre del paciente, que muestra hipocromia con ligera aniso-poikilocitosis.

la paciente mejoró, pero luego volvió a ingresar al Hospital con anemia profunda, ictericia y signos de desfallecimiento cardíaco.

Estudios hematológicos detallados hechos en esta época por uno de nosotros (A. M.), demostraron anomalías citológicas con aberraciones de tipo talasémico, numerosos eritroblastos y alteraciones hemoglobínicas que pueden verse en la figura 5-E y en el cuadro N° 1A y 1B. El estudio radiológico de los huesos y cráneo-faciales, no reveló alteraciones mayores compatibles con anemia de Cooley. Sin embargo, la niña presenta deformidad cráneo facial: el cráneo está agrandando, hay aumento del tamaño de los huesos malares e hipetrofia del maxilar superior, con maloclusión por mala implantación dentaria y engrosamiento de la encía. La apariencia de la niña es de profunda astenia, sus extremidades son delgadas y su musculatura hipotónica. Sus facies tiene una coloración amarillo-verdosa, la conjuntiva es icterica y la disnea es intensa, ya que el contenido de hemoglobina apenas alcanza a 3 gramos por 100 cc. La paciente ha recibido numerosas transfusiones durante todo el tiempo en que ha sido controlada en el Hospital. En julio de 1967, fue vista por última vez, en precarias condiciones clínicas, su anemia era profunda y los signos de desfallecimiento cardio-circulatorio eran marcados. Los estudios hematológicos de la familia no pudieron ser llevados a cabo por dificultades en la consecución de las muestras.

Caso N° 6 - Niña de 2½ años de edad, natural de Bogotá. Biotipo racial blanco predominante. Sus padres son oriundos de regiones cercanas a Bogotá. Tienen 5 hijos, pero solamente el menor sufre la enfermedad. La niña nació en la Clínica del Seguro Social y al tercer día presentó una ictericia progresiva que llegó a tal intensidad que obligó al médico a hacer exanguinotransfusión a pesar de no haber incompatibilidad sanguínea. A los 5 meses de edad volvió a consultar al Hospital La Misericordia por anemia, ictericia y visceromegalia. Recibió transfusiones con la cual mejoró notablemente. A los 11 meses de edad fue admitida por segunda vez con nuevo episodio de anemia e ictericia acompañados por otitis y signos de infección respiratoria; su hemoglobina era de 5.2 gms. su hematocrito de 16 mms., reticulocitos 10%, eritroblastos circulantes y anomalías morfológicas profundas de los eritrocitos (ver figura N° 5 F y en el cuadro N° 1A y 1B).

Los estudios de rayos X en este ingreso demostraron lesiones del cráneo con formación de bóveda en "cepillo", y aumento de la densidad del maxilar superior (figura 4 C y 4 D). Recibió varias transfusiones y salió por mejoría.

A los 14 meses de edad sufrió de nuevo una crisis semejante a la primera. Pesó 7.000 gms. y midió 72 cms. La anemia era intensa con hemoglobina en 4.6 gms., reticulocitos variables que llegaron hasta cifras de 52%, acompañados de numerosos eritroblastos (80 por 100 leucocitos). Un estudio de hemoglobinas verificado en Bogotá mostró que la hemoglobina A era de 97.5% y hemoglobina fetal 2.4%. Salió por mejoría a los 90 días.

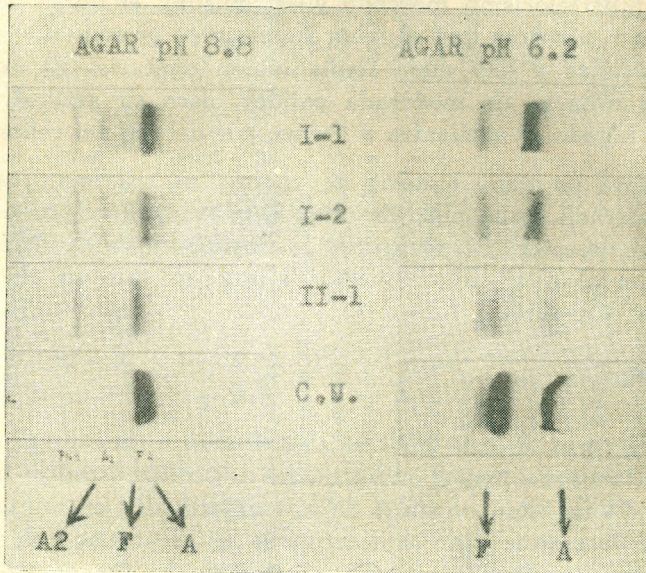


Figura N° 6

FAMILIA A (Caso N° 3) - El padre (1-1) muestra aumento de la de la hemoglobina A₂ a pH 8.8 y ligero aumento de la hemoglobina F a pH 6.2. La madre (1-2) presenta aumento de hemoglobina F a pH 6.2. El paciente (11-1) presenta disminución de la fracción A₂ a pH 8.8 y un notable aumento de la hemoglobina F a pH 6.2, la cual se divide en tres bandas. Nótese que la segunda banda F es la mayor y corresponde comparativamente a la misma banda de la muestra de sangre del cordón umbilical (C. U.).

Tres meses más tarde ingresó de nuevo por crisis de anemia e ictericia. Se repitieron los exámenes de sangre y se encontró un cuadro de anemia hemolítica semejante a los anteriores. En vista del síndrome hemolítico crónico acompañado de esplenomegalia se decidió hacer una esplenectomía después de elevar la hemoglobina por medio de transfusiones. La evolución post-operatoria fue normal, la paciente mejoró de todos los síntomas de hemólisis y sus niveles de

hemoglobina fueron ascendiendo hasta alcanzar cifras cercanas a 11 gramos. Durante un período de 18 meses después de la operación la paciente no ha vuelto a sufrir de anemia marcada ni de crisis de tipo hemolítico.

Actualmente a los 2½ años de edad presenta un retraso pondo-estatural (peso 6.900 gms.; talla 72 cms.). Presenta una facies deforme, según puede verse en la figura 2 D. La frente está muy abombada, hay hipertelorismo marcado y estrabismo; el dorso de la nariz está aplanado mientras que el labio superior es prominente; las encías están engrosadas y hay mala implantación dentaria. El aspecto general de la niña es de moderada palidez, pero su actitud es activa y vivaz. El hígado se encuentra a 4 cms. por debajo del reborde costal.

La madre no tiene historia de anemia ni ictericia, pero denota palidez moderada de la piel. Es alta, fornida, de biotipo indigenoide. Se tomaron muestras de sangre de los padres y de la niña para un estudio hematológico, cuyos resultados son los que se presentan en el cuadro N° 1A y 1B.

Comentario:

Los seis casos de este informe representan el primer grupo de pacientes con talasemia mayor en los cuales es posible estudiar muchos aspectos todavía no bien conocidos de esta enfermedad en nuestro medio. Como el fin de este artículo es determinar las características del síndrome de talasemia mayor en individuos colombianos, vamos a detallar separadamente los hallazgos, considerando los parámetros que se investigaron.

1 — *Hallazgos clínicos:*

Un resumen de la sintomatología puede verse en el cuadro N° 2. De acuerdo con el biotipo racial, dos de los pacientes eran blancos, dos eran negros y los dos eran mestizos con marcados rasgos indigenoides colombianos. La sintomatología de los dos niños de raza blanca fue muy similar a la talasemia mediterránea o anemia de Cooley y los cambios esqueléticos, viscerales y hematológicos no difieren de las descripciones clásicas. En cambio los dos pacientes negros y los dos mestizos, presentaron una serie de síntomas que difieren en muchos aspectos del cuadro usual. Las deformidades craneofaciales del caso N° 3 y especialmente del N° 4, representan formas

CUADRO N° 2

TALASEMIA - DATOS CLINICOS

CASO N°	1 J.H.G.	2 I.D.G.	3 A.R.H.	4 T. R.	5 B.L.L.	6 R.N.
Edad de aparición	8 meses	2 años	3 años	8 meses	3 años	3 días
Edad actual	muere	muere	vivo	vivo	vivo	vivo
	4 años	3 años	11 años	8 años	10 años	4½ años
Raza	Blanca	Blanca	Negroide	Negra	Mestiza	Mestiza
Lugar de origen	Antioquia	Antioquia	Magdalena	Valle	Cundinam.	Cundinam.
Trastorno desarrollo	Sí	Sí	Marcado	Marcado	Marcado	Nó
Palidez	Intensa	Intensa	Intensa	Mediana	Intensa	Mediana
Anomalía cráneo-facial	Mediana	Mediana	Notoria	Notoria	Mediana	Notoria
Deformación cara	Leve	Leve	Grave	Grave	Leve	Grave
Anomalías dentarias	Mediana	Mediana	Grave	Grave	Mediana	Mediana
Anomalías Rx cráneo	Grave	Grave	Grave	Grave	Nó	Grave
Anomal. huesos largos	Sí	Sí	Sí	Sí	Nó	Sí
Hepatomegalia	4 cms.	4 cms.	2 cms.	6 cms.	6 cms.	4 cms.
Esplenomegalia	8 cms.	8 cms.	7 cms.	10 cms.	10 cms.	6 cms.
Transfusiones	Múltiples	Múltiples	Escasas	Escasas	Múltiples	Múltiples
Esplenectomía	Nó	Nó	Nó	? ?	Sí	Sí
Crisis ictericas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

muy aberrantes de talasemia (figuras 2 y 3). Al hacer la revisión bibliográfica de este punto, hemos encontrado que los pacientes que se asemejen más a los encontrados por nosotros, provienen de Venezuela (11) y existen anormalidades cráneo-faciales y dentarias que se asemejan a las observadas por nosotros.

Tres posibilidades pueden enunciarse para explicar este fenómeno. La primera es de orden racial, si tenemos en cuenta que las anomalías han sido observadas en pacientes de raza negra o negroide. Sin embargo, las descripciones de talasemia en negros norteamericanos no mencionan esta característica (6), así como tampoco las de pacientes jamaicanos (7), ni las verificadas en Africa (9).

La segunda posibilidad es que un factor ambiental determina una mayor expresividad del gene talasémico en relación con las alteraciones óseas. Pearson ha sugerido que los defectos del gene talasémico pueden ser alterados de manera diferente por factores ambientales (10), y que estos cambios, sean la consecuencia de una supervivencia prolongada en condiciones de extrema anemia asociada a parasitosis, malaria, malnutrición, etc.

Una tercera posibilidad es que la anomalía ósea sea determinada por un gene talasémico diferente o dos genes talasémicos interactuantes que se expresen de esta manera. Esta hipótesis es difícil de sostener a menos que se encuentre asociada a factores bioquímicos específicos, tal como la elevación marcada de la hemoglobina A2 encontrada en los pacientes homocigotes venezolanos, lo cual sugiere que este gene talasémico tiende a expresarse de una manera diferente a la descrita clásicamente en la literatura.

II — *Hallazgos Radiológicos:*

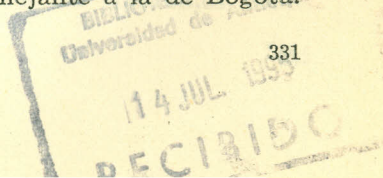
Cinco de los 6 casos estudiados tenían extensas alteraciones óseas, porque como bien lo ha dicho Caffey, "la anemia de Cooley es el mejor ejemplo de esqueleto enano e infantilismo, causado por una anemia hemolítica crónica". Los mayores defectos fueron encontrados en el cráneo, como puede apreciarse en la figura 4. En algunos casos, toda la bóveda craneana estaba afectada cuando se hizo la primera radiografía (4-B, 4-F), pero en otros casos la progresión se hizo paulatinamente: la figura 4A correspondiente al caso N° 4, mostró inicialmente una protuberancia frontal y occipital formada por un díploe ensanchado, pero sin pérdida de tabla externa; dos años después, figura 4-E, la protuberancia frontal había desapareci-

do y solamente quedaba reducida a la tabla interna con espiculaciones verticales. Por otro lado, la opacidad de los díploes es muy llamativa si recordamos que éstos se ensanchan por hipertrofia medular. Así mismo la gran opacidad del maxilar superior, su hipertrofia y el defecto marcado de la neumatización, que son clásicos en este síndrome (20), están muy exagerados en ese mismo paciente. Por último, el paciente N° 6 cuyas imágenes radiológicas se ven en la figura 4-C y 4-D, representa un caso poco usual, ya que las lesiones óseas fueron encontradas a los 11 meses de edad. Aquí, la espiculación se hizo a nivel de los parietales, (figura 4-C), la cual simula la forma de un "solideo" (figura 4-D), cuando se mira la radiografía lateral.

Las lesiones del maxilar superior produjeron fenómenos de mala implantación dentaria, hipertrofia gingival y deshiscencia precoz de incisivos superiores en todos estos niños. Estas alteraciones, se han descrito en el 50% de los pacientes con talasemia mayor (21), en asociación con defectos ortodóncicos.

III — Anomalías Eritrocíticas:

Las características morfológicas de los eritrocitos están resumidas en la figura N° 5 y en el cuadro N° 1A. Las anomalías clásicas de aniso-poikilocitosis, microcitosis, policromatofilia, dianocitos, presencia de eritroblastos circulantes, e hipocromía, están presentes en todos los casos con mayor o menor intensidad. Sin embargo, es necesario hacer énfasis en algunos aspectos especiales. El caso N° 4, correspondiente al paciente negro con las mayores alteraciones óseas, era el que tenía menores deformidades eritrocíticas, mientras que el extendido periférico de los casos Nos. 5 y 6 mostraba las mayores alteraciones. Estos dos últimos casos fueron encontrados en Bogotá a una altura de 2.600 metros sobre el nivel del mar, lo cual añade un componente de anoxia al de la anemia que ya sufrían los niños; esto, podría explicar el que ambos pacientes presentaran también las mayores reticulocitosis. Así mismo los numerosos cuerpos de inclusión del caso N° 5 (ver figura 5-D), observados en los eritrocitos y también en los eritroblastos sugieren un defecto marcado de la síntesis de la cadena beta, con acumulación de precipitados de hemoglobina, formada por cadenas alfa no bien combinadas, como lo ha puesto de presente Fessas (12). Hasta donde hemos podido hacer la investigación bibliográfica, no hemos hallado comunicaciones de talasemia mayor en individuos situados a una altitud semejante a la de Bogotá.



Las anomalías del caso N° 6, representan un hallazgo especial. La aniso-poikilocitosis tiene características diferentes: se observan microcitos hipercrómicos, poikilocitos de contorno ondulado, poikilocitos con cola, y numerosas células vacuoladas. Estas anomalías recuerdan muy de cerca a las encontradas en la deficiencia de Piruvilkinasa (13), cuya combinación con un gene talasémico, quizás explique el cuadro clínico de talasemia mayor (17).

Por último hacemos notar que 5 de los 6 casos presentaban microcitosis marcada con un promedio de hemoglobina corpuscular muy bajo; los padres y los hermanos tenían microcitosis moderada, pero el promedio de hemoglobina corpuscular fue bajo en casi todos. (Cuadro N° 1A y 1B).

IV — Alteraciones Hemoglobínicas:

En 5 de los 6 casos con síndrome clínico de talasemia mayor se pudieron comprobar anomalías del patrón electroforético causados por elevación notoria de la hemoglobina fetal, disminución de la hemoglobina A y ligera disminución de la hemoglobina A-2, como puede apreciarse en las figuras Nos. 6 y 7. Estas variaciones representan un patrón electroforético de beta-talasemia en su forma homocigote.

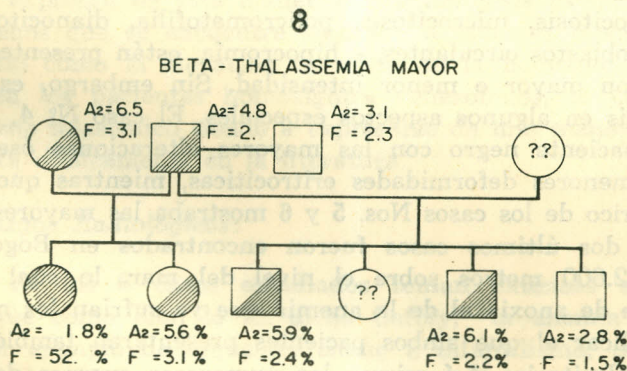


Figura N° 8 - FAMILIA R. - Arbol Genealógico.

El padre ha tenido descendencia con dos mujeres. La primera tiene también rasgo talasémico y dos dos hijos han heredado genes—de talasemia, en dos formas: la niña mayor es homocigote mientras que el niño es heterocigote. La segunda mujer rehusó el estudio sanguíneo pero tres de sus hijos heredaron el gene talasémico en su forma heterocigote (la niña que aparece con interrogación no fue estudiada sino recientemente y tenía aumento de hemoglobina A2 según puede verse en el cuadro N° 1.

La hemoglobina Fetal, medida según la desnaturalización por el álcali, fluctuó entre 37 y 85% pero la cifra menor era posiblemente más elevada si tenemos en cuenta que la sangre fue obtenida después de transfusión.

Las familias que tenían talasemia heterocigote presentaron otras anomalías electroforéticas: en 3 de 4 familias estudiadas la sangre de los padres, tenía elevación de la hemoglobina A-2 (en ambos padres), con cifras que oscilaron entre 4.8 y 7.2%. En el caso N° 4 fue posible verificar la presencia del gene talasémico beta en 5 miembros de la familia como puede apreciarse en la figura 9. La madre (1-2) presenta un aumento de hemoglobina A-2 a pH 8.8 y aumento bien claro de la hemoglobina F a pH 6.2, lo cual es difícil de explicar si recordamos que la forma de talasemia A-2 se pone en evidencia cuando hay más de 4.2% de A-2 y menos de 5.5% de F. (14). En nuestro caso, la sangre de la madre presenta una elevación de ambas fracciones como puede verse claramente en el trazado electroforético, lo que hace pensar que existen otros factores causantes de esta alteración bioquímica que se expresa clínicamente como una anemia hemolítica, con esplenomegalia y alteraciones eritrocíticas. (Figura 5-F).

El caso N° 6 merece discusión especial en vista de que tanto el paciente como sus padres no presentaron cifras elevadas de hemoglobina A-2 ni Fetal y por el contrario se notó una disminución de ambas en las tres personas, como puede apreciarse en el cuadro N° 1A y 1B. Estos hallazgos no son característicos de los síndromes de beta-talasemia. Tampoco es posible explicarlo por una alfa talasemia ya que la depresión de las cadenas alfa, hace disminuir la producción de las hemoglobinas A, F y A-2. (19).

La forma homocigote de alfa-talasemia es incompatible con la vida (16) y la forma heterocigote no produce alteraciones clínicas apreciables. En nuestro paciente, el síndrome hemolítico neonatal volvió a aparecer después de la exanguinotransfusión, junto con anomalías craneo-faciales, deformidades de los eritrocitos, aparición de células semejantes a acantocitos (ver figura 5-E) y eritrocitos sensibles al frío y a la auto-hemolisis. Este síndrome de anemia hemolítica ha sido descrito en individuos con una deficiencia de piruvilkinaasa asociada a un gene talasémico. En este caso, la esplenectomía produjo también una mejoría moderada de la hemolisis (17). Consideramos que el cuadro clínico de talasemia mayor, que presentó nuestra paciente no puede ser catalogado entre los síndromes cono-

cidos de talasemia por falta de anomalías hemoglobínicas, sino que debe agruparse en los llamados "síndromes talasemoides", como la ha propuesto Weatherall (18), hasta que se tenga un mejor conocimiento del defecto intrínseco que lo determina.

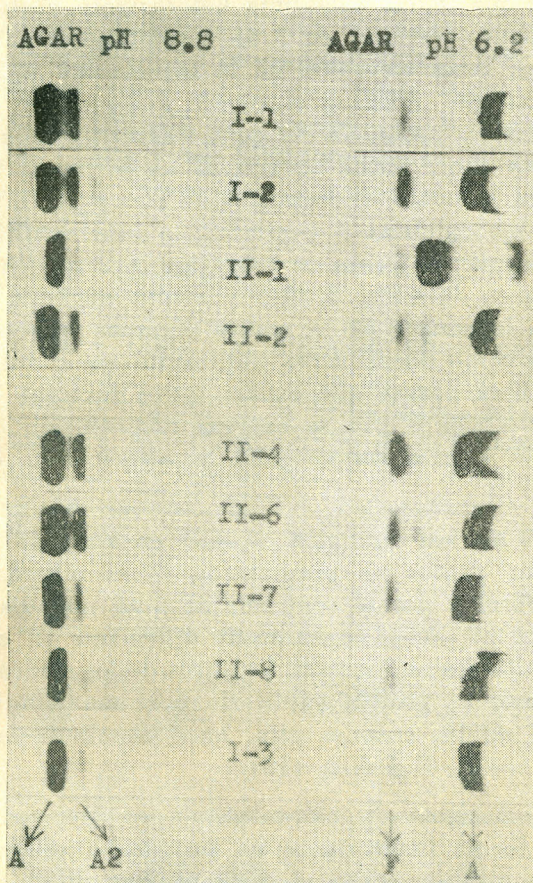


Figura N° 9

Familia R. (Caso N° 4)

El padre (I-1) tiene franca elevación de la hemoglobina A2 a pH 8.8. La madre (I-2) muestra aumento de hemoglobina A2 y de hemoglobina F a pH 8.8 y a pH 6.2 respectivamente. El paciente (II-1) presenta disminución de la hemoglobina A2 y gran aumento (85%) de hemoglobina fetal a pH 6.2. Su hermano (II-2) presenta aumento de A2 y Fetal la cual se divide en dos bandas. Los hermanos medios paternos (II-4, II-6) tienen aumento de hemoglobina A2 y fetal. Nótese que en el segundo de ellos se observa división de la banda de hemoglobina fetal.

V — *Estudios Genéticos:*

En la familia de los pacientes Nos 1 y 2, los padres eran primos hermanos entre sí, lo cual demuestra una vez más los defectos adversos de la consanguinidad.

La sangre de los padres y de los hermanos de los pacientes, solamente pudo ser estudiada en 4 familias; en 3 de ellas se encontró el gene beta talasemia heterocigote en ambos padres, a juzgar por la elevación de la hemoglobina A-2 y las anomalías de los eritrocitos.

La familia R. (figura 8), merece una discusión especial. El padre tiene dos esposas, con la primera ha tenido tres hijos de los cuales hay dos afectados gravemente: el paciente del caso N° 4 y un niño de 6 meses que presentaba ya síntomas de talasemia a esa edad, pero que al no poder ser estudiados detalladamente, no se ha incluido en este trabajo. Con la segunda esposa ha tenido 5 hijos en los que se han encontrado dos descendientes con rasgo talasémico.

De estos estudios se deducen algunos conceptos genéticos de interés para la población colombiana: a) La consanguinidad matrimonial es un hecho todavía muy frecuente en nuestro pueblo lo que favorece la aparición de enfermedades hereditarias que como en el caso de la talasemia, no se pueden detectar a simple vista. b) La multiparidad acarrea la diseminación de los genes raros en una mayor masa de población, c) la promiscuidad es otra causa que contribuye a la diseminación de genes anormales innecesariamente.

Por último, consideramos que, la talasemia en Colombia parece ser una enfermedad esporádica que genéticamente es producida por genes no bien clarificados todavía, que pueden expresarse clínicamente como un síndrome de talasemia mayor.

R E S U M E N :

Se presentan 6 casos de talasemia mayor en pacientes nativos colombianos, los cuales se estudian desde el punto de vista clínico, radiológico, hematológico, electroforético y genético. Dos pacientes eran blancos, dos eran mestizos y dos negros. Los casos en individuos blancos no difieren especialmente de la descripciones clásicas de la literatura médica. En cambio los pacientes negros presentaban alteraciones óseas aberrantes con gran deformidad del cráneo y de la cara, que les daba "apariencia de micos". Algunas posibilidades para explicar estas anomalías son discutidas.

Las mayores anomalías citológicas se vieron en los dos pacientes que fueron encontrados a 2.600 metros de altura sobre el nivel del mar, con cifras de reticulocitos hasta de 58% durante las crisis.

El gene beta-talasemia fue puesto de presente en cinco de los seis casos, en estado homocigote. El sexto caso, a pesar de tener un cuadro clínico completo de talasemia mayor, no pudo ser clasificado en ninguna categoría, en vista de que tanto los padres como el niño no tenían alteraciones de la hemoglobina A, A-2 o Fetal, mientras que la morfología eritrocítica era semejante a las anomalías producidas por la deficiencia de piruvil-kinasa.

S Y N O P S I S

Six cases of thalasemia major in native colombian children are presented. They were studied from a clinical, radiological, hematological, eletrophoretic and genetic viewpoint. Two patients were whites, two negros and two mixed blood. Thalassemic white boys presented a clasical Cooley's anemia syndrome. In negros there were strinking bone changes that produced big deformities of the face giving them a "monkey appearance". Some possibilities in relation to the pathogenesis of these anomalies are discussed. The most striking cytological abnormalities were found in two patients living at 2.600 meter above the sea level.

Classical beta-thalasemia was detected in 5 out of six cases. They were classified as homozygous for this variety of thalasemia. The sixth case, in spite of a classical clinical picture of thalasemia major, could not be correctly classified; both parents and the girl did not presented any alteration in the levels of the A, A-2 and Fetal hemoglobins, while the erithrocytic morphology resembled the alteration produced by piruvate kinase deficiency.

REFERENCIAS:

- 1 Cooley, T. B. and Lee P.: A serie of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Tr. Am. Pedat. Soc. 37.29, 1925.
- 2 Fessas, P.: The heterogenite of thalassemia. Plenary session Papers. XII Congress of the Int. Soc. of Hematol., New York, 1963, pag. 52.
- 3 Commings, D. E. and Motulsky, A. G. Abscense of cis-delta chain syntesis in delta-betha thalassemia. Blood, 28, 54, 1966.
- 4 Echavarría, A. Molina, C.: Talasemia en Colombia. I. Introducción, metodología y presentación de los casos. Antioquia Médica, en prensa. 1970.
- 5 Henao, E. Jorge: Anemias bemoíticas congenitales. Rev. Conf. Med. Pan. 7, 23, 1960.

- 6 Mc Curdy, P. R.: Thalassemia in negros. Arch. Int. Med. (Chicago) 119, 86, 1967.
- 7 Went, L. N. and Mc Iver, J. E.: Thalassemia in the West Indies Blood, 17, 1966, 1961.
- 8 Jonxis, J. P. and Huisman, T. H. J.: A laboratory manual on abnormal Hemoglobins. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1958.
- 9 Fessas, P.: Forms of thalassemia. In Abnormal Hemoglobins in Africa. CIOMS. Symposium Jonxis, J. H. P. Ed., Oxford, Blackwell Science Publications, 1964.
- 10 Pearson, H. A.: Thalassemia intermedia. Genetic and biochemical Considerations. Ann. of the New York Acad. of. Sc., 119, 390, 1964.
- 11 Gómez Malareth, S., Arends, T., Gómez, L. E., Latuff, H. y Urbina, R.: Síndromes talasémicos en una familia venezolana. Arch. Venez. Puer. y Pediat. 26, 165, 1963.
- 12 Fessas, P.: Inclusions of Hemoglobin in Erythroblasts and Erythrocyte of Thalassemia. Blood, 21, 21, 1963.
- 13 Oski, F. A. and Naiman, J. L.: Hematologic Problems in the Newborn. W. B. Saunders Co. Philadelphia and London, 1966, pag. 87.
- 14 Gabuzda, T. G. Nattan, D. G., aGrdner, F. H.: Thalassemia trait. Genetic combinations of increased F and A-2 hemoglobin. New England J. of Med. 271, 1212, 1964
- 15 Echavarría, A. Molina, C. y Harry, N.: Electroforesis en gel de agar para la demostración de 4 fracciones de Hb. en la sangre de los niños recién nacidos. Antioquia Médica, 16, 257, 1966.
- 16 Rucknagel, D. L.: Current of the genetics of thalassemia. Ann. of the New York Acad. of Sciences. 119, 436, 1964.
- 17 Baughan, M. A., Paglia, D. E., Schneider, A. S. and Valentine, W. N.: An Unusual hematological Syndrome with piruvatekinase deficiency and thalassemia minor in the kindreds. Abstract XI Congress of the Int. Soc. of Hematol. Sydney, 1966, pag. 66.
- 18 Weatherall, D. J.: The thalassemia syndromes. F. A. Davis Co. Philadelphia, Pa. 1965.
- 19 Fessas, P. and Stamatoyanopulus, G.: Absence of hemoglobin A-2 in an adult. Nature 195, 1215, 1962.
- 20 Barker, D. H. :Roetgen manifestation of Cooley's anemia. Ann of the New York Acad. of Science. 119, 641, 1964.
- 21 Kaplan, R. I., Werther, R., Castaño, F. A.: Dental and oral findings in Cooley's Anemia. Ann. of the New York Acad. of Sc. 119, 664, 1964.
- 22 Henao, E. Jorge: Anemias hemolíticas congénitas. Revista de Medicina y Cirugía 27, 9, 1960.

FUNCION PULMONAR EN PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

(Estudio de veinte casos)

DR. LUIS ALFONSO VELEZ C. *

DR. JORGE RESTREPO MOLINA **

DR. FERNANDO LONDONO P. **

INTRODUCCION

La Paracoccidioidomicosis (Blastomicosis suramericana) es la micosis sistémica más frecuentemente observada, no sólo en Colombia (1-3-4), sino también en Sur América (2). El cuadro clínico y algunos aspectos epidemiológicos han sido analizados por varios investigadores (2-3-5), pero hasta el momento son muy pocos los estudios sobre su repercusión en la función pulmonar (6-7-14).

Sabiendo que las pruebas funcionales sirven para indicar la clase de alteración que produce una lesión, su extensión, progreso y la respuesta al tratamiento (21-23), hemos considerado útil investigar las modificaciones en el aspecto ventilatorio, y en los gases arteriales en veinte pacientes con paracoccidioidomicosis de compromiso pulmonar.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron veinte pacientes con la forma pulmonar cuyo diagnóstico fue establecido en la sección de Micología de la Facultad

* Jefe de Residentes, Depto. de Medicina Interna, U. de A.

** Sección de Neumología, U. de A. Medellín, Colombia.

de Medicina de la Universidad de Antioquia por exámenes directos, cultivos de esputo y material de las lesiones. En todos se efectuaron pruebas cutáneas y bacteriológicas para descartar tuberculosis.

A cada enfermo se le hizo una historia clínica completa según el protocolo establecido y se investigó el aspecto epidemiológico. Los estudios de función pulmonar y gases arteriales se efectuaron en la sección de Neumología del departamento de Medicina Interna de la Universidad de Antioquia. La función ventiladora se estudió con el vitalómetro de Collins: capacidad vital y volúmenes espiratorios. La ventilación voluntaria máxima, por medio del gasómetro de Tissot. Los valores se correlacionaron con los datos obtenidos por Kory (9), por ser éstos los que más se asemejan a los nuestros.

Los estudios de los gases arteriales se practicaron puncionando la arteria antecubital con aguja de Cournand y analizando las muestras en el oxímetro de Kipp para la saturación y en el aparato de Astrup para las tensiones de oxígeno, de anhídrido carbónico, medición del pH y del bicarbonato. Se tomaron muestras con el paciente en reposo, después de cinco minutos de ejercicio y después de inhalar oxígeno al 100%. El cálculo de mezcla venosa se hizo según la técnica de Chiang (10). Concomitante a las pruebas anteriores se evaluó el aspecto radiológico de cada paciente, clasificando las alteraciones en dos grupos, según se describirá más adelante.

RESULTADOS

Todos los enfermos pertenecían al sexo masculino. En el cuadro N° 1, puede verse la distribución por edades, mostrando mayor prevalencia en la edad media de la vida hacia la quinta década. La mitad eran agricultores (cuadro N° 2), y en segundo lugar estaban los empleados: tres comerciantes, un chofer, un policía, un cantinero. Sólo uno era minero.

El tiempo de evolución fluctuó de dos meses a diez años según los datos de la historia. Tres pacientes tuvieron lesiones en mucosas con mayor tiempo de evolución que los síntomas pulmonares.

Los síntomas y signos pulmonares más frecuentes (cuadro N° 3), fueron tos, expectoración y disnea; once pacientes tenían a la auscultación pulmonar alteraciones, consistentes en: broncofonía y estertores húmedos. En tres se presentó cianosis y en uno, signos de insuficiencia cardíaca derecha.

CUADRO N° 1

Función pulmonar en paracoccidioidomicosis

E D A D

Décadas:

3ª	3	Pacientes
4ª	4	Pacientes
5ª	8	Pacientes
6ª	4	Pacientes
más de 6ª	1	Paciente

La tuberculina fue positiva en seis, considerándose como tal una induración mayor de 7 mm. En cada paciente se hicieron repetidos exámenes de esputo para buscar BK, los cuales fueron negativos excepto uno. Los cultivos para bacilo tuberculoso también negativos a excepción del mismo caso. La asociación de las dos entidades en nuestro medio ha sido observada frecuentemente (1).

El cuadro N° 4 resume los resultados de las pruebas de función pulmonar. Se consideraron con enfermedad obstructiva los pacientes cuyos volúmenes espiratorios forzados del primero y tercer segundo fueron inferiores a 75% y 85% respectivamente, además de una disminución de la VVM por debajo del 80%.

Cuando la CV y la VVM fueron inferiores al 80% y los volúmenes espiratorios forzados estuvieron en cifras normales, los enfermos fueron considerados de tipo restrictivo.

Si presentaban disminución simultánea de la CV, de la VVM y de los volúmenes espiratorios, se consideraban de tipo mixto.

De acuerdo a lo anterior, seis enfermos Nros. (3-7-9-8-11 y 16), cuadro N° 6, presentaba sin lugar a duda un patrón obstructivo.

Los restantes eran normales, mixtos, o con un patrón difícil de clasificar.

Los hallazgos de los gases arteriales pueden verse en los cuadros Nos. 5 y 6. En ocho pacientes la saturación de oxígeno en reposo estaba por debajo de lo normal siendo la cifra más baja 82%, la cual disminuyó con el ejercicio en dos. Con la hiperventilación, la

respuesta fue normal. La presión del oxígeno (PO₂) en reposo estaba alterada en trece pacientes; la cifra más baja fue de 50 mmHg. Durante el ejercicio disminuyó en más de 2 mm. en nueve pacientes, cinco de los cuales presentaban obstrucción al flujo aéreo. Con inhalación de O₂ al 100% durante media hora, la cifra máxima de PO₂ fue de 460 mmHg., en el paciente con la menor mezcla venosa: 5.6%. Todos los demás no alcanzaron la cifra normal en nuestro medio. (470 mmHg.). lo cual evidencia la principal alteración de esta entidad.

CUADRO N° 2

Función pulmonar en paracoccidioidomicosis

OCUPACION

Agricultores	10 Pacientes
Empleados	6 Pacientes
Obreros	3 Pacientes
Mineros	1 paciente

CUADRO N° 3

Función pulmonar en paracoccidioidomicosis

SIGNOS Y SINTOMAS PULMONARES

Tos	18 pacientes
Expectoración	17 pacientes
Disnea	16 pacientes
Signos auscultatorios	11 pacientes
Cianosis	3 pacientes
Signos de I. C. D.	1 paciente

La presión de CO₂ estaba sólo en un paciente (29 mmHg.) y en tres mayor de 37 mmHg.; el valor más alto fue de 42 mmHg. El PO₂ con hiperventilación disminuyó en todos, incluso en los enfermos con obstrucción aérea, en los cuales, la prueba de hiperventilación fue igualmente normal. La mezcla venosa se encontró sig-

nificativamente alterada en diez y nueve de los pacientes. El valor máximo fue de 18.5% y el mínimo de 6.7%. El bicarbonato fue normal.

DISCUSION

La Paracoccidioidomicosis o enfermedad de Lutz-Splendore-De Almeida es una enfermedad crónica de tipo granulomatoso que ataca preferentemente las mucosas, el pulmón, ganglios linfáticos y piel, pudiendo localizarse en otros órganos.

CUADRO N° 4

Función pulmonar en paracoccidioidomicosis

PRUEBA DE FUNCION PULMONAR

Prueba	Normal mínimo	X	d. s.	Límites de variación
Capacidad vital (%) CV.	80%	86.0%	14.79	60-110%
Volumen espiratorio 1er. Seg. VEF 1"	75%	68.5%	13.77	43-86 %
Volumen espiratorio 3er. Seg. VEF 3"	85%	89.0%	9.95	68-100%
Ventilación voluntaria máxima. VVM (%)	80%	82.0%	27.84	32-126%

Sólo se ha encontrado en Centro y Sur América (3), pues los casos informados en Europa, Africa y Estados Unidos han sido en pacientes que habían residido en Latinoamérica. Ha sido informado con mayor frecuencia en Brasil (11), siguiendo Venezuela y Argentina. En Colombia los casos hasta 1968 eran 373 aceptándose, que el número puede ser mayor (3).

El pulmón es el órgano más comprometido (80-87%), aunque los hallazgos de autopsia revelan compromiso pulmonar en el 95% de los casos; el sitio más frecuentemente atacado es el parénquima. Según el aspecto radiológico, estas lesiones (22), son de tipo acinar o intersticial. El primero por lo general adopta la forma de masas conglomeradas de bordes irregulares, con broncograma y cuyo ta-

maño es variable, predominando hacia las bases y en la parte media, respetando los vértices. Esta forma se acompaña frecuentemente de adenopatías hiliares y puede cavitarse. La forma intersticial corresponde a una fibrosis de tipo linear o reticulo-nodular, puede comprometer todo el pulmón y acompañarse de bulas y cor pulmonale. Los aspectos radiológicos han sido recientemente descritos por Gutiérrez (22).

CUADRO N° 5

Función pulmonar en paracoccidioidomicosis

GASES ARTERIALES

Pruebas	valores normales	X	d.s.	Límites de variación
Saturación de O ₂	92.0% ± 2	90.5%	3.16	82-95%
Presión de O ₂	70 mmHg ± 3	65.3 mmHg	8.84	50-83 mmHg.
Presión de CO ₂	35 mmHg ± 3	34.5 mmHg	3.10	29.5-42 mmHg.
Mezcla A-V (%)	5%	11.0%	3.10	5.4-18.5%

Las cavernas se presentan en un 38% de los casos de paracoccidioidomicosis pulmonar (13); y se localizan de preferencia hacia la parte media de los campos pulmonares. Las lesiones pleurales son muy escasas, sólo se presentan en un 7.5% de los casos, y se acompaña de derrames pleurales (13). El neumotórax, cuando se presenta, es debido a otra enfermedad asociada al igual que las calcificaciones.

Desde el punto de vista de función pulmonar se encontró patrón obstructivo en seis pacientes cuyas radiografías mostraron un patrón de fibrosis intersticial, en uno acompañado de bulas. No tiene relación esta obstrucción con el período de evaluación. En ellos se descartó otra patología pulmonar asociada como: enfisema, asma bronquial y/o bronquitis crónica. Pudiera deberse, además de la fibrosis intersticial que ocasiona distorsión bronquiolar y pérdida del tejido de soporte bronquial con obstrucción por acodamiento durante la

espiración (1), a la inflamación a nivel de los bronquios, igual a la que sucede en la tuberculosis endobronquial (18-25). La comprensión por las adenopatías mediastinales no es factor importante en estos casos.

Llama la atención la respuesta normal a la hiperventilación y la normalidad del PCO_2 , hechos no observados en otras enfermedades obstructivas como la bronquitis crónica y el enfisema lo cual pudiera sugerir una fisiopatología diferente aún no aclarada ni estudiada. En los estudios anatomopatológicos se observa que las lesiones crónicas se acompañan de fibrosis cicatricial (17) ocasionada según algunos autores (15) más al tratamiento por sulfas que a la enfermedad misma, hecho demostrado experimentalmente y que quizá pudiese ser prevenido con el uso de corticoesteroides agregados a la terapéutica específica.

Se ha establecido que la capacidad vital debe ser inferior al 80% de lo normal para catalogar a una entidad como restrictiva. Si se observa el cuadro N° 6, se nota que cinco pacientes (Nos. 2-6-13-17-18), tenían una cifra menor del 90% y radiológicamente presentaban el patrón acinar que implica un compromiso restrictivo, lo cual obliga a pensar que la reducción de la capacidad vital obedecía a este fenómeno. Algunos de ellos tenían concomitantemente disminución de la ventilación voluntaria máxima sin alteración de los volúmenes espiratorios forzados lo cual refuerza esta hipótesis. Fueron en general estos enfermos los que presentaban menor período de evolución hecho que se correlaciona con la forma bronco-neumónica inicial. Además es importante anotar que, ninguno de ellos presentó mediastinitis ni derrame pleural.

Otras mediciones como el volumen residual y el estudio de los gases alveolares no se efectuaron por temor a la contaminación de los aparatos a pesar de saberse que la enfermedad (1) no se transmite de hombre a hombre.

La hipoxemia en reposo, agravada durante el ejercicio (cuadro N° 6), corregida con la hiperventilación y cifras normales de PCO_2 pudieran interpretarse como debidas a bloqueo alveolar-capilar sugerido por Machado y otros (17), pero las cifras anormalmente elevadas de mezcla venosa nos hace suponer que la alteración de la difusión es poco significativa.

CUADRO N° 6

Pacientes con paracoccidioidomicosis

Paciente	Edad	Evolución meses	CV%	Función pulmonar		VVMx	PO2		PCO2 Reposo	Fistula AV%	Rayos X
				VEF 1"	VEF 3"		Reposo	Ejer.			
1	49	120	106	70	92	111	83	84	29.5	12.3	Fibrosis
2	44	18	89	78	90	49	61	66	34.5	14.0	Infiltrados
3	55	48	68	43	68	32	66	66	33.0	11.0	Fibrosis. Bulas
4	26	11	95	78	100	78	70	72	37.0	6.9	Fibrosis. Bulas.
5	59	24	110	59	81	104	71	70	35.5	11.3	Fibrosis
6	42	4	78	73	93	101	57	50	32.5	11.3	Infiltrados
7	54	36	93	44	76	49	59	59	37.5	12.5	Infiltrados
8	40	11	87	61	81	71	61	58	35.0	16.1	Fibrosis
9	54	14	60	56	82	47	56	52	42.0	15.9	Fibrosis. Infil.
10	46	24	91	77	94	101	74	70	31.0	14.3	Fibrosis
11	43	48	86	57	82	61	50	48	30.5	6.7	Fibrosis
12	37	12	105	84	100	121	62	64	34.0	10.0	Fibrosis
13	30	8	81	81	100	97	69	66	32.0	9.8	Infiltrados
14	39	24	91	85	100	126	80	76	34.0	11.0	Infiltrados
15	36	9	92	83	99	122	70	71	32.0	10.1	Fibrosis
16	62	18	60	47	71	46	52	48	40.0	7.7	Fibrosis
17	44	24	62	86	100	84	62	58	34.0	18.5	Fibrosis
18	20	2	75	79	93	68	67	68	32.5	8.4	Fibrosis. Infil.
19	43	48	104	60	90	84	59	60	34.0	10.8	Infiltrados
20	52	22	90	70	96	96	78	80	39.0	5.4	Infiltrados

El trastorno en la relación ventilación-perfusión por "fistulas" veno-arteriales es en nuestro concepto la alteración fundamental debidas a la perfusión de zonas no ventiladas, igual a lo observado por ejemplo, en los procesos neumónicos o bronconeumónicos, de los cuales esta enfermedad es un ejemplo. No se encontró relación entre el grado de mezcla venosa, la evolución de la enfermedad y el patrón radiológico.

La incidencia de cor pulmonale en la paracoccidioidomicosis ha sido poco estudiada. Lacaz (12-16), lo considera más común en la forma crónica de esta enfermedad que en otras micosis (19-20).

Mc Clure (15), atribuye este hecho a la fibrosis pulmonar que produce principalmente el tratamiento con sulfas.

Sólo un paciente de nuestra serie presentó signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva de predominio derecho. Tenía una evolución de tres años y se descartó en él etiología izquierda; las pruebas de función pulmonar mostraron una insuficiencia obstructiva, hipoxemia, PCO_2 normal y una fístula veno-arterial del 12.5%. Los rayos X mostraron lesiones infiltrativas.

Gil y colaboradores (6), estudiaron cinco casos de paracoccidioidomicosis con signos y síntomas de cor pulmonale; según ellos, hay dos factores que influyen en su formación: los trastornos vasculares y los ventilatorios. Las trombosis pulmonares son de mucha importancia habiendo sido encontrados en las autopsias.

Machado y otros (14), estudiando los trastornos hemodinámicos encontraron que la angioneumografía en la forma crónica era normal. hallazgo que parece indicar, según ellos, que la enfermedad no produce alteraciones anatomopatológicas muy marcadas sobre los vasos pulmonares, sino que reduce la capacidad funcional de la red vascular pulmonar, el aumentar la presión en la cavidad derecha con el ejercicio. Esta evaluación era más severa cuando las lesiones estaban en fase activa o eran condensantes a los rayos X.

El segundo factor en la producción del cor pulmonale es la alteración ventilatoria causante de la hipoxemia, hipercapnia y acidosis que producen vasoconstricción pulmonar e hipertensión secundaria (18).

El presente estudio continuará en el fin de evaluar mejor las alteraciones pulmonares que pueda producir la entidad. Cada seis meses se estudia a todos los pacientes desde el punto de vista de la función pulmonar, gases arteriales y radiología.

RESUMEN

Se estudian veinte pacientes con paracoccidioidomicosis pulmonar comprobada, con el fin de evaluar las alteraciones de la función ventilatoria y de los gases arteriales. Se encontró en seis pacientes un patrón obstructivo debido posiblemente a la fibrosis y a la inflamación bronquial. Cinco pacientes tenían disminución de la capacidad vital por debajo del 90%.

La PO_2 en reposo estaba alterada en trece pacientes. Todos, menos uno, con inhalación de O_2 al 100% no alcanzaron la cifra normal del PO_2 . Sólo uno presentó elevación de la PCO_2 . La mezcla venosa se encontró elevada en diez y nueve de los pacientes siendo el valor máximo de 18.5%. Se concluye que la alteración más importante de la enfermedad es un trastorno en la relación ventilación-perfusión.

SYNOPSIS

Twenty patients with Paracoccidioidomycosis of the lungs were studied with the aim of evaluating possible alterations of the ventilatory function and of the arterial gases.

Six of the patients exhibited an obstructive pattern possibly related to present fibrosis as well as to presence of bronchial inflammation.

In five patients a lowering of the vital capacity (under 90%) was observed. At rest, PO_2 values were altered in 13 cases when subjected to O_2 inhalation 100%, 19 patients were unable to reach the normal PO_2 .

Only one patient presented an increased PCO_2 value. The venous mixture was altered in all the patients but in one, the maximal value being 18.5%. It is concluded that in Paracoccidioidomycosis the most important alterations in lung function occurs at the level of the relation ventilation-perfusion.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Fernando Gutiérrez la lectura de las radiografías. Al Sr. Estadígrafo, Daniel Hoyos. A la señorita Luz H. Moncada, de la Sección de Micología y a las señoritas Gabriela Villa, Beatriz Alvarez y Luz H. Montoya de la Sección de Neumología.

De manera especial agradecemos a la Dra. Angela Restrepo M., de la Sección de Micología, ya que sin su colaboración hubiera sido imposible la ejecución de este trabajo.

REFERENCIAS:

- 1 Vélez, H., Borrero, J., Restrepo, J.: Fundamentos de Medicina. Pág. 225. Gráficas Vallejo. 1969. Medellín, Colombia.
- 2 Machado, J. Filho: Consideracoes relativas a blastomicose sul-americana. O. Hospital 60: 4,21. 1961.
- 3 Restrepo M. Angela, Espinal, L. S.: Algunas consideraciones ecológicas sobre paracoccidioidomicosis en Colombia. Ant. Med. 18: 6, 433. 1968.
- 4 Londoño-González, F.: La blastomicosis suramericana en Colombia. Rev. Fac. Med. U. N. (Colombia), 25: 101, 1957.
- 5 Peña, C.: Deep mycotic infections in Colombia. A clinic pathological study of 162 cases. Am. J. Clin. Patho. 47: 505, 1967.
- 6 Gil, Carlos et al.: Chronic cor pulmonale due to paracoccidioidomycosis. Am. J. of Cardiol. July 62, p. 30.
- 7 Machado, Filho y otros: Consideracoes relativas a blastomicose suramericana. O. Hospital 60: 3, 47. 1961.
- 8 Restrepo M., Angela: Comportamiento inmunológico de 20 pacientes con paracoccidioidomicosis. Ant. Med., 1967.
- 9 Kory, R. C. et al.: The Veterans administration. Army cooperative study of pulmonary function. I. Clinical Spirometry in normal men. J. Med. 30: 243, 1961.
- 10 Chiang, S. T.: A monograma for venous shunt calculation. Thorax 23: 5, 1968.
- 11 Londero, A. T., Fishman, O., Ramos, C. A.: Critical review of medical mycology in Brazil. 1946-1960. Mycopatho. Mycol. Appl. 18: 293-316, 1962.
- 12 Lacaz, C. S.: Aspectos clínicos e epidemiológicos das micoprofundas na America do Sul. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 1: 150, 1959.
- 13 Machado, Filho, Lisboa, J.: Consideracoes relativas a blastomicose sul-americana. O. Hospital. 58: 23, 1960.
- 14 Machado, Filho, Marquez, R., Darwin, A., Januzzi, A., Lisboa, J.: Consideracoes relativas a blastomicose sul-americana. O. Hospital. 60: 47, 1961.
- 15 Mac Clure, E., Paes, Lenc.: Alteracoes pulmonares na micose Lutz opós tratamento pela sulfa. O. Hospital. 56: 25, 1959.
- 16 Lacaz, C. S.: South American Blastomycosis. Ann. Fac. Med. Univ. Sao Paulo. 29: 43, 1955.
- 17 Guimaraes, J. P.: Aspectos histopat. de lesoes pulm. regressivas da blastomicose sul-americana. O. Hospital. 56: 60, 1959.
- 18 Bates, D., Christie, R.: Respiratory function in disease. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1964.
- 19 Loewen, D. F. Procknow, J. J.: Chronic active pulmonary histoplasmosis with cavitacion. Am. J. Med. 28: 252, 1960.
- 20 Saylor, J. M., Harrison, H. N. et al.: Chronic fibrous mediastinitis and superior vena caval obstruction due to histoplasmosis. Dis. Chest. 35: 364, 1959.
- 21 Hutchinson, J.: On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. Med. Chir. trans. 29: 137, 1864. Citado por Simmons (23).
- 22 Gutiérrez, F.: Aspectos radiológicos de la Paracoccidioidomicosis. Ant. Médica. 19: 683, 1969.
- 23 Simmons, D. H.: Evaluation of lung function. Ann. Int. Med. 71: 155, 1969.
- 24 Machado, Filho, Lisboa, J.: Consideracoes em torno da blastomicose sul-americana. 313 casos. O. Hospital. 58: 99, 1960.
- 25 Tufik, A., Tavares, W.: Alteracoes da funcao ventilatoria na blastomicose pulmonar. Rev. Soc. Bra. de M. Tropical. Maio, 1967.

ENSAIO CLINICO COM O DERIVADO NITRIMIDAZOLICO (NAXOGIN) ^(o) NO TRATAMENTO DA GIARDASE ^(oo)

(NOTA PREVIA)

DONALD HUGGINS (ooo)

A giardíase é uma protozoose bastante difundida em tôdos os países do mundo, notadamente naqueles onde as condições sócio-econômicas da população são precarias.

Em nosso meio, Dobbin Jr. (2, 3), encontrou em um primeiro inquerito efetuado em Santo Amaro (Recife, Brasil) a incidência de 6,3% em 1.797 exames realizados e em uma segunda investigação procedida no Bairro da Encruzilhada (Recife, Brasil verificou a incidência de 8,17% para o referido flagelado em 524 exames executados.

Huggins & Correia (5, 6) em inqueritos conduzidos em escolares do Recife, observaram a frequencia de 18,91% (Colégio Padre Venâncio) e 16,12% (Colégio São Vicente de Paulo).

Atualmente existem três substancias para o tratamento da giardíase: o *metronidazol*, a *furozolidona* e o *sulfato de aminosidina*. Tôdas apresentam boa atividade giardicida e excelente tolerancia.

(o) Productu gentilmente cedido pelo Carlo Erba do Brasil.

(oo) Instituto de Medicina Tropical, Recife - Pernambuco - Brasil.

(ooo) Prof. Assistente.

Apesar dêste desiderato novas e promissoreas drogas são sintetizadas com a finalidade de se obterem melhores índices de cura parasitológica e tolerabilidade (clínica e laboratorial).

A substancia que ora ensaiamos - *Nitrimidazina*, foi sintetizada pelo Institute de Pesquisas Terapêuticas Carlo Erba de Milão, Italia por DE Carneri e cols. (1). Quimicamente é o 1 (N-beta-etilmorfolino) - 5 - nitrimidazol que possui a seguinte formula estructura (Fig. 1).

Fig. 1 - 1 (N-beta-etilmorfolino) - 5 - nitrimidazol (NAXOGIN).

Os referidos AA observaram tanto "in vitro" como "in vivo" que a Nitrimidazina representa um potente agente tricomonacida. Comparando sua ação tricomonacida com a do metronidazol, constataram que já na 2ª e 8ª horas que a Nitrimidazina é a 6 vezes mais ativa. Pacientes que ingeriram 250 mg. da substancia em tela, mostraram após uma hora concentração sérica igual a 16 vezes mais que a dose mínima tricomonacida e 14 horas depois concentração três vezes mais; a excreção urinária foi igual a 270 a 400 vezes mais que a dose mínima tricomonacida e após suspenderem o tratamento a ação ainda persistiu por 48 horas.

Em vista da sua excelente actividade tricomonacida, empreendemos uma investigação em pacientes portadores de giardiose no Instituto de Medicina Tropical da Universidade de Pernambuco, Brasil.

MATERIAL E METODOS

Tratamos no referido Instituto ainda em fase inicial 20 pacientes portadores de *Giardia lamblia* diagnosticados através de exame parasitológico das fezes pela técnica de Hoffmann, Pons e Janer com sedimentação espontanea em água durante 24 horas. Tódos os doentes foram medicados em regime ambulatorial e constau de 13 adultos e sete crianças, 12 do sexo masculino e oito do femenino. A idade variou entre 6 anos (3casos) a 36 anos (um paciente) e o pêso oscilou entre 12 Kg. (um doente) a 68 Kg. (um enfêrmo).

O produto foi fornecido em comprimidos contendo 250 mg. da substancia ative a dose administrada foi de quatro comprimidos ao dia (1,0 g.) durante 6 dias (total de 6,0 g.) para os adultos e meio comprimido três vezes ao dia durante cinco dias (total de 1,875 g.) para as crianças. A substancia sempre foi empregada após às refeições e dividida em duas ou três tomadas nas 24 hs, respectivamente para adultos e crianças.

O controle de cura parasitológica foi efetuado pelo mesmo método já referido, durante o 15º e 30º dia após o tratamento. Paralelamente foram realizados exames hematológicos (hemograma) e bioquímicos (dos. urea, glicose, proteínas séricas, fosfatase alcalina, transaminases, bilirrubinas e colosterol total) com a finalidade de se detectar alterações hematopoéticas, renais e hepáticas da droga em uso.

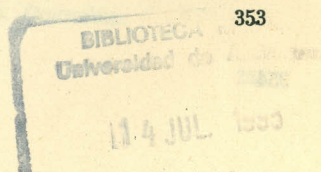
RESULTADOS

O índice de cura parasitológica no período inicial da pesquisa foi de 100% (20 casos) e a tolerancia ao produto foi excelente não se observando efeitos colaterais com as doses empregadas; por outro lado, também não verificamos modificações nos exames bioquímicos após o tratamento.

COMENTARIOS

Emanueli & De Carneri (4) utilizando o Nitrimidazina em 160 pacientes portadores de tricomoníase vaginal na dose de 500 mg. por via oral por dia, por períodos de 4 a 20 dias, obtiveram cura parasitológica em 96,3% dos casos e observaram efeito colateral tais como náuseas e pirose em 7,4% dos pacientes. Rognoni & Sideri (8) empregaram 250 mg. de Nitrimidazina por via oral durante cinco dias em 32 doentes infestadas por *Trichomonas vaginalis*, obtendo cura parasitológica em 93,75% dos casos, oito dias após o tratamento. Rodrigues e cols. (7) trataram 35 enfermas portadoras de tricomoníase, conseguindo 100% de cura parasitológica oito dias após o tratamento. Após trinta dias conseguiram follow-up em 25 doentes e somente três apresentaram recidiva.

Como se observa, o Naxogin foi inicialmente experimentado clinicamente no tratamento da tricomoníase vaginal. Entretanto, como a substancia possui uma atividade antiprotozoária, tentamos uma pesquisa inicial em 20 pacientes portadores de giardiase no Instituto de Medicina Tropical da Universidade de Pernambuco, Brasil. Os resultados obtidos nêstes primeiros 20 casos (Vêr quadros), mostraram que a referida substancia possui boa ação (excelente) giardicida (cura parasitológica em 100% dos casos) e excelente tolerancia (clinica - laboratorial), justificando o prosseguimento da investigação no sentido de se auferir melhores conclusões.



RESUMO

Empregando o derivado Nitrimidazólico-Naxogin, tratou o Autor 20 pacientes portadores de giardíase, com a dose diária de 1,0 g. durante seis dias para os adultos e 375 mg. por dia durante cinco dias para as crianças. Obteve cura parasitológica em 100% dos casos e excelente tolerancia clínica e laboratorial, após um follow-up de trinta dias usando a técnica de Hoffmann, Pous e Janer com sedimentação espontanea em agua por 24 horas.

Em vista dos excelentes resultados obtidos nesta primeira fase da pesquisa, sugere o Autor que novas investigações sejam levadas a cabo com o intuito se auferir melhores conclusões.

SYNOPSIS.

Using a Nitrimidazine derivate - NAXOGIN R., The Author treated 20 patients suffering giardiasis in a dose of 1,0 g. daily during six days for adults, and 375 mgm. daily during five days for children.

The parasitological cure rate obtained was 100% based in two stools examination (at the 15th, and 30th days after treatment) with Hoffmann, Pns and Janer technique.

REFERENCIAS:

- 1 De Carneri, I., Baldi, G. F., Giannone, R. & Pasalia, S. - Arch, Ostet. & Ginec., 68: 422-432, 1963.
- 2 Dobbin, Jr., J. E. - An. Fac. Farm. Univ. Recife, 1: 79-85, 1958.
- 3 Dobbin, Jr., J. E. - An. Fac. Farm. Univ. Recife, 2: 141-145, 1959.
- 4 Emanuelli, A. & De Carneri, I. - 6th International Congress of Chemotherapy. Tokyo (Kyoto), August 10th to 15 th, 1969.
- 5 Huggins, D. & Correia, U. - Rev. Bras. Med., 25 (3): 157-159, 1968 a.
- 6 Huggins, D. & Correia, U. - Rev. Bras. Med., 25 (7): 466-467, 1968 a.
- 7 Rodrigues, F. V., Wainstock, J. & Almeida, L. C.- Dados fornecidos pelo Laboratório Carlo Erba do Brasil, 1969.
- 8 Rognoni, V. & Sideri, L. - Dados fornecidos pelo Laboratório Carlo Erba do Brasil, 1969.

DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD DE LA FOSFORILASA HEPATICA EN MATERIAL OBTENIDO CON AGUJA DE MENGHINI EN DESNUTRICION PROTEICO - CALORICA - CRONICA

DR. ARTURO ORREGO
DR. LUIS ENRIQUE ECHEVERRI
DR. OCTAVIO MESA
DR. JORGE PELAEZ
DR. GILBERTO GALLO

INTRODUCCION

El hombre tiene solo dos depósitos de energía importantes: la grasa y las proteínas. En la desnutrición el organismo economiza proteínas, metaboliza aceleradamente grasas y activa el proceso de la gluconeogenesis, y aprende a no usar glucógeno sino en las grandes emergencias. En el centro de estos mercados mecanismos de adaptación está el hígado.

Este órgano, gracias a modificaciones enzimáticas, es capaz de convertir el glicerol, lactato y piruvato y los aminoácidos glucogénicos a glucosa, con una eficacia del 100% (1). Gracias a esta eficacia del hígado el cerebro tiene glucosa disponible para su metabolismo.

La secuencia de los cambios descritos en la desnutrición no se conocen totalmente, pero es posible que la deficiencia de insulina inicie algunos de éstos (1-2): liberación de ácidos grasos de los depósitos, disminución de la captación de aminoácidos por el músculo, disminución de la captación de glucosa por ciertos tejidos especial-

Departamento de Medicina Interna y Bioquímica.
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

mente el muscular; la deficiencia de insulina aumenta grandemente la formación de glucosa a partir de aminoácidos, de lactatos y piruvatos. La deficiencia de insulina inhibe indirectamente la formación de citrato a partir de exalacetato, y la glucosa no se quem^a a CO₂ y agua a través del ciclo de Krebs, sino que por vía del piruvato se transforma en glucosa.

En muchos de estos mecanismos de adaptación se ha supuesto, que los glucocorticoides y la hormona del crecimiento juegan un papel importante (2). Los primeros, por su poder catabólico y por la inhibición de la captación de aminoácidos por el músculo, y por su efecto inductor sobre ciertas enzimas como las transaminasas o la glucosa 6 fosfatasa, tendrían gran importancia en la activación de la gluconeogenesis observada en la desnutrición, sin embargo, hay evidencia que estas hormonas sólo desempeñan un papel facilitador (1). En pacientes bajo dieta de ayuno total, la administración de glucocorticoides no aumentan el proceso catabólico (3).

La hormona del crecimiento, se cree juega un papel importantísimo en la desnutrición (2) por su marcado poder lipolítico, e inhibidor de la captación de glucosa a nivel periférico y por su poder anabólico y anticatabólico. Esta hormona es capaz de inhibir ciertas enzimas capaces de transformar los aminoácidos en urea (4). Sin embargo, ciertos pacientes con deficiencia congénita de hormona del crecimiento, son capaces de movilizar ácidos grasos y de excretar nitrógeno, en ciertas condiciones, en la misma proporción que la observada en normales con el mismo peso y talla (1).

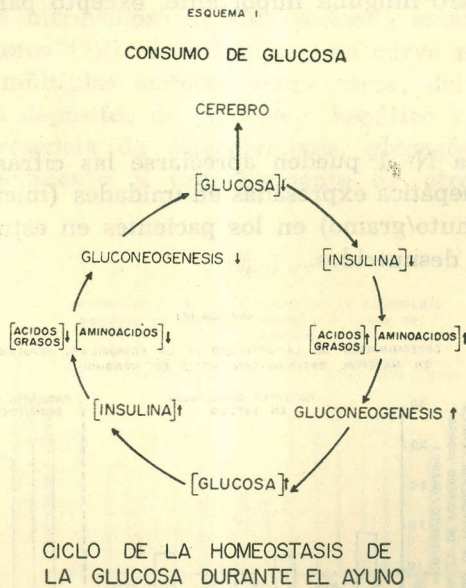
En la desnutrición (4), como en la deficiencia de ciertas hormonas, el ACTH, la hormona del crecimiento, o de los glucocorticoides, existe una curva anormal a la insulina y una respuesta retardada a la hipoglicemia, aún después de la inyección de glucagón (5), pero en la desnutrición la causa de estas anormalidades al parecer no reside en la deficiencia de estas hormonas, sino que puede estar en relación con ciertos factores hepáticos, distintos al glucógeno el cual con gran frecuencia es normal o alto (6-7). Se ha descrito que estas anormalidades de la curva de tolerancia a la insulina pueden estar en relación con deficiencia en la actividad de glucosa 6 fosfatasa hepática (18).

En trabajos anteriores habíamos encontrado que en la desnutrición proteico-calórico crónica existía una marcada sensibilidad a la insulina y una respuesta muy retardada a la hipoglicemia (9), que

no mejoraba ni aún después de la inyección de dosis adecuada de glucagón intravenoso (5), y a pesar de una cantidad normal del glucógeno hepático (7). Se quiso con el presente trabajo estudiar la relación de la fosforilasa hepática con los hallazgos descritos de una respuesta anormal al glucagón.

Material y Métodos.

Se estudiaron 7 pacientes, 4 hombres y 3 mujeres, con marcada desnutrición proteico-calórica-crónica, según el criterio ampliamente comentado en otros trabajos (5-9). En ellos se hicieron un total de 11 biopsias hepáticas para determinación de fosforilasa. En 4 de los pacientes la biopsia hepática para la misma determinación se repi-



tió 3 o 4 semanas más tarde, estando el paciente bajo una dieta normal en calorías y proteínas. Al mismo tiempo que se obtenía biopsia para la determinación de fosforilasa hepática, se enviaba un segmento más pequeño para estudio anatomopatológico al microscopio de luz.

El material para determinación de fosforilasa se enviaba inmediatamente, envuelto en papel de níquel y entre hielo al laboratorio para su

procesamiento. Entre la toma y la iniciación de la determinación nunca transcurrieron más de 20 minutos. Se empleó para la determinación de la actividad de la fosforilasa, el método de Sutherland (10).

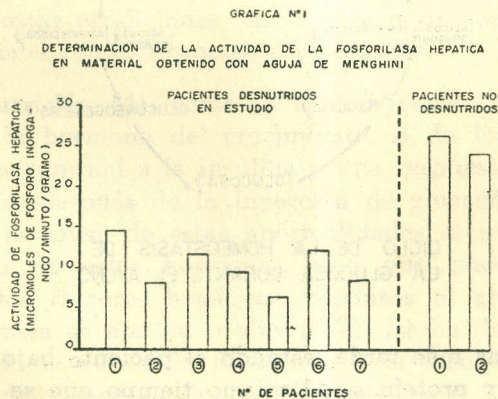
Como controles se emplearon 2 pacientes hospitalizados, uno con el DX de metástasis hepática de adenocarcinoma gástrico y el otro con hepatomegalia de etiología desconocida.

El material obtenido por biopsia hepática siempre pesó entre 10 y 20 mgrs. Se usó la aguja de Menghini (11). En 5 de los 7 pacientes se envió muestra de hígado para estudio anatomopatológico.

En la gran mayoría de los pacientes se hicieron, además pruebas hepáticas, Hanger, Timol y Kunkel. Mientras se hacían los estudios, y aún desde antes, los pacientes estaban bajo una dieta normal, bien balanceada. Como enfermedades sobreagregadas a su desnutrición no se encontró ninguna importante, excepto parasitosis, con frecuencia múltiple.

RESULTADOS.

En la gráfica N° 1 pueden apreciarse las cifras de la actividad de la fosforilasa hepática expresadas en unidades (micro Moles de fósforo inorgánico/minuto/gramo) en los pacientes en estudio, y de pacientes controles, no desnutridos.



No se encontró correlación entre el grado de infiltración grasa y los niveles de fosforilasa hepática, con frecuencia microscópicamente el hígado era normal al microscopio de luz. Tampoco se encontró

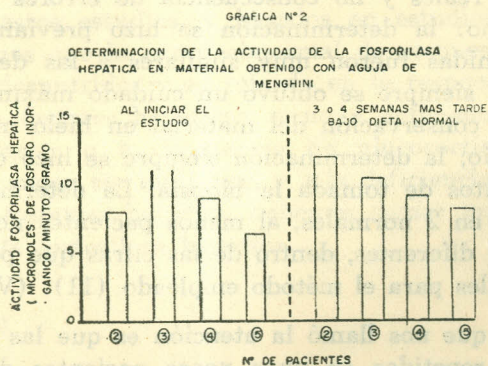
una relación clara entre la actividad de la fosforilasa hepática y el grado de desnutrición.

Las pruebas hepáticas, Hanger, Timol, Kunkell, tampoco mostraron una relación clara con las cifras de fosforilasa hepática.

En la gráfica N° 2 pueden apreciarse las cifras de actividad de la fosforilasa hepática en 4 pacientes al iniciar el estudio y 3 a 4 semanas más tarde, después de una dieta normal en calorías y proteínas. Llamamos la atención los cambios mínimos en la actividad de la fosforilasa hepática.

COMENTARIOS.

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 (12). Se sabe que una curva normal a la insulina depende de múltiples factores, entre otros: del estado nutricional previo, de los depósitos de glucógeno hepático y de su desdoblamiento, de la presencia de catecolaminas, glucagón, glucocorticoides, hormona del crecimiento y probablemente de otros factores poco conocidos.



En la desnutrición crónica se conoce que la producción de ACTH, medida en forma indirecta, generalmente es normal (9), lo mismo que la producción de glucocorticoides (9), y que aún ésta puede ser alta (2); con gran frecuencia en estos estados el glucagón circulante es alto (13), la producción de catecolaminas con frecuencia es normal (14), y la hormona del crecimiento es normal u alta en ayunas (15-16) y normal frente a la hipoglicemia (17). De acuerdo con lo anterior

y en vista de la respuesta anormal al glucagón en pacientes desnutridos (5), se ha sugerido que los factores más importantes como causa de un retardo en la respuesta a la hipoglicemia en este tipo de paciente, radican en el hígado (1). Se ha descrito en ellos una disminución de la actividad de la glucosa 6 fofatasa en biopsia hepática (8). En cirróticos se ha descrito recientemente una disminución en la actividad de la fosforilasa hepática (18). En nuestros pacientes se encontró una marcada disminución en la fosforilasa hepática, lo que podría estar de acuerdo, al menos parcialmente con una disminución en la respuesta al glucagón, sin embargo, no podemos sugerir que la deficiencia de la fosforilasa hepática sea única. Existe evidencia que la glucosa 6 fofatasa puede estar disminuída en desnutridos, lo que si parece claro es que la respuesta retardada a la hipoglicemia, no depende del glucógeno hepático presente, ya que en estos pacientes el glucógeno generalmente es normal o alto (6-7), y no hay evidencia que sea estructuralmente anormal.

En la gráfica N° 1 pueden apreciarse las cifras de actividad de la fosforilasa hepática en nuestros pacientes comparativamente con las obtenidas en controles.

La determinación de fosforilasa hepática puede disminuir en forma inespecífica (11). Existen hechos que nos hacen pensar que nuestros datos son reales y no consecuencia de errores en la determinación. tales como: la determinación se hizo previamente en ratas y las cifras obtenidas fueron muy similares a las descritas para este tipo de animal, siempre se obtuvo un cuidado máximo en la toma de la biopsia y la conservación del material en hielo mientras se enviaba al laboratorio; la determinación siempre se hizo dentro de los primeros 20 minutos de tomada la biopsia. La determinación de fosforilasa hepática en 2 normales, al menos pacientes no desnutridos, dio resultados muy diferentes, dentro de las cifras que pueden considerarse como normales para el método empleado (11). (Ver gráfica N° 1).

Un hecho que nos llamó la atención es que las cifras de fosforilasa hepática, repetidas en unos pocos pacientes después de varias semanas de dieta normal en proteínas, se modificaron poco, lo que puede estar de acuerdo con lo hallado por nosotros en estudio anterior (5): los pacientes desnutridos, aún después de varias semanas de dieta normal, y aún después de marcados cambios en su aspecto, presentaban con frecuencia respuesta anormal al glucagón.

El hombre, diferentemente al roedor, preserva su glucógeno, acelerando su gluconeogenesis cuando pasa del estado de alimentación

al estado de vigilia. La deficiencia de insulina estimula la formación de glucosa, tal como puede verse en esquema N° 1. Al parecer los glucocorticoides y la hormona del crecimiento sólo juegan un papel facilitador en la homeostasis y en la movilización de energía en los períodos de vigilia (1).

El aumento de la gluconeogenesis en animales o en el humano, bajo dieta restringida tendría una importancia máxima en la conservación de la glucosa disponible para el sistema nervioso, aparentemente incapaz de metabolizar otras sustancias para obtener su energía; sin embargo, en ratas (19-20-21) bajo dieta de ayuno prolongado se ha encontrado que el cerebro es capaz de aprovechar para su energía los ácidos cetónicos; si esto es cierto en el humano, bajo dieta hipoproteica e hipocalórica, puede explicarse como el organismo puede darse el lujo de conservar glucógeno hepático y sólo usarlo en condiciones extremas, y aún de disminuir las enzimas desdobladoras de glucógeno. Las grasas en estas condiciones suplirían prácticamente todos los requerimientos de energía del organismo; al disminuir la gluconeogenesis disminuirá el catabolismo de las proteínas.

No se encontró correlación clara en nuestros pacientes entre la actividad de la fosforilasa hepática y el grado de desnutrición o parasitosis.

En base a estos estudios, y basados en estudios anteriores (5-7-9), comprobamos que la curva abnormal de respuesta a la insulina intravenosa, en desnutridos y su retardo en la respuesta a la hipoglucemia se debe a factores hepáticos, y no a deficiencia de hormonas tróficas hipofisarias o a deficiencia de glucocorticoides. Los factores hepáticos pueden ser múltiples, y a la deficiencia de la actividad de la glucosa 6 fosfatasa hepática, debemos sumar una deficiencia de la actividad de la fosforilasa hepática.

RESUMEN

En 7 pacientes con desnutrición proteica-calórica-crónica, 4 hombres y 3 mujeres, se hicieron en total 11 biopsias hepáticas con aguja de Menghini para determinación de la actividad de la fosforilasa. En 4 pacientes se hizo el mismo estudio 3 a 4 semanas más tarde, con dieta normal en calorías y proteínas. Las cifras iniciales de la actividad de la fosforilasa hepática fueron bajas en todos los 7, comparativamente a las obtenidas en 2 pacientes controles. Las cifras

oscilaron entre 8.09 y 14.37 micromoles de fósforo inorgánico/minuto/gramo (9.99 ± 2.77). (Normal aproximadamente 30).

Las cifras controles de actividad de la fosforilasa fueron sensiblemente iguales. lo que está de acuerdo con hallazgos obtenidos por nosotros en trabajos anteriores, que la respuesta al glucagón se demora en regresar a lo normal, en este tipo de pacientes. Se concluye que la disminución de la actividad de la fosforilasa hepática está en relación con la curva anormal a la insulina tan frecuentemente observada en los desnutridos, aunque hay evidencia que no es el único factor, determinante. No se encontró una relación clara entre la disminución de la actividad de la fosforilasa hepática y el grado de desnutrición o de compromiso anatómo-patológico observado al microscopio de luz.

SYNOPSIS

The activity of the hepatic phosphorylase in material obtained by Menhini needle in seven patients with marked malnutrition syndrome was determined. Low values of the activity of this enzyme were constantly found (9.99 ± 2.7), (micro-Mols inorganic P/min/gram), (normal aprox. 30). Higher levels were found in two controls patients. New determination of the activity of this enzyme in four of the seven patients, after 3 or 4 weeks under normal protein diet still showed very low levels.

The relation between the low activity of the hepatic phosphorylase and the retarded plasmatic glucose response to hypoglycemia and the blunted response to intravenous glucagon are commented.

No relationship was found between the activity of the hepatic phosphorylase and the finding to the light microscope.

REFERENCIAS:

- 1 Cahill, G. E.: Starvation in man. The New Engl. J. of Med. 282: 668, 1970. Invest. 48: 574, 1969
- 2 Waterlow, G. J. et. al: Observations on the mechanisms of adaptation to the low protein intakes. Arch Latino Americano de Nutrición. 16: 175, 1966.
- 3 Cahill, G. F. Jr., Owen, O. E., Morgan, A. D.: The consumption of fuels during prolonged starvation. Advances Enzym. Regulat. 6: 143, 1968.
- 4 McLean, P. et al: Effect of adrenalectomy and of growth hormone on enzymes concerned with urea synthesis in rat liver. Biochem. J. 87: 96, 1963.
- 5 Orrego, A. y colaboradores: Respuesta al glucagón en pacientes con desnutrición proteico-calórica-crónica. (En prensa).

- 6 Stuart, K. L., et al: Further clinical and investigative uses of liver biopsy. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 101: 67, 1958.
- 7 Orrego, A. y colaboradores: Medición de glucógeno hepático por biopsia con aguja de Menghini en desnutrición proteica-calórica-crónica. (En prensa).
- 8 Fletcher, J., et al: Observation on the origin of liver fat in malnutrition. *Amer. J. Clin. Nutri.* 19: 170, 1960.
- 9 Orreg, A.: Estudio endocrino en desnutrición proteica-calórica-crónica, en especial referencia al sistema hepatalámico - hipofisiario - adrenal. *Antioquia Médica* 19: 213, 1969.
- 10 Sutherland, E. W.: Polyeaccharide phosphorylase, liver. *Methods in enzymology* 1: 215: 1955.
- 11 Hug G., et al: Liver phosphorylase and glycogen in brain disease. *Jof Pediatrics* 67: 741, 1965.
- 13 Aguilar-Parada et al: Effects of starvation on plasma pancreatic glucagon in normalman. *Diabetes* 18: 717, 1969.
- 14 Orrego, A. y colaboradores: Medición de catecolaminas urinarias por método fluorométrico en desnutrición proteico-calórica-crónica. (No publicado).
- 15 Roth, J., et al: The regulation of growth Hormone secretion. *Recent Prog. Hormone Research* 21: 241, 1965.
- 16 Pimetone, B. L., et al: Growth Hormone and Kwashiorkor. *Lancet* II, 779, 1966.
- 17 Greenwood, F. C. et al: The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth Hormone response to insulin. *J. Clin. Investi* 45: 429, 1966.
- 18 Ruchelsman, I., Meeroff. M.: Transtorno del Metabolism en el hígado cirrótico. *Tribuna Médica* 8: 1968.
- 19 Owen, O. E. et al: Brain metabolism during fasting. *J. Clin. Invest.* 46: 1589, 1967.
- 20 Smith A. L., et al: Induction of brain D (-) B - hidroxybutirate dehidrogenase activity by fasting. *Science* 163: 79, 1969.
- 21 Openshaw, H. et al: Oxidation of glucose, aceto-acetato and palmitate in brain mince of normal and Ketotic rata: *Diabetes* 17: 90, 1968.

LA LECCION DE UN MAESTRO

ALFREDO NARANJO VILLEGAS

Leída en el homenaje al doctor IGNACIO CHAVEZ, con motivo de sus bodas de oro profesionales, en la Sociedad Antioqueña de Cardiología, el 30 de julio de 1970.

La cordial intimidad de este acto que reúne cardiólogos de diferentes escuelas, demuestra los merecimientos del homenajeado lejano, espiritualmente presente en el afecto de quienes fuimos sus discípulos, y en el respeto de todos.

Nos sentimos sencillamente satisfechos en cuanto a nosotros toca, al saber que a Ignacio Chávez, fundador, alma y sostén del Instituto de Cardiología de México le "halaga el hecho de mirar que los antiguos hijos del Instituto conservan intactos, a través del tiempo y la distancia, los recios vínculos que los unen a la casa donde se formaron". Y más aún, nos alegra la seguridad de que el maestro se siente "afortunado por el círculo de afectos que lo rodean en este aniversario".

Debo confesar que me intimidó la impotencia de cumplir adecuadamente la misión que en mí delegó el Presidente de nuestra Sociedad. Pero menos intimidado me sentí por ustedes, al fin y al cabo comprensivos e indulgentes como amigos, que por el desbroce en el elogio; hasta dónde lo que diré lo dictan la gratitud, la admiración y la fidelidad a quien ha sido una de las más subyugantes personalidades de la América Indoespañola. Tratándose de un Hombre que es Verbo y Acción al tiempo, he de tratar de ser objetivo, científicamente objetivo como él nos enseñó. Y, entonces sí, serán ustedes los calificadores de este homenaje.

14 JUL 1995

RECIBIDO

No ha sido el maestro Chávez, adocrinador exclusivo de varias y sucesivas generaciones de su país, con todo y ser sin duda, como escribió alguien, la figura más eminente de la medicina mexicana en lo que va corrido de este siglo. Porque, además de los cursos, de las conferencias, de los simposios sustentados en todas las escuelas médicas, hospitales y universidades de su patria, y de la América Latina, ha sido conferencista en París como en Estocolmo, en Boston como en Montpellier, en San Francisco como en Bruselas, en Roma como en Ginebra, en Lyon como en los Angeles.

Su nombre está ligado imperecederamente a cuanto tenga que ver con la cardiología. Precursor de la especialidad de nuestra América, ha sido el fundador de la Sociedad Mexicana en 1935, de la Panamericana en 1944 en que congregó a los más notables cardiólogos del continente para realizar su idea, y luego, en 1948, también gracias a su incansable empeño, se crea la Mundial de Cardiología de la cual llega a ser presidente.

Adalid de la especialidad, pero sin renunciar a las bases que integran el organismo como un todo, no vacila en defenderla como tal, y afirma que 'cuando el campo del conocimiento se ha vuelto demasiado vasto, dentro de la unidad de origen; cuando las técnicas de examen se han diversificado mucho hasta hacer complejo el estudio, y por último. cuando esas técnicas dejan de estar al alcance de un clínico general, que no podría dominarlas y sí correría el riesgo de caer en graves errores por su uso, es cuando cabe admitir la autonomía de una rama. En ese momento es cuando nace una especialidad médica'.

Inaugurado en 1944 el Instituto Nacional de Cardiología, su partida de nacimiento fue 8 años atrás. "Nació, dice él mismo, en 1936, por un esfuerzo de imaginación, sin que hubiera en ninguna parte del mundo un centro similar que nos sirviera de pauta. Instituto y no hospital, pedimos al Estado. Algo más que una casa para atender enfermos del corazón; algo más que un rico servicio de cardiología en cualquier hospital. Queríamos un centro concebido en grande, con visión integral del problema, con radiación distante. Un Instituto que fuera todo a la vez: para los cardíacos, un hospital moderno; para los médicos, una gran escuela; para los investigadores, un rico laboratorio; y como complemento obligado, una avanzada sanitaria para la prevención de las cardiopatías y un centro de promoción social en ayuda de los pacientes. Queríamos una Institución donde cada enfermo no fuese sólo un número dentro de una sala de hospital, sino

un problema vivo, angustioso, capaz de polarizar todas nuestras fuerzas espirituales, como médicos investigadores, como maestros y algo más, como hombres hondamente preocupados por el problema humano que estaba encerrado dentro de un cuadro clínico...".

Con noble orgullo pudo dar cuenta de lo realizado, diez años después, ante el Jefe del Estado Mexicano. Anotó entonces esa trágica verdad que lacera el sentimiento de muchos médicos de hoy: "Si la medicina se ha hecho grandemente eficaz, también se ha vuelto desconsoladoramente onerosa".

Fue cuando proclamó una verdad que es extensiva para todos nuestros países: la de haber demostrado que en México sí pueden funcionar y sostenerse hospitales modernos, rechazando de paso, por falso y mezquino, el criterio de que porque somos países modestos, los hospitales deben ser sórdidos, y los enfermos deben carecer de las cosas esenciales, aquellas que se traducen en salud, en pronta recuperación y en garantía de vida. Recalcó, igualmente, cómo "nada cambia tanto las doctrinas y las técnicas en nuestra profesión como un buen hospital. "Porque, agregaba, donde éste existe, la medicina florece; sin él, en cambio, es un inútil y doloroso forcejeo de los hombres contra la impotencia".

Pero hay algo más. Cuando confiesa que el Estado fijó al Instituto algunas metas aparentemente inalcanzables, escribe hermosamente: "Pobre destino el nuestro si los ideales quedaran al alcance de la mano; la vida pronto nos quedaría vacía, hueca, como una cáscara vana". Esta es la línea de su enseñanza: estudiar día con día, trabajar, investigar, sabiendo que investigar no entraña la obligación de descubrir nuevos mundos; que nos basta con descubrir nuevos hechos, miríadas de ellos, que sean como los eslabones faltantes en la cadena del entendimiento". El mismo tradujo la frase de Bouveret: "Nuestro deber no estriba en alcanzar el fin, sino en estar en camino".

Más de una vez, al leer sus discursos que revelan la profundidad de su cultura y que muestran, también, al artífice del buen decir, vuelve sobre el tema que angustia: buscamos una meta superior, trascendente, en el orden de la cultura. Vivimos en una era de medicina especializada, complicada, tecnificada, y corremos el riesgo de que el médico pierda su equilibrio y se convierta en esclavo de sus aparatos, en el hombrecillo de la técnica; corremos el riesgo de que abandone cada vez más su cultura y por hacerse cada día más sabio, acabe por parar en bárbaro. Esta perspectiva nos espanta y procura-

mos huir del riesgo y guardar el equilibrio. No pretendemos que la juventud que se forma a nuestro lado sepa cada vez más cardiología si es con mengua de su cultura general y sobre todo de su cultura humanística. Queremos, al contrario, que si manejan bien sus instrumentos, recuerden que el que piensa es el hombre, no la máquina, y que no hay mejor instrumento de trabajo que un cerebro ricamente disciplinado y a la vez cultivado con finura". Cuando inaugura el IV congreso Mundial de Cardiología, repite ante los millares de cardiólogos llegados de los cuatro puntos cardinales: "...No sólo de ciencia debe estar hecho el médico. La otra cara de su personalidad se llama cultura. Sigo creyendo que el cardiólogo, como científico, ha de ser un hombre culto o no será, y sólo vuelvo a insistir en la necesidad de fomentar en él un humanismo moderno tanto más hondo y apasionado cuanto mayor sea la limitación impuesta por una educación científica exigente y unilateral".

Hay una constante admirable en esta vida. Desde aquellos años de estudiante de medicina, allá por el 1916, cuando los muchachos de entonces "hacían de la pobreza no un tema de resentimiento, sino un blasón de honor", funda la Sociedad de Alumnos y asume de una vez la jefatura y lucha por las reivindicaciones estudiantiles, sin confusión de bienestar con holgazanería. Cuando lo conocimos, director del Instituto, vivía al corriente de nuestras necesidades, sin tolerar que nos saliéramos de nuestro deber. Joven médico, apenas egresado de la Universidad, asume la rectoría del Colegio San Nicolás de Hidalgo en Michoacán. Por todas partes deja huella imborrable de su paso. Igual que en su Michoacán, cuando es Director de la Escuela de Medicina de México, o cuando dirige su Instituto de Cardiología, o, como cuando es Rector de la Universidad Autónoma, Chávez implica transformación. Es el sello inconfundible de su personalidad arrolladora, impreso en todo cuanto acomete.

Salvador Aceves, otro hombre pleno como médico y como escritor, lleno de humanidad y de señorío, anota con justeza que "siempre que Chávez se hizo cargo de una obligación directiva, siempre que estuvo en un sitio de mando, llegó a actuar, a hacer algo positivo y duradero, y dejar huella, a depositar semilla con un frenesí de acción que haría creer que el tiempo a su disposición era muy breve y había que aprovecharlo sin desperdicio de un instante".

No tiene objeto detenernos en su producción cardiológica tan extensa, y conocida por nosotros. Para qué recordar sus trabajos sobre Hipertensión Pulmonar, sobre pericarditis, sobre tantos temas que tan magistralmente ha escrito este hombre que es un prodigio de sín-

tesis. Sólo que nos debe lo mejor: plasmar en un libro sus lecciones de Semiología y de Clínica Cardiológicas, aquellas que con insuperable maestría sustentara en el Colegio Nacional de México en las noches de los jueves. El, que demostró que podía hablarse cardiología en español, dejaría lo mejor de su experiencia en la perennidad de lo escrito.

En su discurso de homenaje al doctor Rosendo Amor, describe a los estudiantes de 1916: "Jamás nos erigimos en obstáculo para ninguna renovación... Nunca pretendimos dictar los rumbos de nuestra educación médica... Nunca nos opusimos a las nuevas medidas por el hecho de que exigieran mayor trabajo de nosotros, ni mezclamos intereses mezquinos en la discusión de los problemas escolares. No trajimos a nuestra vida estudiantil la violencia ni las mistificaciones de la política de afuera. Teníamos, claro está, nuestras ideas apasionadas en política, en religión y en filosofía; pero éstas, que solían ser tema de discusiones candentes, no lo eran de división ni menos fueron bandera de tumulto para erigirnos en poder agresivo frente a otro poder".

Han pasado cincuenta años del estudiante al Rector. Ignacio Chávez ha podido proclamar que, como Rector de la Universidad Autónoma de México, dejó una obra congruente, positiva, beneficiosa para la juventud. Mejoró todos los órdenes de trabajo, la superación de los niveles académicos, el mayor rendimiento escolar, la reducción de la deserción estudiantil, la formación de profesores, la transformación del bachillerato, en fin todo aquello tan obvio que de ello pudo hacer mención en su carta de renuncia. Lanzado de la rectoría por el motín, por ese motín que es ya endémico como expresión del nihilismo que destruirá lo que aún nos atrevemos a llamar nuestras universidades, se irguió sin amargura, pero con virilidad, sobre la cresta del tumulto, para buscar "la fórmula de que los universitarios, siendo libres, admitan usar sólo una libertad responsable: hacer que la autonomía sirva sólo para garantizar los fines superiores de la labor educativa no para convertirla en privilegio de impunidad, en fuero que permita atropellar los intereses de la cultura, lo mismo que el derecho de los hombres". Y lanzó una admonición final, que debiéramos recoger con sereno valor: "Mientras las mayorías adversas a un movimiento sedicioso no se decidan a actuar o, cuando menos, a expresar claramente su repudio en el momento de la crisis, esas mayorías no existen para la defensa de sus derechos".

Perdónenme ustedes este paso inevitable del maestro, del organizador, del humanista, del hombre de letras, al HOMBRE que quise mostrar en el doctor Ignacio Chávez, con cuya efigie se honra hoy nuestra Sociedad de Cardiología.