

# ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 21 No. 4 — 1971 — ANTIOQUIA MEDICA — MEDELLIN — COLOMBIA

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín — Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". Licencia N° 000957 del Ministerio de Gobierno. Tarifa Postal reducida, licencia N° 28 de la Administración Postal Nacional.

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

Dr. Guillermo Latorre R.  
Presidente de la Academia

## EDITOR :

Dr. Alberto Robledo Clavijo

## ASISTENTE:

Dr. Jaime Restrepo Cuartas

## CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Hernán Vélez A.  
Dr. Mario Robledo V.  
Dr. Iván Jiménez R.  
Dr. Oscar Duque H.  
Dr. Alfredo Naranjo V.  
Dr. David Botero R.  
Dr. Hugo Trujillo S.

Dr. Sixto Eduardo Ospina  
Dr. Alvaro Velásquez O.  
Dr. William Rojas M.  
Dr. Juan Antonio Montoya O.  
Srta. Melva Aristizábal  
Dr. Antonio Vélez Z.

## CONTENIDO

### EDITORIAL

- La Universidad en crisis. *ARC.* ..... 247
- Toxoplasmosis congénita.  
*Dres. Luis Germán Arbeláez M., Humberto Martínez U.* ..... 249
- Técnicas de enseñanza en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. *Dr. Héctor Abad Gómez* ..... 279
- Talasemia en Colombia  
*Dr. Alberto Echavarría, Srta. Consuelo Molina, Dr. Rafael Manotas* ..... 283
- Electrolitos séricos en la desnutrición proteico-calórica infantil.  
*Dres. Conrado Vásquez H., Dario Franco G., Julio Calle R., Octavio Díaz C.*...305

### INFORMES:

- Actividades en los cinco últimos años de la Lucha Antituberculosa en Antioquia.  
*Dres. Alejo Cifuentes Sánchez, Samuel Arango Rico* ..... 317

### NOTICIAS:

- Nuevas normas de evaluación de los programas docentes..... 325

BIBLIOTECA  
Universidad de Antioquia

14 JUL. 1995

## LA UNIVERSIDAD EN CRISIS

Cuando esta columna salga a la luz pública posiblemente habrá sido presentado ya al Congreso de la República el proyecto del Ministerio de Educación sobre el régimen de las universidades estatales y se habrán cumplido también, más de cinco meses de inactividad en los centros superiores de educación.

No pocos se preguntarán si existe una razón lógica para tan largo período de inactividad universitaria, que cuesta ingentes cantidades de dinero a los padres de familia y a la comunidad; significa un derroche de tiempo precioso para estudiantes y profesores y rompe la unidad universitaria trazando diferencias y creando abismos donde antes no existían.

Realmente creo no hay ninguna razón lógica. En pasado editorial de esta Revista afirmaba que la autonomía universitaria, tal como la entienden los estudiantes y algunos profesores, no podía convertirse en razón de vida o muerte de la universidad y virtualmente se ha convertido, pues en razón de todos los hechos ocurridos, pasará mucho tiempo después de la reanudación de las clases, para que se restablezca el clima tranquilo y sosegado que haga posible el adelanto en los estudio y el progreso en la universidad colombiana.

En cuatro o cinco meses de espera por la reforma universitaria y a pesar de todas las promesas y afirmaciones, no sabemos de un solo estudio serio hecho por los grupos estudiantiles en huelga, que proponga soluciones a los problemas del país o que promueva su desarrollo. Con la excepción de los activistas políticos, los demás han permanecido al margen, constituyéndose de hecho en un grupo verdaderamente oligárquico, que se da el lujo de no producir, de no aportar, de no participar, de no hacer algo siquiera por ellos mismos.

Y este fenómeno sociológico que es el más alarmante dentro de la crisis universitaria, no es sino el reflejo de lo que ocurre en el país, donde se deja en manos de unos pocos, la solución de los problemas; permaneciendo los demás en situación expectante.

Si desde la iniciación del movimiento huelgístico se sabía que la reforma del Estatuto universitario no podía hacerla si no la rama Legislativa del poder público, bien pudieron ahorrarse los cinco meses de inactividad que han puesto al borde de la disolución a la universidad colombiana.

Después de tanto tiempo transcurrido, apenas es posible esperar que regrese la cordura a las mentes estudiantiles y en lugar de crear distancias con agravios y ofensas hacia las autoridades universitarias; recapaciten y piensen que para el futuro de ellos mismos, de la Universidad y de la República es más importante el estudio y el trabajo que la holganza. La historia nos enseña que ninguna obra humana se ha construido sobre el ocio.

ARC

## TOXOPLASMOSIS CONGENITA

### Presentación y discusión de un caso clínico. Análisis de la entidad +

Dres. Luis Germán Arbeláez M. \*  
Humberto Martínez U. \*\*

#### INTRODUCCION:

Movidos por el enorme interés clínico-patológico que representa la Toxoplasmosis, por la creciente incidencia que en todo el mundo experimenta esta enfermedad y por la sospecha de que es frecuente en nuestro medio, hemos considerado importante aprovechar la oportunidad que nos brinda el hallazgo de un llamativo caso de Toxoplasmosis para describirlo y para hacer un análisis de la entidad, con base en la literatura de que disponemos al respecto, en procura de constituir un eslabón más en la divulgación tendiente a despertar el interés en nuestro cuerpo médico por el estudio clínico y epidemiológico de la Toxoplasmosis.

A - CASO CLINICO: Niño José D.B.Q., historia clínica N° 520868; Pabellón Infantil del Hospital Universitario San Vicente de Paúl; departamento de pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Paciente de 25 días de edad, de sexo masculino, natural y procedente de la vereda el Jardín, municipio de Cáceres, departamento de

+ Estudio presentado a la Academia de Medicina de Medellín.

\* Profesor de Pediatría. Facultad de Medicina.

\*\* Médico Residente de Pediatría. Facultad de Medicina, Medellín, Colombia.

Antioquia (Colombia). Es traído al hospital el día 28 de septiembre de 1969.

Es producto del cuarto embarazo, de 8½ meses de duración, atendido en la casa por una comadrona. La madre había tenido 2 abortos y tiene una niña viva, sana, de 22 meses de edad. En el momento del ingreso todavía recibe el alimento materno.

Presenta desde la primera semana de vida ictericia leve, que ha ido progresando hasta el momento actual, cuando es moderada. Cuatro días antes del ingreso empezó a presentar anorexia, diarrea y vómito; no especifican si había coluria y acolia, pero durante la hospitalización presentó coluria y heces hipocólicas.

Al examen físico se encontró un niño extremadamente pálido, activo, moderadamente icterico. Temperatura rectal: 35° 5 C.; peso: 1.900 gramos; tallas: 45 cms.; perímetro cefálico: 31 cms.; perímetro abdominal: 27 cms.

Cabeza: Fontanela normotensa; cabello abundante. Ojos conjuntivas pálidas e ictericas, pupilas isocóricas, normo-reactivas. Fondo de ojo: normal. Nariz: normal. Oídos: normales. Boca: mucosas pálidas e ictericas. Lengua y orofaringe: normales. Cuello: normal.

Pulmones: normales clínicamente. Corazón: ruidos cardíacos rítmicos; frecuencia cardíaca: 144 por minuto.

Abdomen: el hígado era palpable inicialmente a 2 cmts. y aumentó hasta 5 cmts. por debajo del reborde costal derecho en su etapa final. El bazo estaba inicialmente a 2 cmts. y a 4 cmts. por debajo del reborde costal izquierdo al final.

Genitales: normales. Extremidades: se encontró una pequeña equimosis en el quinto dedo de la mano izquierda.

Neurológico: activo, consciente; buen reflejo de Moro. No se encontró signología meníngea; reflejos osteotendinosos normales. Tacto rectal: normal.

#### DIAGNOSTICOS PRESUNTIVOS:

1. Anemia hemolítica. a) congénita. b) Adquirida.
2. Hepatitis neonatal.
3. Paludismo.
4. Septicemia neonatal.
5. Sífilis congénita.
6. Enfermedad de inclusión citomegálica.
7. Galactosemia congénita.
8. Atresia de vías biliares.
9. Toxoplasmosis congénita.

## EXAMENES DE LABORATORIO:

Septiembre 28/69: Hemoglobina: 2,8 grs. %; Hematocrito: 9 mmts. Hemoparásitos: no se observan. Bilirrubina total: 14,3 mgms.%. Directa: 9 3 mgms.%.

Spbre. 29/69: Coprológico: Negativo para parásitos; grasas++++ Fosfatasas alcalinas: 36 Uds. Bodansky. Citoquímico de orina: normal. Transaminasas G.O.T.: 630 U.U. G.P.T.: 280 U.U. Bilirrubina total: 14,3 mgms.%. Directa: 11.0 mgms.%. Eritrocitos: 1.950.000 x  $\text{mmt}^3$ ; reticulocitos: 2,8%. Hemoglobina: 5,8 gms.%. Hematocrito: 18,5 mmts. Macroцитos +, microцитos ++, policromatofilia +. Leucocitos: 7.750 x  $\text{mmt}^3$ ; Neutrófilos 31%; Linfocitos: 63%; Monocitos: 6%. Sedimentación en la primera hora: 72 mmts. Ocasionalmente se observa un eritroblasto; algunos neutrófilos con granulaciones tóxicas. Bilirrubina fraccionada. Total: 5,87 mgms.%. Libre: 1,61 mgms.%. Monoglicuronato: 1,80 mgms.%. Diglicuronato: 2,46 mgms.%. Hemocultivos: negativos para piógenos. Incubación prolongada: negativa.

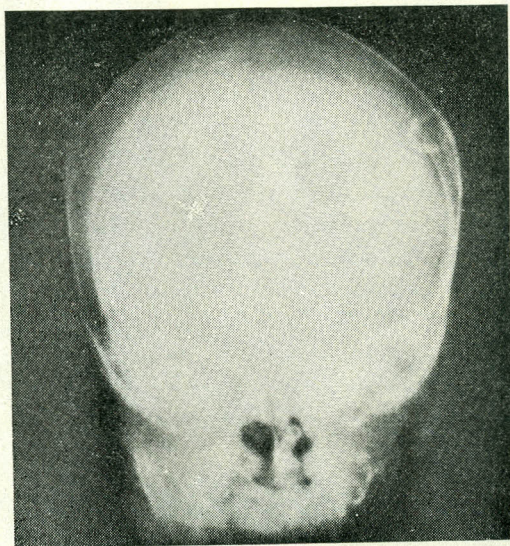


Foto No. 1 - Radiografía de cráneo de nuestro paciente que muestra calcificaciones en región parietal derecha.

Septiembre 30/69: Citoquímico de orina: negativo. Serología para sífilis (V.D.R.L.): negativa. Células de inclusión en orina: negativas.

Octubre 1/69: Biliburrina total: 11,3 mgms.%. Directa: 8,3 mgms.%.

Octubre 7/69: Bilirrubina total: 13,3 mgms.%. Directa 9,3 mgms.%.

Octubre 8/69: Bilurrubina total: 12,3 mgms.%. Directa: 8,3 mgms.%. Transaminasas G.O.T.: 550 U.U. G.P.T.: 500 U.U.

Octubre 20/69: Colesterol total: 270 mgms.%. Esteres: 200 mgms.%. Hemoglobina 11,7 gms.%. Hematocrito: 39 mmts.

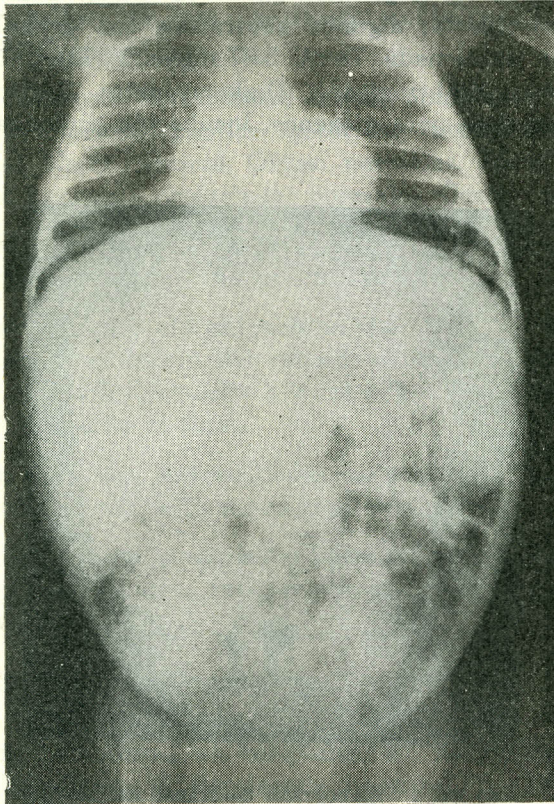


Foto No. 2 - Radiografía de Tórax y abdomen que muestra neumonitis intersticial y hepato y esplenomegalia.

Octubre 27/69: Líquido Cefalorraquídeo: Aspecto: Xantocrómico. Proteínas totales: 1.580 mgms.%. Linfocitos 11. Neutrófilos: 6. Hematíes: cantidad media. Normocitos: escasos. No se vio Toxoplasma. Reacción de Sabin y Feldman en el niño: positiva. Título: 1: 131.072. Reacción de Sabin y Feldman en la madre: positiva. Título: 1: 8.192. Toxoplasmina en la madre: negativa (I.D.R.).

Octubre 28/69: Hemoglobina: 13,5 gms.%; Hemoglobina 42 mmts. Bilirrubina total: 7,4; mgms.%. Directa: 5,5 mgms.%.

Noviembre 3/69: Leucocitos: 21.000 x mmt<sup>3</sup>; Neutrófilos: 29%; Linfocitos: 71%. Hemoglobina: 9,7 gms.%; Hematocrito 30 mmts.; Sedimentación: 47 mmts., en la primera hora.

Noviembre 14/69: Hemoglobina: 6,30 gms.%; Hematocrito 18 mmts. Leucocitos: 11.400 x mmt<sup>3</sup>; Neutrófilos: 59%; Linfocitos 38%; Eosinofilos: 1%; Cayados: 2. Radiografía de cráneo: algunas imágenes muy sospechosas de calcificaciones, en la región parieto-occipital derecha. Radiografía de tórax: moderados infiltrados de tipo intersticial en ambos campos pulmonares.

### EVOLUCION:

El paciente inicialmente mostró una leve mejoría de su estado general, ganó peso de 1.928 gms. a 2.100 gms.; sin embargo, persistió la ictericia, la coluria y las heces débilmente teñidas; haciendo entre 2 y 6 deposiciones al día, a veces semilíquidas. Vómito frecuente, aunque no continuo. Esto lo llevó varias veces a deshidratación, que fue corregida con líquidos venosos. El día 21 de octubre de 1969, fue examinado por el cirujano, quien desechó toda posibilidad quirúrgica por el mal estado del paciente. El día noviembre 20/69, empieza a presentar síndrome de dificultad respiratoria. El paciente fallece el 25 de noviembre del 69, en cuadro clínico de septicemia (distensión abdominal, bradipnea, equimosis en epigastrio, palidez grisácea. etc.).

Tratamiento: Penicilina cristalina, Kanamicina, Prednisona, Ampicilina, Pirimetamina, Eritromicina, Spiramicina, Winstrol, transfusiones sanguíneas, Fer-in-sol, instilaciones duodenales del sulfato de magnesio, y líquidos y electrolitos venosos.



## DISCUSION DIAGNOSTICA:

Se le dio curso al proceso de definición diagnóstica, tanto por medio de la observación clínica, como por medio de investigaciones paraclínicas, habiendo llegado a las siguientes conclusiones: 1. Anemia hemolítica. 2. Hepatitis con cuadro colostásico. 3. Lo anterior causado por una Toxoplasmosis congénita.

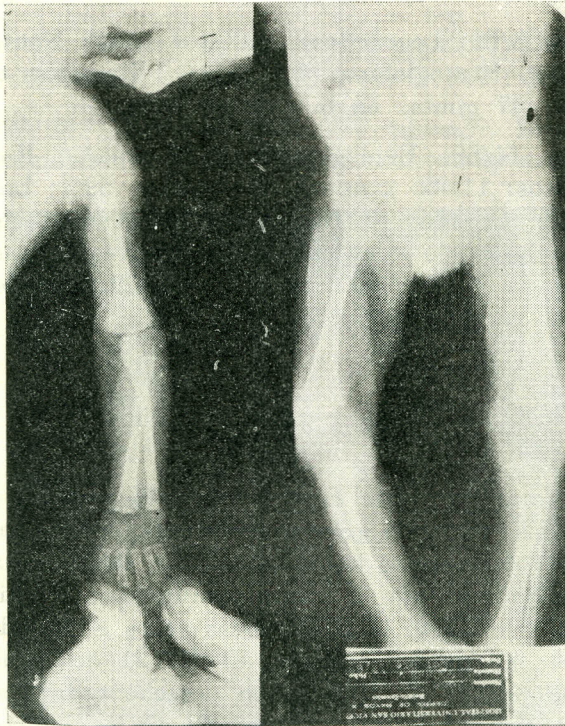
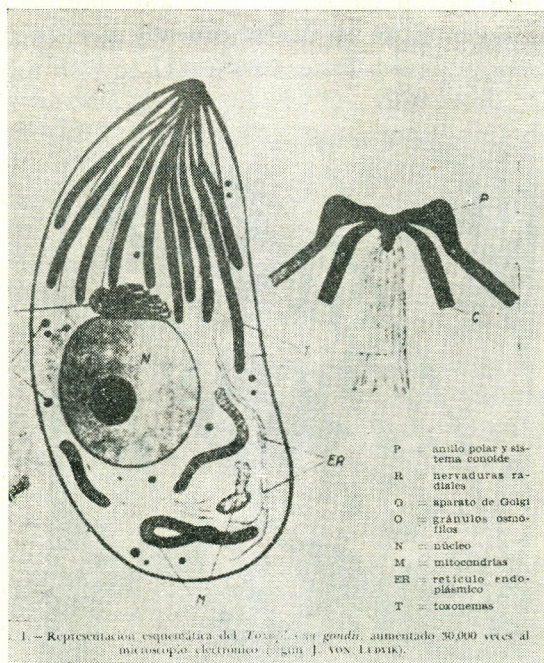


Foto No. 3 - Radiografía de huesos largos: normal

## CRITERIOS DIAGNOSTICOS:

a) Ictericia con hipocolia fecal y coluria, desde la primera semana de vida y prolongadas en el tiempo; b) Anemia intensa de tipo hemolítico; c) Hepato-esplenomegalia de intensidad creciente; d) Repercusión intensa sobre su estado nutricional, con severos trastornos gastrointestinales y un casi permanente estado de desequilibrio hidroelectrolítico; e) Alteración del líquido cefalorraquídeo, consis-

tente en xantocromía, hiperproteinorraquia, con muy discreta pleocitosis (disociación albumino-citológica); f) Presencia de calcificaciones intracraneanas en zona parieto-occipital derecha, y g) Estudio serológico, prueba del colorante (Sabin-Feldman): positiva en el niño al 1: 131.072, y positiva en la madre al 1: 8.192.



Como causa de muerte proponemos una bronconeumonía que terminó en Septicemia. Se descartó otra serie de diagnósticos tales como: Paludismo, por investigaciones negativas para hemoparásitos; Septicemia inicialmente, por hemocultivos negativos; sífilis congénita, por ausencia de manifestaciones cutáneomucosas, de anomalías radiológicas de huesos largos y por serología (V.D.R.L.) negativa; Enfermedad de inclusión citomegálica, por la ausencia de sus células características en la orina; y Galactosemia congénita, por la ausencia de cuerpos reductores en la orina, además de la ausencia de repercusiones neurológicas y oculares, habituales en una Galactosemia de más de ocho semanas de evolución.

No fue posible descartar la posibilidad de una Atresia de vías biliares, ni en vida, ni *post-mortem*, toda vez que fue imposible practicar la necropsia, por oposición de los padres.

#### B - ANALISIS DE LA ENTIDAD:

*Definición:* La Toxoplasmosis es una antropozoonosis, diseminada por todas las regiones de la tierra, causada por un protozooario intracelular obligado, el *Toxoplasma gondii* (1).



Fig. 2 - *Toxoplasma gondii*. Modificación de su estructura interna tras el contacto con los anticuerpos; al parásito se le llama entonces *dye test* positivo. Corte ultratino al microscopio electrónico, aumentado 35.000 veces. Preparación y fotografía: J. von LUBOW (Med. Bild., 1958, 7, 59-61).

Los casos humanos más reconocidos han ocurrido en niños recién nacidos que adquieren su enfermedad in útero de una madre generalmente asintomática, la cual se caracteriza por un síndrome consistente en coriorrentinitis, calcificaciones cerebrales, retardo psicomotor, hidrocefalia o microcefalia y convulsiones. (2). La enfermedad ocasionalmente se encuentra en niños mayores y adultos, con

sintomatología y signología muy proteiforme, cuya severidad puede variar de asintomática a fatal.

*Historia:* Laveran, en 1900, describió por primera vez la infestación toxoplásmica en un gorrión de Java y más tarde en un roedor africano: el gondi. En 1908, Nicolle y Manceaux, propusieron para el parásito el nombre de *Toxoplasma gondii*. Los primeros casos humanos fueron descritos por Castellani en 1913, y por Jankú en 1923. En 1937, Wolf y Cowen, describieron el primer caso de encefalomiелitis del recién nacido, post-mortem. En 1939 Wolf, Cowen y Paige, demostraron que el *Toxoplasma* es una causa de infestación congénitamente adquirida y describieron su sintomatología. En 1941 Pinkerton y Henderson, describieron los primeros casos comprobados en adultos. En 1948 Sabín y Feldman introdujeron la prueba del colorante, para determinar los anticuerpos al *Toxoplasma* en el suero; en ese mismo año, Frenkel describió la intradermorreacción (toxoplasmina) en los pacientes afectados (3). En Colombia (13), el primer informe sobre Toxoplasmosis lo hizo Toro Mejía (1944), en su tesis de grado, habiendo encontrado el parásito en cobayos naturalmente infestados. El primer caso humano fue descrito en 1951 por Roca García Camacho Gamba y Esguerra, quienes aislaron el parásito del líquido cefalorraquídeo de una niña de 40 días de nacida.

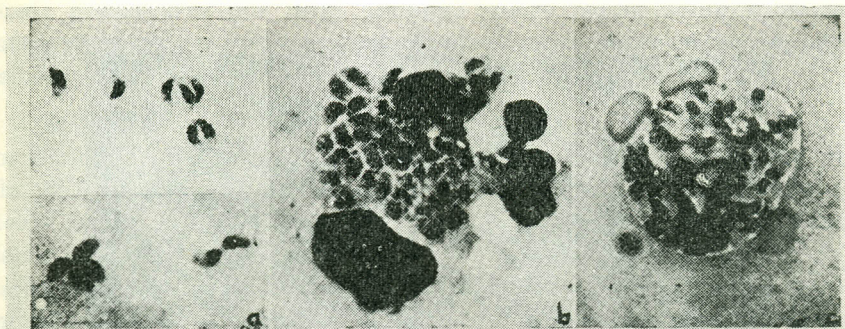


FIG. 7.—*Toxoplasma* in Wright-stained film: (a) free, (b) intracellular aggregate, (c) cyst.  $\times 1,000$

*Etiología* (4): El agente productor de la Toxoplasmosis es el *Toxoplasma Gondii*, un protozooario obligadamente intracelular. En el exudado peritoneal o en cultivos tisulares presenta una forma de media luna, de un tamaño de 4 a 7 micrones de largo, por 2 a 4 micrones de ancho; que se divide por fisión binaria longitudinal. Masas

o aglomeraciones del parásito pueden verse dentro del citoplasma de las células huéspedes, las cuales se parecen superficialmente a *Leishmania* o a *Histoplasma*. Microfotografías electrónicas revelan organelos delicadamente elaborados y altamente especializados, que sugieren afinidades entre el *Toxoplasma* y los esporozoarios.

Las formas proliferativas intracelulares pueden ser encontradas en casi todos los tipos de células tisulares, excepto en los eritrocitos. Cuando una célula infestada es sobrecargada de parásitos (quiste o pseudoquiste), se rompe y los parásitos liberados penetran de nuevo en otras células.

El *Toxoplasma* puede ser transmitido experimentalmente a numerosos mamíferos y aves; se ha encontrado en numerosos animales naturalmente infestados, incluyendo caballos, perros, gatos, cabras, cebras, bovinos, roedores, gallinas, palomas y patos.

Cuando el parásito es observado en cultivo tisular su ciclo consiste en (5): 1) Invasión de una célula; 2) Rápida multiplicación intracelular con destrucción del citoplasma y del núcleo de la célula huésped; 3) Distensión de la membrana celular; y 4) Ruptura de la membrana, con liberación de numerosos parásitos dentro de los líquidos circundantes. El ciclo es entonces repetido con invasión activa de otras células.

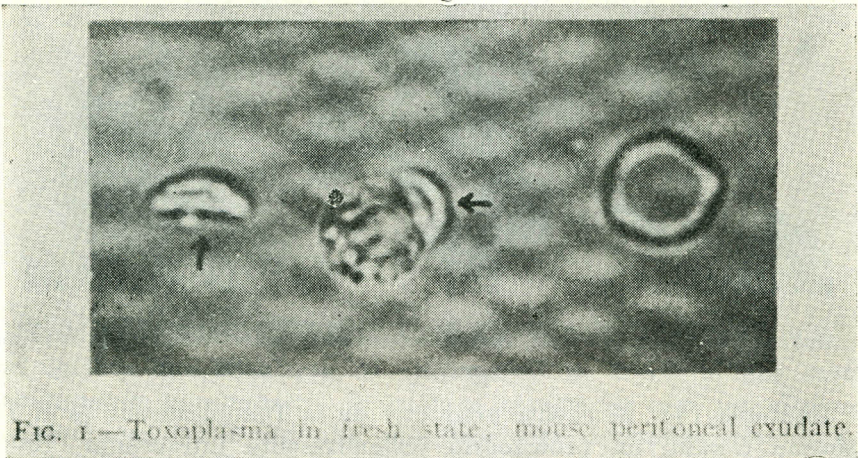


FIG. 1.—*Toxoplasma* in fresh state, mouse peritoneal exudate.

La inmunidad que desarrolla el huésped modifica este ciclo así: menor número de organismos está presente, su multiplicación es más

lenta, las células infestadas ya no se rompen tan rápidamente, y una membrana argirófila rodea la masa intracelular de toxoplasmas, formando un verdadero quiste.

Puesto que el toxoplasma es un parásito intracelular obligado, sólo puede ser cultivado *in vitro* en presencia de células vivas. Aunque varios tipos de cultivos tisulares han sido usados para la propagación del parásito, es generalmente más sencillo lograrlo por medio de pases a través de animales ordinarios de laboratorio, tales como ratones, cobayos y conejos. El ratón blanco es más resistente a la infestación y sólo sufre muy discreta enfermedad cuando es inoculado, aún con gran número de parásitos. A veces, una infestación crónica del sistema nervioso central es producida con organismos que sobreviven por dos o más años. Este animal es, por consiguiente, útil como un "banco" para almacenar toxoplasmas. El embrión de pollo en desarrollo se ha usado para la perpetuación de los parásitos y para la preparación de antígenos con destino a diferentes pruebas de laboratorio.

El *Toxoplasma* es muy sensible a los efectos de varios agentes físicos y químicos, y ofrece poca resistencia al medio externo. Se muere rápidamente a la temperatura del medio ambiente. Fragmentos de animales infestados pueden guardarse en la nevera por períodos no mayores de 10 días. En soluciones de glicerina y en congelación puede preservarse por largo tiempo. Muere rápidamente a temperaturas mayores de 56°C. y a causa de ligeros cambios en la presión osmótica, de la desecación y de la luz ultravioleta.

**EPIDEMIOLOGIA Y PATOGENIA (6):** La Toxoplasmosis o mejor dicho la infestación por toxoplasma es muy frecuente; por ejemplo, 85% de las mujeres embarazadas examinadas en la región parisense tienen antes de los 30 años reacciones serológicas (prueba de Sabin-Feldman) positivas, que demuestran un contacto previo con el parásito. Pero algunas diferencias se presentan según los grupos examinados. Así, la infestación es un poco menos frecuente en las personas llegadas recientemente a Francia (portugueses, españoles o nortfricanos), que en los franceses mismos.

La infestación toxoplásmica está expandida en todo el mundo, pero con frecuencia variable según los países. Algunos no cuentan sino con 10 a 20% de personas infestadas (Estados Unidos y Canadá); en otros, la casi totalidad de su población está infestada; a éstos corresponde Francia, país en el cual la Toxoplasmosis es adquirida

a menudo desde muy tierna edad. En Francia, es excepcional en los lactantes menores de un año; pero desde el fin del segundo año de vida, 10% de los niños referidos han adquirido ya anticuerpos contra el toxoplasma. El número de individuos infestados aumenta luego de año en año, de tal manera que a los 7 años de edad, la mitad de la población francesa ha sido contaminada. Esta proporción se eleva hasta llegar a 90% en los adultos.

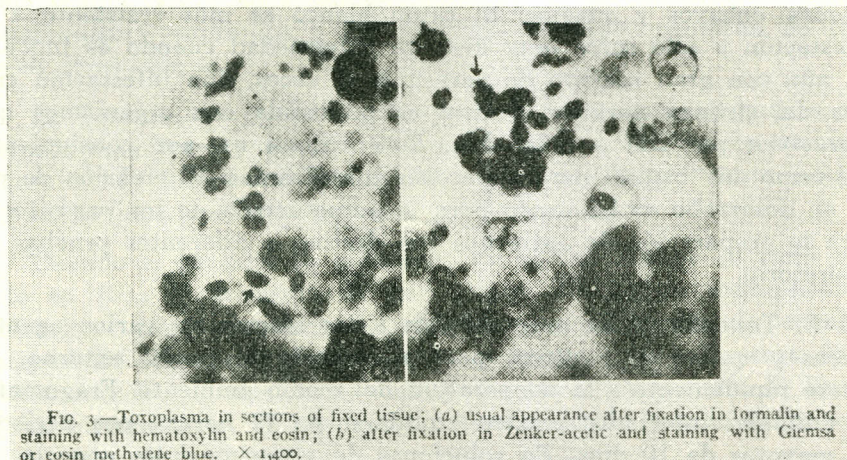


FIG. 3.—Toxoplasma in sections of fixed tissue; (a) usual appearance after fixation in formalin and staining with hematoxylin and eosin; (b) after fixation in Zenker-acetic and staining with Giemsa or eosin methylene blue.  $\times 1,400$ .

Las reacciones serológicas son en general fuertemente positivas si se trata de niños menores de 2 años (en general más del 1: 1.000). En cambio en los adultos, cuyo índice de incidencia es mayor, las reacciones son de un título bajo.

En Medellín, Colombia, en un estudio de 76 mujeres embarazadas (15), la reacción serológica de Sabin-Feldman resultó positiva en 46,81% a los 3 meses de gestación, aumentando a 55,26% en el octavo mes del embarazo; en este grupo, además se pudo observar un aumento de títulos en 27,63% de las mujeres estudiadas; el título más alto observado fue de 1: 1.024. La intradermorreacción con toxoplasmina fue positiva en 31,5%.

La vía de transmisión humana del parásito no ha sido definitivamente establecida (7, 8), excepto en las infestaciones congénitamente adquiridas. Es cierto que un niño puede ser infestado in útero; la enfermedad bien desarrollada ha sido informada en recién nacidos

cuyo parto se ha producido por operación cesárea. Característicamente, la madre no muestra enfermedad clínica, pero estudios serológicos en la sangre materna demuestran invariablemente la presencia de anticuerpos al *Toxoplasma*, lo cual indica que ella también ha sido infestada. Para poder transmitir la enfermedad a su producto de concepción, la mujer debe adquirir la infestación, bien inmediatamente antes, bien durante ese mismo embarazo, toda vez que es en la fase generalizada inicial (parasitemia) de la infestación materna cuando el feto corre el riesgo de ser infestado. En la especie humana, la infestación crónica de la madre no se transmite al niño. Es por esta razón por lo que una vez que una madre ha dado a luz un niño con *Toxoplasmosis*, los hijos sucesivos nunca son afectados.

Las mujeres que llegan a la edad de la gestación sin poseer anticuerpos protectores contra el *Toxoplasma* son, pues, las únicas susceptibles de dar nacimiento a un niño afectado de *Toxoplasmosis* congénita. En la región de París, los sujetos receptivos representan aproximadamente 16% de la población femenina en edad de gestación. El riesgo de infestación corrido por estas mujeres es bastante grande; del orden del 5% por períodos de 9 meses.

Felizmente, la transmisión al feto de la infestación adquirida por la madre no es de ninguna manera segura; en más de la mitad

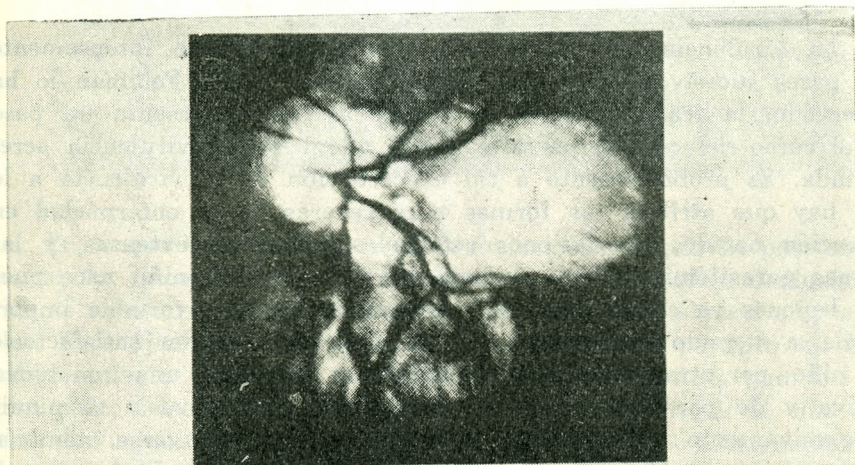


FIG. 6.—Chorioretinitis in a 4-year-old child presenting defective psychomotor development and repeated major convulsions since 6 months of age. Diagnosis of congenital toxoplasmosis supported by demonstration of neutralizing antibodies in child and mother. (Reproduced by courtesy of Dr. Douglas N. Buchanan of the University of Chicago.)



El niño conservará de esta prolongada experiencia prenatal y luego postnatal, las cicatrices de los focos de infestación parasitaria, las cuales dejan secuelas cuya importancia depende de su localización y de los órganos en donde ellas se sitúen. El niño guarda, por otra parte, quistes parasitarios en tejido sano. Estos parásitos enquistados son sin duda relativamente numerosos por el hecho de la evolución prolongada particular a la infestación toxoplásmica congénita. Se puede pues presumir que la infestación congénita expone particularmente a los accidentes de la Toxoplasmosis crónica.

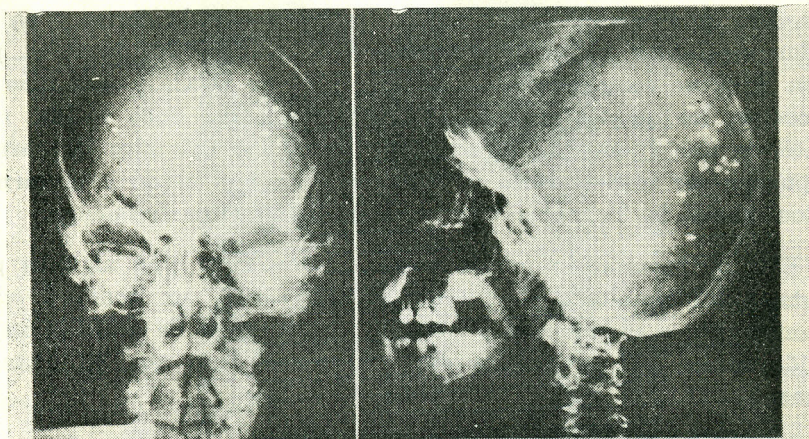


FIG. 5.—Cerebral calcification in a two-year-old boy presenting microcephaly, healed chorioretinitis in the macular region of both eyes (very poor vision), mental retardation, and a history of recurrent "attacks" since 1 1/2 years of age characterized by "seeing spots before his eyes," followed by dimness of vision, headache, nausea, drowsiness, and recovery without loss of consciousness or convulsions after vomiting. Toxoplasma neutralization tests positive on patient and his mother. (Foci of calcification retouched). (Reproduced by courtesy of Dr. Bronson Crothers and with the permission of the Children's Hospital, Boston, Mass.)

En lo que hace relación a la Toxoplasmosis adquirida post-natalmente, la frecuencia de la infestación y su ubicuidad demuestran vías de transmisión muy eficaces, es decir, sin duda alguna muy simples. Paradójicamente, el modo de transmisión del parásito no está completamente elucidado; hay algunas nociones clásicas que son en gran parte falsas; entre ellas la noción de que se trata de una enfermedad adquirida por "contacto con los animales". Ciertamente, el Toxoplasma está expandido en muchas especies animales, pero no de un modo tan generalizado como en la especie humana. El riesgo de contaminación que tiene por origen la manipulación de animales se limita a determinadas categorías profesionales: matarifes, vete-

estudios a este respecto realizados no han llegado a conclusiones definitivas.

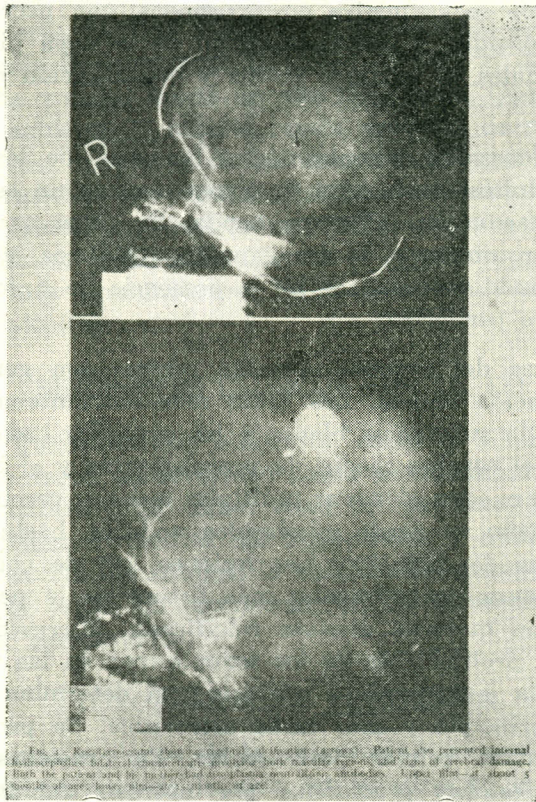


FIG. 1. Radiographs showing cerebral destruction (arrows). Patient also presented internal hydrocephalus, bilateral choroiditis, meningitis, basal ganglia necrosis, and signs of cerebral damage. Both the patient and the bacterium developed neutralizing antibodies. Lesion first at about 5 months of age, later followed by meningitis at age 1.

**ANATOMIA PATOLOGICA:** (8). Las alteraciones patológicas de la Toxoplasmosis dependen del estado de la enfermedad y de la edad del huésped. El parásito tiene la capacidad de multiplicarse en tipos muy diferentes de células; por lo tanto muchos sistemas orgánicos pueden ser afectados durante el período agudo de la infestación. Sin embargo, cualesquiera sean los tejidos lesionados, el aspecto histológico de la infestación es similar. Se producen focos necróticos redondeados en los cuales un material fibrinoide reemplaza al tejido normal. Se producen granulomas miliares, compuestos de macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas y epitelioides. La transición entre las áreas afectadas y el tejido normal está en general cla-

14 JUL 1955

ramente definida. El *Toxoplasma* puede ser difícil de descubrir microscópicamente en estas lesiones.

Las lesiones oculares presentan aspectos un poco diferentes. En los casos activos se encuentra coriorretinitis, con necrosis de la retina y de la coroides, y desorganización de la capa pigmentaria; en los períodos finales, se produce gliosis y degeneración de los elementos retinianos.

La "linfadenopatía toxoplasmósica benigna" de los niños mayores y de los adultos, representa de cierta manera un estadio diferente de la infestación toxoplásmica aguda. Se observa una alteración aguda de la arquitectura de los ganglios linfáticos, con hiperplasia linfoide, a menudo acompañada de la presencia de linfocitos anormales en la sangre periférica.

Las lesiones del sistema nervioso central son generalmente de mayor significación clínica. Las áreas más frecuentemente afectadas son la corteza, la substancia blanca y los ganglios basales, y, en menor extensión, el cerebro medio, la protuberancia y el bulbo. Macroscópicamente se pueden observar múltiples lesiones cerebrales y medulares cuyo tamaño va desde minúsculos nódulos, hasta áreas de varios centímetros de diámetro. Las lesiones son de color amarilloso, blandas o quísticas centralmente, más firmes en la periferia y pueden contener un material arenoso calcificado. Microscópicamente, se puede observar proliferación de los toxoplasmas en las neuronas y en otras células, la cual produce necrosis que determina una reacción microglial al principio y más tarde astrocítica. Se produce también ligera proliferación celular perivascular. En ocasiones se observan muy extensas lesiones producidas por necrosis debidas a infartos. Frenkel describió una lesión única encontrada en *Toxoplasmosis* neonatal y consistente en vasculitis periventricular y necrosis, observada generalmente siempre que se presenta obstrucción del acueducto de Silvio e hidrocefalia interna. Estas lesiones se ubican habitualmente próximas al punto de la obstrucción.

La fase crónica, que representa la etapa final de la infestación, está caracterizada por la persistencia de los quistes toxoplásmicos antes descritos. El desarrollo y la persistencia de estos quistes son un importante factor en el mantenimiento de la infestación crónica. Cuando los quistes toxoplásmicos están intactos, no dan origen a una reacción inflamatoria; por lo tanto, estas estructuras pueden ser encontradas dentro de tejidos de apariencia completamente normal. Se

localizan comúnmente en el cerebro y ocasionalmente en la retina, en el miocardio, en los músculos esqueléticos y hasta en el hígado; en estos sitios pueden permanecer durante años.

Las lesiones hepáticas producidas por el toxoplasma tienen especialísimo interés. Leolong y cols. (9), informaron el caso de un niño icterico desde el nacimiento en quien se hizo el diagnóstico a los 10 días de vida y quien murió un mes más tarde. Una biopsia practicada 10 días antes de la muerte reveló acúmulo de pigmento en las células hepáticas, distensión de los canículos biliares y tejido conectivo de neoformación que limitaba islotes de células hepáticas. Unas pocas células fueron multinucleadas y otras, atroficas. A la autopsia, todos los cambios, incluyendo fibrosis y retención intralobulillar de bilis, fueron más pronunciados. Infiltración celular fue limitada a unos pocos linfocitos.

## SINDROMES CLINICOS (10, 11, 12)

Tanto la Toxoplasmosis congénita, como la adquirida postnatalmente, pueden variar en severidad desde asintomática a fatal, lo cual depende de factores tales como: edad del paciente, respuesta inmunitaria del mismo, virulencia del Toxoplasma y número de organismos infestantes. En los adultos, la enfermedad generalmente es asintomática y, por tanto, no reconocida; en los lactantes produce lesiones severas y permanentes.

## TOXOPLASMOSIS CONGENITA

Los síntomas y signos de la enfermedad congénita son variados y dependen del período de la vida intrauterina en el cual el feto es infestado. Desde el punto de vista de la discusión clínica, la Toxoplasmosis congénita se divide en: forma aguda (generalizada), que se encuentra en niños nacidos con la enfermedad activa, y forma subaguda (neuro-ocular), en la cual la actividad de la enfermedad ha sido ya suprimida, de tal manera que las manifestaciones clínicas son debidas especialmente a lesiones irreversibles producidas en varios sistemas orgánicos.

*Toxoplasmosis congénita aguda* (generalizada): Esta forma de Toxoplasmosis es encontrada en aproximadamente 35% de los niños nacidos con enfermedad congénita; estos pacientes muestran un cuadro clínico particularmente variado; una o más de las manifestaciones siguientes pueden ser observadas poco tiempo después del nacimiento.

Fiebre o hipotermia; Vómito y diarrea; Irritabilidad, somnolencia, convulsiones; Esplenomegalia (90%); Hepatomegalia (80%); Ictericia por hemólisis y hepatitis (79.5%); Anemia por hemólisis y acción del *Toxoplasma* sobre la médula ósea (77%); Linfadenopatía generalizada (70%); coriorretinitis, generalmente bilateral (65%); púrpura por trombocitopenia; y Exantema máculo-papular.

Las primeras manifestaciones de coriorretinitis son producidas por lesiones en la región macular, las cuales podrían ser interpretadas como debidas a hemorragia; más tarde aparecen áreas focales blanco-amarillosas rodeadas por pigmento oscuro. La afectación de la mácula es más común, pero las lesiones pueden ocurrir en cualquier sitio del fondo del ojo.

La ictericia se presenta en un alto porcentaje de los pacientes y es debida a hemólisis y a lesión hepática.

La anemia es muy común y a menudo intensa; es debida a hemólisis y al efecto destructivo del parásito sobre la médula ósea.

Muy frecuentemente en presencia de hepato-esplenomegalia, ictericia y anemia, es fácil extraviar el diagnóstico hacia el de eritroblastosis fetal, pero en la Toxoplasmosis no hay hallazgos serológicos significativos de incompatibilidad sanguíneas, ni hay significativo número de eritroblastos en la sangre periférica.

Simple procedimientos de laboratorio, pueden ayudar a sugerir el diagnóstico. En 90% de los niños con Toxoplasmosis congénita aguda es posible encontrar anomalías del líquido cefalorraquídeo consistente en: pleocitosis mononuclear hasta de 400 elementos, proteína-orraquia elevada, y glucorraquia normal o ligeramente baja.

Además de la anemia, el estudio de la sangre periférica puede mostrar moderada eosinofilia en 2% de los pacientes aproximadamente. Linfocitos semejantes a los de la Mononucleosis infecciosa son observadas inconstantemente.

Solamente alrededor del 5% de los niños con Toxoplasmosis aguda congénita muestran calcificaciones intracraneanas al nacimiento, mediante exámenes radiográficos.

La evolución de la Toxoplasmosis congénita aguda es difícil de predecir. Más o menos 20% de los pacientes mueren durante la fase aguda de la enfermedad. En los sobrevivientes, la mayoría de los síntomas agudos cederán gradualmente durante un período de varias se-

manas. La gran mayoría de los sobrevivientes quedan permanentemente lesionados; al menos 80% muestran grados variables de retardo mental; 70% presentan convulsiones; 50% parálisis espáticas; 40% trastornos visuales, que pueden ir hasta la amaurosis; 6% solamente presentan hidrocefalia como complicación tardía de la enfermedad congénita aguda. Unos pocos casos presentan sordera.

El 10% de los niños con Toxoplasmosis congénita aguda sobreviven sin secuelas permanentes descubribles.

No nos cabe la menor duda de que el paciente con el cual encabezamos la presente publicación, exhibía un cuadro clínico característico de esta forma de Toxoplasmosis congénita aguda.

*Toxoplasmosis congénita sub-aguda (neuro-ocular)*: Esta forma de la enfermedad se encuentra en aquellos niños presumiblemente infectados tan temprano en la vida intrauterina que la fase aguda de la enfermedad hace su curso antes del nacimiento. Los síntomas y signos son la expresión en su mayoría de la afectación del sistema nervioso central y consisten en: Coriorrentinitis (94%); Calcificaciones intracraneanas (50%); Convulsiones (50%); Hidrocefalia (28%); Microcefalia (13%); La anemia (50%), ictericia (28%), hepato-esplenomegalia (16%), infodeno patía (16%), erupción máculo-papular y la fiebre, pueden ocurrir, pero menos prominentes que en la enfermedad aguda.

El examen del líquido cefalorraquídeo es a menudo anormal (54%); los hallazgos se parecen a los vistos en la enfermedad aguda, pero existe más frecuentemente disociación albúmino-citológica (albúmina alta y células escasas).

Al examen radiográfico del cráneo se encuentra comúnmente calcificaciones intracraneanas múltiples hasta en 50% de los casos, las cuales aparecen como focos diseminados de 2 a 10 mmts. de diámetro, o como imágenes lineales de 1 cm. o más de longitud. El tálamo y los ganglios basales son los más frecuentemente afectados. Las calcificaciones en general están presentes al nacimiento; ocasionalmente aparecen durante los primeros meses de la vida.

La coriorrentinitis ya ha sufrido generalmente algún proceso de curación y puede consistir en lesiones altamente pigmentadas y sobrealientes, ubicadas en el área macular.

También pueden observarse masas membranosas en el humor vítreo, microftalmos, enoftalmos y aún atrofia óptica.

## TOXOPLASMOSIS ADQUIRIDA

Aunque la infestación toxoplásmica en adultos y niños mayores es generalmente subclínica, a veces puede dar origen a numerosos síndromes clínicos (11, 12, 13), a saber:

1. Una forma severa, a menudo fatal, similar a la Fiebre Purpúrica de las Montañas Rocosas, caracterizada por neumonía, miocarditis, hepatitis y encefalomiелitis.
2. Una forma encefalítica, con cuadro clínico similar al de las encefalitis virales.
3. Una forma coriorrentinítica pura, y
4. Una forma "pseudomononucleósica", con linfadenopatía de distribución limitada o generalizada, semejante a la Mononucleosis infecciosa.

Por no ser el objetivo específico de esta publicación, no nos extendemos en el análisis de las características clínicas de la Toxoplasmosis adquirida, pero invitamos al lector interesado a que recurra a la bibliografía referida.

**DIAGNOSTICO DE LABORATORIO:** Los métodos empleados en el diagnóstico de Toxoplasmosis, son 3, a saber: 1. El aislamiento del parásito; 2. Pruebas serológicas de diferentes tipos, y 3. Prueba cutánea con toxoplasminas.

Los métodos directos consisten en la demostración parasitológica del *Toxoplasma gondii* por medio del estudio microscópico en fresco o en preparaciones teñidas con colorantes (Wright o Giemsa); o por inoculaciones en animales de laboratorio (ratón), en embrión de pollo o en cultivos tisulares del material procedente de pacientes sospechosos (sangre, médula ósea, líquido cefalorraquídeo, material biopsico de ganglio linfático o de músculo). El hallazgo o aislamiento del parásito no es siempre exitoso. Es más fácil hacerlo en las infestaciones severas y recientes. En los estados crónicos de la Toxoplasmosis es más fácil de hallar la forma quística tisular, toda vez que en tales casos se ha desarrollado algún grado de inmunidad.

Entre los métodos indirectos de diagnóstico, los más importantes son la reacción del colorante de Sabin y Feldman, la hemoaglutinación, la fijación del complemento, la inmunofluorescencia y la prueba de

la hipersensibilidad cutánea a la toxoplasmina, mediante las cuales es posible demostrar la presencia de anticuerpos al *Toxoplasma*. Tales reacciones inmunológicas superan con creces los métodos parasitológicos.

La reacción del colorante de Sabin y Feldman, es la más antigua y la preferida por la mayoría de los investigadores, pues es la más sensible y específica, aunque es muy laboriosa y ofrece riesgos para el personal técnico. La reacción se basa en la observación de que tanto el citoplasma como el núcleo del *Toxoplasma* se colorean profundamente con el azul de metileno alcalino cuando el organismo es incubado con suero normal, pero sólo se colorea el endosoma nuclear cuando el organismo es incubado con suero que contiene anticuerpos. La lectura de la prueba se hace en diluciones progresivas del suero índice hasta cuando dejan de colorearse con el azul de metileno el 50% de los organismos y tal título determina la lectura.

Esta prueba se hace positiva alrededor de la segunda semana después de adquirida la infestación, alcanzando títulos entre 1: 256 y 1: 32.000 o más en el transcurso de pocas semanas; en general, alrededor del mes después de la infestación se encuentran títulos de por lo menos 1: 1.000; luego descienden progresivamente, a partir de los 8-12 meses, a títulos tan bajos como 1:64 o 1:16, los cuales habrán de persistir durante toda la vida. El ascenso del título en exámenes seriados es indicativo de *Toxoplasmosis* activa.

Es digno de anotar que el paciente motivo de nuestro estudio acusó títulos de 1: 131.072, quizás uno de los más altos que puedan encontrarse en la literatura médica, y es de señalar que esta prueba fue hecha cuando tenía 55 días de edad, al tiempo que la misma reacción serológica en la madre dio una positividad del 1: 8.192.

Cuando la prueba serológica de Sabin y Feldman es practicada en el recién nacido sospechoso de *Toxoplasmosis* congénita, se debe considerar el hecho de que puede ocurrir la transmisión diaplastaria de anticuerpos de la madre al feto normal.

Por lo tanto, una prueba de Sabin y Feldman positiva en un recién nacido, no significa necesariamente enfermedad toxoplásmica. En tal caso, dicho examen debe ser repetido después de 2 meses de edad, momento en el cual los anticuerpos pasivos deben haber disminuido significativamente.

La reacción de hemoaglutinación (14), exige el tratamiento de



eritrocitos de cordero con el ácido tánico y con el antígeno proveniente de toxoplasmas vivos. Esta prueba permite la utilización de mínimas cantidades de suero sospechoso. Su sensibilidad es muy grande, pues con ella son mensurables 0,003 a 0,006 gammas de anticuerpos. El calentamiento del suero de prueba antes de la absorción por los eritrocitos receptores evita las reacciones no específicas. Esta prueba se comporta en forma similar a la de Sabin y Felman.

La reacción de fijación del complemento es una prueba complementaria de real valor, pues permite localizar cronológicamente una infestación toxoplasmósica. También tiene una significación pronóstica. El antígeno puede ser producido sin que se tenga que manipular con toxoplasma. Esta prueba se hace positiva más tardíamente que las dos anteriores, alrededor de 3 a 4 semanas después de la infestación y se negativiza más tempranamente, entre 6 y 9 meses, sin haber alcanzado títulos tan altos como la prueba de Sabin y Feldman. Su título oscila entre 1:16 y 1:256.

Los anticuerpos de fijación del complemento también son transmitidos diaplacentariamente de la madre al feto.

Una prueba de fijación del complemento positiva es indicativa de una infestación relativamente reciente, pero su negatividad no descarta un anterior contacto con el toxoplasma y, por tanto tampoco descarta la Toxoplasmosis. Además, niños nacidos con Toxoplasmosis congénita altamente activa, ocasionalmente tienen prueba de fijación del complemento negativa con prueba de Sabin y Feldman positiva, a pesar de la presencia de títulos altos de prueba de Sabin y Feldman, y de fijación del complemento en la madre.

La inmunofluorescencia, prueba diagnóstica aún no difundida ampliamente, es comparable a la reacción de Sabin y Feldman.

Las pruebas cutáneas por medio de las toxoplasminas son auxiliares, útiles en estudios epidemiológicos en grandes masas de población. Los pacientes con enfermedad altamente activa no siempre poseen hipersensibilidad dérmica. Los niños con Toxoplasmosis congénita generalmente no dan reacciones toxoplasmínicas positivas antes de los 9 meses de edad y pueden realmente nunca darlas. Una intradermorreacción toxoplasmínica negativa en lactantes, no implica por consiguiente ausencia de anticuerpos al Toxoplasma. Por lo tanto este método no puede ser usado para el diagnóstico de la Toxoplasmosis congénita.

## TRATAMIENTO (16):

Las drogas utilizadas contra la Toxoplasmosis son:

1. Los medicamentos antiparasitarios, y
2. Los medicamentos que se pueden asociar a los anteriores, bien para prevenir los accidentes terapéuticos, bien para prevenir los fenómenos inflamatorios.

1. Los medicamentos antiparasitarios:

- a) Las sulfamidas: su actividad ha sido reconocido desde 1942. En la infestación aguda del ratón inhiben la multiplicación parasitaria, pero la infestación generalmente vuelve a activarse desde la cesación del tratamiento; es difícil obtener una curación definitiva. La sulfa más activa es la sulfadiazina.

- b) La pirimetamina ("Daraprim", "Melocide", "Erbaprelina"), antipalúdico de síntesis, obra como antagonista del ácido fólico por inhibición de los nucleótidos parasitarios. Como la dosis toxoplásmica es más alta que la dosis antimalárica útil, la toxicidad de la droga debe ser tomada en consideración; es sobre todo marcada frente a la maduración eritropoyética de la médula ósea; puede provocar anemia, agranulocitosis y especialmente trombocitopenia.

El efecto sinérgico de la Pirimetamina asociada a las sulfamidas confiere a esta asociación una actividad 6 veces mayor que la que se podría esperar de cada una de ellas utilizadas aisladamente.

Este hecho tan importante demostrado por Eyles y Coleman, indica que no se debe utilizar jamás la Pirimetamina sola, sino siempre en asociación con las sulfamidas, o con otras drogas. En consecuencia, la combinación pirimetamina-sulfadiazina es la droga antiparasitaria más activa en la actualidad.

Las dosis de la Pirimetamina en el niño son de 1 mgm. por kilogramo de peso y por día, fraccionadas en 2 dosis, una cada 12 horas, durante un mes, sin exceder de 25 mgms. (dosis máxima diaria). Durante las primeras 24 a 72 horas, la dosis diaria de Pirimetamina puede ser el doble de la de los días subsiguientes.

Las dosis de sulfadiazina es de 150 mgms. por kilogramo de peso y por día, también durante un mes.

c) La Spiramicina (Provamicina) tiene un efecto definido sobre la infestación experimental y parece muy marcado sobre la infestación humana (Garin y Eyles). La dosis es de 50 mgms. por kilogramo de peso y por día, durante un mes, si se trata de un recién nacido sospechoso, pero clínicamente sano. En caso de que la infestación del recién nacido sea confirmada, el tratamiento puede prolongarse hasta 1 año.

d) La Dimetilclortetraciclina sería también activa en la infestación experimental (Garin), pero su eficacia en la infestación humana es aún desconocida. Debe proscribirse su uso en el recién nacido, en razón de la fijación tisular definitiva (huesos, dientes).

Varios esquemas de tratamiento han sido propuestos y utilizados (17):

a) Asociación Pirimetamina-Sulfadiazina (más ácido fólico y vitamina B).

b) Asociación Spiramicina-Sulfadiazina, y

c) Spiramicina sola.

#### *Condiciones de acción de los medicamentos antiparasitarios:*

Cualesquiera que sean las drogas utilizadas, en general su actividad es limitada, toda vez que ellas no obran sino sobre los trofozoitos en período de multiplicación. No tienen efecto sobre las formas intracelulares en fase de reposo, ni sobre los quistes. Su eficacia se limita a las manifestaciones ligadas a la multiplicación de las formas vegetativas del parásito, es decir, al período agudo inicial de la infestación o a sus crisis evolutivas.

#### 2. Medicamentos asociados:

a) El ácido fólico (Leucovorín) es susceptible de prevenir los efectos tóxicos de la Pirimetamina, sin interferir su acción antiparasitaria. Es asimismo eficaz para la reparación de las leucopenias y de las trombocitopenias provocadas por la Pirimetamina. La dosis de ácido fólico en el niño es de 1 mgm. diario. En su defecto puede utilizarse con el mismo fin (18) la levadura de cerveza a la dosis de 100 mgms. por kilo de peso y por día.

b) Los corticosteroides, suministrados a dosis considerable, pueden agravar netamente las infestaciones experimentales. Se los utiliza en el laboratorio para prolongar el período de multiplicación de los trofozoítos y para estimular la virulencia del *Toxoplasma*, pero a las dosis habitualmente utilizadas en clínica humana, no retardan significativamente la aparición de la inmunidad y no disminuyen sensiblemente el nivel alcanzado por los anticuerpos del paciente.

Por lo tanto, es muy indicado asociar los corticosteroides a la medicación antiparasitaria, con el fin de reducir los fenómenos inflamatorios y de limitar las necrosis. Asimismo, ellos facilitan la penetración de las drogas en los tejidos y previenen ciertos accidentes de intolerancia de la quimioterapia. La forma más usada es la Prednisona a la dosis de 2 mgms. por kilogramo de peso y por día, fraccionada en 4 dosis parciales, una cada 6 horas, vía oral, durante un mes, a partir del cual se irán decreciendo paulatinamente las dosis hasta la suspensión definitiva, en 2 o 3 semanas más.

*Resultados:* Los resultados del tratamiento son imprevisibles. Algunos niños que no tenían al nacimiento trastornos neurológicos evidentes, sino solamente signos de infestación generalizada, podrán curar de esta enfermedad, pero podrán conservar secuelas encefalopáticas muy graves. Otros niños, que presentaban trastornos neurológicos evidentes desde los primeros días de la vida, podrán desarrollarse satisfactoriamente y no conservarán secuela alguna o sólo trastornos mínimos, compatibles con una vida normal. En fin, otros sucumbirán a la infestación pese al tratamiento.

*Toxoplasmosis adquirida en una mujer en cinta. Profilaxis:*

Una Toxoplasmosis adquirida antes del embarazo, aún poco tiempo antes, no parece amenazar al feto. Por tanto, no hay necesidad particular de tratarla.

Si la infestación sobreviene en una mujer embarazada, se sabe que ella será transmitida al feto aproximadamente en la mitad de los casos y, por lo tanto, deberá ser tratada. La Pirimetamina está contraindicada por los desórdenes hematológicos que ella puede provocar y por la posibilidad de ser teratógena. Se limitará entonces a prescribir sulfamidas y/o Spirimicina. La Spirimicina se administrará a la mujer encinta a las dosis de 2 gramos por día, en curas sucesivas de 1 mes, con intervalo libre de 15 días, repetidas hasta el parto (17).

Los niños nacidos de estas mujeres deberán ser tratados sistemáticamente, aún cuando al nacimiento no presenten ningún signo clínico de la enfermedad, pues se sabe que ésta puede volverse aparente después de varios meses. Este tratamiento del niño deberá ser seguido de un modo continuo primeramente (primer mes) y después intermitente, por lo menos hasta los 6 meses de edad, momento en el cual deberán haber desaparecido los anticuerpos transmitidos por la madre si los niños no habían sido infestados, y hasta la edad de un año, si la evaluación de la serología confirma la existencia real de una infestación congénita.

Una profilaxia ante-natal de la Toxoplasmosis sería recomendable. Su esquema es el siguiente: serología (prueba de Sabin-Feldman) con ocasión del examen prenupcial; las mujeres desprovistas de anticuerpos serán advertidas del interés que tiene para ellas, en caso de embarazo, abstenerse de consumir carne insuficientemente cocida o asada, frutas y legumbres insuficientemente lavadas y cocidas, posiblemente contaminadas con huevos de *Toxocara canis* y de *Toxocara cati* infestados de *Toxoplasma*. Se supervigilarán sus reacciones serológicas por 3 controles sistemáticos, en el curso del 2º, del 5º y del 8º, mes de la gestación.

Ante un viraje positivo con título significativo de las reacciones serológicas, deberá iniciarse el tratamiento de la futura madre, el cual será continuado en el niño desde el nacimiento, según pautas antes esbozadas. Parece que de esta manera podría disminuir el número de niños afectados de Toxoplasmosis congénita.

## RESUMEN

1. Se presenta el caso de un recién nacido con historia clínica y hallazgos sugestivos de una forma aguda de Toxoplasmosis congénita, caracterizada por seria afectación del estado general, ictericia de tipo obstructivo neonatal temprana y prologada, hepato y esplenomegalia, anemia intensa, severos trastornos gastrointestinales, grave desequilibrio hidroelectrolítico, anomalías de líquido cefalorraquídeo, calcificaciones intracraneanas, pero sin evidencia de manifestaciones clínicas neurológicas. El estudio serológico (Sabin Feldman), fue altamente positivo (al  $1 \times 131.072$  en el niño y al  $1 \times 8.192$  en la madre).

2. Se presenta una síntesis de los diagnósticos diferenciales puestas en juego, y

3. Se hace una amplia revisión bibliográfica de la Toxoplasmosis, con especial referencia a la forma congénita.

## R E S U M E

1. Les auteurs rapportent le cas d' un nouveau-né avec une histoire clinique et des signes cliniques suggestifs de Toxoplasmosse Congénitale aiguë, caractérisée par affectation grave de l' état général, ictère précoce et trainante, anémie intense, hépatomegalie, Splénomégalie, diarrhée, vomissement, déshydratation, anomalies du liquide céphalo-rachidien, calcification intracrâniennes, mais sans des manifestations neurologiques. L' étude sérologique a été franchement positif (titre: 1/131.072, chez le nourrisson; 1/8.192, chez la mère).

2. On présente une synthèse des diagnostics différentiels les plus importants, et.

3. On fait une révision bibliographique au sujet de la Toxoplasmosse, spécialement de la forme congénitale de la maladie.

## S Y N O P S I S

1. The report of a newborn with clinical and laboratory findings of congenital toxoplasmosis is presented. The patient was acutely ill, with obstructive jaundice, hepatomegaly, splenomegaly, severe anemia, gastroenteritis, dehydration, abnormal spinal fluid and intracranial calcifications. Clinical neurological examination was normal. The dye test titer was highly positive.

2. A discussion about the differential diagnosis is made.

3. A review of the available references is presented.

## REFERENCIAS:

- 1 Thalhammer, O. Toxoplasmosis. Opitz, H. y Schmid, F. Enciclopedia Pediátrica. Tomo V, Pags. 1062-86. Ediciones Morata, S. A. 1967.
- 2 Feldman, H. Nelson Textbook of Pediatric. Ninth Edition, page 745, Saunders Co., 1969.
- 3 Eichenwald, H. F. Brennenman's Practice of Pediatrics. Vol. IV, Chapt. 7, Page. 43. W. F. Prior Co. 1969.

- 4 Wittner, M., Barnett, H. L., Pediatrics, 14th Edition, page 810 Appleton Century Crofts, 1968.
- 5 Eichenwald, H. F. Brennemann's Practice of Pediatrics. Vol. IV. Chapth 7, page 45, W. F. Prior Co. 1969.
- 6 Desmonts, G., Encyclopedie Médico-Chirurgicale; Malades Infectieuses. Vol. IV; 8098 A 10, page 1967.
- 7 Krugman, S. and Ward, R. Infectious Diseases of Children. Chapt 27, pages 385-86. Mosby Co. Fourth Edition 1968.
- 8 Eichenwald, H. F. Brennemann's Practice of Pediatrics. Vol. IV, Chapt 7, pags. 45-46, W. F. Prior Co. Inc. 1969.
- 9 Potter, E. L. Pathology of the Fetus and Infant, page 392, 2nd Ed. Year Book Med. Pub. Inc. Chicago 1962.
- 10 Ford, F. R. Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood, and Adolescence, pages 624-27. Ch. C. Thomas Springfield 111 U.S.A. 4th Edition. 1960.
- 11 Eichenwald, H. F. Brennemann's Practice of Pediatrics. Vol. IV, Chapt. 7, page 48-52, W. F. Prior Co. Inc. 1969.
- 12 Krugman, S. and Ward, R. Infectious Diseases of Children. Chapt 27, pages 376-82. Mosby Co. 4th Edition 1968.
- 13 Restrepo, M. Toxoplasmosis. Fundamentos de Medicina. Tomo I. pags. 182-83. Universidad de Antioquia. 1969.
- 14 Bamater F. La infección Toxoplasmósica. Anales Nestlé No. 98 pag. 7.
- 15 Restrepo, M. Comunicación personal, inédita. Trabajo en estudio. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.
- 16 Desmont, G. Encyclopedie Médico-Chirurgicale, Maladies Infectieuses 8098 A 10 page 13-14, 1967, Paris.
- 17 Garin, J. P. y Desmonts, G., "La Toxoplasmosis de la femme enceinte et la preventions de la Toplasmosis congénita", La Presse Medicale, tome 78, No. 14, page 665, Marz 21/70.
- 18 Resrepo I., M. Toxoplasmosis Fndamentos de Medicina. Tomo 1, pag. 187. Universidad de Antioquia. 1969.

## TECNICAS DE ENSEÑANZA EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

DR. HECTOR ABAD GOMEZ \*

Con el fin de averiguar los resultados de las distintas técnicas de enseñanza que se han venido aplicando en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, en los últimos años, se hizo una encuesta entre los alumnos de último año (internos), que han estado sometidos a estos distintos tipos de enseñanza, haciéndoseles la siguiente pregunta:

—“De acuerdo con sus experiencias en la Facultad de Medicina, califique de 0 a 5, los siguientes métodos de enseñanza, en relación con lo que usted ha aprendido de ellos”.

Sólo logramos distribuir y obtener respuestas, al azar, entre 19 de los 70 internos. Pero aún así, con este número que constituye apenas una muestra, creemos que se justifica publicar los resultados.

**CALIFICACION GENERAL.** Las 9 técnicas de enseñanza que se les pidió calificar, fueron calificadas así:

\* Decano Asociado. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.



## CUADRO N° 1

<i>Técnicas de enseñanza</i>	<i>Calificación</i>
Atención a enfermos	4.42
Propias lecturas	4.16
Reuniones de Clínicas Médicas	4.16
Conferencias de Patología Clínica	4.10
Conferencias Magistrales	3.89
Diapositivas	3.26
Discusión en grupos	3.26
Prácticas de Laboratorio	2.89
Seminarios	2.68

*DISCUSION.* El resultado es lógico en relación con al alta calificación dada a la atención a los enfermos y a las propias lecturas. También tienen una calificación muy satisfactoria las reuniones de clínicas médicas y las conferencias de patología clínica. En relación con las conferencias magistrales, que tienen una calificación de 3.89, sería bueno mostrar la forma en que esta calificación fue distribuída:

## CUADRO N° 2

<i>Calificación</i>	<i>N° de alumnos</i>
5	3
4	11
3	5

Es decir, no hubo ningún alumno que calificara las conferencias magistrales por debajo de tres, en relación con lo que ha aprendido de ellas y la mayoría las calificó con cuatro. Esto nos pudiera hacer pensar en que el descrédito en que han caído últimamente entre los profesores las conferencias magistrales, no es tan merecido, por lo menos en la opinión de los alumnos encuestados.

Un resultado que, por lo menos para el autor, constituye una sorpresa, es la baja calificación dada a las prácticas de laboratorio y a los seminarios. Porque siempre se ha dicho que estas dos últimas actividades son de un alto valor educativo. Sin embargo, la manera como los 19 encuestados valoraron estos métodos de enseñanza, entre nosotros, fue extremadamente baja y se distribuyó de la siguiente manera:

CUADRO N° 3

PRACTICAS DE LABORATORIO

<i>Calificación</i>	<i>N° de estudiantes</i>
5	1
4	5
3.5	1
3	6
2	4
1	1
0	1

Es decir, que aunque la mayoría las calificó por encima de 3, hubo 4 que las calificaron con 2, 1 con 1 y 1 con 0.

Más radicales aún fueron las calificaciones dadas a los llamados entre nosotros "Seminarios", cuya calificación fue distribuída en la siguiente forma:

CUADRO N° 4

SEMINARIOS

<i>Calificación</i>	<i>N° de estudiantes</i>
5	0
4	4
3.5	2
3	6
2	4
1	2
0	1

Ninguno de los estudiantes consultados calificó con 5 a los seminarios y 7 calificaron por debajo de 3.

CONCLUSIONES: Los resultados de esta encuesta, por muestreo, entre los estudiantes de último año de medicina son del suficiente interés para estimular a que se haga, al final de cada año, una encuesta similar con la totalidad de los estudiantes de los distintos grupos de la Facultad de Medicina, lo que el autor se propone hacer para presentar los resultados en posterior oportunidad.

## TALASEMIA EN COLOMBIA

### IV. Talasemia Intermedia: síndromes de talasemia-hemoglobina S.

DR. ALBERTO ECHAVARRIA, M. D. \*  
SRTA. CONSUELO MOLINA \*\*  
DR. RAFAEL MANOTAS, M. D. \*\*\*

Desde 1946 cuando Silvestroni y Bianco describieron los primeros casos de talasemia asociada a la hemoglobina S (1), se reconoce este síndrome clínico como una anemia hemolítica que se asemeja estrechamente a la anemia falciforme clásica, desde el punto de vista de la sintomatología general. Solamente se diferencia de ésta, por la presencia de esplenomegalia persistente durante toda la evolución de la enfermedad, por la aparición más tardía del síndrome hemolítico y muchas veces porque aparece solamente en la edad adulta como anemia hemolítica discreta.

Esta diferencia en las manifestaciones clínicas es debida a factores genéticos que, en el caso de la talasemia-hemoglobina S, se expresan como una talasemia intermedia (2); tanto el gene heterocigote falciforme como el gene talasémico heterocigote son asintomáticos cuando se heredan separadamente, pero cuando se encuentran en forma de dobles heterocigotes, su actividad crece mediante un

\* Profesor Agregado. Jefe del Servicio de Hematología Infantil. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

\*\* Instructora de Hematología. Servicio de Hematología Infantil. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina.

\*\*\* Residente de Pediatría, Hospital Infantil, Medellín, Colombia.



mecanismo de "interacción" (3). En estos casos el gene talasémico, adquiere un inusitado aumento en le expresividad clínica, produciéndose entonces una forma de talasemia denominada "talasemia interactuante" (4), cuyas manifestaciones clínicas son casi siempre graves y a veces alcanzan la intensidad de la talasemia mayor.

La talasemia interactuante se produce solamente en los casos en los cuales el gene beta talasemia, se asocia a hemoglobinas anormales cuya alteración estructural radica en las cadenas beta, debido a que los dos locus genéticos se hallan estrechamente ligados sobre el cromosoma (5). Por esta razón, el gene talasémico que ejerce un efecto depresivo sobre la síntesis de las cadenas beta de la hemoglobina A (normal), no disminuye la síntesis de las cadenas beta anormales de la hemoglobina anormal: esto se traduce en un aumento proporcional de la cantidad de hemoglobina anormal, como manifestación bioquímica de esta "interacción" genética.

Teniendo en cuenta que las hemoglobinas S y C son las dos beta anomalías más frecuentes en Colombia, podemos considerar que la talasemia-S y la talasemia-C, son también los síndromes de talasemia interactuante que merecen estudiarse en esta serie. El objeto de este artículo, es presentar los casos de talasemia hemoglobina S encontrados en Colombia, separar los diferentes síndromes observados y presentar sus principales características clínicas, hematológicas y bioquímicas.

Mediante un análisis electroforético, se puede establecer la diferencia entre anemia falciforme, beta-talasemia-hemoglobina S y rasgo falciforme.

Es bien sabido que en un individuo con rasgo falciforme, la mitad de la producción de la hemoglobina es normal (hemoglobina A) mientras que la otra mitad es anormal (hemoglobina S) ya que cada gene comanda la síntesis de su propia hemoglobina. De esto resulta un porcentaje aproximado de 50% para cada una de ellas. En cambio, en la talasemia hemoglobina S, el gene beta talasemia provoca la inhibición de la síntesis de la hemoglobina A, por lo cual se aumenta la proporción de la hemoglobina S a niveles mayores del 60% del total. Este desbalance, es indicativo de una talasemia interactuante.

La acción depresora del gene talasémico puede entonces expresarse de dos maneras diferentes: en el primer caso, la depresión es parcial y se sintetizan cantidades bajas de hemoglobina A en propor-

ción que fluctúa entre 5 y 20% del total. En el segundo caso, la inhibición producida por el gene es tan grande, que produce la supresión total de la síntesis de la hemoglobina A. En este caso, solamente se encuentra hemoglobina S y cantidades variables de hemoglobina fetal, exactamente como sucede en una anemia falciforme. El diagnóstico diferencial entre esta forma "supresora" de hemoglobina A y la clásica anemia falciforme es muy difícil. El diagnóstico diferencial se basa entonces en dos hechos: 1) El estudio genético de la familia, por medio del cual se pone de presente que existe un gene falciforme en uno de los padres, mientras que en el otro existe un gene talasémico beta, demostrable por aumento de la hemoglobina A2, alteraciones eritrocíticas, etc. Hallazgos semejantes pueden ser encontrados en otros miembros de la familia. 2) El análisis cuantitativo de las hemoglobinas F y A2 del paciente. Se ha establecido que en el síndrome de talasemia S, los niveles de hemoglobina fetal son casi siempre mayores que los observados en la anemia falciforme clásica, según se detallará en la discusión posterior; en cambio en la anemia falciforme clásica, la cantidad es siempre más reducida. Así mismo, se considera que una elevación en la cifra de hemoglobina A2, por encima del normal, es sugestivo de talasemia S, cuando no existe hemoglobina A.

Por último, hay que establecer la diferenciación entre la beta-talasemia S y la beta-delta talasemia S. En este síndrome se encuentra una situación diferente, ya que al mismo tiempo que el gene talasemia deprime la formación de las cadenas beta de la hemoglobina A, el gene delta talasemia deprime la formación de las cadenas delta de la hemoglobina A2. Las únicas cadenas indemnes, son las gamas, lo cual permite una síntesis normal de hemoglobina fetal y de las beta anormales que forman la hemoglobina S. Por esta razón, la proporción de estas dos hemoglobinas será más alta, con cifras de 60-70% de hemoglobina S, 30-40% de hemoglobina fetal y disminución marcada de hemoglobina A2 (7). Este síndrome que semeja la talasemia beta unida al gene de persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, se diferencia de él porque este último no produce enfermedad clínica.

#### *Material y métodos:*

El presente estudio está basado en la observación de 10 casos de talasemia hemoglobina S, encontrados mediante el estudio sistemático

de todos los síndromes hemolíticos del servicio de hematología del Hospital Infantil de Medellín.

Todos los pacientes fueron estudiados mediante las técnicas hematológicas y los métodos electroforéticos descritos con anterioridad. (20). El porcentaje de hemoglobina S fue obtenido por lecturas densitométricas de las placas de agar a pH 8.8 y el porcentaje de hemoglobina fetal se obtuvo por la lectura espectrofotométrica de la solución de hemoglobina después de la desnaturalización por el álcali durante un minuto, de acuerdo con la técnica de Singer y Singer. Este porcentaje se confirmó por la lectura densitométrica de las placas de agar a pH 6.2. La ausencia de hemoglobina A, sólo fue considerada después de verificar un análisis electroforético con buffer ácido a pH 6.2. La distribución de la hemoglobina fetal dentro de los eritrocitos se hizo siguiendo la técnica de Keilhauer y Betke.

### PRESENTACION DE LOS CASOS

*Caso N° 1:* Niña A. C. M., vista en mayo/65 en el Hospital Infantil cuando fue traída por fiebre, vómito, palidez progresiva y debilidad general. Edad 6 años. Al examen físico se encontró una niña intensamente pálida, con hepato y esplenomegalia palpable a 5 cms. por debajo del reborde costal, ictericia conjuntival y orinas pigmentadas. Se observó disnea y taquicardia sin soplos. Las facies de la niña mostraba una hipertrofia del maxilar superior que provocaba un abultamiento del labio superior, engrosamiento de la encía y mala implantación dentaria. El estudio hematológico reveló una anemia intensa. Eritrocitos 1.6 millones, hemoglobina 3 gms. x 100 cc., abundantes eritroblastos (30 x 100 leucocitos) y anomalías talasémicas en el extendido. La prueba del ciclaje fue positiva. El estudio de la médula ósea mostró una gran hiperplasia de elementos eritroides con relación leuco-eritropética de 1/1.6. En la electroforesis a pH 8.8, se encontró un patrón electroforético de hemoglobinas A+S; la primera en proporción de 8.9% y la segunda en proporción de 80.3%. El estudio familiar confirmó el diagnóstico de talasemia-S al demostrar que la madre no tenía hemoglobina S en su sangre y que en cambio presentaba aumento de hemoglobina A2 y morfología eritrocítica aberrante compatible con beta-talasemia menor. El estudio familiar puso de presente que la abuela materna, una tía materna y dos hermanos de la paciente, tenían también genes talasémicos como puede verse en el árbol genealógico ilustrado en el cuadro N° 1. Nin-



medad había empezado desde los 6 años con crisis de anemia, astenia y dolores articulares. Durante los 6 meses anteriores al ingreso recibió numerosas transfusiones. Al ingreso se hizo el diagnóstico de anemia de células falciformes. Los estudios hematológicos verificados por nosotros pusieron de presente una anemia intensa de tipo hemolítico y un patrón electroforético con hemoglobinas S+F. El porcentaje de hemoglobina fetal (resistente al álcali) era de 39%. La distribución de la hemoglobina fetal dentro de los eritrocitos era heterogénea. Los detalles de los exámenes hematológicos pueden verse en el cuadro N° 1. El hallazgo más importante de este caso es el alto nivel de hemoglobina F, (ver cuadro N° 2), que sugiere la posibilidad de un doble defecto del tipo de la beta-delta-talasemia S, como se discutirá más adelante. Desde el punto de vista racial, el padre era sirio-libanés y la madre colombiana. No fue posible conseguir muestras de sangre de los familiares porque vivían en los llanos orientales.

### CUADRO N° 2

#### ESTUDIOS HEMOGLOBINICOS EN 10 PACIENTES CON TALASEMIA-HEMOGLOBINA S.

Caso No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Porcentaje de hemoglobina S.	80.3	58.3	75.6	79.1	79.2	83.8	81.7	79.4	83.5	81.7
Porcentaje de hemoglobina F.	6.8	39	20.5	19	18	12.5	16.5	19.6	14	19.5
Porcentaje de hemoglobina A.	8.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Porcentaje de hemoglobina A2	4.0	2.7	3.9	1.9	2.8	3.7	1.8	0.98	2.5	2.3
Distribución Heterogénea de la hemoglobina F en los eritrocitos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gene talasémico familiar	+	?	+	+	+	+	?	?	+	?
Esplenomegalia en centímetros	5	4	4.5	0	2	7	7	5	3	—



*Caso N° 3:* C. Q. Niña de 4 años. Primogénita, de raza negra, natural del Chocó, que entró al Hospital Infantil, por crisis dolorosas osteo-articulares, con edema de región tibio-tarsiana e impotencia funcional. Estas crisis se habían presentado periódicamente desde los 2 años de edad. Ingresó con diagnóstico de fiebre reumática, pero durante el ingreso presentó ictericia, coluria, esplenomegalia de 4-5 cms. La radiografía de húmero reveló imágenes subperiósticas que se diagnosticaron como hematomas subperiósticos. El estudio hematológico reveló intensa anemia y la electroforesis puso de presente hemoglobinas S y F, la proporción de esta última era de 20.5. El estudio de la sangre materna reveló un rasgo falciforme y aumento de hemoglobina A2 compatible con beta-talasemia; la madre había presentado coluria intermitente y cólicos hepáticos. Los detalles hematológicos de la paciente pueden verse en el cuadro N° 1. El padre no fue estudiado por estar separado del hogar.

*Caso N° 4:* D. M., niño de 3 años de edad, de Caucasia. Desde hace 2 años empezó a presentar fiebre, dolores osteo-articulares con edema articular. En los últimos meses sufrió 2 crisis de ictericia, coluria e impotencia funcional por dolores osteo-articulares. El examen físico reveló un niño pálido desnutrido, febril sin hepato ni esplenomegalia. El estudio electroforético demostró hemoglobinas S+F con proporción de 19% de hemoglobina F. Ambos padres tenían aumento de hemoglobina F, especialmente el padre que tenía 6.3%. Los detalles de los estudios hematológicos del paciente pueden verse en el cuadro N° 1.

*Caso N° 5:* G. J. H. Niño de 9 meses de edad, con intensa anemia de varios meses de evolución. Al examen clínico se encuentra esplenomegalia de 5 cms. y hepatomegalia de 3 cms., por lo cual ingresa al Hospital Infantil con una sospecha de leucemia. El estudio sanguíneo descarta esta posibilidad y revela intensa anemia de tipo hemolítico con 40% de reticulocitos. El análisis electroforético puso de presente hemoglobinas S+F, la última de ellas en proporción de 19%. El estudio familiar puso de presente el gene talasémico en el abuelo paterno y rasgo falciforme en ambos padres. Los datos hematológicos del paciente están comprendidos en el cuadro N° 1.

*Caso N° 6:* A. de J. A. Niño mestizo de 6 años de edad, quien fue enviado al Hospital Infantil, con el fin de hacerle una esplenectomía para una anemia hemolítica de varios años de evolución, acompañada de una gran esplenomegalia. El examen físico reveló un niño

## BETA - THALASSEMIA HEMOGLOBIN S.

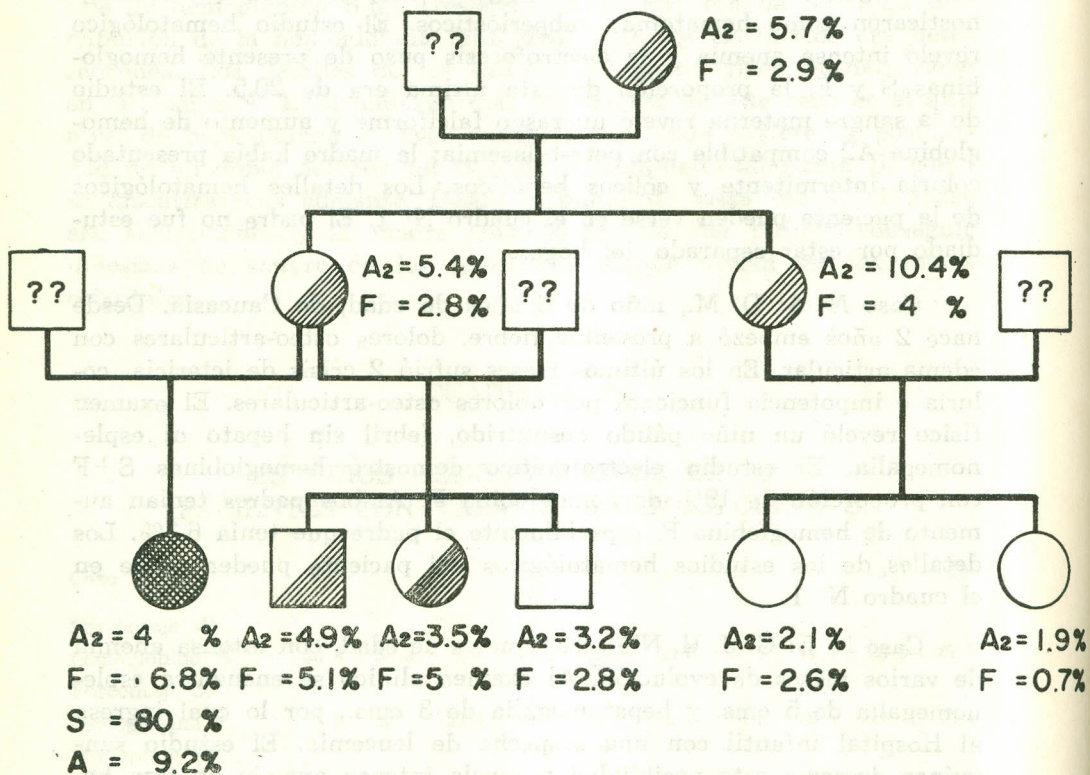


Figura No. 1 BETA-TALASSEMIA HEMOGLOBINA S. Arbol genealógico de la familia del caso No. 1. Nótese que el gene talasémico con aumento de hemoglobina A2 fue heredado por vía materna y que el paciente tenía hemoglobina S, posiblemente de origen paterno y un gene talasémico interactuante demostrable por el aumento de la proporción de hemoglobina S, aumento de hemoglobina F y A2 y una pequeña proporción de hemoglobina A normal del adulto. Dos hermanos medios de ella, presentaron el gene talasémico heterocigote.

## THALASSEMIA HEMOGLOBIN S

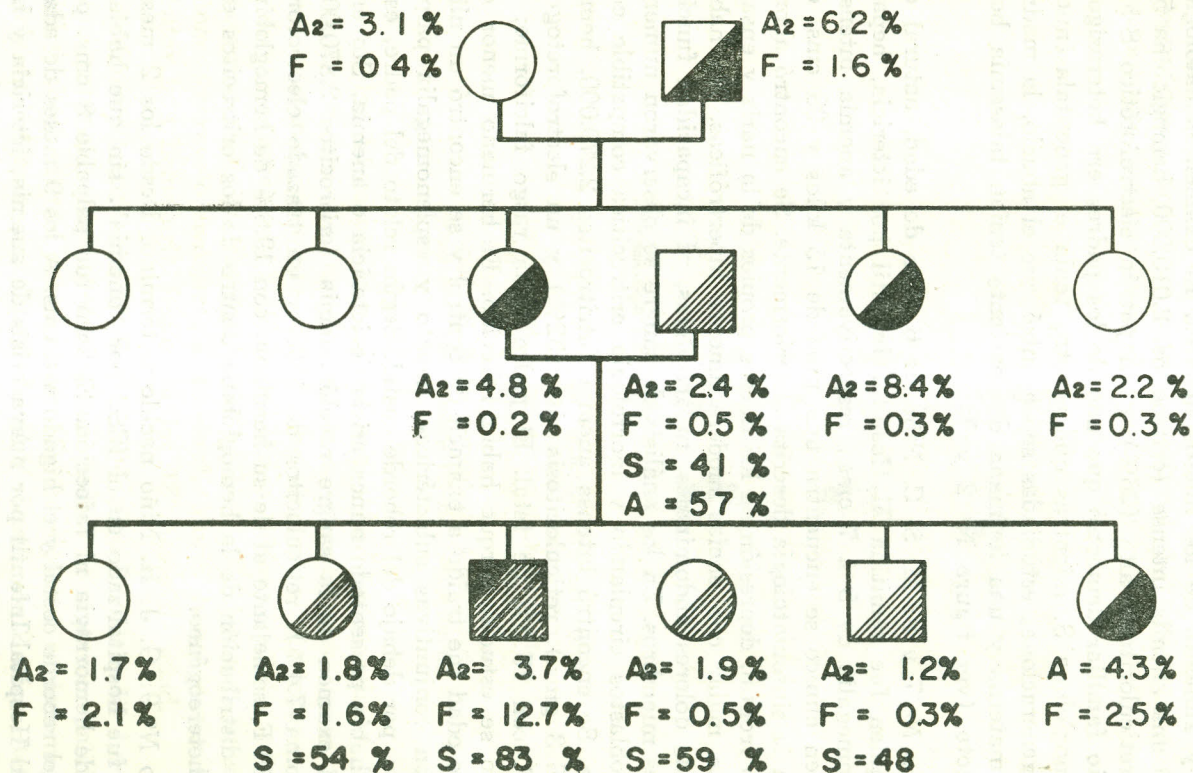


Figura No. 2. BETA-TALASEMIA HEMOGLOBINA S. Arbol genealógico de la familia del caso No. 6. El gene talasémico con aumento de hemoglobina A<sub>2</sub> fue heredado del abuelo y de la madre. La hemoglobina S, fue heredada del padre. El paciente presenta una combinación genética con supresión de la hemoglobina A y aumento compensatorios de las hemoglobinas S y F.

pálido, subictérico, con esplenomegalia a 8 cms. y hepatomegalia a 4 cms. por debajo del reborde costal. Facies deformada por hiperplasia del maxilar superior que producía protrucción del arco dentario superior y aumento de los huesos malares. El examen hematológico demostró una anemia intensa (eritrocitos, 2.010.000, hemoglobina 5.8 gms.%, reticulocitosis alta (26%) y un patrón electroforético S+F. El estudio familiar demostró que uno de los padres era heterocigote para hemoglobina S, mientras que el otro tenía el gene talasémico. En tres generaciones estudiadas se encontró que el abuelo, la madre, una tía materna y una hermana del paciente tenían talasemia beta heterocigote (ver figura N° 2 y 7).

*Casos N° 7 y 8:* M. S. C. Niña de 6 años de edad, natural de Jericó, quien fue remitida al Hospital Infantil por ictericia, hepato y esplenomegalia de 5 a 7 cms., respectivamente y anemia intensa. Al examen clínico se encuentra una niña de 15 kilos y 98 cms. de talla, con la sintomatología descrita anteriormente. Se encontró abombamiento frontal, depresión de los huesos propios de la nariz y ensanchamiento malar con encías moderadamente hipertróficas. No había historia de dolores abdominales, ni artralgias, ni incapacidad funcional de los miembros. En los análisis de sangre se observaron numerosos eritroblastos circulando y morfología eritrocítica compatible con talasemia. Se encontró intensa anemia (eritrocitos 2.270.000, hemoglobina 6.3 gms.), reticulocitosis alta (32%) y un electroforetograma S+F, con 16.5% de fetal. El padre tenía rasgo falciforme; la madre no se estudió porque había fallecido. El hermano menor de 3 años de edad fue traído a examen de control y se encontró un niño pálido con conjuntivas subictéricas, hepato y esplenomegalia palpable 5 cms. por debajo del reborde costal. Según relato del padre, este niño no había presentado nunca crisis de ictericia o anemia. Sin embargo, el examen de la sangre reveló anemia (eritrocitos 2.870.000, hemoglobina 7.4%), reticulocitos de 15%, y un trazado electroforético de S+F, semejante al de su hermana, con 19.6% de hemoglobina fetal. La distribución de la hemoglobina dentro de los eritrocitos era de tipo heterocigoteo.

*Caso N° 9:* G. J. H. Niño nacido a término. Desde los 2 meses de edad fue hospitalizado en el ICSS por "anemia", sin que hubiera historia de hemorragia ni infección. El bazo fue palpable 8 cms. por debajo del reborde costal y el hígado a 4 cms. A los 9 meses de edad, ingresó al Hospital Infantil por nueva crisis de anemia, ictericia y hepato-esplenomegalia de dimensiones semejantes a las anteriores; se

consideró el diagnóstico de leucemia al ingreso. El estudio hematológico demostró profunda anemia, con reticulocitosis de 40% y numerosos eritroblastos circulando (120 x cada 100 leucocitos. El extendido tenía abundante aniso-poikilocitosis, dianocitos e hipocromía. La electroforesis mostró un patrón S+F, con 16% de fetal (desnaturalización). Recibió transfusiones y salió por mejoría.

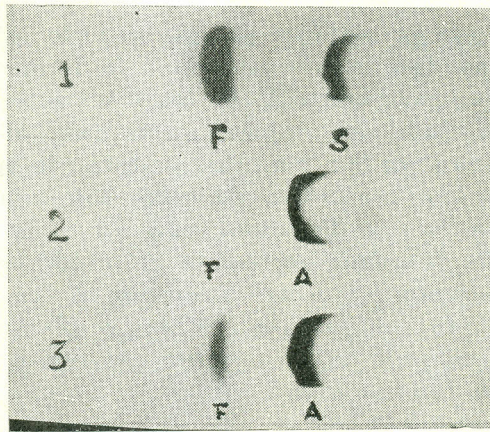


Figura No. 3 ELECTROFORESIS EN AGAR A pH 6.2. 1). Talasemia hemoglobina S. con aumento considerable de hemoglobina Fetal (39%) y ausencia de hemoglobina A, perteneciente al caso No. 2. - 2). Sangre normal. 3). Niño normal de 4 meses de edad con ligero aumento de hemoglobina Fetal.

A los 16 meses ingresó de nuevo por bronconeumonía y crisis hemolítica asociada. En el examen se descubrieron signos neurológicos de meningismo que en los días siguientes aumentaron progresivamente apareciendo rigidez del dorso, hiperreflexia y movimientos incoordinados de las extremidades. El L. C. R. descartó infección meningea y reveló hemorragia cerebral. Murió horas después de presentar una hematuria franca, a los 18 meses de edad.

*Caso N° 10:* Niña G. P. R., de 4 años de edad. Es hermana del niño anterior. Desde pequeña sus padres le notaron palidez de la piel y abultamiento del abdomen. Se le encontró esplenomegalia palpable de 3-4 cms. por debajo del R.C. Desde los 2 años. Actualmente tiene una anemia de mediana intensidad (hemoglobina 7.5 gms.),

subictericia conjuntival, esplenomegalia de 4 cms. y patrón electrofóretico S+F, con 19% de hemoglobina resistente al álkalí. Los datos hematológicos completos de los 2 pacientes están comprendidos en los cuadros Nros. 1 y 2. El estudio reveló que el abuelo paterno tenía rasgo talasémico con A2 y F elevadas.

### RESULTADOS:

De los 10 casos presentados en este artículo es bien llamativo que solamente uno de ellos corresponda a la forma de talasemia-S con producción de hemoglobina A. En los 9 restantes no fue posible poner de presente cantidades visibles de esta hemoglobina en las placas de electroforesis a pH 8.8 y a pH 6.2 utilizando agar como medio de soporte. Esta alta proporción de casos con supresión completa de hemoglobina A es muy llamativa, pues en otras series semejantes, esta forma de talasemia representa la menor proporción. Weatherall, en 16 pacientes encuentra solamente 3 con supresión total de hemoglobina A (9), mientras que Monti y col., encontraron también 7 casos en una serie de 9 pacientes, que tenían una proporción de hemoglobina A cercana a 25%. (6)

Es necesario por lo tanto establecer una diferenciación precisa entre el síndrome de talasemia-S, sin producción de hemoglobina A y la clásica anemia falciforme homocigote en la cual tampoco se produce hemoglobina A. Para establecer una diferenciación consideramos 5 puntos básicos. a saber: 1) la persistencia de la esplenomegalia. 2) la proporción de la hemoglobina S. 3) los niveles de la hemoglobina A2 en la sangre. 4) el aumento de la hemoglobina fetal. 5) la demostración del gene talasémico mediante estudios familiares.

La esplenomegalia en la anemia falciforme es frecuente en la infancia, pero desaparece paulatinamente debido a la siderofibrosis del órgano, que ocurre siempre en esta enfermedad (8). La persistencia del bazo por encima de los 5 años de edad es según Lehman, un indicio de una anemia falciforme modificada por otra hemoglobinopatía o por talasemia (10). Por esta razón consideramos significativo que 2 de nuestros pacientes de 6 años de edad tuvieran esplenomegalia de 7 cms. y un tercero a los 10 años presentara bazo palpable 4 cms. por debajo del reborde costal.

Como ya lo enunciamos anteriormente, la proporción de hemoglobina S sobre la hemoglobina A en un heterocigote fluctúa entre 45 y 55%. En un individuo con talasemia S, la proporción sube cuan-

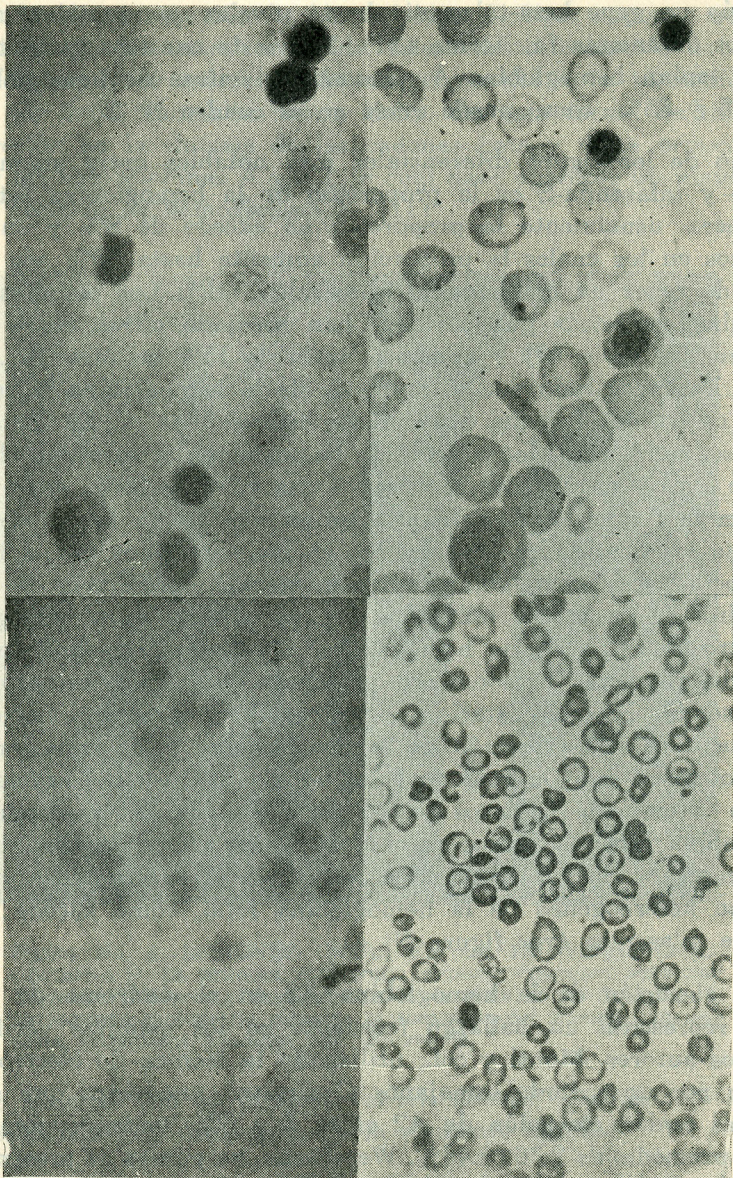


Figura No. 4. Alteraciones eritrocíticas en la talasemia-hemoglobina S. 1. Dianocitos, microcitos y células falciformes durante una crisis hemolítica con abundantes eritroblastos. 2. Predominio de aniso-poikilocitosis con numerosos dianocitos y microcitos hipocrómicos. 3. Distribución homogénea de la hemoglobina fetal dentro de los eritrocitos por la técnica de Keilhauer y Betke, en un niño de 3 meses de edad. 4. Distribución heterogénea de la hemoglobina Fetal demostrada por la misma técnica, en un caso de talasemia-hemoglobina S.

14 JUL. 1995

do, actúa un gene beta-talasemia hasta niveles que semejan muchas veces los de anemia falciforme (11). Nueve de nuestros pacientes, los que no tenían hemoglobina A, presentaban cifras de hemoglobina S entre 75 y 85%, como puede verse en el cuadro N° 2.

Uno de los signos diferenciales más notables entre anemia falciforme y talasemia-S es la proporción de la hemoglobina fetal. En la primera, usualmente la proporción no excede de 8% y en aquellos casos en los cuales la proporción aumenta hasta 20% son sospechosos de tener un componente talasémico (12). Los estudios sobre talasemia-S en otras publicaciones han arrojado cifras entre 6.4 y 7.7% en una serie (9) y aumento hasta de 15% en otra (6). Weatherall, ha encontrado que el aumento de la hemoglobina F era mayor en casi todos los que carecían de hemoglobina A. En los 10 casos presentados aquí, los niveles de hemoglobina F excedían de 15% en 9 de ellos y en un caso se observó una cifra de 39%, como puede verse en la figura N° 3. Esta alta proporción es un hecho desusado y semeja las cantidades encontradas en los individuos con doble heterocigocia para hemoglobina S y persistencia hereditaria de la hemoglobina F. En estos individuos la proporción de la hemoglobina S es cercana a 70% y la hemoglobina F fluctúa alrededor de 30%. Sin embargo, estas personas no presentan anomalías hematológicas de talasemia, ni manifestaciones clínicas de enfermedad hemolítica, debido a que la distribución de la hemoglobina F es homogénea, lo cual protege el glóbulo rojo de la hemólisis (13). Esta característica permite diferenciar nuestros casos, del síndrome de persistencia de hemoglobina fetal. Nuestros pacientes tenían graves formas de anemia hemolítica, lo cual está de acuerdo con el hallazgo de una distribución heterogénea de la hemoglobina fetal, como sucede en los casos de talasemia (ver figura N° 4).

La elevación de la hemoglobina A2 en el síndrome de talasemia-S, representa un hallazgo frecuente en los estudios verificados por otros autores. Monti y col., utilizando la técnica de electroforesis en agar por un método semejante al nuestro, encuentra que sus 11 pacientes tenían elevación de A2 entre 3 y 6%, teniendo como normal un promedio de 2.36+0.46%. Weatherall, ha puesto de presente que los niveles de hemoglobina A2 se aumentan notablemente en la beta-talasemia, pero que permanecen normales o aún bajos en los casos de talasemia F. (beta-delta-talasemia. (9). Los niveles de A2 en los casos vistos por nosotros estaban elevados en 3 casos pero en otros 4 se encontraron disminuidos. Esta disminución de la hemoglobina A2,



unida a la alta proporción de hemoglobina F, hace suponer que este segundo grupo sea una forma de talasemia diferente a la clásica beta-talasemia y se asemeja más estrechamente a la talasemia producida por doble anomalía beta y delta. En esta forma de talasemia la depresión en la síntesis de las cadenas beta y delta provoca una baja de las hemoglobinas A y A<sub>2</sub>, lo cual hace aparecer un mayor porcentaje relativo de hemoglobina F. (11)

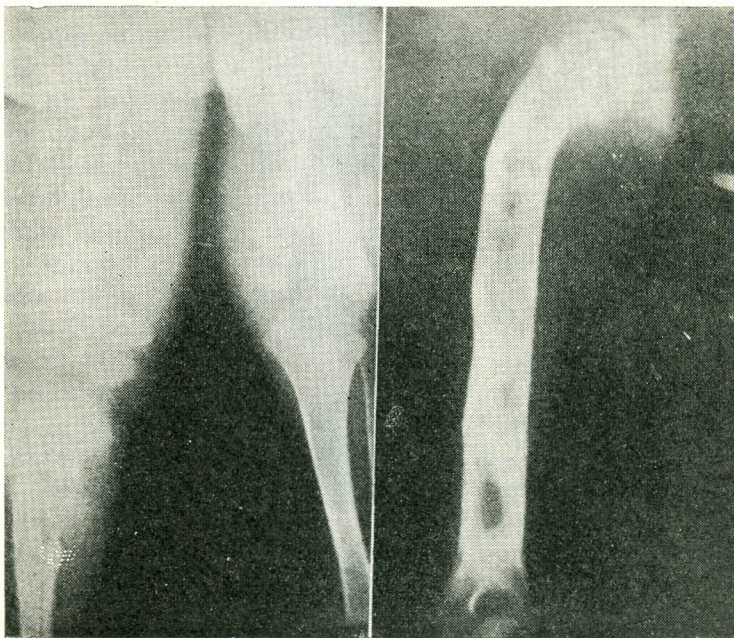


Figura No. 5. LESIONES OSEAS EN LA TALASEMIA-HEMOGLOBINA S. La primera radiografía muestra fracturas múltiples de ambos fémures y osteomielitis de la tibia en el caso No. 3. La segunda radiografía muestra osteomielitis del húmero con abscesos intra-óseos causados por Salmonella.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente podemos dividir los casos estudiados en esta serie, de la siguiente manera:

- Nº 1 Beta-talasemia-S con hemoglobina A (gene depresor).
- Nº 2 Beta-Delta talasemia S.
- Nº 3 Beta-talasemia S, sin hemoglobina A (gene supresor).
- Nº 4 Beta-talasemia S, sin hemoglobina A (gene supresor)  
(posible beta-delta talasemia S).

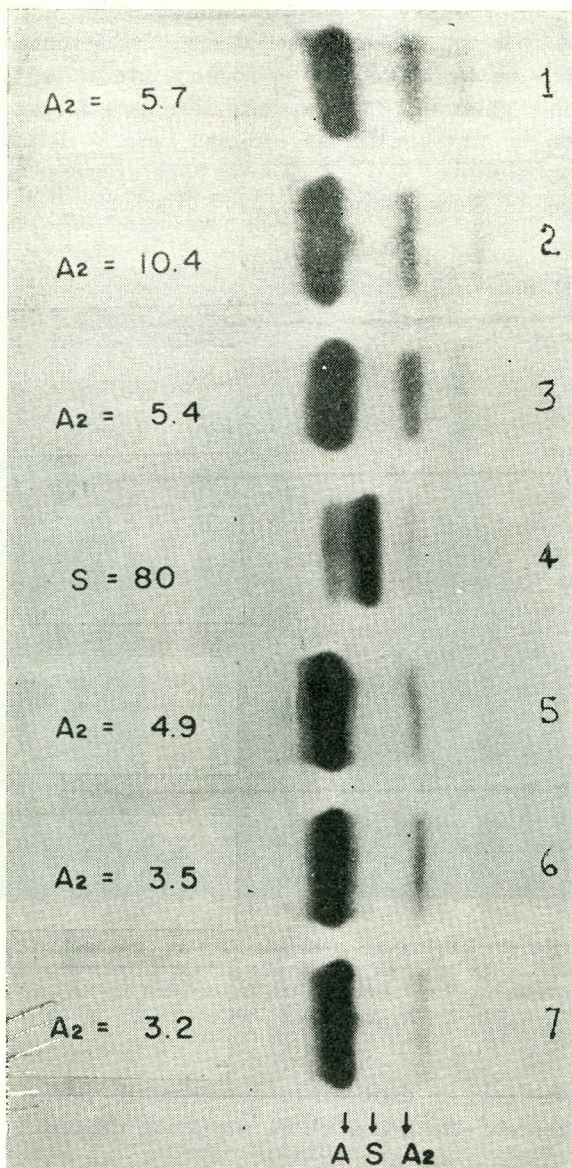


Figura No. 6. ELECTROFORESIS EN GEL DE AGAR A pH 8.8. Familia con beta-talasemia hemoglobina S del paciente No. 1. En los numerales 1, 2 y 3 se puede apreciar el aumento de la hemoglobina A<sub>2</sub> en la sangre de la abuela materna, la tía materna y la madre del paciente. En el numeral 4, correspondiente al paciente se puede ver la gran proporción de hemoglobina S y la escasa producción de hemoglobina A. Los numerales 5, 6 y 7, corresponden a hermanos medios del paciente.

- Nº 5 Beta-talasemia S, sin hemoglobina A (gene supresor).
- Nº 6 Beta-talasemia S, sin hemoglobina A (gene supresor).
- Nº 7 Beta-talasemia S, sin hemoglobina A (gene supresor).  
(posible beta-delta talasemia S).
- Nº 8 Beta-delta talasemia S.
- Nº 9 Beta-talasemia S, sin hemoglobina A (gene supresor).
- Nº 10 Beta-talasemia S, sin hemoglobina A (gene supresor).

La investigación familiar en talasemia-S, es importante porque permite poner en evidencia un gene falciforme y un gene talasémico en la familia. Algunas veces este procedimiento es el único que permite establecer con precisión el diagnóstico (18). Hay 4 casos en la serie nuestra que ilustran este concepto. En el caso Nº 1, donde no pudieron ser estudiados el padre ni el abuelo, el gene talasémico beta (hemoglobina A2 aumentada) pudo ser demostrado en la abuela materna, la madre, dos tías maternas y un hermano del paciente, según se aprecia en el cuadro Nº 1. En el caso Nº 6, que aparentaba ser una anemia falciforme, con patrón electroforético S+F en proporción de 83% y 12.7%, respectivamente, se encontró el gene talasémico en el abuelo paterno, en la madre, en una tía materna y en un hermano del niño afectado. Estos hallazgos comprobaron la talasemia-S en el niño aunque su hemoglobina A2 sólo llegaba a 3.7%. La familia de los casos Nros. 9 y 10 tenía características especiales: ambos padres tenían hemoglobina A+S en proporción semejante a la que se observa en el rasgo falciforme; sus hemoglobinas F y A2 estaban entre los límites normales. Sin embargo, el abuelo paterno tenía elevación de A2 (4.9) y de F (6.4%) y morfología eritrocítica anormal compatible con talasemia; ambos pacientes tenían anemia hemolítica con patrón electroforético S+F, niveles de hemoglobina fetal de 16.5 y 19%, respectivamente, morfología talasémica manifiesta y distribución heterogénea de hemoglobina F. Singer y col., han postulado desde 1957, que el patrón electroforético S+F no puede ser considerado como elemento diagnóstico de anemia falciforme (17) y que son necesarios todos los datos hematológicos personales y familiares para descartar la talasemia.

Usando este criterio. Went y McIver, encontraron un año más tarde en Jamaica 2 familias, una de origen africano y otra de raza negra mezclada con chinos inmigrantes. En ambos casos se encontró supresión completa de hemoglobina A, pero los valores altos para la hemoglobina F sólo fueron encontrados en la primera familia (18, 19). Esto parece indicar que existen diferencias intra-fami-

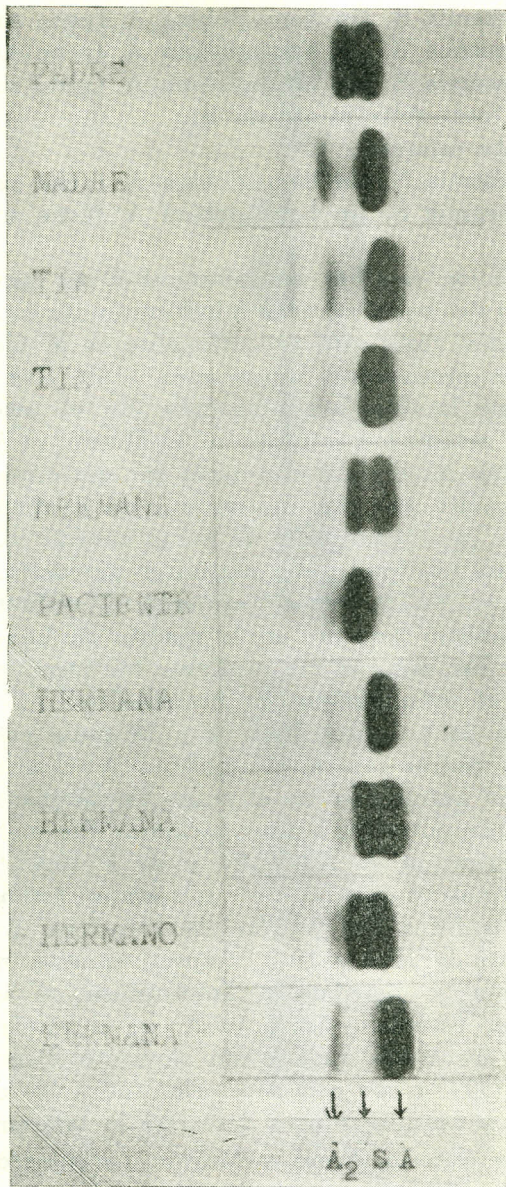


Figura No. 7. BETA-TALASEMIA S. Electroforesis en gel de agar a pH 8.8 de la familia No. 6. Se observa que el paciente no tiene hemoglobina A normal del adulto, sino hemoglobina S y A<sub>2</sub>, lo cual indica una supresión total de la síntesis. Varios de los parientes tiene rasgo talasémico con aumento de hemoglobina A<sub>2</sub> mientras que otros tienen rasgo falciforme.

liares que resultan de la integración de genes talasémicos que actúan de manera distinta.

Una complicación frecuente en personas que tienen hemoglobina S en forma homocigote o en dobles heterocigotes, es la infección por *Salmonella*, la cual ha sido observada con frecuencia en los individuos con talasemia-S. Las osteitis siclémicas fueron descritas independientemente en 1953 en los Estados Unidos por Smith (14), y en Afirca por Vanderpitte y col. (15). Se manifestaron por fenómenos de osteitis u osteomielitis múltiples consecutivas a infección septicémica por *Salmonella enteritidis* (16). En estudios detallados llevados a cabo en Africa, en condiciones climatológicas semejantes a las nuestras, se han encontrado estas osteitis tanto en individuos con anemia falciforme como también en individuos con talasemia-S (16); en ambos, también se han encontrado abscesos gaseosos intra-esplénicos producidos también por *Salmonella*. En 2 de los pacientes de nuestra serie se encontró osteomielitis múltiple y en un tercero, un absceso sub-perióstico del húmero. (Ver figura N° 5)

## RESUMEN

Se presentan 10 casos de talasemia-S, en individuos nativos colombianos. Se pone de presente mediante estudios hematológicos y electroforéticos 3 formas diferentes de esta enfermedad. La primera, comprende los individuos con supresión completa de la síntesis de hemoglobina A y fue encontrada en 9 casos. La segunda, presenta depresión parcial en la síntesis de la hemoglobina A; fue encontrada en un sólo caso. La tercera forma, comprende los individuos con aumento considerable de la hemoglobina fetal (20-40%) y cifras normales o bajas de hemoglobina A2. Esta última forma de talasemia fue encontrada en 4 pacientes y representa una forma de beta-delta talasemia. El porcentaje de hemoglobina S fue siempre elevado por encima de 60%, lo cual permite establecer que los genes eran beta talasemia, bien sea solos o asociados a otros genes talasémicos. La elevación de la hemoglobina A2 no fue un hecho frecuente ya que solamente 3 pacientes tenían cifras elevadas, mientras que en 4 se encontraban cifras disminuídas.

La esplenomegalia fue un signo predominante del cuadro clínico con 2 características diferenciales: la persistencia durante la evolución de la enfermedad en los niños mayores y el tamaño considerable en los niños menores.

Se discuten los parámetros que permiten hacer un diagnóstico diferencial entre la anemia falciforme y la forma de talasemia-S sin producción de hemoglobina A. De la misma manera se hace la diferenciación entre el síndrome de talasemia S, la anomalía constituida por la doble heterozigocidad para hemoglobina S con persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal y la beta-delta talasemia-S.

Por último, se discute la importancia de los estudios familiares en el diagnóstico de este síndrome y se mencionan las complicaciones óseas debidas a infección por Salmonellas.

## SYNOPSIS

Ten cases of thalassemia-S in native colombian people are presented in this paper. By means of electrophoretic and hematological analysis the authors identified 3 forms of thalassemia-S. The first group was composed by those patients with complete suppression of the hemoglobin A, while the second had low levels of this hemoglobin. In the series, 9 cases belong to the first group. A third form was observed in 4 patients who exhibited high levels of hemoglobin F and normal or low hemoglobin A<sub>2</sub>. They were classified as beta-delta thalassemia S.

All patients exhibited high levels of hemoglobin F, from 10% to 39%. The amount of hemoglobin S was above 60% in all cases, indicating beta thalassemia genes. Levels of hemoglobin A<sub>2</sub> were high in 3 patients and low in four of them.

Splenomegaly was a predominant clinical symptom showing two main characteristics: the persistence during the whole evolution of the disease in the elder children and the considerable size in the younger patients.

A differential diagnosis between sickle cell anemia, thalassemia-S with total suppression of hemoglobin A and beta-delta-thalassemia-S, is presented.

Finally, the importance of family studies in the diagnosis of these syndromes is discussed. Bone complications due to Salmonella infection are also briefly reviewed.

### REFERENCIAS:

- 1 Silvestroni, E. Bianco, I.: Una nueva entidad: "la malatia microdrepanocitica". Hematologica, 29, 455, 1946.

- 2 Echavarría, A., Molina, C.: Talasemia en Colombia. III. Talasemia intermedia y beta-delta-talasemia. *Antioquia Médica*, 20, 397, 1970.
- 3 Silvestroni, E. and Bianco, I.: Genetic aspects of sickle cell anemia and microdrepanocytic disease. *Blood*, 7, 429, 1952.
- 4 Weatherall, D. J.: The thalassaemias. F. A. Davies Co. Philadelphia, pa, 1965.
- 5 Zuelzer, W. W.: Interacting and non-interacting thalassaemia. 3erd Annual Meeting of the Am. Soc. of Hematol, Montreal, Canada, 1960.
- 6 Monti, A., Feldhake, Ch. and Shwartz, S. O.: The S thalassaemia syndrome. *Ann. on the New York Acad. of Sc.* 119, 474, 1964.
- 7 Stomatoyanopoulos, F., Sofrodiadou, C. and Akrivakis, A.: Absence of hemoglobin A in a double heterozygote for F thalassaemia and hemoglobin S. *Blood*, 30, 772, 1967.
- 8 Digs, L. W.: Siderofibrosis of the spleen in sickle cell anemia. *J.A.M.* 104, 538, 1935.
- 9 Weatherall, D. J.: Biochemical phenotypes in the american negro population. *Ann. of the New York Acad. of Sci.* 119, 450, 1964.
- 10 Lehman, H. and Huntsman, R.; Man's Hemoglobins. J. B. Lippincott Co. Philadelphia Montreal, 1966.
- 11 Weatherall, D. J.: The thalassaemia. *Seminars in hematology.* 4, 72, 1967.
- 12 Miale, J. B.: Laboratory Medicine hematology. The C. V. Mosby Co. Saint Louis. 3erd edition, 1967, pag. 78.
- 13 Conley, C. L., Weatherall, D. J., Richardson, S. N., Shepard, M. K. and Charache, S.: Hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Blood*, 21, 26, 1963.
- 14 Smith, W. S.: Sickle cell anemia and Salmonella osteomyelitis. *Ohio tate Med. J.* 49, 692, 1953.
- 15 Vanderpitte, J. Collaert, J., Lambotte-legrand, J. et C. and Ferrin, F.: Les osteitis a Salmonella chez les ciclemiques. A propos de 5 observations. *Ann. Soc. Belgue Med. Trop.* 33, 511, 1953.
- 16 Lambotte-le grand, J. et C.: Notes complementaires sur la drepanocytose. III. Las Salmonelloses dans l'anemie drepanocyttaire et micro-drepanocyttaire. *Ann. Soc. Belgue Med. Trop.* 38, 535, 1958.
- 17 Singer, K., Josphon, A. M., Singer, L., Heller, P. and Zymerman, H.: Studies on abnormal Hemoglobins. XIII. Hemoglobins S-thalassaemia disease and hemoglobin C-thalassaemia disease in sibling. *Blood*, 12, 593, 1957.
- 18 Went, L. N. and McIver, J. E.: An unusual type of hemoglobinopathy resembling sickle cell thalassaemia in Jamaican family. *Blood*, 13, 559, 1958.
- 19 Went, L. N. and McIver, J. E.: Sickle cell-thalassaemia disease in Jamaica. *Blood*, 13, 359, 1958.
- 20 Echavarría, A., Molina, C.: Talasemia en Colombia. I. - Introducción, metodología y presentación de los casos. *Antioquia Médica*, 20, 203, 1970.

## ELECTROLITOS SERICOS EN LA DESNUTRICION PROTEICO - CALORICA INFANTIL

DR. CONRADO VASQUEZ H. (1)  
DR. DARIO FRANCO G. (2)  
DR. JULIO CALLE R. (3)  
DR. OCTAVIO DIAZ C. (4)

### INTRODUCCION

La desnutrición proteico calórica es una entidad de amplia incidencia en el mundo actual y causa de elevada mortalidad (1-2-3). En nuestro hospital en particular es una causa frecuente de consulta, la mayoría de las veces asociada a la deshidratación, y es esta última causa la que frecuentemente obliga a la hospitalización.

Se ha invocado la dificultad que presentan estos niños para la rehidratación (1), no solamente porque por lo general tardan más tiempo en rehidratarse si se compara con los niños en buen estado nutricional, sino por la tendencia que tienen a presentar desequilibrios electrofíticos severos (4-5).

En nuestro medio no tenemos conocimiento hasta el presente de ninguna publicación relacionada con el tema que nos ocupará, y por otra parte revisando la literatura pertinente, las alteraciones electro-

- 
- (1) Profesor Agregado, Depto. de Pediatría. Facultad de Medicina.
  - (2) Instructor, Depto. de Bioquímica y Nutrición. Facultad de Medicina.
  - (3) Profesor, Depto. de Pediatría. Facultad de Medicina.
  - (4) Profesor Auxiliar, Depto. de Pediatría. Facultad de Medicina.  
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.



líticas que presentan los niños con Kwashiorkor y marasmo sin deshidratación no son muy claras, así, Smith (6), observa al estudiar niños desnutridos (no se sabe si deshidratados o no), una frecuencia alta de hiponatremias y un mayor número de muertes mientras más bajos fueron los niveles de sodio. Frenk y colaboradores (7), encuentran concentraciones bajas de sodio, potasio y cloro en el líquido extracelular en la mayoría de sus pacientes, pero sin que resulte muy clara la diferencia con los deshidratados.

Hansen y Brock (8), al estudiar 6 niños desnutridos con edema, sin deshidratación, observan en todos niveles bajos de potasio. Vega y cols. (3), encuentran en sus estudios de niños desnutridos deshidratados un 12% con cifras compatibles con hiponatremia.

Con miras a tratar de esclarecer las posibles alteraciones que se presentan en los electrolíticos séricos en estos 2 tipos de desnutrición con deshidratación y sin ella, así como las modificaciones electrolíticas que puedan presentarse al mejorar la hidratación, realizamos este estudio el cual forma parte de una investigación continuada sobre el tema, en la consulta externa y en la sala de hidratación del hospital infantil de Medellín.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 100 niños desnutridos, los cuales se dividieron en 2 grupos: 45 niños con signos clínicos de Kwashiorkor y 55 con manifestaciones clínicas de Marasmo. El grupo de Kwashiorkor se dividió a su vez en 2 sub-grupos: 25 niños no deshidratados y 20 con signos clínicos de deshidratación; los desnutridos marasmáticos se dividieron a su vez en 24 niños no deshidratados y 31 con manifestaciones de deshidratación.

Para la clasificación del tipo de desnutrición se siguieron las pautas dadas por Béhar y cols. (9-10). El grado de desnutrición se valoró siguiendo las recomendaciones dadas por Federico Gómez, de México (11), según el porcentaje de déficit de peso para la edad. En cuanto a la deshidratación, esta se clasificó en grados I, II, III, siguiendo las manifestaciones clínicas resumidas por nosotros en artículo publicado con anterioridad (12).

Los niños sin deshidratación se estudiaron en consulta externa y en su primera y única consulta se les tomó 10 cc. de sangre para ionograma.

líticas que presentan los niños con Kwashiorkor y marasmo sin deshidratación no son muy claras, así, Smith (6), observa al estudiar niños desnutridos (no se sabe si deshidratados o no), una frecuencia alta de hiponatremias y un mayor número de muertes mientras más bajos fueron los niveles de sodio. Frenk y colaboradores (7), encuentran concentraciones bajas de sodio, potasio y cloro en el líquido extracelular en la mayoría de sus pacientes, pero sin que resulte muy clara la diferencia con los deshidratados.

Hansen y Brock (8), al estudiar 6 niños desnutridos con edema, sin deshidratación, observan en todos niveles bajos de potasio. Vega y cols. (3), encuentran en sus estudios de niños desnutridos deshidratados un 12% con cifras compatibles con hiponatremia.

Con miras a tratar de esclarecer las posibles alteraciones que se presentan en los electrolíticos séricos en estos 2 tipos de desnutrición con deshidratación y sin ella, así como las modificaciones electrolíticas que puedan presentarse al mejorar la hidratación, realizamos este estudio el cual forma parte de una investigación continuada sobre el tema, en la consulta externa y en la sala de hidratación del hospital infantil de Medellín.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 100 niños desnutridos, los cuales se dividieron en 2 grupos: 45 niños con signos clínicos de Kwashiorkor y 55 con manifestaciones clínicas de Marasmo. El grupo de Kwashiorkor se dividió a su vez en 2 sub-grupos: 25 niños no deshidratados y 20 con signos clínicos de deshidratación; los desnutridos marasmáticos se dividieron a su vez en 24 niños no deshidratados y 31 con manifestaciones de deshidratación.

Para la clasificación del tipo de desnutrición se siguieron las pautas dadas por Béhar y cols. (9-10). El grado de desnutrición se valoró siguiendo las recomendaciones dadas por Federico Gómez, de México (11), según el porcentaje de déficit de peso para la edad. En cuanto a la deshidratación, esta se clasificó en grados I, II, III, siguiendo las manifestaciones clínicas resumidas por nosotros en artículo publicado con anterioridad (12).

Los niños sin deshidratación se estudiaron en consulta externa y en su primera y única consulta se les tomó 10 cc. de sangre para ionograma.

Los niños deshidratados fueron hospitalizados para la rehidratación: al ingreso y a las 72 horas de tratamiento se les tomó 10 cc. de sangre para el ionograma el cual incluyó la dosificación de cloro (13), reserva alcalina, método de titulación para bicarbonato (14), sodio, calcio, potasio en especto-fotómetro (Coleman Junior), modelo 21.

La terapéutica hidroelectrolítica empleada en los niños deshidratados, se basó en el método de Snyder (15), con ligeras modificaciones relacionadas con la cantidad de potasio y de bicarbonato: así, la cantidad de potasio que se administró fue de 5 mEq por cada 100 cc. de la mezcla hidratante, en lugar de los 4 mEq que suministra este método para el niño bien nutrido, pero teniendo en consideración las precauciones ya conocidas para la administración de este ión: concentración de él en la solución, buen funcionamiento renal y tiempo adecuado para su infusión.

En la mezcla inicial para combatir el shok se aplicaron 2.25 cc. de bicarbonato molar en lugar de 1.5 mEq de cloruro de sodio y de 0.75 mEq de bicarbonato por kg de peso. Las soluciones en términos generales tuvieron una osmolaridad de 150 mOsm/litro.

Las pruebas de significación estadística se hicieron de acuerdo a la prueba de "t" (16).

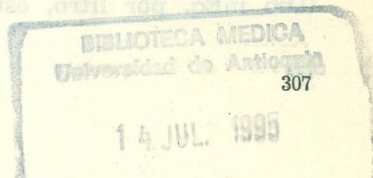
## RESULTADOS

Edad: el promedio de edad de los pacientes con Kwashiorkor fue de 39.7 meses y el de los niños con marasmo de 29.9 meses.

### CUADRO N° 1

#### GRADO DE DESNUTRICION Y NUMERO DE PACIENTES

Grado I	12
Grado II	47
Grado III	41
Total	100



## Grados de desnutrición:

En el cuadro N° 1, se puede apreciar los grados de desnutrición y el número de pacientes. En cuanto al grado de deshidratación, 48 niños se catalogaron con deshidratación grado II y 3 con deshidratación grado III.

### CUADRO N° 2

#### KWASHIORKOR - ELECTROLITOS SERICOS AL INGRESO

	Na. mEq/L.	K mEq/L.		Ca. mEq/L.		Cl. mEq/L.		R.A. mEq/L.		
		Medias $\pm$ D.S								
Sin deshidratación	141	5.1	4.26	0.87	4.27	0.36	108.1	11.5	22.7	5.02
Deshidratados	132.2	6.2	2.83	0.66	4.39	0.58	100.7	9.5	18.5	7.6
t	4.78		4.96				2.33		2.3	
p	0.001		0.001		N.S.		0.05		0.05	

t = Prueba de t.

P = Significación estadística.

N.S. = No significativo.

#### Grupo con Kwashiorkor: - Cuadro N° 2.

**Sodio:** Los pacientes con Kwashiorkor sin deshidratación presentaron niveles de sodio plasmático más altos que los niños del mismo grupo con deshidratación, respectivamente  $141 \pm 5.1$  mEq por litro (media y desviación standard) y  $132 \pm 6.2$  mEq. por litro. Estos valores reflejaron un valor estadísticamente significativo en la prueba de t. La hiponatremia (valores inferiores a 130 mEq. por litro), fue evidente en 10 niños deshidratados o sea en el 50% del grupo, con una media de 127.7 mEq. por litro, pero no en los niños sin deshidratación.

**Potasio:** Los niveles plasmáticos de potasio se observaron en límites normales en los niños no deshidratados,  $4.26 \pm 0.87$  mEq. por litro, mientras que en los deshidratados la concentración fue de  $2.83 \pm 0.66$  mEq. por litro, estos valores mostraron significación estadística.

ca. 14 niños deshidratados (73.6%), mostraron niveles de potasio inferiores a 3.2 mEq. por litro.

**Reserva Alcalina:** Sus niveles fueron de  $22.7 \pm 5.2$  mEq. por litro, en los no deshidratados, mientras que en los deshidratados se encontró un valor medio de  $18.5 \pm 7.6$  mEq. por litro, con significación estadística para la diferencia. En 10 niños del grupo sin deshidratación (40%) se encontraron valores inferiores a 20 mEq.; en los deshidratados 13 (68%), presentaron valores inferiores a dicha cifra.

**Cloro:** Se observó una mayor concentración de cloro en los niños no deshidratados, mientras que en los que presentaban deshidratación la concentración media fue de  $100.7 \pm 9.5$  mEq. por litro, con significación estadística para la diferencia.

**Calcio:** El nivel sérico fue prácticamente similar en los dos sub-grupos de Kwashiorkor y reflejó una concentración dentro de límites normales.

### CUADRO N° 3

#### MARASMOS - ELECTROLITOS SERICOS AL INGRESO

	Na.		K		Ca.		Cl.		R.A.	
	mEq/L.		mEq/L.		mEq/L.		mEq/L.		mEq/L.	
			Medias $\pm$		D.S					
Sin deshidratación	138.2	4.9	4.52	0.71	4.73	0.34	105.4	5.4	21.9	3.5
Deshidratados	136.6	6.7	4.2	1.0	4.9	0.51	105.3	13.0	18.1	6.3
t										2.76
P	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		0.01	

t = Prueba de t.

P = Significación estadística.

N.S. = No significativo.

#### Grupo con Marasmo: Cuadro N° 3.

**Sodio:** en los dos sub-grupos, deshidratados y no deshidratados, los niveles plasmáticos de este ión fueron similares no observándose diferencias en sus concentraciones. Un paciente del grupo sin deshidratación presentó una concentración inferior a 130 mEq/l., en los deshidratados 4.

## Reserva Alcalina:

Esta reflejó valores estadísticamente significantes para los dos sub-grupos: la concentración en los pacientes no deshidratados fue de  $21.9 \pm 3.5$  mEq/l. y en los deshidratados de  $18.1 \pm 6.3$  mEq/l. 12 niños (50%) del sub-grupo sin deshidratación tuvieron concentraciones inferiores a 20 mEq/l., mientras que 17 (56) del sub-grupo con deshidratación mostraron concentraciones compatibles con acidosis metabólica con un valor medio de 13.6 mEq/l.

El potasio, el calcio y el cloro no presentaron diferencias dignas de tenerse en consideración en estos dos sub-grupos y se encontraron en concentraciones normales.

Al observar el cuadro N° 4, es evidente que las concentraciones de sodio, potasio y cloro fueron más bajas en los niños con Kwashiorkor y deshidratación que en los desnutridos marasmáticos deshidratados, poniendo en evidencia entre ellos una notable diferencia en lo relacionado con estos 3 iones, pero de manera especial con relación al sodio y al potasio.

### CUADRO N° 4

#### KWASHIORKOR Y MARASMOS DESHIDRATADOS ELECTROLITOS SERICOS AL INGRESO

	Na.		K		Ca.		Cl.		R. A.	
	mEq/L.		mEq/L.		mEq/L.		mEq/L.		mEq/L.	
			Medias $\pm$ D.S							
Kwashiorkor	132.2	6.2	2.83	0.81	4.39	0.58	100.7	9.5	18.5	7.6
Marasmos	136.6	6.7	4.2	1.0	4.9	0.51	105.3	13.0	18.5	6.3
t	2.23		5.05							
P	0.5		0.001		N.S.		N.S.		N.S.	

#### Ionograma a las 72 horas. Cuadro N° 5.

Efectuado el ionograma a las 72 horas de rehidratación en el grupo de niños con Kwashiorkor y deshidratación, se observaron diferencias llamativas entre las concentraciones iniciales y finales del potasio, reserva alcalina y cloro, con un aumento en sus concentraciones y niveles finales, normales para el potasio y la reserva alcalina.

## CUADRO N° 5

### MODIFICACIONES ELECTROLITICAS A LAS 72 HORAS DE TRATAMIENTO - KWASHIORKOR Y MARASMOS

ELECTROLITOS		INGRESO		72 HORAS		P.
		mEq/L.		mEq/L.		
		Media	± D.S.	Media	± D.S.	
KWASHIORKOR	K	2.83	0.66	4.3	0.60	0.05
	CL	100	9.5	105.1	7.9	0.05
	R.A.	18.5	7.6	22.4	7.3	N.S.
MARASMOS	R.A.	18.1	6.3	21.7	4.8	N.S.

En los niños con marasmos y deshidratación solamente se presentó un aumento en la reserva alcalina. Los restantes electrolitos: el sodio en el Kwashiorkor, el potasio, el sodio, el cloro y el calcio en los niños marasmáticos no presentaron ninguna variación con el tratamiento.

#### *Fallecimientos:*

En el grupo con deshidratación se presentaron 4 defunciones: 2 en los casos de Kwashiorkor presumiblemente por déficit marcado de potasio, puesto que ambos tenían niveles inferiores a 1.2 mEqL. al ingreso, y uno por peritonitis amibiana comprobada. Uno de los pacientes con marasmo falleció súbitamente por la aspiración masiva de un biberón.

### COMENTARIOS

Nuestros niños con Kwashiorkor sin deshidratación presentaron cifras plasmáticas de sodio dentro de límites normales, con valores de  $141 \pm 5.1$  mEq. por litro, no mostrando ninguno de ellos cifras compatibles con hiponatremia.

Desde este punto de vista nuestros resultados difieren de los hallazgos de Soto y cols., (17), así como de los de Smith (6), los cuales observan una alta frecuencia de hiponatremias en sus investigaciones; sin embargo, al estudiar el sub-grupo con igual tipo de desnutrición pero con manifestaciones de deshidratación, fue obvia la presencia de los niveles compatibles con hiponatremia, puesto que

el 50% de este sub-grupo presentó valores inferiores a 130 mEq por litro, con una media de 127.3 mEq.; la mayor frecuencia de hiponatremia observada en esta clase de desnutridos no es diferente en la observada por los distintos investigadores (2, 6, 7) y nos estaría mostrando indirectamente, puesto que no se determinó, la hiposmolaridad plasmática. La hiponatremia no la observamos en los pacientes con Kwashiorkor sin deshidratación, posiblemente porque estos niños estaban sometidos a una alimentación, sino adecuada, al menos aceptable en sodio lo que nos llevaría a pensar que hoy en día no es tan frecuente la supresión de los alimentos ricos en sal como lo era antes, ante la presencia de edemas en el desnutrido. Es factible pensar que estos niños tuvieran una menor dilución que los publicados por los anteriores investigadores, sin embargo, con anterioridad mencionamos los requisitos para el diagnóstico de la clase de desnutrición. En aquellas regiones en las cuales se ha informado con más frecuencia la hiponatremia, la causa radicaría posiblemente en el suministro de dietas con muy bajo contenido de este elemento.

Al presentarse la deshidratación es más factible, pero no siempre, encontrar el descenso del sodio plasmático como consecuencia de varios factores en juego: paso de sodio hacia las células, tal como lo mencionan Metcoff y otros (18-7), en estudios de biopsias musculares de desnutridos con deshidratación; pérdidas a través del tracto gastrointestinal como consecuencia de la diarrea (19-20) y por las dietas hídricas prolongadas carentes en electrolitos, a que se ven sometidos estos niños durante sus procesos diarreicos; en favor de este último aspecto estaría el hecho de que en nuestro estudio no encontramos niños con hipernatremia, tal como lo informan algunos investigadores (3-5), complicación que se atribuye a una excesiva ingestión de sodio en los sueros que se les suministran con el objeto de prevenir o tratar la deshidratación.

El déficit de potasio ha sido un hallazgo frecuente en los estudios de biopsias musculares de niños desnutridos (4-5-7-19-20) y también las concentraciones inferiores a 3.5 mEq. por litro en el plasma, tanto en los Kwashiorkor con deshidratación como en los no deshidratados (4-6), es digno de resaltar sin embargo, que sólo 3 pacientes sin deshidratación presentaron cifras bajas de potasio plasmático, o sea el 16% de este último sub-grupo, mientras que en los deshidratados 14 o sea el 73.6% tuvieron valores inferiores a 3.2 mEq por litro, lo cual nos indica que la hipopotasemia fue 4 veces más frecuente en estos últimos si se compara con los primeros (cuadro N° 2).



El factor causal de este mayor descenso del potasio, posiblemente no es único sino multifactorial. a saber, una mayor pérdida de potasio durante la diarrea, la escasa ingestión de este elemento, y como lo observa Smith (6), escasa capacidad para evitar la mayor eliminación de potasio por vía renal, debido a las pérdidas aumentadas de cloro por el tracto gastrointestinal; por otra parte no se ha observado ninguna correlación entre los valores musculares y sus concentraciones plasmáticas. (20)

La frecuencia de la acidosis metabólica sigue siendo alta y nosotros la observamos con la misma frecuencia que se ha visto en otros estudios: el 60% de los pacientes del sub-grupo de Kwashiorkor con deshidratación presentaron concentraciones de reserva alcalina que variaron entre 8 y 20 mEq por litro: esta acidosis está reflejando la cetosis producida por el ayuno y la incapacidad para excretar los metabolitos ácidos por la dificultad para acidificar la orina (21); no es raro, sin embargo encontrar desnutridos que aún sin estar deshidratados presentan reservas alcalina inferiores a 20 mEq litro, lo cual nos está indicando que algunos de ellos presentan también un cierto grado de cetosis.

Con relación al cloro llamó la atención que los pacientes deshidratados presentaron un valor más bajo que los del sub-grupo sin deshidratación, pero esto, sin embargo, no implicó un peor pronóstico como lo menciona Sadre y colaboradores. (5)

Los pacientes marasmáticos presentaron gran similitud en las concentraciones de sus electrolíticos sodio, potasio y cloro en los dos sub-grupos estudiados, a excepción de la reserva alcalina que obviamente se encontró con más frecuencia baja en los deshidratados como consecuencia de la acidosis metabólica. No observamos aquí por lo tanto la notable diferencia que se viera en los Kwashiorkor en las concentraciones de sodio, potasio y cloro; de hecho parece ser que dichas alteraciones electrolíticas en los marasmáticos deshidratados son menos frecuentes, aunque no totalmente ausentes, de manera particular en lo relacionado con el potasio. No obstante en estudios de biopsias musculares en marasmáticos (4-6), las concentraciones de potasio también se han informado bajas. Del estudio del cuadro N° 4, es obvio que las concentraciones de sodio y de potasio son más altas en los niños marasmáticos deshidratados que en los Kwashiorkor deshidratados.

La terapéutica hidroelectrolítica empleada, en nuestro concepto fue bastante adecuada, no solamente por el escaso número de pacientes fallecidos, sino por la mejoría al cabo de las 72 horas de tratamiento de las concentraciones de potasio, cloro y reserva alcalina en los Kwashiorkor deshidratados, y de esta última en los niños con marasmo. Llamamos la atención no obstante sobre las concentraciones de sodio las cuales prácticamente no sufrieron cambio en ninguno de los pacientes al cabo de las 72 horas de tratamiento.

## RESUMEN

Se estudiaron 100 niños con desnutrición proteico-calórica desde el punto de vista de los electrolíticos séricos (ionogramas), los cuales se dividieron en dos grupos: 45 presentaban Kwashiorkor y 55 marasmo; cada grupo se dividió a su vez en deshidratados y no deshidratados.

En todos se practicó el ionograma al ingreso y en los deshidratados se efectuó otro a las 72 horas de rehidratación, para observar las modificaciones electrolíticas que pudieran tener lugar mediante el tratamiento con las soluciones electrolíticas empleadas.

Se observó en el grupo de niños con Kwashiorkor que los que presentaban deshidratación tenían concentraciones séricas de sodio, potasio y cloro más bajas que los no deshidratados: en el 50% de los primeros se observó hiponatremia (niveles inferiores a 130 mEqL.) y en el 73.6% concentraciones de potasio inferiores a 3.2 mEqL. No se encontró hiponatremia, hipopotasemia ni niveles bajos de cloro en los no deshidratados.

En los niños marasmáticos deshidratados y no deshidratados, se observaron concentraciones normales semejantes de sus electrolitos séricos en la mayoría de los pacientes, excepción de la reserva alcalina en los primeros. Los niveles de sodio plasmático compatibles con hiponatremia fueron menos frecuentes: en sólo el 12.5%, que en los niños con Kwashiorkor y deshidratación.

El calcio sérico se observó normal en todos los pacientes estudiados.

Mediante la rehidratación, a las 72 horas de tratamiento se encontró un aumento en las concentraciones de potasio, cloro y reserva alcalina en los Kwashiorkor con deshidratación, no así en cuanto

al sodio, el cual practicamente permaneció igual al del ingreso. En los marasmáticos solamente se presentó aumento en las concentraciones de la reserva alcalina.

## SYNOPSIS

One hundred children with the diagnosis in protein caloric malnutrition (45 Kwashiorkor and 55 Marasmus) were studied from the point of view of serum electrolytes. Each group of patients were divided in dehydrated and no dehydrated. In the dehydrated Kwashiorkor cases, the Sodium Potassium and Chloride concentrations were lower than in the dehydrated cases; 50% had hyponatremia and 73% had potassium concentrations below 3.2% mEqL. The serum electrolytes in the no dehydrated Kwashiorkor cases were normal.

In the Marasmic cases with and without dehydration, the serum electrolytes concentrations were similar and within the normal range, only the 12.5% of the dehydrated cases had hyponatremia.

Serum calcium concentration was normal.

## REFERENCIAS:

- 1 Meneghelio, J. J., Roselot, C., Aguilo, F. Monckeberg, O. Undurraga and M., Ferreiro. Infantile diarrea and deshydration ambulatory treatment in a hydration center. Arch. Pediat. 9: 183, 1960.
- 2 Gordillo, G. El síndrome de deshidratación en el niño desnutrido. Rev. Pediat. 25: 257, 1956.
- 3 Vega, L. W., Morales, O. J., Tobar, E. G. Desequilibrios electrolíticos en el niño desnutrido. Arch. Ven. Puer. y Ped., vol. XXVII (95: 309), 1964.
- 4 Montgomery, R. D. Magnesium balance studies in marasmic - Kwashiorkor. J. Pediat. 59: 119, 1961.
- 5 Sadre, Mahin, Hedayat, H., Gharid, Mohammad, Ghavam, Z. and Donoso Gonzalo. Dehydration syndrome in malnourished Iranian Children. Am. J. Clin. Nut. 22: 139, 1969.
- 6 Smith, R. Hyponatremia in infantile malnutrition. Lancet 1.771, 1963.
- 7 Frenk, S., Metcoff, J., Gómez Federico, Ramos - Galván R., Gravioto, J. and Antonowicz I. Intracellular composition and homeostatic mechanisms in severe chronic infantile malnutrition. Pediatrics 20: 105, 1957.
- 8 Hansen, J. D. L. and Brock, J. F. Potassium deficiency in the pathogenesis of nutritional aedema in infants.
- 9 Behar, M., Viteri F. Bressni, R., Arroyave, G., Squibb, R. L., Scrimshaw. N. S. Principles of treatment and prevention of severe protein malnutrition in children. Ann. N. Y. Acad. Sci. 69: 955, 1958.
- 10 Behar, M., Arroyave, G., Tejada, C., Viteri, F. y Scrimshaw, N. S. Desnutrición severa en la infancia. Publicaciones científicas del Incap. Monografía 3, pag. 225, 1957.

- 11 Gómez, F., Ramos - Galvan, R., Gravioto, J. and Frenck, F. Malnutrition in infancy and children, with special reference to Kwashiorkor. *Adv. Pediat.* 7: 131, 1955.
- 12 Calle, R. Julio, Vásquez, H. C. y Franco D. Problemas de deshidratación en el niño. *Anotaciones Pediátricas VI*: 1964.
- 13 O. Schales and S. S., *J. Biol. Chem.* 140: 879, 1941.
- 14 *Manual de Prácticas*. Depto. de Bioquímica, pag. 104, 1963.
- 15 Snyder, C. Harrison. Practical scheme for fluid and electrolyte therapy in children. *J. A. M. A* 158: 100, 1955.
- 16 Bancroft hildah. *Introducción a la bioestadística*. Editorial Universitaria de Buenos Aires, 2a. Ed. 1961, pag. 205.
- 17 Soto, R., García Antillon, L. Gordillo, G. y Téllez, G. E. Osmolaridad sérica y equilibrio electrolítico durante la deshidratación del niño desnutrido. *Bol. Med. Hospit. Inf., Mex.* 13: 652, 1956.
- 18 Metcoff, J., Frenck, J., Gordillo, G., Gómez, F., Ramos Galvan R., Graioto, J., Janeway, C. A. and Gamble J. L. Intracellular composition and homeostatic mechanisms in severe cronic infantile malnutrition IV. Development and repair of the biochemical lesion. *Pediatrics* 20: 317, 1957.
- 19 Bland J. H. *Clinical metabolism of body water and electrolytes*. Philadelphia and London. Saunders Co., 1963, pag. 266.
- 20 Donoso, P., Vial, S., Valdés G., Bayteiman. Estudio de la biopsia muscular en niños con diarrea crónica. *Rev. Chilena de Pediatría*, Año XL: 985, 1969.
- 21 Alleyne, G. A. O. The effect of severe protein caloric mainutrition on the renal funtion of Jamaican children. *Pediatrics* 39: 410, 1964.

## ACTIVIDADES EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS DE LA LUCHA ANTITUBERCULOSA EN ANTIOQUIA (1-VII-65 AL 30-VI-70)

DR. ALEJO CIFUENTES SANCHEZ \*  
DR. SAMUEL ARANGO RICO \*\*

En los últimos años se ha despertado una gran polémica, tanto en nuestro medio como en muchos otros, sobre las posibles bondades y ventajas de la nueva metodología en la lucha contra la tuberculosis. Pero una verdadera evaluación de esta política no se podrá tener si no disponemos de las cifras de lo que hasta el presente y con la metodología tradicional, se ha hecho; por lo tanto y sin ánimos de acalorar el debate, nos hemos dado a la tarea de recolectar los datos existentes, distribuirlos en cuadros y acompañarlos de algunos comentarios que nos han parecido del caso.

Antes de iniciar la presentación de los cuadros y sus comentarios, hemos creído necesario hacer un pequeño recuento de la manera como ha venido operando la Lucha Antituberculosa en Antioquia para, en próximas comunicaciones, hacer un resumen del nuevo enfoque y la nueva metodología.

La Lucha Antituberculosa de Antioquia ha trabajado, esencialmente, con cuatro (4) consultorios de vías respiratorias o dispensarios antituberculosos: dos fijos situados en Medellín y dos unidades móviles de rayos X. Los consultorios fijos han atendido la demanda de exámenes fotofluorográficos, mientras las unidades móviles se

---

\* Coordinador Dptal. de la Lucha Antituberculosa - Medellín, Colombia.

\*\* Supervisor de la Lucha Antituberculosa - Medellín, Colombia.

desplazan por los diferentes municipios del departamento, los dos primeros años de esta comunicación haciendo campañas masivas y los tres restantes pesquisa dirigida. En estos tres últimos años se inició una etapa de responsabilización de las unidades de salud locales en cuanto al control de los pacientes tuberculosos, que incluye su tratamiento y el estudio de los convivientes.

En cada uno de los consultorios, tanto fijos como móviles, han funcionado unidades preventivas dedicadas a la aplicación de B.C.G., previa tuberculina. En las unidades móviles desapareció la vacunación en el primer semestre de 1969.

Todos los datos consignados en este trabajo fueron obtenidos en cada uno de los consultorios por las secretarias de los archivos; nosotros no hemos limitado a elaborar los cuadros comparativos.

#### CUADRO N° 1

##### VACUNACION B.C.G.

Año	1	2	3	4	5
Dosis	40.951	52.115	78.490	88.668	12.773
Cobertura (%)	3.2	4.0	5.9	6.5	0.9
Años:	1. 1965/66	2. 1966/67	3. 1967/68	4. 1968/69	5. 1969/70

El cuadro N° 1, vacunación B.C.G., muestra un incremento permanente hasta cuando desapareció la vacunación de las unidades móviles. Se utilizó siempre el B.C.G. líquido suministrado por el Ministerio de Salud Pública (Instituto Nacional de Salud) y transportado en malas condiciones de refrigeración.

Al analizar estos datos en cuanto a cobertura obtenida se ve que en el año de máxima aplicación (1968/69), tan sólo se logró cubrir el 6.5% de los menores de 15 años.

CUADRO N° 2

BACILOSCOPIAS DE DIAGNOSTICO

Año	1	2	3	4	5
Baciloscopias	211	386	348	1.006	1.679

El cuadro N° 2, presenta las baciloscopias diagnósticas. Se han denominado así las baciloscopias hechas para confirmación del diagnóstico. En los 2 primeros años son inferiores al número de enfermos con BK positivo, seguramente porque algunos diagnósticos fueron confirmados con cultivo de jugo gástrico o lavado bronquial. En general las cifras son mínimas con algún aumento en los 2 últimos años, explicable por haberse iniciado el nuevo programa en el área de oriente en 1969 y parcialmente en el resto del departamento, en mayo de 1970.

CUADRO N° 3

EXAMENES FOTOFUOROGRAFICOS

Año	1	2	3	4	5
Fotofluorografías	49.261	79.207	99.383	91.243	79.258

En el cuadro N° 3, podemos ver las cifras del elemento básico de la lucha contra la tuberculosis hasta el presente: las fotofluorografías. Dada la importancia que se le ha dado al diagnóstico radiológico, vale la pena hacer un comentario un poco más amplio.

En primer lugar, es notable el incremento de las cifras debido seguramente al cambio efectuado en la política de examen de las unidades móviles que cada vez han tenido una programación más ágil y, desde luego, al aumento de la demanda. En el último año una baja por cuanto las unidades móviles no trabajaron en el primer semestre de 1970.

Si relacionamos el número de fotofluorografías tomadas, con los pacientes que inobjetablemente son tuberculosos (confirmación bacteriológica), teniendo en cuenta el valor de cada fotofluorografía (\$ 0.50 en materiales exclusivamente), nos damos cuenta de lo costoso que sale descubrir un paciente (varía de año a año de \$ 100.00 a \$ 200.00)

y de la gran cantidad de personas que tenemos que examinar para lograrlo. Si tuviéramos en cuenta otros costos como personal, depreciación de equipos costosos, sostenimiento de estos equipos, etc., fácilmente llegaremos a la conclusión de que una campaña adelantada de esta manera, es prácticamente incosteable entre nosotros, si quiéramos llegar a niveles útiles de trabajo.

#### CUADRO N° 4

#### ENFERMOS TUBERCULOSOS DIAGNOSTICADOS

(Excluyendo primoinfecciones)

Año	1		2		3		4		5	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
BK positivo	218	48.9	395	49.1	366	38.8	366	45.2	312	53.2
BK negativo	289	51.1	409	50.9	579	61.2	443	54.8	274	46.8
TOTAL	507	100	804	100	944	100	809	100	586	100

En el cuadro N° 4, presentamos los enfermos diagnosticados excluyendo primoinfecciones. Ha sido elaborado de esta manera por cuanto consideramos las primoinfecciones como consecuencia y no como causa del problema de tuberculosis, y para dar una idea del lugar que, hasta el presente, ha tenido la bacteriología en el diagnóstico de la enfermedad. Una simple ojeada nos demuestra que siempre ha predominado el diagnóstico radiológico o clínico-radiológico y de que la comprobación bacteriológica no se ha aumentado, como era de esperarse, luego de 3 años de intentar orientar la lucha anti-tuberculosa por el camino del diagnóstico seguro: el diagnóstico etiológico.

Los datos de este cuadro nos abren también el interrogante respecto a si una gran proporción de los pacientes catalogados como tuberculosos y tratados como tales por mucho tiempo, contado en ocasiones en años, con las repercusiones psicológicas, económicas y sociales, hayan sido o no tuberculosos verdaderos.



CUADRO N° 5

PERDIDAS DE CONTROL

(Consultorios fijos)

Año	1		2		3		4		5	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Total enfermos	484	100	712	100	691	100	545	100	491	100
Antes de 6 m.	146	30.1	233	32.7	193	27.9	129	23.7	152	31.0
Entre 6 y 12 m.	182	37.7	248	35.1	281	40.7	163	29.9	—	—
Total antes 1 a.	328	67.8	481	67.6	474	68.6	292	53.6	—	—

Los datos presentados en el cuadro N° 5, corresponden exclusivamente a los enfermos diagnosticados en los consultorios fijos ya que los móviles dejan las historias en el municipio en donde se hace el diagnóstico; las cifras son realmente desconsoladoras: un promedio del 30% de los pacientes se pierden antes de los 6 meses de tratamiento cuando las posibilidades de negativización son mínimas, y al año ya se han perdido algo más del 60% cuando las posibilidades de curación son aún más remotas, siendo frecuentes las recaídas. Hay un aspecto que debe tenerse en cuenta al analizar estos datos y es el hecho de que por la poca coordinación existente entre la lucha anti-tuberculosa y los organismos generales de salud, muchos de los pacientes han sido remitidos a dichos organismos en donde continuaron su tratamiento sin ningún control y por tiempo indefinido. Hemos tratado de hacer la recopilación de estos datos, pero la labor ha sido imposible por cuanto en muy contados casos se encuentran historias clínicas con anotaciones que permitan hacer evaluación del caso en cuanto a regularidad del tratamiento, droga recibida, evolución de la enfermedad, etc. No se ha tenido en cuenta la causa de la deserción por cuanto los datos existentes son muy fragmentarios y por lo tanto, nada representativos (inclusive los datos sobre mortalidad).

CUADRO N° 6

CURACIONES

Año	1		2		3		4		5	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Completaron 1 año de tratamiento	156	100	231	100	217	100	253	100	24	100
Curados	150	96.8	176	76.2	143	65.9	68	—	32	—

En el cuadro N° 6, se presentan los resultados del tratamiento y también son datos de los consultorios fijos.

Son analizables en los 3 primeros años por cuanto tan sólo en ellos se encuentran los pacientes con el tiempo suficiente para evaluar un tratamiento. No se ha tenido en cuenta el tipo de tratamiento a que haya sido sometido el paciente y representan en general el resultado benéfico que la lucha antituberculosa ha brindado. Se aprecia un descenso permanente en el porcentaje de pacientes curados, hecho que no nos hemos logrado explicar por cuanto las conductas terapéuticas no se han modificado.

Para el quinto año nos ha llamado la atención el hecho curioso de que hay pacientes declarados como curados antes de un año de tratamiento. Esto y la relación inversa entre las confirmaciones bacteriológicas y las curaciones (entre más confirmaciones menos curaciones: cuadros 4 y 6), nos ha llevado a pensar que las "curaciones" son más frecuentes en aquellos pacientes con baciloscopia negativa cuya lesión desaparece con el "tratamiento de prueba" a base de isoniacida y estreptomycin, y que por ésto son declarados como tuberculosos.

#### CONCLUSIONES:

El análisis de estos datos, algo más profundo del presentado aquí, y las siguientes conclusiones, nos han movido a reconsiderar el problema de la tuberculosis en Antioquia y a hacer un replantamiento de políticas, programas y técnicas de control:

1. Hasta el presente, la base de la lucha antituberculosa ha sido la pesquisa fotofluorográfica.
2. Por los costos, esta pesquisa y en último término la lucha antituberculosa es insostenible si se quiere obtener en nivel útil de cobertura.
3. Los diagnósticos radiológicos y clínico-radiológicos continúan teniendo prelación en relación a los diagnósticos bacteriológicos.
4. La cobertura, tanto del programa asistencial (5% de los pacientes nuevos calculados) como del programa preventivo (menos del 10% de los menores de 15 años con B.C.G.), es mínima.

5. El índice de deserción es alarmante.
6. Los resultados del tratamiento, en cuanto inactivación de pacientes, no son satisfactorios.

## R E S U M E N

Se analizan los resultados de las actividades de la Lucha Antituberculosa en el Departamento de Antioquia durante 5 años, 1-VII-65 al 30-VI-70, llegándose a las siguientes conclusiones:

1. La base de las actividades antituberculosas ha sido la pesquisa fofluorográfica
2. Para nuestras condiciones económicas, esta programación es imposible de sostener si se quieren tener niveles útiles de cobertura.
3. La cobertura hasta ahora obtenida es del 5% en el programa asistencial y del 7% en el preventivo.
4. El índice de deserción al tratamiento es alto: alrededor del 70%.
5. Los resultados del tratamiento son pocos satisfactorios: alrededor del 65% de negativizaciones de los pacientes que cumplen un año de tratamiento.
6. La mayoría de los diagnósticos no tienen comprobación baciloscópica

## S Y N O P S I S

We analyzed the results of the activities of the "Lucha Antituberculosa" at the Department of Antioquia during 5 years from July 1st. 1965 to June 30, 1970. And we found the following results:

1. The basic activity was the search by photofluorography.
2. For our economical situation, it is imposible to follow this program if we want to have useful levels of covering.
3. The covering obtained up to now is 5% in assistance and 7% in prevention.
4. The index of drop-outs from the treatment is near 70%.
5. The results of the treatment are not very satisfactoric: they 65% of negativitization in patients with 1 year of treatment.
6. The majority of the diagnosis didn't have verification with bacilloscopy.

ASOCIACION COLOMBIANA DE FACULTADES DE MEDICINA +

**NUEVAS NORMAS DE EVALUACION DE LOS PROGRAMAS DOCENTES**

La Asociación Colombiana de Facultades de Medicina en su deseo de mejorar cada vez más los métodos de evaluación a los programas docentes, y en el convencimiento de la necesidad de introducir un cambio en los sistemas de calificación de los especialistas para fines de certificación, sometió al estudio del Consejo Directivo una serie de propuestas que fueron aprobadas por los señores decanos de las facultades de medicina en las reuniones del Consejo de junio 18-19, septiembre 4-5 y octubre 22 de 1970.

*Evaluación de Programas.* En esta área se introdujeron importantes cambios en cuanto a la política de evaluación a la metodología de la misma.

En relación con la política de evaluación, ésta se hace con un espíritu de asesoría y ayuda técnica suministradas por la Asociación, o a través de ésta a los distintos programas docentes de las Facultades o Divisiones de Ciencias de la Salud. Además se han unificado los procedimientos, de tal manera que se evalúen los programas de pre y post-gradó como un todo y no por sectores fraccionarios.

En relación con la metodología, se organizan las visitas a todos los programas docentes de una facultad y a las instituciones de salud empleadas para desarrollarlos; en esta forma el informe resultante, da una idea universal de los programas docentes, su aplicación y facilidades para realizarlos. Las visitas se llevan a cabo por comisiones multidisciplinarias que se subdividen en subcomisiones afines que

+ Apartado Aéreo 54971 - Bogotá, D. E., Colombia.

realizan estudios y rinden informes conjuntos. La característica principal de estos informes es la de sugerir ideas que permitan prestar asesoría al programa estudiado; al mismo tiempo se utilizan estas visitas para un acercamiento entre profesores de distintas facultades con el fin de intercambiar opiniones y contribuir conjuntamente a introducir cambios y reformas de los cuales puedan beneficiarse las distintas facultades de medicina del país.

*Evaluación de Personas.* El paso más importante fue el de proponer al Consejo Directivo traspasar a las facultades de medicina las responsabilidades de evaluar a sus propios egresados tanto de los programas que se llevan a cabo en los hospitales universitarios como los que patrocinan en los hospitales afiliados.

La Asociación, considerando que el procedimiento de evaluación de personas ya estaba lo suficientemente arraigado dentro del ambiente académico de las facultades, creyó conveniente entregárselo a éstas, quienes en definitiva deben ser las interesadas en estudiar el personal egresado de sus programas, reservando todos sus mecanismos para la evaluación de estos programas en la forma como fue descrito anteriormente.

Esta evaluación de los egresados se hará mediante los sistemas que cada facultad utiliza y adopta para estos casos, buscando hasta donde sea posible una unificación a nivel nacional. Para ello la División de Evaluación continuará asesorando a las facultades de medicina y poniendo a su disposición el banco de preguntas, debidamente actualizado.

Para algunos casos particulares, como los especialistas adiestrados en el exterior y para evaluaciones solicitadas por los comités de especialidades para otras categorías, el Consejo General de Especialidades Médicas ha presentado al Consejo Directivo una metodología que permita dar a cada uno de los candidatos una nota para la certificación por parte de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina. Esta evaluación será hecha por una facultad de medicina asignada de mutuo acuerdo entre el candidato y la División de Evaluación. (Acta Consejo Directivo LVIII Sep. 4-5-6/70).

*Certificación.* Como consecuencia de la reforma anterior, la certificación ha pasado también a manos de las Universidades y facultades de medicina con la propuesta por parte de la Asociación de que se les de a esos certificados el valor e implicaciones de un título

universitario. El Consejo Directivo, previa consulta con los cuerpos directivos de las universidades, ha querido adoptar un modelo único de diploma el cual llevará impresa una constancia de la Asociación de que el programa ha sido aprobado por ésta. La nota de constancia llevará la firma del Presidente de la Asociación.

Esta seguirá certificando a los especialistas por derecho adquirido y en ejercicio, previo estudio y recomendación de los comités de especialidades respectivos. Además otorgará los certificados a los especialistas entrenados en el exterior, una vez hayan aprobado la evaluación de la Facultad a la cual se les envíe.

Los derechos de certificación fueron abolidos por el Consejo Directivo en su reunión LVIII.

## REFORMAS APROBADAS POR EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE FACULTADES DE MEDICINA A LOS METODOS DE EVALUACION

### *Programas, Personas, Calificaciones, Certificación*

*Evaluación de Programas.* La División de Evaluación colaborará con la División de Educación, en la actualización de los programas de educación y currículo médico.

La División de Evaluación elaborará un instrumento o guía de evaluación, que deberá hacerse de acuerdo con los requisitos mínimos de tal manera que los informes de evaluación sean cuantitativos.

La evaluación dispondrá de información al día, sobre el movimiento de los hospitales docentes, con base en los informes anuales de los mismos, como también en las hojas de vida de los residentes, en las cuales se incluye el tipo, alcance y actividad del programa que le haya sido fijado para cada nivel. El estudio previo de esta información por parte de las comisiones de evaluación, agilizará y le dará un valor objetivo a las visitas.

Antes de la práctica de las visitas, cada Departamento debe hacer una auto-evaluación, siguiendo la guía utilizada en las visitas y enviar a la División de Evaluación copia de la misma, acompañada del programa actualizado. El envío de estos documentos se hará con la suficiente anticipación, para permitir su estudio por parte de la comisión evaluadora.

Para que las visitas de evaluación, tanto de los programas de pre-grado como de post-grado, puedan hacerse con mayor regularidad y eficiencia, se harán por departamentos o divisiones de tal manera que en una sola visita y por una misma comisión, se evalúen todas las unidades o dependencias que tengan programas docentes dentro de una misma división o departamento.

De acuerdo con lo anterior, las comisiones de evaluación estarán constituidas en forma tal que permitan la evaluación completa de los programas. Estas comisiones que serán nombradas por el Comité Técnico Asesor de la Dirección Ejecutiva, se integrarán básicamente con miembros de los comités de especialidades y a ellas podrán llamarse a colaborar asesores técnicos según lo requieran los programas a evaluarse. Estos asesores se escogerán de candidatos enviados por los Decanos de las facultades de medicina.

El informe de estas visitas de evaluación será rendido como un informe único de la comisión evaluadora.

Las Divisiones de Educación y Evaluación tramitarán estos informes hasta llevarlos al Consejo Directivo de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina, para su aprobación.

*Evaluación de Personas.* La evaluación de los residentes egresados de programas aprobados por la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina, será hecha por cada facultad y sería deseable que se haga de acuerdo con las normas de evaluación aprobadas por el Consejo Directivo.

La evaluación de los residentes egresados de programas aprobados por la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina en hospitales no universitarios, pero que estén afiliados a una facultad de medicina, se hará de acuerdo con las reglamentaciones de la facultad a la cual están afiliados.

*Certificación.* La Asociación Colombiana de Facultades ha solicitado a las universidades y a sus facultades de medicina, que se encarguen de la certificación de los especialistas egresados de ellas, que hayan terminado satisfactoriamente su adiestramiento en los programas aprobados por la Asociación. Se sugiere que el certificado tenga el carácter de título universitario.

En el certificado se hará constar que el programa ha sido aprobado por la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina y esta constancia llevará la firma del Presidente de la Asociación.

La certificación de los especialistas por derecho adquirido y la de los especialistas en ejercicio se hará por la Asociación, según el procedimiento establecido en los reglamentos del Consejo General de Especialidades Médicas.

Los especialistas entrenados en el exterior y que según el reglamento del Consejo General de Especialidades Médicas no pueden ser considerados en las dos categorías arriba mencionadas, serán calificados mediante las pruebas de evaluación que se reglamenten para este fin por el Consejo General de Especialidades Médicas y la certificación será expedida por la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina.

## EVALUACION Y PROMOCION DE RESIDENTES

Para el diseño de una metodología de evaluación del residente, se ha tenido en cuenta, además de unas pruebas cognoscitivas, la calificación de las actividades y desempeño del estudiante de post-grado durante todo su entrenamiento. Estas actividades se han dividido en las siguientes áreas:

1. *Habilidades.* La evaluación de habilidades adquiridas durante el entrenamiento por el residente, se hace utilizando el método de observación directa.

*Manejo de la Historia Clínica.* Se entiende por manejo de la historia clínica la responsabilidad del residente en relación con su buena elaboración, la supervisión permanente que debe efectuar de la historia clínica y las notas de admisión y resúmenes de egreso.

*Criterio Clínico y Terapéutico - Destreza intelectual frente al paciente - Habilidades manuales específicas.* El criterio clínico y terapéutico y la destreza intelectual frente al paciente, tendrán mayor valor en las especialidades médicas que en las quirúrgicas. En cambio habilidades manuales específicas tendrán mayor valor en las especialidades quirúrgicas. (Véase punto 4).

*Capacidad para enseñar.* Se entiende por capacidad para enseñar no solamente la habilidad docente sino la manera como el residente es capaz de comunicarse con sus superiores y estudiantes y, además, la facilidad para transmitir ideas a los pacientes.



*Actividades Especiales.* Se entiende por actividades especiales: Club de Revistas, seminarios, revisiones bibliográficas, conferencias de mortalidad y presentación de casos clínicos.

*Trabajos de Investigación.* Los trabajos de investigación podrán ser uno o varios durante todo el período de entrenamiento y la calificación se hará anualmente.

## 2. *Area Afectiva.*

La calificación del área afectiva demanda una observación permanente por parte del personal docente.

*Sentido de la Responsabilidad.* Se entiende por sentido de la responsabilidad la asistencia, puntualidad, cumplimiento del deber, disponibilidad y voluntad de trabajo.

*Relaciones Humanas.* En la calificación de las relaciones humanas debe tenerse en cuenta la relación médico-paciente.

## 3. *Area Cognoscitiva.*

Durante el entrenamiento se harán exámenes anuales de complejidad creciente que comprenda preguntas tanto de Ciencias Básicas relacionadas con la especialidad, como de Ciencias Clínicas. El valor de estos exámenes es del 25% de la calificación anual.

Este examen podrán estructurarse con preguntas tomadas del Banco de Preguntas de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina y podrán incluirse en él pruebas prácticas.

La parte teórica del examen no debe tener un valor menor del 50% del porcentaje total.

Al finalizar el entrenamiento se hará un examen integrado de escogencia múltiple, que englobe conocimientos adquiridos durante todo el entrenamiento. El examen deberá estructurarse con preguntas tomadas del Banco de Preguntas de la División de Evaluación de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina, y la calificación será hecha en cada facultad de acuerdo a la clave que acompaña el cuestionario. Este examen tendrá el mismo valor de los exámenes anuales o sea el 25% sobre la calificación del último año.

El valor porcentual de las partes teórica y práctica del examen anual lo debe fijar el Comité que la oficina del Decano designe.

La responsabilidad del manejo de las preguntas, los cuestionarios y la calificación, será de la Oficina de Educación Médica.

4. Normas para la calificación y sus porcentajes correspondientes:

	Esp. Médicas	Esp. Quirúrgicas
—Manejo de la historia clínica	5%	5%
—Criterio Clínico Terapéutico. Destreza Intelectual frente al Paciente	10%	5%
—Habilidades Manuales Específicas	5%	10%
—Capacidad para enseñar	5%	5%
—Actividades Especiales	5%	5%
—Trabajos de Investigación	25%	25%
—Sentido de Responsabilidad	10%	10%
—Relaciones Humanas	5%	5%
—Trabajo en equipo	5%	5%
—Examen Anual	25%	25%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

5. La calificación mínima aprobatoria será de 70/100.

6. En las observaciones de la Hoja de Evaluación debe tenerse en cuenta muy especialmente la capacidad docente, capacidad de investigación, relaciones humanas y trabajo de equipo.

7. La calificación del Residente se hará por rotaciones; en caso de que no existan, se hará por lo menos cada tres meses.

8. La suma de las notas de las diferentes evaluaciones dará la nota actual.