

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 22 No. 3 — 1972 — 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 para libros y revistas editados en Colombia. Permiso N° 258, Administración Postal Nacional.

Dr. Alvaro Velásquez O.
Decano Facultad de Medicina

Dr. Oscar Duque Hernández
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. Melba Aristizábal
Dr. Antonio Vélez Z.

CONTENIDO

EDITORIAL

- Concepto del Hospital Moderno.- *Doctor Francisco Henao M.* 235
- Revisiones fisiológicas. Equilibrio de líquidos y electrolitos.
Doctor Jaime Restrepo Cuartas 241
- Anomalia de Ebstein.- *Dres. Humberto Martínez, Vásquez,
Francisco Tobón Gaviria, Pablo Robles Vergara* 263
- Los nucleótidos cíclicos: AMP-cíclico "Segundo Mensajero" de la actividad
hormonal.- *Doctor Alejandro Mendoza C.* 275
- Mucoestasis - Evaluación del Clorhidrato de Bromhexina. Moderno
Broncosecretolítico.- *Doctor Alvaro Echeverri Perea* 295
- Afibrinogenemia Congénita - Estudio de un caso y su familia.
Doctor Alberto Echavarría R., Señorita Clara Inés Zapata Ch. 309
- Degeneración Hepatolenticular. (Enfermedad de Wilson). *Estudiantes Adolfo
Cumplido P. y Jorge E. Henao S., Dr. Sigifredo Betancur M.* 321
- Noticias de la Facultad de Medicina 331

EL CONCEPTO DEL HOSPITAL MODERNO

DR. FRANCISCO HENAO M *

Para entender al Hospital conforme a la concepción que de él tenemos en la actualidad, se requiere estudiar su evolución en el tiempo, esto nos permite:

Comprender el presente, por cuanto esta institución moderna no se generó de la nada, es la culminación de un proceso de siglos y es sólo una etapa en el proceso permanente de cambio que seguirá ininterrumpidamente.

Permite, además, pronosticar el futuro.

Sirve para diseñar una estrategia que nos permita en más o en menos influenciar ese pronóstico en forma positiva.

Nos indica cómo ubicar nuestro Hospital en el tiempo.

En el análisis retrospectivo debemos hacer un recuento cronológico con algunos datos sobresalientes de cada una de las etapas por las que ha pasado el Hospital y simultáneamente un recuento de la evolución conceptual que ha seguido.

EVOLUCION CRONOLOGICA

ERA PRE-CRISTIANA: Parece ser que en la cuna de la civilización occidental, Mesopotamia, no existieron hospitales, sino que los enfer-

* Profesor Agregado, Jefe Departamento de Administración de Programas de Salud, Escuela de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

mos eran expuestos al público en las calles para recibir los consejos emanados de la experiencia de los transeúntes. En las civilizaciones de Roma, Egipto y Grecia, aparecen los primeros remedos de hospitales con el nombre de Asclepiones o Esculapias, sitios destinados a la curación por medios físicos, consagrados a los distintos dioses. Las Yatrias, especies de consultorios privados dedicados a la curación de los enfermos por iguales medios. En esta época hay tres fechas que merecen mencionarse:

En el año 600, Buda, organizó los médicos, uno por cada diez aldeas.

En el año 460, aparece Hipócrates con la auscultación y la descripción de algunas enfermedades, y

En el año 226, el Rey Azoka, propone construir una red de hospitales en varios sitios para tratamientos en cada una de las localidades.

ERA CRISTIANA: Se crearon las llamadas Valetudinarias que eran especies de enfermerías adyacentes a los circos, en las fronteras, para el tratamiento de los soldados. En el año 335, Constantino suprimió las Esculapias, en el 369, Justiniano funda el Hospital San Basilio y luego en el año 390, Fabiola, fundó el primer hospital público en Roma. En el año 660, nació el Hotel-Dieu, en París que aún funciona.

La característica de esta época es la paulatina desaparición de templos-hospitales y la introducción del concepto de solidaridad y caridad cristiana en ellos.

EDAD MEDIA: Igual que en otras actividades se acentuó más el concepto religioso y se hizo obligatorio crear sitios para refugio de ancianos, peregrinos y enfermos al lado de cada parroquia. En 1163, se prohíbe a los monjes hacer intervenciones con salida de sangre, lo mismo que la disección y la experimentación, esta época, constituye lo que se ha denominado la primera edad oscura, porque significó estancamiento del avance tecnológico de los hospitales.

Los hospitales parroquiales según su arquitectura se clasificaban en basilicales, palacianos y cruciformes.

Sólo se requería la internación en casos extremos cuando la gente no tenía ninguna otra alternativa porque eran instituciones donde sólo se iba a morir.

RENACIMIENTO: Esta época influyó en la medicina y en los hospitales, lo mismo que en todas las demás actividades de la sociedad. Fue Leonardo Da Vinci quien impuso las primeras disecciones y la descripción dibujada de la anatomía. En Padua aparece la primera descripción de las funciones de los médicos hospitalarios. Se inició el reemplazo paulatino de los hospitales de tipo religioso por hospitales estatales, especialmente del nivel municipal, lo cual fue más notorio en Inglaterra con Enrique VIII, debido a sus problemas con la jerarquía romana. Esta época, además, se caracteriza porque nació la idea de enseñar en el enfermo hospitalizado y de experimentar en ellos los distintos métodos terapéuticos antes de generalizarlos.

SIGLO XVIII: En este siglo ocurrieron dos fundamentales hechos, uno negativo en cierta medida, que fue en su iniciación y consistió en que se prohicieron las infecciones bajo la creencia de que, el pus aceleraba la curación. El hecho positivo está constituido por varios descubrimientos: En 1842, Long descubre la anestesia y Morton la aplica en el 46; en 1848, Semmelweis ante la gran mortalidad en las maternidades toma con éxito, algunas medidas empíricas de asepsia. Posteriormente vienen los descubrimientos de Pasteur y Jenner, iniciando la era de la bacteriología. En 1890, Florence Nightingale, fundó la primera Escuela de Enfermería en el Hospital Santo Tomás de Inglaterra, es considerada por algunos, como la primera administradora de Hospitales.

En América, los hechos más sobresalientes son: en 1503, la fundación del Hospital San Nicolás de Bari, en Santo Domingo ordenado por los reyes católicos. En 1523, se funda un hospital en Panamá. En 1524, nace el hospital de Jesús Nazareno en México, hasta hace poco en funcionamiento y en 1565, se funda en Quito, el hospital de la Misericordia de Nuestro Señor Jesucristo que hoy se denomina "San Juan de Dios", y que es el más antiguo funcionando en la actualidad.

EVOLUCION CONCEPTUAL:

Sin hacer referencias a fechas, podemos identificar una serie de etapas que no necesariamente se suceden en orden cronológico y que tienen su representación parcial o total en las instituciones de un país. Estas etapas son las siguientes:

Templos dedicados a las distintas deidades, donde se brindaban tratamientos físicos especialmente ambulatorios.

Enfermerías para clases determinadas, como los gladiadores o los soldados.

Hospitales religiosos donde el concepto médico está subordinado.

Hospitales experimentales, donde el objetivo lo conforman los resultados de las experiencias.

Hospitales docentes, en los cuales el criterio de enseñanza prima por encima de cualquier otro.

Hospitales con criterio pragmático para aliviar al hombre en función de la productividad exclusivamente.

Hospitales estatales que representan la función del Gobierno en materia de salud.

El Hospital Social, que significa una institución que garantiza el derecho a la salud.

HOSPITAL MODERNO:

Es indudable que los precursores más inmediatos del Hospital Moderno, fueron los descubrimientos médicos relacionados con la anestesia, la asepsia, la bacteriología, la inmunología, la enfermería y la administración.

Las características que identifican o diferencian al hospital actual de los anteriores, se pueden definir en las siguientes:

Sus funciones son de prevención, curación, docencia y de investigación, es decir, se han ampliado en otros horizontes.

Hace parte de una red sanitaria, no se concibe como ente aislado.

Es el eje de las acciones de salud de una región.

Asimila una alta Tecnología, de acuerdo con su nivel.

Ha desarrollado nuevos servicios desconocidos hasta hace pocos años.

Su personal es cada vez más heterogéneo y va desde el más simple empleado de aseo, hasta el más especializado de los científicos.

Sus equipos se han diversificado hasta poseer los últimos adelantos físicos y químicos.

Su financiación es primordialmente a base del Estado, mediante diversos sistemas.

Su rendimiento en términos de egresos y consultas ha aumentado considerablemente.

Sus costos tienen la tendencia permanente del crecimiento muy por encima de los otros elementos de la vida social.

El prestigio de que se ha venido rodeando al Hospital ha generado una demanda de servicios por encima de los recursos.

Ha asimilado las más modernas técnicas de administración, y se reconoce ahora la Administración Hospitalaria como una de las especialidades médicas.

Es lógico que no en todos nuestros hospitales se vean claramente expresadas estas características, a veces se presentan en algunos servicios o en algunas funciones del Hospital.

En resumen, el Hospital Moderno, tiene características de fábrica, de hotel, de universidad y de centro de salud, las cuales lo hacen aparecer como una de las instituciones más complejas de la vida moderna.

Si revisamos nuestros hospitales encontramos que en su totalidad o en algunos departamentos o servicios apenas si están atravesando por las etapas anteriores del hospital primitivo.

BIBLIOGRAFIA

- MAC EACHERN, MALCOLM, THOMAS. "HOSPITAL ORGANIZATION AND MANAGEMENT". 2 ed. Chicago, Physicians Records, 1951.
- GARRISON, FIELDING A. "HISTORIA DE LA MEDICINA". 4 ed. México, Interamericana, 1966.
- O.M.S. "ADMINISTRACION DE HOSPITALES". Serie de Informes Técnicos No. 395, 1968.
- BRIDGMAN, R. F. "EL HOSPITAL RURAL". México, Interamericana, 1964.
- ZUÑIGA C., CISNEROS. "HISTORIA DE LA MEDICINA". Caracas, Edime, 1960.

REVISIONES FISIOLÓGICAS - EQUILIBRIO DE LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS

DR. JAIME RESTREPO CUARTAS*

Generalidades: Para la comprensión de estos mecanismos son indispensables los siguientes conceptos básicos:

Presión Osmótica (1). Es la presión ejercida sobre una solución, para mantenerla en equilibrio de volumen con el solvente, cuando estos están separados por una membrana solo permeable al solvente. Dicha presión está dada por las partículas (iones y moléculas).

Osmolaridad (2), de una solución es la suma total de aniones y cationes. Esto equivale en el organismo a 310 milimoles por litro (280-310). Es decir, que depende de los milimoles de la sustancia disociada. Las soluciones hipertónicas tienen mayor osmolaridad, mientras que las hipotónicas tienen menos. Las células y el líquido extracelular se encuentran en equilibrio osmótico.

Equilibrio de Donnan: En presencia de un ión no difusible, los iones difusibles se distribuyen de tal manera, que el producto de sus concentraciones a lado y lado de la membrana sea igual.

Homeostasis: Es el modo de conservar la osmolaridad en el organismo y en ella influyen la hipófisis, suprarrenal, paratiroides, riñón y pulmones.

Peso atómico: Es la suma de todas las cargas del átomo, (protones, neutrones y electrones). Como los electrones pesan tan modesta cantidad, no se incluyen en la práctica: Ej.: Hidrógeno (H^+).

* Instructor del Departamento de Cirugía y del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

H⁺: su peso atómico es la suma del protón existente en el núcleo, más la suma del electrón, la cual es despreciable. Peso atómico del H⁺ = 1.

Peso Molecular: es la suma de los pesos atómicos de los componentes de una molécula.

Ej.: O₂ : peso molecular igual 32
NaCl : peso molecular igual 58.5.

Mol: de una sustancia es su peso molecular expresado en gramos.

Ej.: NaCl = 58.5 grs.

Milimol: es la milésima parte de un mol. Así un milimol de NaCl es igual a 58.5 miligramos.

Nota: estas dos unidades no expresan actividad química.

Equivalente: es quien expresa la actividad de combinación química. Esta es igual a la suma de los pesos atómicos, dividido por la valencia.

Ej.: Potasio peso atómico/valencia = 39.

Como es monovalente, 1 mol = 1 equivalente.

En los divalentes, equivalente es igual a 0.5 mol. Ej.: Calcio tiene peso atómico igual 40 grs. su valencia es 2. Equivalente de calcio = $40/2 = 20$.

Miliequivalente: es la milésima parte de un equivalente y en la práctica son más utilizables pues las concentraciones en el organismo son muy pequeñas.

Miliosmol: es el efecto de la sustancia en solución, sobre la presión osmótica.

Milimol y Miliosmol son equivalentes en sustancias disociadas, ejemplo: Glucosa = 180 mgs. = 1 milimol = 1 miliosmol.

Si la sustancia se disocia en dos iones, 1 mili-mol es igual a 2 miliosmoles.

Conversión de Mgs. en mEq.:

$$\text{Peso en mgs. X valencia. Ej.: 1 grs. de NaCl} = \frac{1.000}{58.5} \times 1$$

Peso molecular

$$1 \text{ grs. NaCl} = 17.1 \text{ mEq.}$$

$$\text{mEq} \times \text{litro} = \frac{\text{mgs\% X 10 X valencia}}{\text{Peso atómico}} \quad \text{y mgs\%} = \frac{\text{mEq/litro} \times \text{P. atómico}}{10 \text{ X valencia}}$$

Solución Molar: es la que contiene una mol por litro de solución.

Solución Molal: es la que contiene una mol más un litro de solución.

Solución Normal: es la equivalente, es decir, que es la suma de su peso molecular dividida por la valencia.

Ej.: una solución de H^+Cl^- es equivalente a una de Na^+OH^- pues la valencia en ambas es igual.

FISIOLOGIA DEL AGUA CORPORAL

Agua Corporal: constituye la mayor parte de toda sustancia orgánica y según los estudios de medición en el hombre, llevados a cabo por diluciones con Antipirina o con Deuterio y Tritio se ha podido establecer que ocupa del 50-70% del organismo humano.

Su ingreso es a partir tanto de los líquidos ingeridos como de los alimentos sólidos, y un pequeño porcentaje se obtiene del metabolismo endógeno por oxidación de las proteínas celulares o las grasas.

Las frutas y vegetales contienen 90% de agua y los alimentos sólidos 60%.

En el hombre el promedio del agua total es el 60% y en la mujer el 50%. Los obesos tienen menor cantidad de agua total, debido a la baja concentración de ella en la grasa, la cual ocupa apenas el 10%. Al parecer el exceso de grasa en la mujer es lo que hace que el total de su agua sea menor. La vejez por desecación de tejidos conlleva una disminución en el contenido acuoso.

La absorción del agua se lleva a cabo en el intestino delgado y en el colon y depende de la concentración de solutos. El agua sola, sin electrolitos, se absorbe más rápido, pero lo hace excretando a la luz dichos electrolitos, con el fin de establecer un equilibrio isosmótico con los líquidos intersticiales. Las soluciones hipertónicas ingeridas extraen primero agua hacia la luz, antes de iniciar la difusión de electrolitos, y la hipovolemia producida, explica algunos de los síntomas de pacientes con "vaciamiento rápido". Todos los electrolitos que salen a la luz intestinal se reabsorben luego, algunos en forma rápida como el Na y el Cl y otros en forma lenta como el Mg.

La pérdida de agua ocurre por pulmones, sudor, materias fecales y orina.

La pérdida pulmonar es un fenómeno físico, debido a diferencias de tensión de vapor entre aire inspirado y expirado y dependiendo de la rata de ventilación. Durante el acto de la respiración el aire es calentado y humedecido por el tracto respiratorio superior. Esto, evita que las membranas alveolares sufran injurias térmicas y de desecación. Dichas injurias pueden ocurrir durante quemaduras y en malos cuidados en pacientes con traqueostomías. Al expirar, el aire pierde calor y humedad, pero no en forma total, lo cual condiciona una pérdida permanente. Esta pérdida está modificada por la temperatura ambiente, humedad del aire inspirado, rata de ventilación y temperatura corporal y se considera es de unos 600 cc. por día.

En algunos animales que no sudan, el jadeo es un medio de perder agua y se produce a través de reflejos condicionados, al aumentar la temperatura de la piel.

La pérdida por sudor ocurre a través de las glándulas sudoríparas y se conoce con el nombre de perspiración insensible. Es un fenómeno en parte pasivo, pues depende de la concentración de vapor de agua atmosférica. La diferencia de sudor entre las razas es más de tipo ambiental. Existe una barrera para esta eliminación, lo cual evita que las pérdidas sean exageradas, y se localiza entre el estrato córneo, dependiendo al parecer de los lípidos localizados en esta estructura. La función primordial del sudor es disipar el calor, vaporizando agua. Puede ser tan grande como 1-2 lts. al día con el ejercicio, pero normalmente se pierden unos 500 cc./día. En el sudor se pierde además NaCl y el líquido es hipotónico en relación al plasma. En épocas frías solo se pierde en sitios de aposición de la piel, como axilas, mamas e ingles. Hay estados como la ansiedad y emociones que hacen sudar palmas y plantas.

Las pérdidas por fecales no se alteran aumentando la ingestión de agua, pues el exceso se elimina en orina. La pérdida es de 200-300 cc./día, en adultos. La constipación produce desecación de las fecales y esto origina menor pérdida de agua y al mismo tiempo dificultad en la exoneración.

Normalmente se producen 1.000-1.500 c.c. de saliva, 2.000-2.500 c.c. de jugo gástrico, 700-1.000 c.c. de bilis, 1.000-1.500 c.c. de jugo pancreático y 3.000 c.c. de jugo intestinal por día. Esto da un total de 8-10 lts. al día, los cuales se reabsorben en su totalidad a excepción de 200-300 c.c. que salen con las heces. Ello indica las grandes pérdidas que puede sufrir un paciente cuando presenta vómito, diarrea o fístula intestinal.

Las pérdidas por orina regulan el agua del organismo, debido a lo variable de la ingestión. Le corresponde al riñón controlar la osmolaridad del plasma, reteniendo agua o eliminándola, así como está encargado de mantener su volumen. La reabsorción de agua depende de la *Hormona Antidiurética*. (H. A. D.). Su producción parece depender de osmoreceptores que captan los cambios de osmolaridad y están localizados en el hipotálamo, (3) sitio en donde se produce la hormona, la cual se deposita en la hipófisis posterior. Los receptores de volumen cuya localización no es aún precisada, parecen regular la H. A. D. liberándola cuando ocurren cambios en los fluidos del organismo.

Estudios de *Mouw y Vander* (4), en 1970, hablan de receptores osmóticos para el sodio, localizados en el tercer ventrículo en contacto con los espacios subaracnoideos y cerca al hipotálamo. *Andersen* (5-6), inyectando solución salina al 2% en el tercer ventrículo produce polidipsia en animales de experimentación, más no obtiene esto con solución salina isotónica. Igual cosa ocurre con estímulos eléctricos, mientras el frío, en dichos núcleos, inhibe la sed.

La acción de la H. A. D., es aumentar la reabsorción tubular de agua, al parecer por aumento de la porosidad de los túbulos. (7)

Estímulos para la liberación de H. A. D., son: a) aumento de la presión osmótica efectiva. b) pérdida de agua. c) inyecciones hipertónicas de glucosa, sal y sacarosa que aumenten la osmolaridad extracelular y al no pasar efectivamente a la célula no pueden establecer isotonicidad; al contrario de la urea, la cual pasa fácil a la célula y establece un equilibrio osmótico entre los compartimentos ex-

tra e intracelular y por tanto no aumenta la presión osmótica efectiva y no es estímulo para la liberación de H. A. D. d) la disminución del agua intracelular y la entrada compensatoria del compartimiento extracelular. e) el dolor y las emociones. f) drogas como la morfina, histamina, anestésicos, acetilcolina y nicotina. g) las posiciones de inclinación en una mesa basculante, por redistribución de líquidos.

La inhibición para la producción de H. A. D., se lleva a cabo al dar agua sin sal, lo cual disminuye la presión osmótica efectiva y origina diuresis acuosa. También en diabetes insípida, enfermedad en la cual hay ausencia de dicha hormona, se produce una incapacidad tubular para la absorción de agua, originando poliuria y al mismo tiempo sed por hiperosmolaridad del plasma. En casos de diabetes mellitus la hiperosmolaridad del plasma, por aumento de glucosa, estimularía la H. A. D, pero el efecto poliúrico se debe a la excreción renal de glucosa, lo cual requiere grandes cantidades de agua.

En casos de daño renal, no hay respuesta a la H. A. D. y se origina poliuria. Lo mismo ocurre cuando el riñón se somete a un exceso en la concentración de solutos. Esto se conoce como incapacidad del órgano terminal.

Medición del agua corporal

1. En mamíferos, los cuales tienen un porcentaje de agua similar al hombre, se ha medido por desecación.
2. Se ha medido también según el porcentaje de grasa, sabiendo la gravedad específica del cuerpo.

$$G. E. = \frac{\text{Peso en el aire}}{\text{Peso del agua desplazada.}}$$

G. E. en sujeto normal = 1.10

G. E. en obeso = 1.02. Diferencia 0.732 lo cual se calcula como G. E. de la grasa.

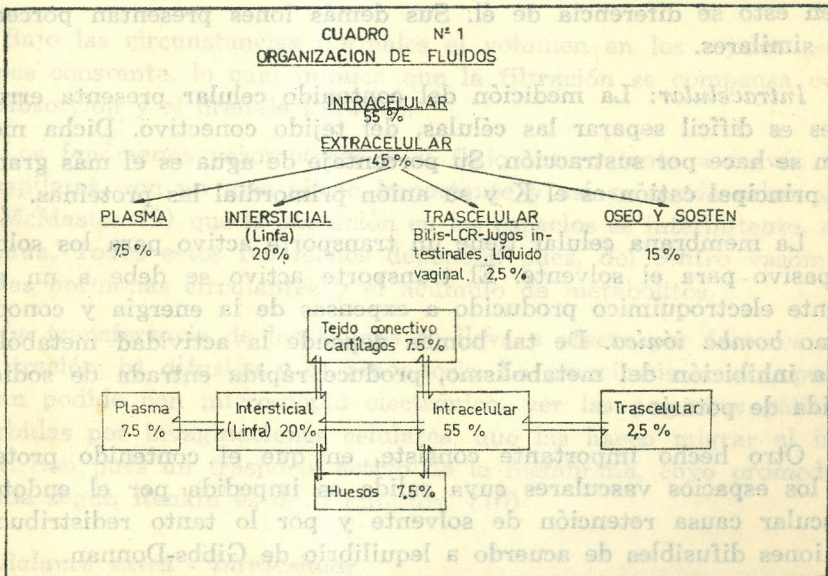
% grasa = 100 — % agua

0.732

(a) Esta técnica tiene el inconveniente de su complejidad y de que varía de acuerdo a la edad, nutrición y condiciones glandulares de la persona. (7)

3. Por último, inyectando soluciones que tengan las siguientes propiedades: a) buena difusión, b) que no se sintetice, ni destruya en el organismo, c) que no sea tóxica y d) que sea fácil de analizar; se puede medir en forma exacta el volumen de agua en los distintos espacios corporales. Desgraciadamente no se han encontrado sustancias que llenen todos estos requisitos. El uso de deuterio, tritio, urea, sulfanilamida antipirina y creatinina han dado resultados muy aproximados. Lo mismo ocurre con los isótopos radioactivos. La vida media del agua en el organismo es de 9-18 días.

Organización de Fluidos. (Cuadro N° 1)



El agua es el solvente de los solutos y su fácil difusibilidad es lo que mantiene el equilibrio osmótico, ya que las proteínas y los solutos poseen movimientos más difíciles.

Los fluidos extracelulares se miden por medio de azúcares (sucrosa), inulina y manitol. Su metabolismo y difusión impiden medidas muy exactas.

El intracelular, intersticial y trascelular se miden indirectamente. El único que es exactamente medible es el plasma, el cual tiene suma importancia, pues mantiene el medio ambiente interno.

Composición de los Fluidos en los sistemas vascular, intersticial e intracelular.

Vascular: contiene 7.5% de agua como solvente y una cantidad de solutos los cuales tienen una suma de cationes igual a la suma de aniones, con el fin de mantener la neutralidad eléctrica. El sodio es su catión más importante y el cloro su anión primordial. Contiene un número de proteínas de aproximadamente 15 mEq/litro.

Intersticial: no es en realidad un ultrafiltrado del plasma, puesto que la membrana capilar deja pasar poca cantidad de proteínas, y en esto se diferencia de él. Sus demás iones presentan porcentajes similares.

Intracelular: La medición del contenido celular presenta errores pues es difícil separar las células, del tejido conectivo. Dicha medición se hace por sustracción. Su porcentaje de agua es el más grande. Su principal catión es el K y su anión primordial las proteínas.

La membrana celular tiene un transporte activo para los solutos y pasivo para el solvente. El transporte activo se debe a un gradiente electroquímico producido a expensas de la energía y conocido como *bomba iónica*. De tal bomba depende la actividad metabólica, y la inhibición del metabolismo, produce rápida entrada de sodio y salida de potasio.

Otro hecho importante consiste, en que el contenido proteico de los espacios vasculares cuya salida es impedida por el endotelio vascular causa retención de solvente y por lo tanto redistribución de iones difusibles de acuerdo a lequilibrio de Gibbs-Donnan.

Balance interno de Fluidos

Este balance estudiado con isótopos, muestra gran rapidez en su establecimiento. El agua es el medio de transporte a las células, y de excreción de sustancias metabólicas.

a) *Balance vascular - intersticial.*

Las proteínas del plasma ejercen una continua fuerza osmótica conocida como presión oncótica, la cual retiene agua en el compartimiento vascular. Los cristaloides no ejercen presión y se difunden fácil, a menos que exista alteración en su concentración, momento en el cual llegan a ejercer presión osmótica.

La presión oncótica proteica es menos que la presión hidrostática en el lecho arterial, por lo cual el filtrado al espacio intersticial ocurre. Se favorece esta acción por las proteínas pericapilares, que aunque menores, disminuyen la efectividad de las plasmáticas.

Al distribuirse la presión hidrostática en toda la red capilar arterial, el plasma filtra a los espacios intersticiales y al pasar a la red venosa la disminución de la presión hidrostática y la presión de turgencia de los tejidos pericapilares, promueven la salida hacia el plasma.

El intercambio de los capilares es de 300 veces/min, con el fluido intersticial. (8)

Bajo las circunstancias normales el volumen en los tejidos permanece constante, lo cual implica que la filtración se compensa con la reabsorción y el drenaje linfático.

Los fenómenos vasomotores y el flujo intermitente a través de los capilares, son un mecanismo importante y así se puede saber según McMaster (9) que la absorción en los espacios es intermitente, no continua. Todos estos fenómenos dependen pues, del centro vasomotor, las hormonas circulantes y el acúmulo de metabolitos.

La transferencia de los fluidos se lleva a efecto por factores de a) filtración, b) difusión y c) pinocitosis. La pinocitosis ocurre, pues se han podido con microscopio electrónico, ver las pequeñas gotitas absorbidas por invaginaciones celulares, que las hacen migrar al interior. Son pues un transporte activo de la membrana, cuyo promedio de vida según Renkin es de 5 minutos. (10)

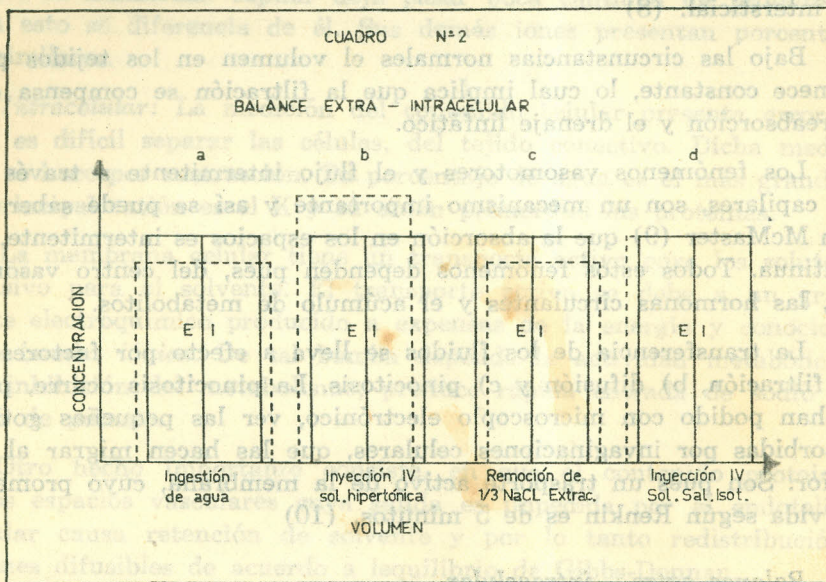
b) *Balance extra - intracelular*

Las células y el medio están en equilibrio osmótico. Si un tejido se coloca en solución salina isotónica se edematiza, y se previene si al baño se le aumentan las concentraciones iónicas. Esto debido a que las células son más hipertónicas, que el fluido que las rodea.

Mudges (11), piensa que no es solo por el agua sino por los solutos. El edema es el resultado de una falla en la bomba de sodio, permitiendo que el agua y la sal entren a la célula.

Ejemplos: Si se ingiere agua sola, esto disminuye la concentración en el espacio extracelular y hace pasar agua a la célula lo cual disminuye también la concentración intracelular, sin embargo, ambos aumentan su volumen (ver cuadro N° 2a). Si se inyecta vía venosa una solución hipertónica, aumenta la concentración en el espacio extracelular lo cual hace salir agua de la célula. Esto produce como resultado final una disminución de volumen intracelular, un aumento del volumen extracelular y un aumento de la concentración en ambos. (ver cuadro Nc 2b).

Si se extraen $\frac{1}{3}$ parte del sodio extracelular, se disminuye la concentración en este compartimiento, lo cual produce un paso de agua a la célula. El resultado final, es una disminución de la concentración en ambos espacios, una disminución del volumen extracelular y un aumento del volumen intracelular (ver cuadro N° 2c).



Por último, si se inyecta solución salina isotónica, la osmolaridad entre la célula y el líquido extracelular permanece igual por lo cual no hay movilización de agua de la célula y la concentración será la misma (ver cuadro N° 2d).

Líquido trascelular:

a) Todos los jugos producidos en el tracto digestivo, sufren reabsorción a excepción de 200 o 300 c.c. que acompañan las materias fecales.

b) *El L. C. R.* (líquido cefaloraquídeo) producido en los plejos coroides de los ventrículos, se drena a través de los forámenes de Lushka y Magendie, al espacio subaracnoideo. Al aumentar la presión de este líquido se abren las valvas venosas de las vellosidades aracnoideas para dejar pasar el líquido a la sangre. El aumento de la presión-venosa cierra dichas valvas e impide el reflujo sanguíneo. Se produce a razón de 860 c.c./día y es una secreción, no un ultrafiltrado, pues a pesar de que en la sangre por varios días se varíe la concentración de electrolitos, éstos no variarán en dicho líquido. Existe además una barrera que impide el paso a algunas sustancias. El equilibrio del agua en L. C. R. y el resto del organismo se demuestra con deuterio. La inyección IV de agua puede producir edema cerebral, el cual se contrarresta con cloruro de sodio hipertónico, úrea o manitol.

MECANISMO REGULADOR DEL AGUA

Ingestión

El promedio de ingestión en una persona de 70 kgs. es de 2290 a 3700 c.c./día.

Sed

No se conocen nervios que lleven la sensación de sed al S.N.C. Los estudios de Cannon (12), a principios del siglo, hablaban de que la simple sequedad en la boca era la causa de ella, ya que pequeñas cantidades de agua que no alteraban los líquidos del organismo, la mejoraban. Luego este mismo autor asoció la sed con la disminución del flujo salivar y fue Montgomery, quien posteriormente demostró que la sed no aumenta al extirpar las glándulas submaxilares y parotídeas en perros.

Gregersen (13) en 1931, encontró que la deshidratación temporal que ocurre al ingerir alimentos produce la sed de las comidas.

Tampoco los receptores para producir saliva se encuentran en sus glándulas, pues alterando las concentraciones de las sustancias que pasan por las glándulas, no variará el flujo salivar de éstas.

Si se disminuye el flujo a través de las glándulas, disminuye también la producción de saliva y si se aumenta aumentará.

En el choque por pérdida de sangre, disminuye el flujo salivar, el cual se recupera al recuperarse dicho estado. (Gregersen) (14). En estos casos la sed se origina en parte por acción simpática y en parte por estímulo sobre los osmoreceptores. de volumen.

Los estudios de Gill y Gilman (15), indican que la sed se produce por deshidratación intracelular y así por ejemplo, la úrea que pasa fácil la barrera celular, no distorsiona la osmolaridad y no produce sed. En cambio la ingestión de NaCl (300 c.c. al 5%) se asocia a la sed y disminución del flujo salivar y si se dan 400 a 600 c.c. de agua, se alivia la sed o se previene la disminución del flujo, a pesar de que el aumento de electrolitos en el suero aún esté presente.

La disminución del flujo salivar no explica todos los casos de sed, pues no explicaría los casos en los cuales, el inyectar soluciones hipertónicas produzcan sed, así como los cambios de osmolaridad, no explicarían la sed inmediata de los pacientes que sufren hipovolemia aguda (3). Fuera de esto, aunque la secreción salivar es mediada a través del vago y simpático por el nervio de la cuerda del tímpano, no se conocen receptores que lleven al S.N.C. la sensación de sed, sin embargo, dicha sensación es percibida, pues la saciedad y la respuesta para restaurar el flujo salivar así lo demuestran.

Bellow, piensa que existen dos factores:

El primero es la satisfacción temporal por el paso de agua a través de la boca. El segundo es que la distensión del intestino por el líquido, al pasar de 10 a 15 minutos de haber sido ingerido, ceden el deseo de beber. Towbin, comprueba ésto, al obtener disminución de la ingestión de agua, en perros en los cuales distendía el estómago con un balón (receptores gástricos?). (7)

Por último, Anderssen (5, 6), inyectando solución salina al 2% en hipotálamo produce polidipsia, pero no con soluciones isotónicas. Lo mismo se obtiene con estímulos eléctricos. El frío inhibe la sed y si se calientan los núcleos preópticos se inhibe el hambre y se

estimula la sed. Todos estos datos sugieren receptores al sodio, localizados en el hipotálamo, los cuales estimulan directamente los centros de la sed y activan los mecanismos de liberación de H.A.D y aldosterona. (4)

Electrolitos:

La composición electrolítica de los líquidos corporales varía en los distintos compartimientos. El balance de ellos es necesario para mantener la osmolaridad y el equilibrio ácido-básico. (cuadros N° 3-4).

Como puede verse en el cuadro N° 3, el catión extracelular más importante es el sodio, mientras que el intracelular es el K. Anión extracelular el cloro y el intracelular el fosfato.

CUADRO N°3
COMPOSICION DE LOS DISTINTOS COMPARTIMENTOS

HHCO, 1,35		HHCO, 1,35		HHCO, 1,35	
HCO ₃	Cl ⁻	HCO ₃	Cl ⁻	HCO ₃	HPO ₄ ⁻ SO ₄
Na ⁺ 142	102	Na ⁺ 138	108	K ⁺ 150	
					Mg ⁺⁺ 40
	HPO ₄ ⁻ SO ₄ ⁻		HPO ₄ ⁻ SO ₄ ⁻		Proteí- nas 40
	K ⁺		K ⁺ ⁻ 5 Ac Org=6		Na ⁺ 10
	Ca ⁺⁺ =7 Proteí- nas 15		Ca ⁺⁺ =5 Proteí- na=6		
	Mg ⁺⁺ ⁼ 2 Acidos Org.=3		Mg ⁺⁺ =3		
Plasma 7.5%		Liq. Intersticial 20%		Liq. Intracelular 55%	

VALORES NORMALES EN LA SANGRE

Na ⁺ : 135-145 mEq X litro	Cloruros: 100,0 - 106,0 mEq X litro
K ⁺ : 3,6-5,2 mEq X litro	CO ₂ : 24,8 - 28,9 mEq X litro
Ca ⁺⁺ : 8,5-10,5 mgs%	P ⁺⁺ : 3,0 - 4,5 mgs%
4,3 - 5,3 mEq X litro	PH : 7,38 - 7,42
Mg ⁺⁺ : 1,5 - 2,5 mEq X litro	

Según esto, puede verse la pérdida abrumadora de líquidos que representarían las entidades como vómito, diarrea, fistulas, obstrucciones intestinales o drenajes.

CUADRO N° 4

COMPOSICION EN LOS DISTINTOS LIQUIDOS ORGANICOS

	Pérdida diaria en c.c.	Na mEq X litro	K mEq X litro	Cl mEq X litro
ORINA :	1.000 - 1.300	80	35	80
FECALES :	200 - 300	0	0	0
RESPIRACION :	300 - 600	0	0	0
SUDOR :	200 - 500	20	2	20
Total pérdida normal por día	1.500 - 2.700	100	37	100

Esto es lo que se pierde normalmente por día en una persona de 70 kgs. de peso. La composición de los líquidos que son excretados, pero normalmente reabsorbidos, es la siguiente:

	c.c.	Na	K	Cl
SECRECION GASTRICA :	2.500	60	10	90
SALIVA :	1.500	10 - 20	15	15
DUODENO Y YEYUNO :	2.000	105	5	100
ILEON :	1.000	115	5	105
J. BILIAR :	1.000	145	5	100
J. PANCRATICO :	1.000	140	5	80
TOTAL	9.000	585	45	490

A excepción del jugo biliar y el pancreático, los demás son hipotónicos en cuanto a electrolitos, en relación al plasma.

Por cada litro perdido se eliminan 20-30 grs. de proteínas, las cuales hay que reponer, para evitar la desnutrición adicional.

Estudio y Metabolismo de los iones

Sodio: Total en el organismo 40-80 mEq/Kg. o sean 2.800 a 5.600 mEq en persona de 70 kgs.

Ingestión diaria normal = 5 — 10 grs. = 170 mEq.

Requerimientos diarios = 80 — 100 mEq.

Excreción diaria = 100 mEq.

El sodio es 80% disponible o metabólicamente activo. Un 20% no está disponible, (ej.: en hueso) y el organismo hace uso de él en estados patológicos. Es además fácilmente intercambiable entre los compartimientos, y reemplaza al K en estados anormales.

Sus funciones son: a) rige la osmolaridad del compartimiento extracelular, pues el 80% del sodio está en este sitio. b) conserva las bases disponibles y asegura el PH. Mantiene los potenciales de membrana, garantizando adecuado latido cardíaco y buena función neuromuscular.

Su absorción es a nivel del tubo digestivo, y la excreción por riñones y sudor. Las pérdidas por heces sólo equivalen a 1 o 2%.

Balance sódico: se lleva a cabo por:

a) Efecto del volumen de los compartimientos líquidos. El aumento de volumen aumenta la excreción y la disminución de volumen lo disminuye, al parecer por alteración en la función tubular. Se plantea de nuevo la existencia de receptores de volumen en el S.N.C. (Mouw y Vander) (4). Algunos efectos por disminución de volumen se sabe que actúan a través de la aldosterona. Es sabido que la aldosterona es estimulada además por los osmoreceptores, al disminuir el Na o aumentar el K, pero todos los efectos no se han podido explicar por dicha hormona.

b) cuando las cargas ácidas eliminadas por el riñón superan la capacidad de producción de amoníaco y de recambio de H⁺, se elimina sodio como base fija.

c) sustancias como la sacarosa, manitol, glucosa y úrea al producir diuresis osmótica, aumentan la excreción de sodio (ejemplo en diabéticos con glucosuria y poliuria sin acidosis).

d) los esteroides corticosuprarrenales y el ACTH retienen sodio y su sitio de acción es a nivel tubular. Un exceso de sodio en pacientes con enfermedad de Addison hacen imposible la reabsorción de él por el riñón.

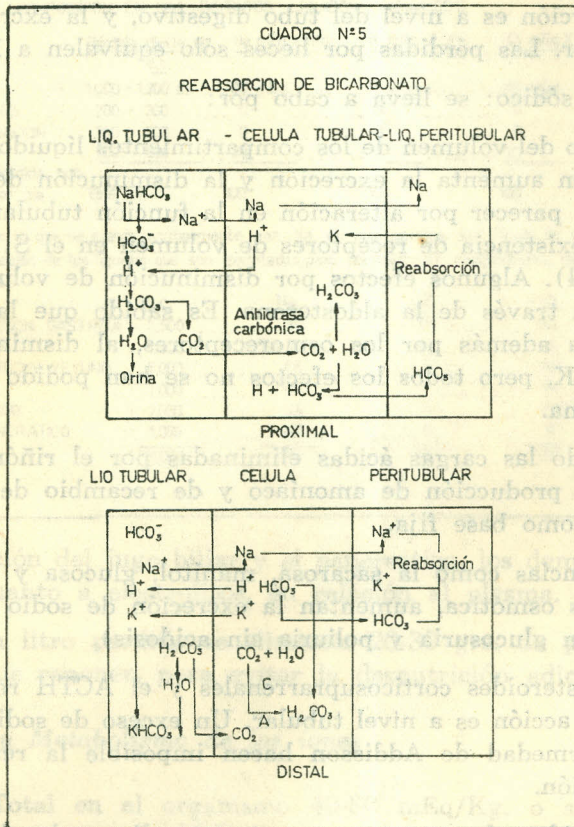
El esteroide más potente para retener sodio, es la aldosterona en estados de metabolismo normal.

e) el simpático aumenta la excreción renal de sodio y la simpaticectomía la disminuye, a pesar de no variar el flujo renal ni la filtración. (2)

Cloruros. Total en el organismo 30 mEq. Pérdidas diarias por orina, sudor y heces 50-150 mEq. En estados de sudoración profusa se pueden perder por el solo sudor hasta 120 mEq de sodio y cloro.

Requerimientos diarios 80-100 mEq.

Los desplazamientos ocurren en estados patológicos, primordialmente en respuesta al equilibrio ácido-base. Todas las alteraciones del HCO_3^- se reflejan en los cloruros y éste cambia en razón inversa al bicarbonato (fenómeno de transferencia de Hamburger).



El cloro es además indispensable en la producción de HCl por el estómago y todos los factores de la excreción renal de sodio lo influyen, pero para la defensa del equilibrio acidobásico si existe diferente excreción renal de los dos iones.

Potasio. Total en el organismo 40-60 mEq x Kg. o sean 3.000-3.500 mEq en sujeto de 70 kgs.

La ingestión es de 50-150 mEq/día y la excreción es de solo 40 mEq/día. Los requerimientos son 40-60 mEq por día.

Es el más importante catión intracelular y conserva el PH en él. Todas las actividades celulares que incluyen fenómenos eléctricos, (contracción muscular y cardíaca e impulsos nerviosos) dependen de los gradientes de sodio y potasio a uno y otro lado de la membrana celular. Los estímulos lo sacan de la célula y al recuperarse el potencial, ingresa de nuevo. La transferencia de glucosa y la glucogenesis requieren K. y así por cada milimol de K, la célula utiliza ½ milimol de glucosa.

De esta manera es indispensable en el crecimiento y la reparación tisular o la formación proteica. Por el contrario, la glucogenolisis y la destrucción proteica liberan potasio (traumatismos).

En casos de acidosis se excreta y en estados de alcalosis se intercambia por H⁺.

Balace del K. Lo rigen: a) los esteroides y el ACTH, por acción tubular aún no conocida. Lo excretan, aumentando la reabsorción de sodio (se intercambia el H⁺ o el K⁺ por el Na). En el riñón se filtra el potasio, el cual se reabsorbe en los túbulos contorneados proximales, para excretarse luego en los distales. Mientras más sodio exista en los túbulos, más potasio se pierde, pues el sodio se absorbe intercambiándose por ión K⁺ o H⁺.

Los cambios en la dieta no disminuyen la excreción de este ión, la cual es siempre constante a pesar de una dieta pobre en él.

b) Los trastornos en el equilibrio ácido básico regulan su excreción, la cual aumenta en la alcalosis.

c) La enfermedad renal puede limitar su excreción y producir hiperpotasemia.

d) El calcio es antagónico del potasio, al igual que el sodio.

e) La aldosterona aumenta su eliminación por reabsorción de Na⁺.

Calcio. Total en el organismo (70 Kgs.) 1.000-1500 grs. casi todo en la apatita ósea; muy poco intercambiable.

La ingestión es variable pero debe ser de por lo menos 500 mgs/día.

La excreción es menor de 200 mgs./día.

Su acción es como calcio ionizado.

Aproximadamente la mitad del calcio plasmático está ligado a las proteínas. El calcio tiene poca importancia en la osmolaridad y el control de volumen; y sus principales funciones son: a) aumentar la permeabilidad celular, b) deprimir la placa neuromuscular, actuando sobre la excitabilidad de ella, c) es importante en la transmisión de impulsos nerviosos, d) interviene en la coagulación, e) por último, activa los sistemas enzimáticos.

Su absorción y excreción dependen de la hormona paratiroidea, quien aumenta la absorción intestinal, la reabsorción ósea y la excreción de fosfatos, los cuales son antagonicos del calcio.

En la absorción se requiere además de la acción del ácido clorhídrico.

Magnesio. Total en persona de 79 kgs. 2.100 mEq. El 60% se encuentra en huesos y no es disponible. Ingestión 20-40 mEq/día. Se absorbe por tracto digestivo y se excreta por el riñón. Se encuentra ionizado y unido a proteínas.

Su excreción es aproximadamente igual a la ingestión.

Sus acciones son: a) activar los sistemas enzimáticos, así como la transferencia de los radicales fosfatos de alta energía, del A.T.P., b) tiene acción en la conducción neuromuscular, c) es curarizante y se antagoniza con calcio y potasio, así como es potenciado por la neostigmina y prostigmina.

EQUILIBRIO ACIDO-BASICO (16)

PH: Es el logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones. En la sangre varía de 7.36 a 7.44, es decir, es ligeramente alcalino.

Los extremos compatibles son la vida varían de 7 a 8.

La proporción entre base y ácido es 20/1 y lo podemos apreciar con la ecuación de Henderson Hasselbach.

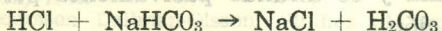
$$\text{pH} = \text{PK} + \log \frac{\text{BHCO}_3}{\text{HHCO}_3}, \text{ de donde}$$

$$\text{pH} = 6.1 + \log 20; \text{ pH} = 6.1 + 1.3; \text{ pH} = 7.4$$

constante —
de disociación.

Mecanismos que regulan el pH.

1. La dilución de los líquidos.
2. Los sistemas tampón. Compuestos por ácido o base débilmente ionizada, en equilibrio con una sal completamente ionizada. Así la combinación de base débil con ácido fuerte dá una solución neutra ligeramente disociable y ácido débil; ej.:



Las principales sustancias tampón son: a) Bicarbonato y ácido carbónico, b) fosfatos monosódico y disódico los cuales actúan a nivel intracelular, c) las proteínas como albúmina y globulina, d) la hemoglobina la cual se comporta como un anión, combinándose con el O_2 a nivel alveolar y con el CO_2 a nivel de los tejidos.

3. Respiración: Su efecto primordial es controlar el CO_2 excretándolo o reteniéndolo con el fin de regular el H_2CO_3 . Durante el acto respiratorio se eliminan 15.000 mEq de CO_2 al día, mientras que el riñón elimina 600 mEq de H^+ al día.

Los centros respiratorios se estimulan por aumento de la presión del CO_2 y se inhiben por disminución de él. Dichos centros se localizan en el bulbo, en contacto con el líquido cefalorraquídeo, sitio en el cual el CO_2 se difunde fácil.

Los quimiorreceptores periféricos localizados en los cuerpos carotídeos y aórticos regulan la tensión de O_2 y en casos extremos llegan a regular el CO_2 y el pH.

4. Renales. La orina generalmente es ácida pues normalmente hay exceso de ácidos. Su pH oscila de 4.5 a 6.5. (17)

Los mecanismos son los siguientes: a) Reabsorción de Bicarbonato. En el túbulo proximal ocurre al entrar Na y HCO_2 tal como se explica en el cuadro N° 5.

b) Acidificación de tampones. El riñón hace uso de el fosfato dibásico y la creatinina, los cuales aceptan protones de las células (incorporan H^+).

Na HP₄

— — —

H+ ← Bomba de hidrógeno

Na H₂PO₄ (Orina)

c) Producción de amoníaco: El NH₃+ se produce en las células tubulares a partir de la glutamina y se difunde pasivamente por acción de gradientes de concentración.

Cl⁻ + H+ + NH₃ → NH₄Cl hacia la orina

bomba de H+ por difusión

El pH lo dan pues la proporción entre BHC₂ y para saber el estado de situación acidobásico, se requieren por lo menos dos de los siguientes factores: PC₂, bicarbonato y pH. El CO₂ en vol.% dividido por 2.24 = CO₂ en mEq X litro.

Valores normales.

CO₂ (Bicarbonato) = 24.8 a 28.8 mEq./l.

PC₂ = 35 a 40 vol.%

pH = 7.36 a 7.44.

R E S U M E N

Queremos con esta revisión ofrecer los conceptos más modernos sobre los avances en Fisiología del agua corporal y electrolitos. Se desea correlacionar los efectos fisiológicos a sus aplicaciones clínicas, con el fin de obtener una comprensión más adecuada de estos fenómenos.

S Y N O P S I S

This is a Revision of the most modern concepts and the Recent advances in the Physiology of body water and electrolyte. These facts are correlated with the clinical applications in order to have a better understanding of these phenomena.

REFERENCIAS:

- 1 Randall T. H., "Terapéutica de Líquidos y Electrolitos", tratamiento Pre y Postoperatorio, American College of Surgeons, 1969.
- 2 Suárez-Borrero-Sanclemente. "Desórdenes del Metabolismo de Agua y Electrolitos", Fundamentos de Medicina, 1970. U. de A.
- 3 Thorpe Ray: Equilibrio de Agua y Electrolitos. Fisiopatología Clínica Soderman, 1963, pg. 62.
- 4 Mouw and Vander. Evidence for Brain Na Receptors controlling Renal Na Excretion and Plasma Renin Activity Amer. Journ. of Physiology, vol. 219, N° 3, 1970.
- 5 Anderssen: "Preoptic influences on Water intake". In Wayner M. I. Thirst. New York, 1964.
- 6 Anderssen Dallman-Olsson, Studies of hypothalamic regulation of water and electrolyte balance in the goat. Int. Cong. Washington D. C. Symposia, vol. 6, XXIV, pág. 200, 1968.
- 7 Mountcastle-Cizek. Balance total de Agua. Sed, déficit y Exceso de Fluidos, Medical Physiology, cap. 18, pág. 350, y cap. 16, pág. 287.
- 8 Pappenheimer-Renkin. Filtración, Difusión and Molecular serving through peripheral capillary membranes a contribution to the pose theory of capillary permeability. Am. J. Physiol. 167: 13, 1951.
- 9 Mc Master's intermittent take up of fluid from the cutaneous tissue. J. Expert. Med. 73: 67, 1941.
- 10 Renkin trasport of large molecules across capillary wall. Physiologist 7: 13, 1964.
- 11 Mudge. Electrolyte and Water Metabolism of Rabbit Kidneys Slice. Effect of Metabolic inhibitors, Amer. J. Physiol. 167: 206, 1951.
- 12 Cannon. Physiological basis of Thirst Proc. Roy. Soc. London S. B. 90 283, 1918.
- 13 Gregersen. The control of Salivary Secretion. Am. J. Physiol. 97: 107, 1931.
- 14 Gregersen. The control of Salivary Secretion. Am. J. Physiol. 102: 344, 1932.
- 15 Gilman. The relation between blood osmotic pressure fluid distribution and voluntary, Water intake. Am. J. Physiol. 120: 323, 1937.
- 16 NaHas*. Current concepts of acid-Base. Measurement. Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 133, art. 1, 1970.
- 17 Kurtzman. Relationship of extracelular volume and CO₂ tensión to Renal Bicarbonate Reabsorption. Am. Journal. of Physial. vol. 219, N° 5, 1970.

ANOMALIA DE EBSTEIN

PRESENTACION DE SIETE CASOS

DR. HUMBERTO MARTINEZ VASQUEZ, M. D. *
DR. FRANCISCO TOBON GAVIRIA, M. D. **
DR. PABLO ROBLES VERGARA, M. D. ***

INTRODUCCION

En 1866 el médico alemán Wilhelm Ebstein describió por primera vez la anomalía de la válvula tricúspide que lleva su nombre.

Los casos informados posteriormente en forma esporádica, fueron hallazgo de necropsia y sólo en 1949, Tournaire y asociados (1), informaron el primer caso diagnosticado en vida. En los últimos 20 años la literatura mundial ha registrado aproximadamente 400 casos (2), la mayoría reconocidos en vida, lo cual es obviamente el resultado de la mejor comprensión de las características clínicas, electrocardiográficas, hemodinámicas y radiológicas de la enfermedad.

La enfermedad de Ebstein se caracteriza por la implantación anómala de la válvula tricúspide, la cual se halla desplazada dentro del ventrículo derecho. El orificio valvular tricuspídeo anormalmente situado, divide el ventrículo derecho en 2 cámaras: una distal o

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

ventricular propiamente dicha y una proximal o porción atrializada. La cámara ventricular es pequeña, si se le compara con la aurícula, la cual está generalmente muy dilatada y comprende la aurícula derecha propiamente dicha, más la porción atrializada del ventrículo derecho.

Con frecuencia se presentan defectos o lesiones asociados, tales como la comunicación interauricular, que en ocasiones presenta cortocircuito de derecha a izquierda con producción de cianosis. Además se puede encontrar insuficiencia o estenosis tricuspídea. (3)

El objeto de este trabajo, es presentar 7 casos de anomalía o enfermedad de Ebstein, 6 diagnosticados en vida y uno post-mortem; además revisar la literatura médica en lo que respecta a esta entidad, con el fin de destacar sus características más importantes, para que a pesar de su relativa baja frecuencia, se le tenga en cuenta y se la diagnostique y trate correctamente.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron las historias con diagnóstico final de enfermedad anomalía de Ebstein en el archivo general del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín y se complementaron con las respectivas historias del archivo del Servicio de Cardiología del mismo Hospital en el período de diez años, comprendidos entre el 1º de enero de 1960 y el 31 de diciembre de 1969. Los casos fueron vistos y estudiados casi en su totalidad por los autores. Los diagnósticos se hicieron por clínica, electrocardiografía y rayos X de tórax en todos ellos. Además en cinco de los siete casos se practicó cateterismo derecho y en otros se complementó el estudio hemodinámico con angiografía. Se practicó estudio anatomopatológico en un caso.

PRESENTACION DE LOS CASOS

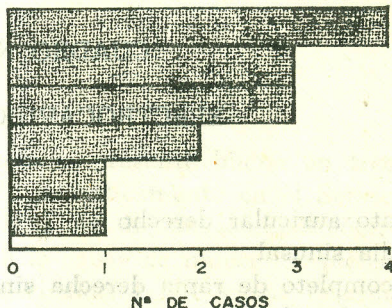
Edad y sexo:

No hay diferencia respecto al sexo. Cuatro pertenecían al sexo femenino y tres al masculino.

Las edades oscilan entre uno y cincuenta y un años con un promedio de 17.7 años, cuatro adultos y tres niños.

SIGNOS Y SINTOMAS PRINCIPALES

Soplo Sistólico
 Cianosis
 Palpitaciones
 Disnea
 Edema de miembros inf.
 Soplo Diastólico

*Características principales:*

Cianosis. Tres de los siete casos presentaban cianosis ligera o moderada.

Palpitaciones. Fueron de tipo paroxísticos y se presentaron en tres casos.

Disnea. De grado moderado, presente en dos casos.

Soplo diastólico. De muy poca intensidad y localizado en el apex. Se presentó en un caso. Se interpreta como debido a flujo aumentado al paso por la válvula mitral.

Soplo sistólico. Se encontró presente en cuatro casos. En general de poca o moderada intensidad y localizado en el borde esternal izquierdo.

Edema de miembros inferiores. Se presentó en un caso, de grado moderado por insuficiencia cardíaca derecha.

Rayos X de tórax. En todos los casos se encontró cardiomegalia por dilatación de la aurícula derecha y la porción o cámara atrializada del ventrículo. En un caso la cardiomegalia fue ligera, grado I y en los otros 6 fue variable entre los grados II y IV.

Electrocardiograma. Los principales hallazgos fueron los siguientes: taquicardia paroxística supraventricular en 4 casos; crecimen-

to auricular derecho en 6 casos; bloqueo de rama derecha, de ramas cortas o sea hipertrofia ventricular derecha, en 3 casos; síndrome de Wolff-Parkinson-White en un caso; bloqueo AV de 2º grado tipo 2:1, en un caso. Cuadro 1.

CUADRO N° 1

ELECTROCARDIOGRAMA

	Nº casos
Crecimiento auricular derecho	6
Taquicardia sinusal	4
Bloqueo completo de rama derecha sin hipertrofia ventricular derecha	2
Bloqueo incompleto de rama derecha	1
Wolff Parkinson White. (W.P.W.)	1
Bloque A-V de 2º grado tipo 2:1	1

Cateterismo cardíaco derecho. Se practicó en 5 casos; en 2 se comprobó comunicación interauricular con flujo de izquierda a derecha. En todos los casos se puso en evidencia el gran tamaño de la aurícula derecha, confirmando además por las grandes asas descritas por el cateter en dicha cavidad. En 3 casos se registró moderada elevación de presiones en la aurícula derecha. Cuadro 2.

CUADRO N° 2

CATETERISMO CARDIACO DERECHO

Se practicó en 5 casos	3 Sin cortocircuito
	2 Con comunicación interauricular
No se practicó en 2 casos por distintos motivos	

ANGIOGRAFIA

Se practicó en 3 casos
No se practicó en 4 casos

Angiografía. Se practicó en 3 casos con inyecciones en la aurícula derecha y ventrículo derecho. Se evidenció la marcada dilatación de la aurícula derecha y la localización baja y desviada a la izquierda del plano valvular tricuspídeo, hallazgos característicos de la enfermedad. Cuadro N° 2.

E V O L U C I O N

La evolución ha sido, hasta el presente buena en tres casos los cuales se continúan observando periódicamente en el Servicio de Cardiología. Un caso murió y se hizo estudio anatomopatológico que confirmó el diagnóstico. Respecto a la causa de muerte se piensa que haya sido una arritmia de tipo ventricular. Los 3 casos restantes se perdieron de vista y no se conoce su evolución.

C O M E N T A R I O

La mayoría de los casos de la anomalía de Ebstein pueden sospecharse clínicamente basándose en la historia, el examen físico y los hallazgos radiológicos y electrocardiográficos (4, 5, 6, 8). La historia de episodios de taquicardia paroxística; los hallazgos físicos de corta estatura, principalmente si se trata de adultos; ritmo triple a la auscultación del corazón (dado por la contracción auricular o cuarto ruido) y en ocasiones los hallazgos auscultatorios clásicos de comunicación interauricular (segundo ruido pulmonar ampliamente desdoblado y fijo, soplo sistólico de mediana intensidad en 2° y 3° e.i.i.), o soplo holosistólico de regurgitación y localización tricuspídea, si por la misma anomalía de la válvula no sólo está implantada baja, si no que es también insuficiente. El estudio radiológico del tórax (figs. 1 A y 1 B), muestran generalmente cardiomegalia más o menos marcada y a expensas de aurícula derecha. El electrocardiograma (fig. 2), es de gran ayuda diagnóstica y puede mostrar bloqueo de rama derecha, sin evidencia de hipertrofia ventricular derecha, onda P anormalmente alta, de crecimiento auricular derecho; prolongación del intervalo PR; contracciones ventriculares prematuras y taquicardia supraventricular, casi siempre de tipo paroxística.

El diagnóstico se confirma generalmente por el cateterismo cardíaco y la angiografía (fig. 3), que demuestran desplazamiento del orificio tricuspídeo hacia abajo y a la izquierda; una enorme cavidad auricular derecha, con presión auricular generalmente elevada y pre-

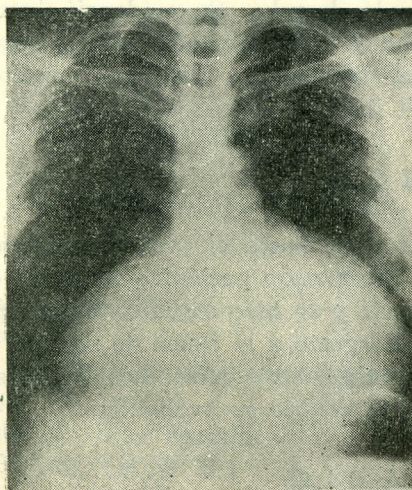


Fig. Nº 1 A - La radiografía de tórax en AP de uno de los pacientes en la cual se aprecia la enorme cardiomegalia a expensas principalmente de aurícula derecha y porción atrializada del ventrículo derecho. Nótese que los campos pulmonares son normales.

sión sistólica normal en ventrículo derecho y arteria pulmonar. Con el uso de un cateter electrodo (electrocardiografía intracardiaca) se confirma la presencia de un segmento "atrializado" del ventrículo derecho (12), al observar que el electrodo intracavitario muestra morfología electrocardiográfica característica ventricular en una cámara con presión auricular (Fig. 4), o sea la porción atrializada del ventrículo derecho, hallazgo característico de la enfermedad de Ebstein (12). En la figura Nº 2, se observa claramente el electrocardiograma en uno de nuestros casos y la angiografía selectiva (20), también confirma el diagnóstico.

La consideración más importante en el diagnóstico diferencial es el hecho característico de la ausencia de hipertrofia ventricular derecha o izquierda en los casos no complicados de anomalía de Ebstein. En consecuencia, el electrocardiograma es de mayor utilidad en el diagnóstico diferencial de esta entidad que en muchos otros. En un paciente cianótico, el diagnóstico diferencial incluye tetralogía

de Fallot, estenosis pulmonar, corto circuito de derecha a izquierda, atresia tricuspídea, transposición de grandes vasos con estenosis pulmonar y ventrículo único con estenosis pulmonar.

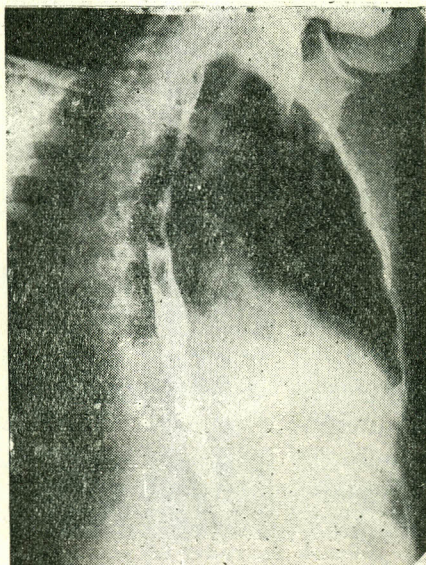


Fig. Nº 2 B - La radiografía de tórax en posición oblicua anterior derecha, muestra que la columna de bario por el esófago no está desplazada por la aurícula izquierda, o sea que está normal.

En un paciente acianótico, el diagnóstico diferencial incluye estenosis pulmonar aislada, derrame pericárdico, tumor intracardiaco, anomalía de Uhl, miocarditis de origen oscuro y algunos casos de cor pulmonale.

En distintas series el promedio de vida es de 25 a 30 años, sin embargo, se encuentran casos que mueren en los primeros días y otros, como el caso informado por Adams y Hudson (14), con supervivencia hasta los 79 años. El caso de más edad en nuestra serie tiene en la actualidad 51 años.

Gasul, Arcila y Lev (6), en una revisión de 120 casos con necropsia encontraron el 59% murieron antes de los 20 años de edad; 79% antes de los 30 y 87% antes de los 40.

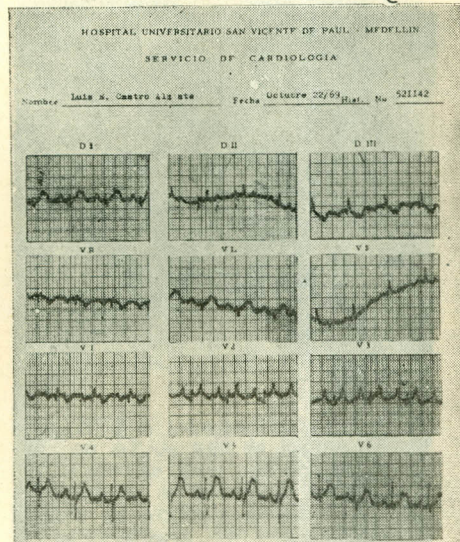


Fig. Nº 2 - Electrocardiogramas de uno de nuestros pacientes muestra los hallazgos más característicos de la anomalía de Ebstein: bloqueo de rama derecha de ramas cortas o sea, sin hipertrofia de ventrículo derecho y además una onda P prominente, indicativa de crecimiento auricular derecho.

Respecto a embarazo en pacientes con enfermedad de Ebstein, en la revisión de la literatura mundial hay solo 4 casos informados. Copeland et al. (15), describen 3 casos de mujeres con Ebstein y que tuvieron 6 embarazos en total y Littler (16), describe otro caso de embarazo. Una de nuestras pacientes tuvo un embarazo a término, sin complicaciones. Fue cuidadosamente vigilada y se ha mantenido digitalizada. Sin embargo, tener en cuenta que el embarazo en pacientes con cardiopatías severas y específicamente con anomalía de Ebstein constituye un peligro serio para la vida del paciente.

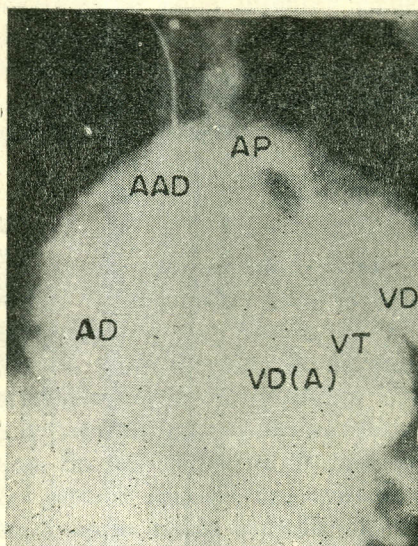


Fig. Nº 3 - Angliografía. - La radiografía apacificada con medio de contraste muestra la inmensa cavidad común: aurícula derecha y porción atrializada del ventrículo derecho, el desplazamiento de la válvula tricúspide hacia abajo y a la izquierda (V T). Además se aprecia el tracto de salida de ventrículo derecho y arteria pulmonar principal (A P).

La patología intracardiaca de la anomalía de Ebstein es tal, que la corrección quirúrgica es muy difícil. Se han usado los procedimientos de derivación o anastomosis de sangre venosa, evitando el paso por el corazón derecho, tipo Blalock-Taussing y Poth-Smith, el cierre de la comunicación interauricular en pacientes cianóticos, la operación de Glenn o anastomosis de la vena cava superior a la rama derecha de la arteria pulmonar. Hunter y Lillehei (18), propusieron una corrección de la anomalía, haciendo el plegamiento de la aurícula derecha reconstruyendo la válvula tricúspide, más o menos en su posición normal y reduciendo el anillo tricúspideo, si está insuficiente. Recientemente Barnard y Shrire (19), practicaron la corrección de la anomalía en dos pacientes, con reemplazo valvular tipo discoide y en la posición ideal.

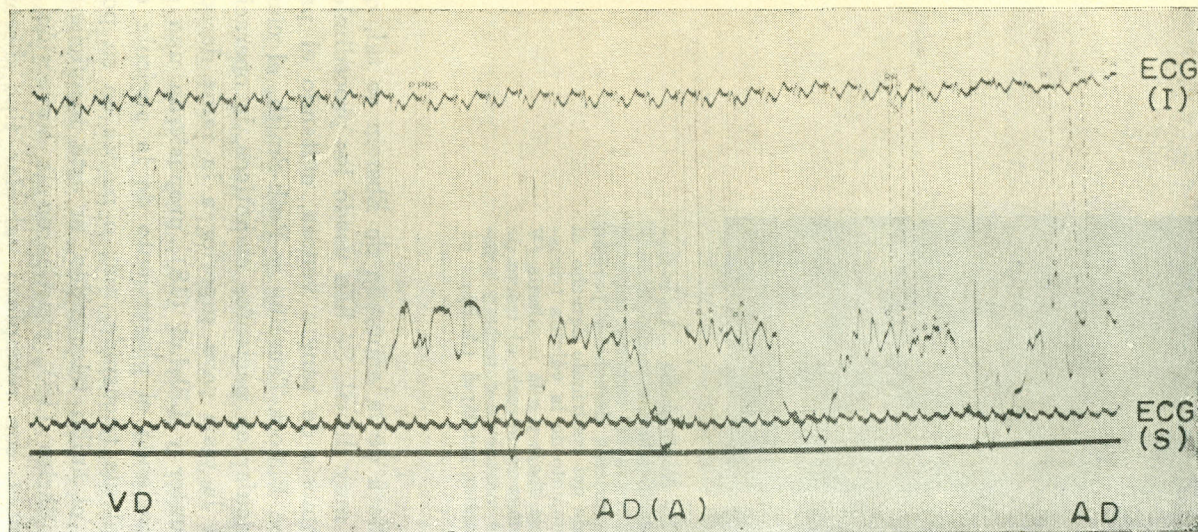


Fig. N° 4 - Curvas de presión y electrocardiograma intracavitario.

El registro simultáneo de electrocardiograma intracavitario (trazo superior), curva de presiones y electrocardiograma de superficie, al paso de la sonda desde el ventrículo derecho a la porción atrializada y aurícula derecha.

En la porción inicial observamos: presión ventricular derecha con electrocardiograma intracavitario de ventrículo derecho.

La parte media muestra persistencia del patrón electrocardiográfico intracavitario de ventrículo derecho con curva de presión típica auricular, que corresponde por lo tanto, a la porción atrializada del ventrículo derecho.

En el extremo izquierdo observamos presión típica de aurícula derecha con un patrón electrocardiográfico intracavitario de la misma cavidad.

Nótese las ondas "S" en el trazo de presión que corresponde a la porción atrializada, las cuales no se observan en el trazado de la aurícula derecha propiamente dicha.

Finalmente, creemos que esta anomalía es de manejo médico y sólo en casos excepcionales se debe intentar cirugía de reconstrucción y reemplazo valvular, debido a lo complejo de la reconstrucción, bastante diferente de un reemplazo valvular en otro tipo de anomalía valvular y a los resultados desalentadores que se han obtenido en la mayoría de los casos quirúrgicos.

R E S U M E N

Se presentan 7 casos de esta entidad vistos en los últimos 10 años en nuestro Hospital Universitario San Vicente: 5 de ellos fueron estudiados exhaustivamente por clínica, ECG y radiografía, cateterismo, angiografía; en 2 se practicó la electrocardiografía intracavitaria. En 2 casos el diagnóstico se hizo por clínica, RX de tórax y electrocardiografía y no fue posible hacer estudios complementarios para comprobarlos. En uno de estos últimos se confirmó la anomalía de Ebstein en el estudio post-mortem y se descartó otra entidad (miocarditis chagásica) que se había considerado en vida. Además se hace una revisión somera de la enfermedad, con el objeto de despertar mayor interés clínico por la misma.

S Y N O P S I S

Seven patients with Ebstein's anomaly were studied from several points of view. They were seen in the University Hospital San Vicente from Medellín, Colombia, during the period of the last ten years.

A brief revision of this entity is made in order to emphasize its most outstanding features.

REFERENCIAS:

- 1 Tourniaire, M., Deyrieux, F., and Tartulier, M.: Maladie d'Ebstein: Essai diagnostique clinique, Arch. mal. coeur 42: 1212, 1949.
- 2 Watson, H.: The natural history of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve in childhood and adolescence Cardiovascular Research Abstracts VI World Congress of Cardiology, 27, 1970.
- 3 Edwards, E. J.: Pathologic Features of Ebstein's malformation of the tricuspid valve. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic. 28: 89, 1953.
- 4 Engle, M. A., Payne, T. B. B., Bruins, C., and Taussing, H. B.: Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: Report of three cases and analysis of clinical syndrome, Circulation 1: 1246, 1950.
- 5 Genton, E., and G. Blount, G.: The spectrum of Ebstein's anomaly Am. Heart J. 73: 395-425, 1967.
- 6 Gasul, B. M., Arcilla, R. A., and Lev, M. (1966). Heart disease in children: diagnosis and treatment. J. B. Lippincott, Philadelphia.

- 8 Vacca, J. B., Bussman, D. W., and Mudd, J. G. Ebstein's anomaly: Complete review of cases, *Am. J. Cardiol.* 2: 210, 1958.
- 9 Brow, J. W. Hearsh, D., and Whitaker, W.: Ebstein's disease, *Am. J. Med.* 20: 322, 1956.
- 10 Frau, G., and Agostini, A.: L' electrocardiograma nella melattia di Ebstein: morfologia, genesi ed importanza diagnostica. Descrizione di atri 124 casi riportati nella letteratura. *Folia Cardiol.* 18: 223, 1959.
- 11 Gotshalk, H. C., Civin, H., and Mills, G.: Electrocardiographic changes and brain abcess with malformed tricuspid valve: report of a case. *J.A.M.A.* 155: 1411, 1954.
- 12 Hernández, F. A., Rochkind, R., and Cooper, H. R. The intracavitary Electrocardiogramm in the diagnosis of Ebstein's anomaly, *Am. J. Cardiol.* 1: 181, 1958.
- 13 Sodi Pallares, D., Acevedo, J. S., Cisneros, F., Marsico, F., and Alvarado A.: Síndrome de Wolf-Parkinson-White en la enfermedad de Ebstein, *Arc. Inst. Cardiol. México* 25: 17, 1955.
- 14 Adams, J. G. L. and Hudson, R.: A case of Ebstein's anomaly surviving to the of 79, *Brit. Heart J.* 18: 129, 1956.
- 15 Copeland, W. E. Wooley, C. F. Ryan, J. M., Runco, V. and Levin, H. S.: Pregnancy and congenital heart disease. *American Journal of obstetrics and gynecology*, 86: 107, 1963.
- 16 Littler, W. A.: Successful pregnancy in a patient with Ebstein's anomaly. *British Heart Journal*, 32: 711-713, 1970.
- 17 Wooley, C. F., Runco, V., Levin, H. S., and Ryan C. F., Pregnancy and congenital heart disease. *Circulation*, 24: 1075, 1961.
- 18 Hunter, S. W., and Lillehei, C. W.: Ebstein's malformation of the tricuspid valve: study of a case together with suggestion of a new surgical therapy. *Dis. Chest.* 33: 1, 1958.
- 19 Bernard, C. N., and Schire, V.: Surgical correction of Ebstein's malformation with prosthetic valve, *Surgery* 54: 302, 1963.
- 20 Kistin, A. D., Evans, J. M., and Brigulio, A. E.: Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: angiocardigraphic diagnosis, *Am. Heart J.* 50: 634, 1955.

SYNOPSIS

Seven patients with Ebstein's anomaly were studied from several points of view. They were seen in the University Hospital San Vicente from Medellín, Colombia, during the period of the last ten years.

A brief revision of this entity is made in order to emphasize its most outstanding features.

REFERENCES

- 1 Fontaine, M., Dreyfus, P., and Tassinari, M.: Maladie d'Ebstein. *Heart Dis. Digest*, 1960.
- 2 Wessner, H.: The natural history of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve in childhood and adolescence. *Cardiovascular Research Abstracts VI World Congress of Cardiology*, 2: 1970.
- 3 Edwards, E.: Pathologic Features of Ebstein's malformation of the tricuspid valve. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 28: 88, 1933.
- 4 Eagle, M. A., Payne, T. E., Hinkle, C., and Tauszig, H. B.: Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: Report of three cases and analysis of clinical syndrome. *Circulation* 1: 1248, 1950.
- 5 Gerson, E., and G. Blount, G.: The spectrum of Ebstein's anomaly. *Am. Heart J.* 73: 393-422, 1967.
- 6 Gault, B. M., Aroila, R. A., and Jay, M. (1950). Heart disease in children: diagnosis and treatment. J. B. Lippincott, Philadelphia.

LOS NUCLEOTIDOS CICLICOS: AMP-CICLICO "SEGUNDO MENSAJERO" DE LA ACTIVIDAD HORMONAL

DR. J. ALEJANDRO MENDOZA G. *

INTRODUCCION

Hoy es de común conocimiento que el 3', 5' adenosinmonofosfato cíclico (AMP-cíclico) actúa como un "segundo mensajero" intracelular para mediar muchas, sino todas, en las acciones o actividades de varias de las diferentes hormonas. Otros ribonucleósidos monofosfatos cíclicos, tales como el guanosin monofosfato cíclico (GMP-cíclico) y algunas otras moléculas pequeñas de los tejidos, funcionarían como mediadores intracelulares para varias hormonas. Sin embargo, permanece aún poco claro si el AMP-cíclico y otras sustancias de bajo peso molecular sirven como "segundo mensajero" también para la acción de los estrógenos, gestágenos y andrógenos.

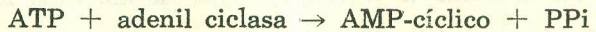
El AMP-cíclico, fue el primero de los 3', 5', nucleótidos hallados como sustancias de ocurrencia natural que actuaban como mediador intracelular del efecto glicogenolítico de la epinefrina y del glucagón en el hígado, y posteriormente reconocido como el "segundo mensajero" de la acción hormonal. Según la hipótesis de Sutherland y col., (1, 2) las hormonas, primer mensajero, viajan desde los sitios de liberación a las células de los órganos efectores donde provocan una alteración en la concentración del segundo mensajero, el cual en

* Profesor Agregado, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

muchas ocasiones se ha identificado como el AMP-cíclico. Las hormonas que se cree ejercen sus efectos a través de modificaciones en las concentraciones del AMP-cíclico celular de sus órganos efectores son: ACTH, insulina, glucagón, vasopresina, epinefrina, norepinefrina, serotonina e histamina.

Origen del AMP-cíclico

El AMP-cíclico se forma a partir del ATP bajo la acción catalítica de la adenilciclasa. La concentración intracelular del AMP-cíclico es influenciada por la habilidad de varias hormonas en activar la adenil-ciclase de las membranas celulares con lo cual se facilita la siguiente reacción:



La concentración de este intermediario está a su vez regulada por la velocidad con que es degradado a 5' AMP por la nucleótido-difosfodiesterasa cíclica (PDE-c). Se cree que el efecto primario del AMP-c., sea el de facilitar la inducción de las enzimas específicas necesarias para el metabolismo del substrato. Así, sobre la síntesis del RNA-m, el AMP-c., parece tener un efecto estimulador directo, tanto in vivo como in vitro.

Varios estudios confirman la existencia de una estrecha relación entre los receptores hormonales y la adenil-ciclase. La adenil-ciclase se supone está relacionada funcionalmente con los receptores B-simpáticos, que la activan, mientras los alfa la inhiben.

Varias de las hormonas polipeptídicas y las catecolaminas estimulan la actividad de la adenil-ciclase en los tejidos animales. El Glucagón por ejemplo, estimula la adenil-ciclase de la membrana plasmática de las células hepáticas de la rata, modificando la concentración intracelular del AMP-cíclico.

La naturaleza de las relaciones entre receptores hormonales y la adenil-ciclase permanecen sin embargo aún oscuras. Estudios recientes han aclarado que la actividad catalítica y la sensibilidad hormonal no se suceden necesariamente mano a mano.

El Mg^{++} o el Mn^{++} iónico son necesarios para la actividad de la adenil-ciclase mientras que el calcio iónico es generalmente inhibidor; sin embargo, la ACTH puede necesitar el calcio ionizado a fin de estimular la enzima cíclica.

El Guanosin 3', 5' -monofosfato cíclico (GMP-cíclico), parece ser también un segundo mensajero intracelular, diferente del AMP-cíclico, en cuanto a funciones reguladoras y controles hormonales y metabólicos se refiere.

El metabolismo del GMP-cíclico es independiente del AMP-cíclico ya que la excreción urinaria de estos dos nucleótidos varían independientemente en los estados hormonales, y por el conocimiento actual de que el GMP-cíclico se forma a partir del GTP por un sistema enzimático, la guanil-ciclase, la cual es completamente diferente a la adenil-ciclase.

El GMP-cíclico es un sustituto inefectivo del AMP-cíclico en la activación de la fosforilasa hepática del perro. La glicogenosintetasa-cinasa del músculo esquelético de la rata y el conejo puede ser activada igualmente por el AMP-cíclico y por el GMP-cíclico a altas concentraciones, pero las potencias relativas de los dos son similares a las observadas con la fosforilasa hepática. Los efectos del AMP-cíclico sobre la glicogenosintetasa-cinasa del músculo y sobre la actividad de la fosforilasa hepática no son alterados por el GMP-cíclico.

La guanil-ciclase se ha encontrado en cantidades variables, en fracciones individuales de diferentes tejidos, particularmente en el intestino delgado de la rata; este tejido y el pulmonar tienen la actividad más alta de todos los tejidos de los mamíferos.

La actividad de la guanil-ciclase depende especialmente de la presencia del Mn iónico. Otra área de contraste entre la adenil y la guanil-ciclase se refiere a sus respuestas al fluoruro. El efecto estimulador del fluoruro sobre la adenil-ciclase en casi todas las preparaciones de mamíferos adultos estudiados no se ha encontrado para la guanil-ciclase, la cual no es alterada por el fluoruro.

Las hormonas que se sabe afectan la actividad de la adenil-ciclase en varios tejidos bajo similares condiciones, parecen no tener acción sobre la actividad de la guanil-ciclase. Tales hormonas incluyen la epinefrina, el glucagón y la insulina en preparaciones de células maceradas de varios tejidos, y la ACTH en preparaciones de corteza renal. El ATP y otros nucleótidos lo mismo que el oxalacetato y el fosfoenolpiruvato son inhibidores de la guanil-ciclase, pero solamente el ATP aparece como inhibidor a concentraciones fisiológicas. Los

metales pesados incluyendo el Hg, Zn y Cd son también poderosos inhibidores de la adenil-ciclasa.

Parece bastante claro entonces, que en la mayoría de los tejidos de los mamíferos estudiados, si no todos, la adenil-ciclasa y la guanil-ciclasa, presentan sistemas de enzimas separados y distintos. Sin embargo, esto puede no ser del todo cierto a través de toda la naturaleza, pues parece posible, por ejemplo, que un mismo sistema de enzimas puede tener las dos actividades, adenil y guanil-ciclasa, en el esperma de erizo de mar: ambas actividades en estas células son altamente dependientes de la presencia de Mn iónico, ambas son estimuladas hasta el mismo punto por el Triton y ambas son insensibles a la acción por fluoruro; además cada una de estas actividades es susceptible de inhibición por el nucleósido-trifosfato que sirve como sustrato del otro, es decir, la guanil-ciclasa es inhibida por el ATP mientras que la adenil-ciclasa es inhibida por la GTP.

Niveles intracelulares de AMP-cíclico

Los niveles del AMP-cíclico intracelular son modificados por un gran número de hormonas entre las cuales se incluyen las catecolaminas, el glucagón, la ACTH, la MSH, la LH, la vasopresina, la hormona paratiroidea, las prostaglandinas y la tirocalcitonina (3, 4, 5, 6). Donde se han estudiado cuidadosamente estas hormonas parecen actuar estimulando la adenil-ciclasa. La insulina, la melatanina, las prostaglandinas y las catecolaminas bajo ciertas condiciones producen una disminución de los niveles del AMP-cíclico en algunos tejidos. El mecanismo de acción de estas sustancias hormonales es desconocido y hasta la fecha ni la formación ni la destrucción de este nucleótido ha sido claramente establecido como el proceso implicado.

Los niveles tisulares del GMP-cíclico ha sido menos estudiados que los del AMP-cíclico. Efectivamente, sólo recientemente se han obtenido métodos sensibles para la determinación del GMP-cíclico. Los niveles intracelulares de este nucleótido son, como aquellos del AMP-cíclico, extremadamente bajos comparados con los análogos 5' -mono-, di- y trifosfatos. El nucleótido cíclico comprende generalmente entre el 0.1 y el 0.01% del contenido total de adenina o guanina nucleótido. Las determinaciones comparativas de ambos nucleótidos en tejidos de mamíferos, ha mostrado consistentemente que los niveles del AMP-cíclico son mayores que los del GMP-cíclico. Esta distribución relativa no es universal.

Las hormonas y otros agentes, producen alteraciones de los niveles tisulares del AMP-cíclico y del GMP-cíclico. La teofilina, inhibidora de la nucleótido fosfodiesterasa cíclica, produce un rápido aumento de los niveles del GMP-cíclico en el riñón de la rata. La acetilcolina dobla el contenido del GMP-cíclico del corazón perfundido de rata mientras que no cambia o disminuye ligeramente los niveles de AMP-cíclico (7, 8, 9,). Las inyecciones de epinefrina o de glucagón que elevan el AMP-cíclico del hígado de la rata in situ, no tienen efecto sobre los niveles del GMP-cíclico. Las concentraciones hepáticas del GMP-cíclico de ratas diabéticas alloxánicas tratadas o no con insulina fueron de otra parte no distinguibles de la normal. Ni el ACTH ni la epinefrina tienen algún efecto sobre el GMP-cíclico.

El GMP-cíclico ha sido hallado en bacterias pero no ha sido posible mostrar su existencia en las células de las plantas superiores. Sin embargo, se ha presentado la evidencia sobre la formación de AMP-cíclico en estas últimas.

Destrucción.

Las únicas enzimas conocidas en el metabolismo del AMP-cíclico y del GMP-cíclico son las nucleofosfodiesterasas cíclicas; sin embargo, pueden existir otras vías metabólicas. Existen muchas sustancias naturales, lo mismo que drogas, inhibidoras de la actividad de las fosfodiesterasas cíclicas, pero su significación fisiológica hasta ahora no es muy clara. Hay desacuerdo sobre los posibles efectos de la insulina en el aumento de la actividad de las fosfodiesterasas. La observación de que el calcio en ciertas condiciones estimula las fosfodiesterasas del cerebro de rata está por aclarar; no obstante se ha encontrado que algunas enzimas proteolíticas pueden activar las fosfodiesterasas cerebrales, lo mismo que bajo el efecto del calcio, a la fosforilasa-cinasa muscular.

El GMP-cíclico parece ser hidrolizado mucho más lentamente que el AMP-cíclico. Sin embargo, no parece que estos nucleótidos cíclicos inhiban la hidrólisis de uno al otro bajo circunstancias fisiológicas. Aunque el AMP-cíclico y GMP-cíclico parecen servir de substratos a la misma enzima, varias observaciones indican que sus hidrólisis dentro de las células requieren de sistemas enzimáticos más complicados.

Niveles extracelulares.

Aparte de la velocidad y cantidad de formación y de degradación de los nucleótidos cíclicos, la cantidad a la cual las células expulsan estas sustancias puede ser factor en la regulación de sus concentraciones internas. Muy poco se conoce sobre como salen estos nucleótidos cíclicos desde las células; tan sólo un tipo de células, los eritrocitos aviares, parece disponer de una bomba de AMP-cíclico que saca a éste contra un gradiente de concentración (10). El AMP-cíclico parece funcionar extracelularmente promoviendo la agregación y diferenciación en algunas levaduras, pero las funciones extracelulares de los nucleótidos cíclicos en otros organismos son desconocidas. Las concentraciones del AMP-cíclico y GMP-cíclico en el plasma son de orden de 10^{-8} M., aparentemente demasiado bajas para provocar respuestas de las células intactas, pero concentraciones extraordinariamente más altas (10^{-5} M y mayores) del AMP-cíclico en el plasma seminal humano de sujetos tanto vasectomizados como normales, y niveles de esta magnitud sí producen efectos en algunos sistemas celulares intactos.

La excreción de AMP-cíclico en humanos normales varía entre 2 a 9 umoles, y 0.4 a 3 umoles de GMP-cíclico, por día. Las ratas excretan una cantidad mayor en relación con el peso corporal. Las fluctuaciones extremas del volumen urinario pueden ocasionar poco o ningún cambio en la cantidad de nucleótidos excretados. En los humanos todo el GMP-cíclico encontrado en la orina puede ser aportado por filtración glomerular del plasma. En contraste, solo una parte del AMP-cíclico hallado en la orina proviene del plasma, con una muy pequeña parte aportada por el riñón. (11, 12, 13, 14, 15).

Los nucleótidos cíclicos del plasma representan un depósito dinámico de ellos en condiciones estables. El tiempo medio de desaparición desde el plasma del AMP-cíclico o del GMP-cíclico radioactivos inyectados es de alrededor de 30 minutos. Un poco menos del 20% de los nucleótidos cíclicos marcado o inyectado aparece en la orina lo cual indica que factores extrarenales participan en la remoción de este material desde el plasma. Algunos elementos sanguíneos parece intervenir en el metabolismo y remoción de estos nucleótidos. Las fuentes de los nucleótidos cíclicos presentes en el plasma normal son desconocidas. Bajo estimulación hormonal apropiada, el hígado y el riñón parecen ser capaces de aumentar el AMP-cíclico del plasma. En el líquido cerebroespinal, en la leche, la bilis y el jugo gástrico se encuentra el AMP-cíclico.

Efectos hormonales.

La hipofisectomía y en un menor grado la adrenalectomía disminuyen la excreción del GMP-cíclico en las ratas, con poco o ningún efecto sobre el AMP-cíclico. La hipofisectomía bloquea el aumento de AMP-cíclico observado en las suprarrenales de ratas sometidas a estrés por inmovilización. La denervación de las suprarrenales no altera los niveles de AMP-cíclico en las ratas no estresadas, pero si reduce su aumento hasta en un 50% del observado en animales intactos estresados. (16)

Kvenansky y col. (17), observaron que la hipofisectomía reduce o bloquea completamente el aumento de actividad de las enzimas de la médula suprarrenal tiroxinahidrolasa, dopamina-B-hidrolasa y la feniletanolamina-metil-transferasa, observado en ratas sometidas a estrés.

Los corticosteroides plasmáticos también están disminuídos y no aumentan después del estrés en las ratas hipofisectomizadas.

Los mismos autores (18), observaron más tarde que la administración de ACTH o de dibutiril-AMP-cíclico a las ratas hipofisectomizadas les aumentaba la actividad de las citadas enzimas medulares hasta niveles iguales a los observados en las no operadas.

La interacción de las hormonas esteroidogénicas y sus células efectoras es muy específica, actuando el AMP-cíclico, según Koritz y col., sobre el colesterol para convertirlo en pregnenolona.

Existe la evidencia por parte de varios investigadores (6) y (19, 20), de que el mecanismo de acción de la ACTH sobre la corticosteroidogénesis es mediado a través del AMP-cíclico, el cual se encontraría en mayor concentración en la médula que en la corteza suprarrenal, y que factores hipofisarios, posiblemente la ACTH, constituyen los principales controles en la regulación de los niveles del AMP-c. de las adrenales, según Paul y col. (16), Shima (21), y Kitabchi (22).

Dosis fisiológicas de hormona antidiurética o los estados extremos de hidratación o deshidratación no provocan cambios apreciables en la excreción urinaria de estos nucleótidos cíclicos.

La hormona antidiurética y el AMP-cíclico aumentan el flujo osmótico de agua y el transporte de sodio en la vejiga de la rana, y presentan un efecto similar sobre el movimiento de agua en los túbulos

colectores renales aislados del conejo. Además la vasopresina aumenta la concentración de AMP-cíclico de la vejiga y del tejido renal de la rana estimulando la adenil-ciclasa, de acuerdo con los resultados obtenidos por Orloff y col. (23)

El glucagón estimula la glicogenólisis, la gluconeogénesis y la lipólisis en el hígado posiblemente mediante la intervención del 3', 5', -adenosin monofosfato (13, 24, 25, 26, 27). Según Broadus y col., (13) la administración de 10 ng. de glucagón por vía veno-porta, en la rata, provoca un aumento del AMP-cíclico hepático, plasmático y urinario, mientras que los niveles del GMP-cíclico no son afectados.

Un notable aumento en la cantidad del AMP-cíclico excretado por la orina ocurre en el hombre y en la rata en respuesta a la administración del glucagón. El aumento en la excreción del AMP-cíclico urinario puede ser considerado como consecuencia de un aumento de los niveles plasmáticos del nucleótido y su filtración glomerular después de la administración del glucagón, siendo presumiblemente el aumento de las concentraciones plasmáticas del AMP-cíclico resultado de una mayor liberación de éste desde el hígado, ya que la perfusión del hígado de la rata libera AMP-cíclico en respuesta al glucagón. Este es un efecto selectivo del glucagón puesto que los niveles urinario y plasmático del GMP-cíclico no es alterado por esta hormona.

El principal estímulo para la secreción de la insulina es indudablemente la glucosa después de ser fosforilada o metabolizada; igual efecto lo logra la manosa y otros azúcares metabolizables. En el mecanismo íntimo de la secreción de insulina el sistema adenilciclasa y el AMP-cíclico están implicados: se cree que las células beta contienen un sistema adenil-ciclasa similar al encontrado en las células del tejido hepático y adiposo, el cual al ser activado por la glucosa induce la secreción de insulina. (28, 29)

Malaise y col. (30), observaron que el AMP-cíclico, el glucagón, ACTH, HTS, la teofilina y la cafeína estimulan o activan la secreción de insulina desde el tejido pancreático incubado en un medio enriquecido con glucosa. Levine (31), informó que la inyección de AMP-cíclico en sujetos normales en ayunas provoca un rápido aumento de insulina plasmática.

Por otro lado, la epinefrina y la norepinefrina que son potentes inhibidoras de la secreción de insulina aparentemente actúan a través

de alfa receptores que disminuyen el contenido del AMP-cíclico de los islotes, y la fentolamina, bloqueador de los alfa-adrenérgicos, aumenta la secreción de insulina, mientras que los estimulantes beta-adrenérgicos aumentan el contenido de AMP-cíclico en los islotes.

El mecanismo de la acción insulínica del AMP-cíclico, según Malaise y col., puede deberse a un traslado glucosa independiente, del calcio ionizado dentro de las células beta, desde un organelo-depósito citoplásmico donde estaría listo para ser transportado a través de la membrana celular.

Loten y Sneyden (32), sugieren que el efecto de la insulina sobre la fosfodiesterasa del tejido adiposo cuenta con la capacidad de esta hormona para disminuir el AMP-cíclico, y por lo tanto desarrollar su acción antilipolítica y sus efectos sobre la fosforilasa y la glicogenosintetasa de este tejido. (33)

Jefferson y col. (34), han postulado que la insulina inhibe la actividad de la adenil-ciclase y reduce los niveles del AMP-cíclico hepático, lo cual llevaría a la disminución de la glicogenólisis y gluconeogenesis hepáticas con disminución de la salida de glucosa a la sangre.

De estas observaciones, parece que algunos de los efectos de la insulina, y de la diabetes sobre el hígado, se deberían a cambios en la concentración del AMP-cíclico.

La hormona paratiroidea (PTH), cadena sencilla de 83 aminoácidos y un peso molecular de 8.500 en el bovino y posiblemente también en el humano, ejerce acciones notables a nivel del hueso, los riñones y el tubo digestivo, a fin de mantener los niveles adecuados de calcio y fósforo del organismo, provoca un aumento de la excreción del AMP-cíclico de la rata y el hombre (35), posiblemente por acción sobre la adenil-ciclase renal (36). Dosis de HPT que provocan grandes cambios en la excreción del AMP-cíclico no tienen ningún efecto sobre la del GPM-cíclico. Las infusiones de calcio reducen la cantidad de AMP-cíclico excretado por la orina con poco cambio aparente en los niveles plasmáticos, posiblemente por supresión de la secreción de la HPT endógena, aunque una inhibición directa de la adenil-ciclase renal por el calcio iónico puede contribuir a este efecto. En contraste con la reducción del AMP-cíclico urinario, la infusión de calcio provoca un aumento de la excreción del GMP-cíclico en el hombre (35), debido quizás a un aumento de los niveles plasmáticos de este nucleótido.

El mecanismo de acción tal vez mediante el AMP-cíclico por activación previa de la adenil-ciclase, pues según los trabajos de Wells y Lloyd (37), la teofilina produce en la rata paratiropiva una rápida y notable hipercalcemia de larga duración. La teofilina potencia el efecto de pequeñas dosis del nucleótido pero no ejerce ningún efecto sobre la PTH. Por otro lado, Rasmussen y col. (38), demostraron que el dibutiril AMP-cíclico administrado a ratas paratiropivas imita en cierta forma el efecto de la PTH en cuanto a las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfatos y la excreción urinaria de calcio, fósforo e hidroxiprolina. La excreción urinaria de potasio y magnesio no es en cambio afectada por el citado nucleótido.

Rasmussen y Tenehouse, han estimulado una hipótesis sobre el mecanismo de acción de la PTH invocando dos efectos simultáneos: producción de AMP-cíclico y aumento de la entrada del calcio. El aumento de AMP-cíclico intracelular activa a su vez ciertas enzimas que ahora se harían sensibles al calcio, alterándose la distribución del calcio intracelular en varios organelos celulares.

Chase y Aurbach (39), hallaron que la PTH y la vasopresina activan la adenil-ciclase del riñón en dos sitios diferentes, corteza y médula. Estos mismos autores encontraron en pacientes con pseudohipoparatiroidismo una excreción renal defectuosa del AMP-cíclico en respuesta a la PTH. (40)

Ultimamente, Agus y col. (41), demostraron que la PTH y el AMP-c. inhiben tanto la reabsorción absoluta como fraccionada de los fosfatos y del sodio a nivel de los túbulos proximales del riñón.

La posibilidad de que el efecto del calcio en la excreción urinaria del GMP-cíclico pueda ser causada por liberación de tirocalcitonina parece estar excluida, pues experimentos hechos con infusiones de esta hormona no afectaron los niveles urinarios del GMP-cíclico mientras sí aumentaron los niveles plasmáticos y urinarios para el AMP-cíclico.

El dibutiril AMP-cíclico y las sustancias que aumentan las concentraciones de AMP-cíclico endógeno afectan el metabolismo del Ca en una forma similar a como lo hace la hormona paratiroidea. Chace (36), observa que la HPT provoca un marcado aumento de la actividad de la adenil-ciclase de la corteza renal, y que ciertas hormonas la activan en el cerebro, corteza adrenal, tiroides y músculo esquelético pero no la de huesos y riñón, lo que demuestra su específica actividad.

La *Calcitonina*, hormona de naturaleza polipeptídica es formada por una cadena de 32 aminoácidos y secretada por las células C o parafoliculares de los cuerpos ultimobranquiales de los peces, anfibios, reptiles y aves, y en las tiroides, paratiroides y timo de los mamíferos. Ejerce una poderosa acción hipocalcémica al inhibir todas las fases de la reabsorción del calcio a nivel del hueso; también ejerce una acción hipofosfatémica. El mecanismo de secreción de esta hormona, provocado normalmente por la hipercalcemia, pero que también puede ser activado por las catecolaminas o la estimulación de receptores adrenérgicos y el glucagón, según Avioli y col. (42), implicaría posiblemente la activación de una adenil-ciclase de las células parafoliculares, la cual modificaría los niveles de AMP-cíclico intracelular, el cual a su vez estimularía la liberación de una pirofosfatasa, enzima que interviene en los procesos de formación y reabsorción ósea.

Care y Gitelman (43), pudieron observar que otras enzimas como el dibutiril AMP-cíclico a pequeñas dosis también facilitan la secreción de calcitonina. Wells y Lloyd (44), informaron del bloqueo de la acción hipocalcemiante de la calcitonina endógena y exógena en la rata al inhibir la fosfodiesterasa con teofilina o isoproterenol, mientras que la aumentaba el imidazole, un activador de la fosfodiesterasa.

Los experimentos realizados por Rasmussen y col. (45), ponen en evidencia que el mecanismo de acción de la calcitonina no es bloqueando la producción del AMP-cíclico ni inactivándolo por hidrólisis, sino activando una posible bomba de calcio de la membrana celular del tejido óseo.

El dibutiril AMP-cíclico, como la TSH han mostrado estimular la oxidación de la C^{14} glucosa a $C^{14}O_2$, y favorecer la unión orgánica del yodo, lo mismo que la síntesis de tiroxina en las células del tejido tiroideo, tanto in vitro como in vivo, según los estudios hechos por Chang-Soo. (46)

Otros trabajos han demostrado que el AMP-cíclico estimula el crecimiento y la síntesis proteica de la tiroides en el ratón, imitando la acción específica de la TSH, de donde se deduce que aquel actúa como un intermediario de la actividad natural de la TSH sobre la tiroides. Pisarev y col. (47), pudieron comprobar recientemente que el Guanosin monofosfato cíclico también puede mediar la misma acción de la TSH sobre la tiroides.

En respuesta a las infusiones de epinefrina en el hombre (13), se ha encontrado aumentos marcados en la concentración plasmática

del AMP-cíclico, pero menores para el GMP-cíclico. Los agentes bloqueantes B-adrenérgicos como el propranolol previenen el aumento del AMP-cíclico en el plasma en respuesta a la epinefrina mientras que los agentes bloqueantes A-adrenérgicos como la fentolamina no lo hacen. (48). La norepinefrina con o sin la administración concomitante de propranolol es más efectiva que la epinefrina en la elevación del GMP-cíclico del plasma. Sin embargo, no se conoce si los efectos de las catecolaminas sobre los nucleótidos cíclicos del plasma son directos o indirectos.

Otras observaciones sobre las acciones mediadas por el AMP-cíclico demuestran que interviene en los efectos inotrópicos positivos de las catecolaminas sobre el corazón, posiblemente aumentando su concentración intracelular al actuar las catecolaminas sobre la adenil-ciclase de la membrana; el aumento del AMP-cíclico intracelular actuaría a su vez sobre otro sistema de enzimas responsables de la producción del efecto inotrópico positivo.

Szego y Davis, han observado un aumento rápido en las concentraciones uterinas del AMP-cíclico de ratas ovariectomizadas después de administrar intravenosamente 17 β -estradiol. Esta acción es bloqueada por los antagonistas B-adrenérgicos, propranolol y dicloroisoproterenol. Igualmente el AMP-cíclico y otros nucleótidos cíclicos pueden estimular ciertas reacciones de biosíntesis en preparaciones de útero aislado. Sharma y Talwar (49), concluyeron que los efectos del AMP-cíclico facilita la penetración de la uridina y leucina dentro de las células uterinas lo mismo que un verdadero aumento en la síntesis del ARN. También se postula que existe una relación entre el AMP-cíclico y la proliferación de estrógenos inducidos del útero de la rata.

Ni la actividad de la adenil-ciclase ni los niveles de el AMP-cíclico en los oviductos de la polla son favorecidos con la administración de dietilestilbestrol. La progesterona por otro lado produce una significativa aunque retardada disminución de la actividad de la adenil-ciclase del oviducto.

En relación al mecanismo de acción del AMP-cíclico y los efectos de los esteroides hormonales sobre sus tejidos efectores, los trabajos de Rosenfeld y col. (50), parecen demostrar que la activación de la adenil-ciclase no es un requisito para estimular el crecimiento, la diferenciación y la síntesis de proteínas en el oviducto mediante los estrógenos. En cambio la progesterona provoca una activación progresiva y prolongada de la adenil-ciclase del oviducto de la polla.

Sin embargo, la inyección endovenosa de dietilestilbestrol o de 17 β -estradiol a ratas castradas, les provoca un aumento temprano en la concentración del AMP-cíclico del útero. Este aumento del AMP-cíclico uterino puede ser mediado por las catecolaminas, ya que es abolido por acción del propranolol, bloqueante b-adrenérgico.

La adenil-ciclasa del cuerpo amarillo de la coneja es activada por la LH., mientras que la LTH y el estradiol no la modifican.

Una variedad de nucleótidos y de nucleósidos son capaces de imitar algunos de los efectos anabólicos de los estrógenos cuando son aplicados a los úteros de rata (49); entre estos agentes se incluyen el 5' GMP, y el derivativo dibutiril del AMP-cíclico.

Se ha encontrado que la inyección de AMP-cíclico y del análogo dibutiril más teofilina aumentan el peso y la actividad de las enzimas de las vesículas seminales (hexocinasa y fosfocinasas, y aspiruvatocinasas y glucosa 6-fosfato dehidrogenasas). Estos resultados hacen creer a Singhal y col. (51), que el AMP-cíclico se comporta como un "segundo mensajero" de la acción de los andrógenos sobre la vesícula seminal de la rata, ya que demostraron que cuando se inyecta AMP-cíclico junto con teofilina (inhibidor de la fosfodiesterasa) a ratas orquidectomizadas o inmaduras, es capaz de producir una acción similar a la de los andrógenos sobre varias de las enzimas metabolizadoras de los carbohidratos de las vesículas seminales. Sin embargo, otros investigadores no comparten tal opinión, debido a la evidente existencia de ciertos tejidos que responden a las hormonas sin la presencia del sistema adenil-ciclasa-AMP-cíclico.

La acción androgénica inducida por el AMP-cíclico sobre la producción prostática y vesicular de hexocinasas, fosfofructocinasas y glucosa-6-fosfato dehidrogenasa parece estar vinculada a la síntesis de ARN, ya que experimentos en los cuales se emplearon animales inyectados con AMP-cíclico y teofilina y luego se les administró actinomycina D, que bloque la síntesis de ARN nuclear dirigida por el ADN, o bien ciclohexamida que inhibe la síntesis de proteínas al bloquear la transferencia de aminoácidos por el t-ARN, no mostraron aumentos en dichas enzimas glicogenolíticas. (51)

La acción lipolítica de las catecolaminas, el glucagón, el ACTH y otras hormonas adipocinéticas sobre la grasa epididimal de la rata parece ser ejercida mediante el aumento de los niveles del AMP-cíclico; por el contrario, las acciones antilipolíticas de la insulina, la prostaglandina E₁ y el ácido nicotínico se deben a una posible disminución de los niveles del AMP-cíclico. (52, 53)

Steiner y col. (54), estudiando los efectos de extractos hipotalámicos y la aminofilina sobre las concentraciones de AMP-cíclico tisular concluyen que este último sirve de segundo mensajero para la liberación de los factores liberadores hipotalámicos de las hormonas de la hipófisis anterior (HG y HPT), y que el Ca^{++} es necesario para que la mediación del AMP-cíclico pueda ocurrir.

Implicaciones Clínicas

Pacientes con hipoparatiroidismo idopático, pseudo y quirúrgico excretan cantidades por debajo de lo normal de AMP-cíclico; pero las ratas tiroparatiroidectomizadas tratadas con tiroxina excretan cantidades normales de AMP-cíclico. Pacientes hiperparatiroides excretan cantidades anormalmente altas de AMP-cíclico, corrigiéndose esta anomalía con la resección del adenoma paratiroideo. Los pacientes con pseudo-hipoparatiroidismo y altos niveles plasmáticos de hormona paratiroidea endógena, no exhiben aumentos de los niveles urinarios de AMP-cíclico en respuesta a la inyección de la hormona. Estos y otros hallazgos conducen a la interesante conclusión (40) de que estos pacientes pueden tener una sensibilidad defectuosa de la adenilciclase a la HPT en los huesos y riñones. Parece posible que similares defectos se encuentran en otros trastornos endocrinos. Mujeres en la fase final de la preñez excretan altas cantidades de AMP-cíclico. (15)

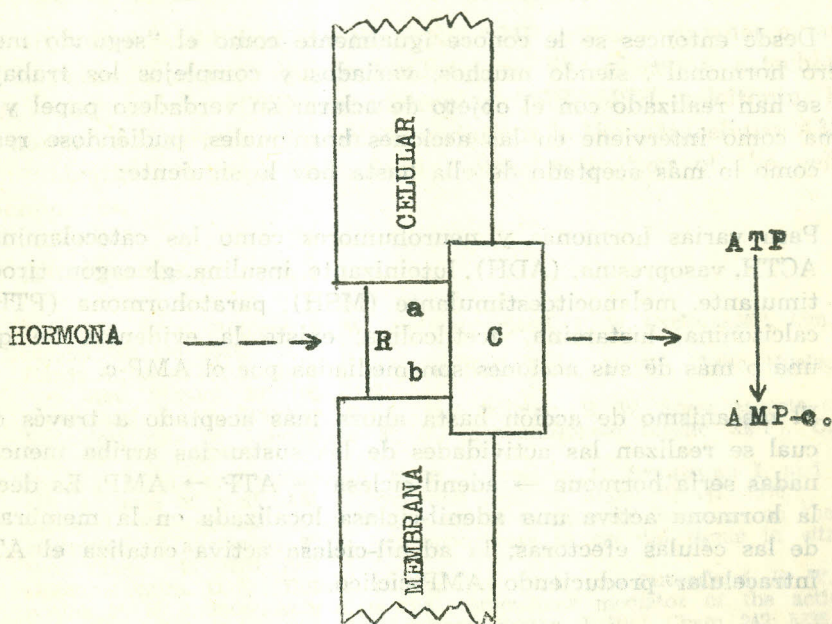
AMP-cíclico y receptores adrenérgicos

Los niveles del 3', 5' adenosina monofosfato intracelular parece ser uno de los factores muy importantes en la regulación de varios procesos celulares. A su vez el nivel de este compuesto químico depende de las relativas actividades de dos enzimas, la adenilciclase que cataliza la conversión del ATP a AMP-cíclico, y una fosfodiesterasa que cataliza la conversión del AMP-cíclico a 5' -AMP.

La sensibilidad hormonal de la adenilciclase difiere marcadamente de un tejido a otro; así, se ha encontrado que en el cuerpo lúteo el AMP-cíclico es aumentado por la LH pero no por la ACTH, mientras que en la corteza adrenal se presenta el fenómeno contrario. Poco se sabe en términos químicos sobre la naturaleza de la especificidad de acción de las hormonas sobre los tejidos lo cual también dificulta los estudios sobre la naturaleza particular de la ade-

nil-ciclasa de los tejidos. Esta enzima aparece en la mayoría de los tejidos como una lipoproteína asociada íntimamente con la matriz lipóidica de la membrana celular.

Un posible modelo del mecanismo de acción de la adenil-ciclasa propuesto por Robinson, Butcher y Sutherland (Fig. N° 1), muestra la molécula como formada al menos por dos subunidades, una R o reguladora frente al líquido extracelular, y una segunda C o centro activo en contacto con el interior de la célula. Las hormonas o las sustancias neurohumorales interactúan con la subunidad R, la cual a su vez puede influir en la configuración de la subunidad catalítica C, catalizando esta última la reacción $ATP \rightarrow AMP-c$.



Receptor a disminuye el AMP-c.
Receptor b aumenta el AMP-c.

Los resultados de varios trabajos realizados en tejidos conducen a suponer que los efectos de la adenil-ciclasa son mediados a través de receptores b-adrenérgicos como serían la mayoría de los efectos metabólicos de las catecolaminas en el hígado, músculo y tejido adiposo que son mediados por el AMP-cíclico. Pero no se descarta la

posibilidad de que también receptores a-adrenérgicos en mayor o menor grado medien algunas de las acciones de la adenil-ciclasa. (55).

RESUMEN

Cuando Sutherland (premio Nobel de Fisiología de 1971) y colaboradores, lanzaron la hipótesis de que uno de los nucleótidos de ocurrencia más frecuente en los tejidos animales, llamado 3', 5' adenosin monofosfato cíclico, o abreviadamente también como AMP-cíclico, servía como eslabón de enlace entre las sustancias hormonales y la cadena de enzimas intracelulares, se dio un paso más en el estudio y conocimiento del desconocido mecanismo de acción de aquellas sobre sus células efectoras.

Desde entonces se le conoce igualmente como el "segundo mensajero hormonal", siendo muchos, variados y complejos los trabajos que se han realizado con el objeto de aclarar su verdadero papel y la forma como interviene en las acciones hormonales, pudiéndose resumir como lo más aceptado de ella hasta hoy lo siguiente:

1. Para varias hormonas y neurohumores como las catecolaminas, ACTH, vasopresina, (ADH), luteinizante, insulina, glucagón, tiroestimulante, melanocitoestimulante (MSH), paratohormona (PTH), calcitonina, histamina, acetilcolina, existe la evidencia de que una o más de sus acciones son mediadas por el AMP-c.
2. El mecanismo de acción hasta ahora más aceptado a través del cual se realizan las actividades de las sustancias arriba mencionadas sería hormona \rightarrow adenil-ciclasa + ATP \rightarrow AMP. Es decir, la hormona activa una adenil-ciclasa localizada en la membrana de las células efectoras; la adenil-ciclasa activa cataliza el ATP intracelular produciendo AMP-cíclico.

Las variaciones de concentración intracelular del AMP-c. sería el comienzo de las respuestas celulares a sus hormonas específicas.

3. Funciones y enzimas celulares que se sabe son estimuladas o aumentadas por el AMP-cíclico: fosforilasa, fosfofructocinasa, esteroidogénesis, lipólisis, cetogénesis, síntesis de glucosa a partir de acetato, permeabilidad de la vejiga de rana.
4. Funciones y enzimas celulares que son inactivadas o disminuídas: glicogenosintetasa, síntesis de proteínas hepáticas a partir de ami-

no-ácidos, síntesis de ácidos grasos y colesterol hepático a partir del acetato.

5. Interviene además en el mecanismo de secreción de las hormonas calcitonina e insulina, y posiblemente también en el de los factores hipotalámicos liberadores de las hormonas hipofisiarias.

SYNOPSIS

After first publication of Sutherland's (1971 Nobel Prize in Physiology), hypothesis about the cyclic AMP nucleotide implication in the hormones activities, the term "second messenger" has been used in referring to it.

It is well established that the cyclic AMP acts as such when a variety of hormones and neurohumoral substances, like glucagon, catecholamines, vasopressin, ACTH, gonadotropins, TSH, MSH, calcitonin, PTH, histamine and serotonin promote variations in the intracellular AMP-c. concentration, through the adenyl cyclase activation of the cellular membranes.

REFERENCIAS:

- 1 Robinson, G. A., Butcher, R. W., and Sutherland, E. W. Cyclic AMP. *Ann. Rev. Biochem.* 37: 149, 1968.
- 2 Hardman, J. G., Robison, G. A., and Sutherland, E. W. Cyclic Nucleotides. *Ann. Rev. Physiol.* 33: 1064, 1971.
- 3 Sutherland, E. W., Robison, G. A., and Butcher, R. W. Some aspects of the Biological role of Adenosine 3', 5' -monophosphate (cyclic AMP). *Circulation.* 37: 279, 1968.
- 4 Robison, G. A., and Sutherland, E. W. Sympathin E. Sympathin I, and intracellular level of cyclic AMP. *Circulation Res.* 26. Suppl. 1, 147, 1970.
- 5 Chase, L. R., Aurbach, G. D. The effect of Parathyroid hormone on the concentration of adenosine 3', 5' -monophosphate in skeletal tissue in vitro. *J. Biol. Chem.* 245: 1520, 1970.
- 6 Grahame-Smith, D. G., Butcher, R. W., Ney, R. L. and Sutherland, E. W. Adenosine 3', 5' -monophosphate as the intracellular mediator of the action of adrenocorticotrophic hormone on the adrenal cortex. *J. Biol. Chem.* 242: 5335, 1967.
- 7 Epstein, S. E., Skelton, C. L., Levey, G. S., and Entman, M. Adenyl cyclase and myocardial contractility. *Ann. Intern. Med.* 72: 561, 1970.
- 8 George, W. J., Polson, J. B., O'Toole, A. G., and Goldberg, N. D. Elevation of Guanosine 3', 5' cyclic phosphate in the rat heart after perfusion with acetylcholine. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 66: 398, 1970.
- 9 Drummond, G. I., and Duncan, L. Adenyl cyclase in cardiac tissue. *J. Biol. Chem.* 245: 976, 1970.
- 10 Davoren, P. R., and Sutherland, E. W. The effect of 1-epinephrine and other agents on the synthesis and release of adenosine 3', 5' -phosphate by whole pigeon erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 238: 3009, 1963.
- 11 Hardman, J. G., Davis, J. W. Measurement of Guanosine 3', 5' -monophosphate and other cyclic nucleotides. Variations in urinary excretion with hormonal state of the rat. *J. Biol. Chem.* 241: 4812, 1966.

- 12 Hardman, J. G., Davis, J. W., and Sutherland, E. W. Effects of some hormonal and other factors on the excretion of Guanosine 3', 5' -monophosphate and adenosine 3', 5' -monophosphate in rat urine. *J. Biol. Chem.* 244: 6354, 1969.
- 13 Broadus, A. E., Kaminsky, N. I., Northcutt, R. C., Hardman, J. G., Sutherland, E. W., and Liddle, G. W. Effects of Glucagon on Adenosine 3', 5' -monophosphate and Guanosine 3', 5' -monophosphate in Human plasma and urine. *J. Clin. Inv.* 49: 2237, 1970.
- 14 Broadus, A. E., Kaminsky, N. I., Hardman, J. G., Sutherland, E. W., and Liddle, G. W. Kinetics parameters and renal clearances of plasma Adenosine 3', 5' -monophosphate and Guanosine 3', 5' -monophosphate in Man. *J. Clin. Inv.* 49: 2222, 1970.
- 15 Taylor, A. L., Davis, B. B., Pawlson, G., Josimovich, J. B., and Mintz, D. H. Factors influencing the urinary excretion of 3', 5' -adenosine monophosphate in humans. *J. Clin. Endocrin.* 30: 316, 1970.
- 16 Paul, M. I., Kvetnansky, R., Cramer, H., Selbergeld, S., and Kopin, I. J. Immobilization stress induced changes in adrenocortical and medullary cyclic AMP content in the rat. *Endocrinology.* 88: 338, 1971.
- 17 Kvetnansky, R., Weise, V. K., and Kopin, I. J. Elevation of adrenal Tyrosinase hydroxylase and phenylethanolamine-N-methyl transferase by repeated immobilization of rats. *Endocrinology.* 87: 744, 1970.
- 18 Kvetnansky, R., Gewirtz, G. P., Weise, V. K., and Kopin, I. J. Effect of Dibutyryl cyclic-AMP on adrenal catecholamines-synthesizing enzymes in repeatedly immobilized hypophysectomized rats. *Endocrinology.* 89: 50, 1971.
- 19 Haynes, R. C., Koritz, S. B., and Peron, F. G. Influence of adenosine 3', 5' monophosphate on corticoid production by rat adrenal glands. *J. Biol. Chem.* 234: 1421, 1959.
- 20 Earp, H. S., Watson, B. S., and Ney, R. L. Adenosine 3', 5' -monophosphate as the mediator of ACTH-induced ascorbic acid depletion in the rat adrenal. *Endocrinology.* 87: 118, 1970.
- 21 Shima, S., Mitsunaga, M., and Nakao, T. Effect of ACTH on corticosteroidogenesis and adenyl cyclase activities in the rat adrenal tissue. *Endocrinology.* 88: 465, 1971.
- 22 Kibatchi, A. E., and Sharma, R. K. Corticosteroidogenesis in isolated adrenal cells of rats. Effect of Corticopropins and 3', 5' -cyclic nucleotides on corticosterone production. *Endocrinology.* 88: 1109, 1971.
- 23 Orloff, J., Handler, J. The role of adenosine 3', 5' -phosphate in the action of antidiuretic hormone. *Am. J. Med.* 42: 757, 1967.
- 24 Exton, J. H., and Park, C. R. The stimulation of Gluconeogenesis from lactate by epinephrine, glucagon and cyclic 3', 5' -adenylate in the fused rat liver. *Pharmacol. Rev.* 18: 181, 1966.
- 25 Butcher, F. R., Scott, D. F., and Potter, V. R. Effect of Glucagon on the level of adenosine 3', 5' -monophosphate in rat liver and adipose tissue: dependence on the route of administration. *Endocrinology.* 89: 130, 1971.
- 26 Pauk, G. L., and Reddy, W. J. Evaluation of the liver adenosine 3', 5' -monophosphate response to Glucagon. *Diabetes* 20: 129, 1971.
- 27 Exton, J. H., and Park, C. R. Control of Gluconeogenesis in liver. *J. Biol. Chem.* 243: 4189, 1968.
- 28 Vance, J. E., Buchanan, K. D., and Williams, R. H. Glucagon and Insulin Release. Influence of Drugs affectin the Autonomic Nervous system. *Diabetes* 20: 78, 1971.
- 29 Watkins, D., Cooperstein, S. J., and Lazarow, A. Stimulation of Insulin Secretion by Pyridine Nucleotides. *Endocrinology.* 88: 1380, 1971.
- 30 Malaisse, W. H., Malaisse-Lagae, F., and Mayew, D. A possible role for the adenylcyclase system in insulin secretion. *J. Clin. Inv.* 46: 1724, 1967.
- 31 Levine, R. A. Effects of exogenous adenosine 3', 5' -monophosphate in man. II. Glucose, nonesterified fatty acid and cortisol responses. *Metabolism.* 17: 34, 1968.
- 32 Loten, E. G., and Sneyd, J. G. An effect of insuline on adipose tissue adenosine 3', 5' -cyclic monophosphate phosphodiesterase. *Biochem. J.* 120: 187, 1970.
- 33 Goodman, H. The effects of insuline on lipolysis evoked by cyclic AMP and its Dibutyryl analog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 130: 97, 1969.

- 34 Jefferson, L. S., Exton, J. H., Butcher, R. W., Sutherland, E. W., and Park, C. R. Role of adenosine 3', 5' -monophosphate in the effects of insulin and anti-insulin serum on liver metabolism. *J. Biol. Chem.* 243: 1031, 1968.
- 35 Kaminsky, N. I., Broadus, A. E., Hardman, J. G., Jones, D. J., Ball, J. H., Sutherland, E. W., and Liddle, G. E. Effects of parathyroid hormone on plasma and urinary adenosine 3', 5' -monophosphate in man. *J. Clin. Inv.* 49: 2387, 1970.
- 36 Aurbach, G. D., Potts, J. T., Chase, L. R., and Melson, G. L. Polypeptide hormones and calcium metabolism. *Ann. Intern. Med.* 70: 1243, 1969.
- 37 Wells, H., and Lloyd, W. Effects of Theophylline on the serum calcium of rats after parathyroidectomy and administration of parathyroid hormone. *Endocrinology.* 81: 139: 1967.
- 38 Rasmussen, H., Pechet, M., and Fast, D. Effect of dibutyryl cyclic adenosine 3', 5' -monophosphate, theophylline, and other nucleotides upon calcium and phosphate metabolism. *J. Clin. Inv.* 47: 1843, 1968.
- 39 Chase, L. R., and Aurbach, G. D. Renal adenyl cyclase: Anatomically separate sites for parathyroid hormone and vasopressin. *Science* 159: 545, 1968.
- 40 Chase, L. R., Melson, G. L., and Aurbach, G. D. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3', 5' -AMP in response to parathyroid hormone. *J. Clin. Inv.* 48: 1832, 1969.
- 41 Agus, Z. S., Puschett, J. B., Senesky, D., and Golberth, M. Mode of action of parathyroid and cyclic adenosine 3', 5' -monophosphate on renal tubular phosphate reabsorption in the dog. *J. Clin. Inv.* 50: 617, 1971.
- 42 Avioli, L. V., Shieber, W., and Kipnis, D. M. Role of glucagon and adrenergic receptors in thyrocalcitonin release in the dog. *Endocrinology* 88: 1337, 1971.
- 43 Care, A. D., and Gitelman, H. J. The possible role of adenyl cyclase in thyrocalcitonin release. *Endocrinology.* 41: XXI, 1968.
- 44 Welles, H., and Lloyd, W. Inhibition of the hypocalcemic action of thyrocalcitonin by theophylline and isoproterenol. *Endocrinology.* 82: 468, 1968.
- 45 Rasmussen, H., and Pechett, M. M. Calcitonin. *Scientific American.* 223: 42, October, 1970.
- 46 Ahn, Chang-Soo. Glycogen metabolism of the thyroid. *Endocrinology.* 88: 1431, 1971.
- 47 Pisarev, M. A., DeGroot, L. J., Wilber, J. F., and Altschuler, N. Action of cyclic guanosine monophosphate on thyroid weight and protein. *Endocrinology.* 88: 1074, 1971.
- 48 Ball, J. H., Kaminsky, N. I., Broadus, A. E., Hardman, J. G., and Liddle G. W. Effects of catecholamine and adrenergic blocking agents on cyclic nucleotides in human plasma. *Clin. Res.* 18: 336, 1970.
- 49 Sharma, S. K., and Talwar, G. P. Action of cyclic adenosine 3', 5' -monophosphate in vitro on the uptake and incorporation of uridine into ribonucleic acid in ovariectomized rat uterus. *J. Biol. Chem.* 245: 1513, 1970.
- 50 Rosenfeld, M. G., and O'Malley, B. W. Steroid hormones: effects on adenyl cyclase activity and adenosine 3', 5' -monophosphate in target tissues. *Science.* 168: 253, 1970.
- 51 Shinghal, R. L., Vijayargiva, R., and Ling, G. M. Cyclic adenosine monophosphate: andromimetic action on seminal vesicular enzymes. *Science.* 168: 261, 1970.
- 52 Butcher, R. W., and Sutherland, E. W. The effects of the catecholamines, adrenergic blocking agents, prostaglandin E₁, and insulin on cyclic AMP levels in the rat epididymal fat pad in vitro. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 139: 849, 1967.
- 53 Schreiber, P. H., Wilson, D. E., and Arky, R. A. Effects of antilipolytic compounds on cyclic 3', 5' -adenosine monophosphate activation of adipose tissue lipolysis. *Diabetes.* 20: 146, 1971.
- 54 Steiner, A. L., Peaker, G. T., Utter, R. D., Karl, I. W., and Kipnis, D. M. Hypothalamic stimulation of growth hormone and thyrotropin release in vitro and pituitary 3', 5' -adenosine cyclic monophosphate. *Endocrinol* 86: 1354, 1970.
- 55 Robison, G. A., Butcher, R. W., and Sutherland, E. W. Adenyl cyclase as an adrenergic receptor. *Ann. N. Y. Acad., Sci.* 139: 703, 1967.

MUCOESTASIS EVALUACION DEL CLORHIDRATO DE BROMHEXINA + MODERNO BRONCOSECRETOLITICO

DR. ALVARO ECHEVERRI PEREA **

INTRODUCCION

Uno de los problemas más corrientes en los post-operados de tórax es la hipersecreción bronquial con su secuela de fenómenos de atelectasia. (3). A causa del edema en la mucosa, la secreción del árbol bronquial aumenta considerablemente estableciéndose una bronquitis que, agregada a la dificultad del paciente a expulsar dichas secreciones y a una reducción en la función del tórax y del diafragma, agravan más el cuadro post-quirúrgico. A consecuencia del dolor la respiración del lado operado se hace más superficial; el reflejo tussígeno se debilita, lo mismo que la fuerza expulsiva del golpe de la tos, llevando como es lógico, a una mayor retención de las secreciones bronquiales (1).

Este proceso lleva a una serie de complicaciones, siendo la infección (Bronconeumonía) la más temida por su índice de morbi mortalidad. (6). En pacientes mayores de 50 años es donde se presenta con mayor frecuencia aunque podemos evitarnos parte de estas molestias si antes de proceder a intervenir, cumplimos con normas en las que la limpieza de las vías aéreas, se considera como una de las más importantes, pues estas nos pueden acarrear lesiones irreversibles que excluyen recuperación y conducen inexorablemente al enfisema y corpulmonale. (7)

* BISOLVON, C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rheim, Alemania.

** Médico Neumólogo Hospital La María. Miembro de la Sociedad Colombiana de Tisiología, Neumología y Enfermedades del Tórax. Epidemiólogo en T.B.C., Escuela Nacional de Salud Pública, Medellín, Colombia.

En el presente estudio analizaremos la acción del broncossecretolítico, Clorhidrato de Bromhexina, en pacientes con retención de secreciones bronquiales, en los que apreciamos como síntomas clínicos más importantes, la discrinia, la tos y la disnea.

FARMACOLOGIA

Desde el punto de vista químico es una bencilamina sustituida hidrosoluble que corresponde al cloruro de N-ciclohexil-N-metil (2 amino-3, 5-dibromobencil) amonio, droga semi-sintética proveniente de la adhatoda vasica, planta India utilizada con excelentes resultados como expectorante. (8)

El Clorhidrato de Bromhexina tiene efectos sobre:

- a) El sistema de fibras (mucopolisacaridas) responsables de la viscosidad del moco, en el sentido de una rarefacción y fragmentación.
- b) En la secreción bronquial, disminuyendo su viscosidad.

MATERIAL Y METODO

Como material de estudio contamos con 30 pacientes elegidos al azar, divididos en 11 del sexo masculino y 19 del femenino, que asistieron a la consulta del Hospital Sanatorio La María.

La edad comprendió de los 3 a los 78 años. (cuadro N° 1)

CUADRO N° 1

Edad	N° de pacientes	Edad	N° de pacientes
3	1	30	1
7	1	32	1
8	1	34	1
10	1	38	1
13	1	43	2
14	1	44	1
15	1	47	1
16	2	50	3
19	1	52	2
21	1	55	1
23	2	57	1
28	1	78	1

Estos pacientes se dividieron según el tratamiento en 2 grupos.
(Cuadro N° 2).

CUADRO N° 2

Quirúrgicos	13	43%
Médicos	17	57%
Total	30	100%

De los 13 casos quirúrgicos (cuadro N° 3), 9 corresponden a T.B.C

CUADRO N° 3

CASOS QUIRURGICOS

AFECCION	PROCEDIMIENTO
Pulmón Poliquistico izq.	Neumonectomía izq.
Fibrotórax. T.B.C. izq.	Neumonectomía izq.
T.B.C. avanzada. Bronquitis	Neumonectomía izq.
T.B.C. Moderada. Bronquitis	Lobectomía Sup. izq.
T.B.C. Moderada. Bronquitis	Lobectomía Sup. izq.
T.B.C. Moderada. Bronquitis	Neumonectomía der.
T.B.C. Bronquitis crónica	Neumonectomía izq.
Bronquiectasia	
T.B.C. Bronquiectasia	Lobectomía inf. izq.
T.B.C. Avanzada. Fibrosis	Retracción pulmonar
	Neumonectomía izq.
Bronconeumonía. Ruptura bronquio fuente der.	Resección
T.B.C. caverna L. S. izq.	Resección segmentaria apico posterior sup.
Bronquiectasia	Lobectomía inf. izq.
Tumoración para-biliar der.	Toracotomía

De los 17 casos tratados medicamente (cuadro N° 4) 8 corresponden a T.B.C.

CUADRO N° 4

Afección	N° de pacientes
Pleuresia. T.B.C.	1
Bronquitis	5
Bronquitis crónica + T.B.C.	2
Bronquitis + Fístula hepato bronquial	1
Neo pulmonar	3
T.B.C. moderada	1
T.B.C. miliar	1
T.B.C. moderada + Absceso pared costal	1
Blastomycosis + T.B.C. moderada	2
TOTAL	17

El Clorhidrato de Bromhexina se empleó en tabletas de 8 mgr. y Linctus (1 cucharada), 3 veces al día (pre y post-operatoria), por tiempo no inferior a 3 días ni superior a 16 (según el caso) y parenteral a razón de 2 ampollas diarias para los casos más graves, valorándose los resultados al iniciar el tratamiento, a los pocos días de iniciado y al cabo del tiempo propuesto.

RESULTADOS

En la totalidad de los casos la respuesta fue altamente satisfactoria pues en el post-operatorio no se presentó ninguna complicación gracias a la facilidad en la expulsión de las secreciones. En los casos tratados medicamente la sintomatología, tos, disnea y expectoración fue altamente beneficiada con el empleo de este mucolítico asociado a un antibiótico de elección.

La expectoración se modificó favorablemente en forma rápida fluidificándose principalmente durante los primeros días de tratamiento con la consiguiente disminución de la tos con facilidad en la expulsión de las secreciones restándole fatiga a los pacientes.

PRESENTACION DE CASOS

Historia clínica N° 7033. Fecha: junio 12 de 1970. Diagnóstico: Pulmón Poliquístico izquierdo. Procedimiento: Se practicó Neumonectomía izquierda.

SIGNOLOGIA:

Estertores húmedos en hemitórax izquierdo. Inundación por vomica del lado derecho cuando se intentó la neumonectomía izquierda.

Zonas de matidez

Esta paciente sufrió una gran inundación del lado contralateral al iniciar el acto quirúrgico por lo cual fue necesario postergarlo. Broncoscopía y aspiración inmediata.

Administración de antibióticos y Bisolvon

Esta paciente después del tratamiento con antibióticos de amplio espectro y el mucolítico hizo una limpieza completa del lado inundado (ver placas), que permitió efectuar la neumonectomía izquierda, sin presentar dificultad alguna. (figuras Nros. 1-2-3-4 y 5B)

En el transoperatorio y en el post-operatorio recibió clorhidrato de Bromhexina en forma endovenosa y oral.

Historia clínica N° 7095. Fecha: Septiembre 20 de 1970. Diagnóstico: T.B.C. avanzada. Bronquitis. Procedimiento: Neumonectomía izquierda.

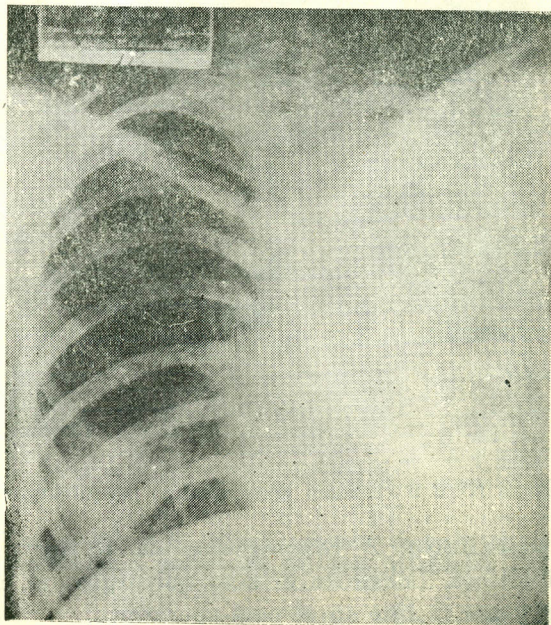


Figura N° 1 B - Entrada al Hospital.

Esta paciente presentó gran dificultad para tolerar la broncoscopia prequirúrgica. Después de 15 días con comprimidos de Bromhexina se logró realizar la broncoscopia con buen resultado. Luego se practicó neumonectomía izquierda. Durante los primeros 5 días del post-operatorio se usó el mucolítico en forma endovenosa. El resultado fue altamente satisfactorio. No hubo complicaciones y las secreciones fueron expulsadas con gran facilidad.

Historia clínica N° 7063. Fecha: Junio 18 de 1970. Diagnóstico: Bronquitis crónica T.B.C. Broquiectasias. Procedimiento: Neumonectomías izquierda.

Este paciente no toleró dos broncoscopias después de nebulizaciones. Se inició tratamiento con comprimidos de Bromhexina, tres diarios por diez días. Después toleró la broncoscopia prequirúrgica.

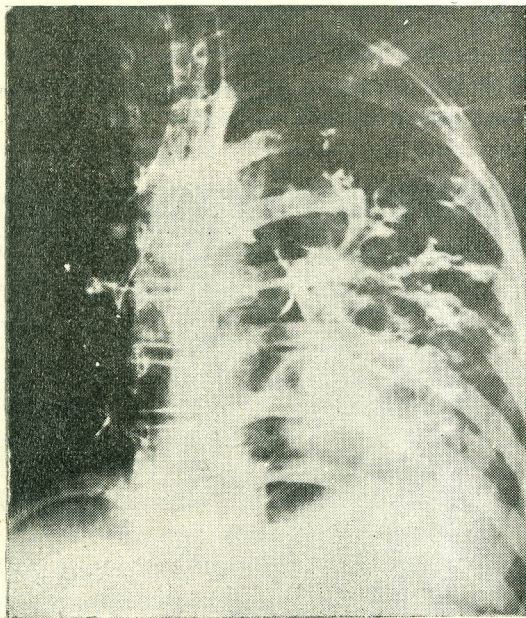


Figura N° 2 B - Estudio broncográfico prequirúrgico.

En el preoperatorio, 3 comprimidos de 8 mgr., por 10 días junto con antibióticos. Luego en el acto quirúrgico el mucolítico por vía endovenosa y por 5 días en el post-operatorio.

Paciente sometida a Neumonectomía después de haber presentado un cuadro de bronquitis que hizo imposible las 2 primeras broncoscopias; al terminar el tratamiento con la Bromhexina se logró realizar la endoscopia sin dificultad. Se sometió a Neumonectomía izquierda y en el post-operatorio no hubo dificultades por secreciones pues fácilmente las eliminó la enferma.

Historia clínica N° 7110. Fecha: Julio 5 de 1970. Diagnóstico: Pleuresia, T.B.C. Procedimiento: Dos cucharaditas de Clorhidrato de Bromhexina al día por 10 días.

Paciente que llegó al servicio con fuerte intoxicación y con tos persistente, seca y muy incoercible. Después de 5 días con Linctus, la tos mejoró notablemente. Además del mucolítico recibió el tratamiento médico usual. Se hizo evidente la acción del Clorhidrato de Bromhexnan sobre el estado de irritación bronquial.

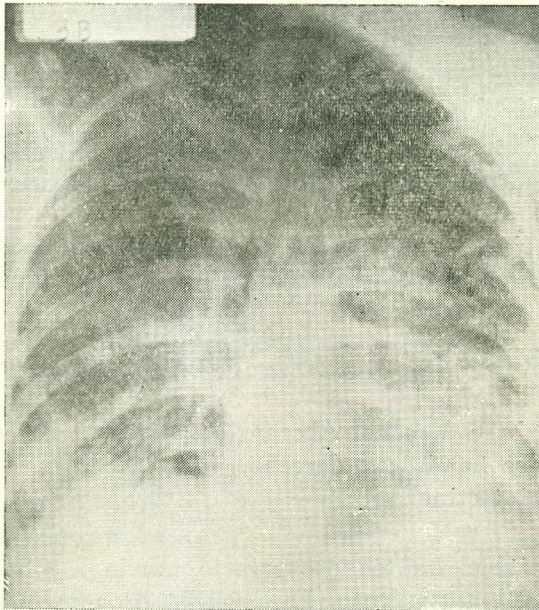


Figura N° 3 B - Inmediatamente después de la inundación y suspensión del acto quirúrgico.

Historia clínica N° 7161. Fecha: Septiembre 21 de 1970. Diagnóstico: Bronquitis. Fístula hepatobronquial. Procedimiento: Cuatro comprimidos de 8 mgr. al día por 15 días.

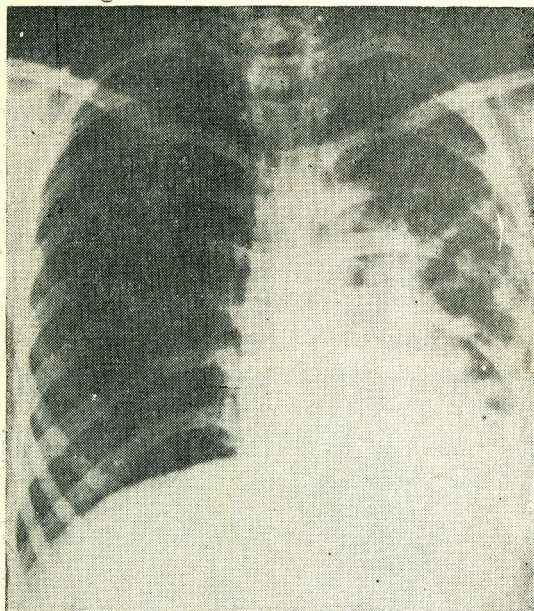


Figura N° 4 B - Después del tratamiento con antibióticos más el Clorhidrato de Bromhexina.

SIGNOLOGIA:

Sibilancias base derecha. Absceso hepático.

Matidez base hemitórax derecho.

Amebiasis intestinal.

Mejoría notable. La tos desapareció previa a eliminación abundante de material amarillento. La primera broncoscopia fue imposible practicarla por el estado bronquial. Después del Clorhidrato de Bromhexina fue posible practicar la broncoscopia y broncografía que dio el diagnóstico. Se sometió a tratamiento a base de emetina, clo-

roquina y tetraciclina. La tos era tan fuerte y compulsiva que la enferma no toleraba el decúbito.

Historia clínica Nº 2. Fecha: Agosto 8 de 1970. Diagnóstico: Neopulmonar derecho. Procedimiento: Cuatro cucharadas al día por cinco días.

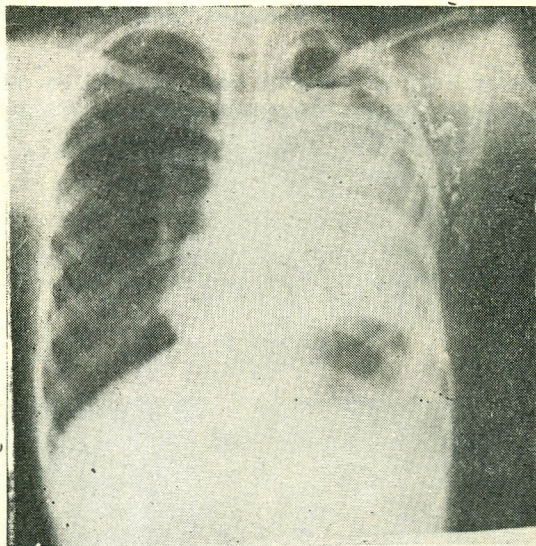


Figura Nº 5 B - Control postoperatorio. El uso del Clorhidrato de Bromhexina endovenosa y oral limpió completamente el lado inundado y se pudo realizar la Neumonectomía. El postoperatorio fue excelente y la enferma salió del servicio en buenas condiciones.

SIGNOLOGIA:

Silencio base derecha.
Zona de matidez derecha.

La biopsia pleural, broncoscopia y baciloscopia para detectar células malignas había resultado negativa. Después de Clorhidrato de Bromhexina (Linctus) durante 5 días se repitió la citología y se encontraron células sospechosas de malignidad. El paciente rehusó la intervención.

Historia clínica N° 7078. Fecha: Julio 1 de 1970. Diagnóstico: Neo pulmonar. Procedimiento: Tres cucharaditas al día por cinco días.

SIGNOLOGIA:

Silencio en el vértice del hemitórax derecho.

Matidez parte superior hemitórax derecho.

Este paciente llegó al hospital con diagnóstico presuntivo de Neo Pulmonar (radiología N° 1A, tomografía N° 2A), pero la broncoscopia y la citología de esputo había sido persistentemente negativos. En el hospital se le ordenó linctus a dosis de tres cucharaditas al día por cinco días. La expectoración apareció y se pidió estudio citológico que resultó positivo para células malignas. No había adenopatías. El enfermo rehusó la biopsia pre-escalénica. No aceptó la indicación quirúrgica.

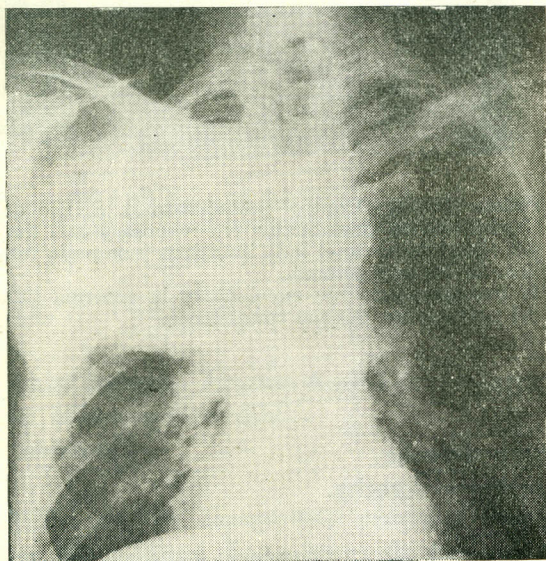


Figura N° 1A - Tumoración evidente.

Historia clínica N° 7070. Fecha: Mayo 20 de 1970. Diagnóstico: Neo (Zona atelectásica lóbulo inferior derecho). Biopsia positiva. Procedimiento: Cuatro comprimidos de 8 mgr. por 5 días.

SIGNOLOGIA:

Silencio base derecha.

Zona de matidez base hemitórax derecho.



Figura N° 2 A - Corte tomográfico que hace más evidente la tumoración. Solamente después del Clorhidrato de Bromhexina se estableció en el esputo la presencia de células malignas.

Esta paciente entró con diagnóstico de Neo pulmonar. Como en la historia familiar había claros antecedentes de TBC activa (dos casos) y persistía la sospecha de TBC, se inició antes de la bacilosco-
pia un período de 5 días de tratamiento con el Clorhidrato de Bromhexina al cabo de los cuales la expectoración fue fácil y productiva,

y la baciloscopia fue fuertemente positiva. El diagnóstico fue TBC y se descartó el primer diagnóstico de Neo. Fue intervenida y el resultado de anatomía patológica fue TBC pulmonar.

Historia clínica N° 1. Fecha: Septiembre 2 de 1970. Diagnóstico: T.B.C. moderada, absceso pared costal. Procedimiento: Cuatro comprimidos de 8 mgr. por cinco días.

Las baciloscopias (4) fueron persistentemente negativas. En vista de la sintomatología clínica y de la evidencia radiográfica se insistió en la búsqueda del bacilo tuberculoso. Se ordenó Clorhidrato de Bromhexina en tabletas y al sexto día se practicó baciloscopia la que fue positiva.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En junio de 1970 se iniciaron las experiencias clínicas en el Hospital de La María, con el propósito de hacer una evaluación de un nuevo secretolítico bronquial.

Los casos analizados fueron 30 repartidos en quirúrgicos y médicos cada uno de ellos con su respectiva historia clínica y su correspondiente evaluación con controles radiológicos y bacteriológicos.

En algunos de los casos quirúrgicos la broncoscopia prequirúrgica fue imposible efectuarla por estado congestivo de los bronquios, pero al ser tratados con el Clorhidrato de Bromhexina a dosis y tiempo de tratamiento recomendado por el laboratorio se logró realizar sin obstáculo alguno la broncoscopia y proceder al acto quirúrgico. Ninguno de los casos analizados necesitaron la aspiración broncoscópica post-operatoria pues la expectoración se hizo fácil y abundante.

Se puede concluir que en el pre-operatorio y post-operatorio el Clorhidrato de Bromhexina es una droga útil por su acción anti-discrínica, fenómeno molesto en la evolución de los pacientes operados de tórax. Constituye un nuevo y eficaz aporte en el tratamiento de las bronquitis (4) pues no solamente fluidifica las secreciones sino que tiene un efecto evidente sobre la tos.

Es de interés enunciar dos casos al parecer con lesiones neoplásicas cuyos exámenes de citología y biopsia bronquial habían resul-

tado negativos; ante la sospecha fundada de neoplasia tomaron durante 5 días Chlorhidrato de Bromhexina y al practicarles una nueva citología del esputo resultaron con células malignas.

En 6 pacientes con lesiones evidentes de TBC pulmonar y que la baciloscopia había sido persistentemente negativa, fueron sometidos a un tratamiento con el Clorhidrato de Bromhexina; al sexto día se repitieron las baciloscopias y en cinco de ellos el resultado fue positivo.

En un caso de TBC miliar se ordenó la toma del preparado con el fin de lograr aumentar la expectoración. Al cabo de 5 días de tratamiento la muestra fue más clara y abundante lográndose 3 baciloscopias seriadas las que resultaron negativas lo mismo que el cultivo, hecho común en esta clase de TBC.

Se concluye que con esta droga se hizo evidente en todos los casos el aumento de la expectoración, su fluidificación (2) y prácticamente (se puede afirmar), una homogenización de la muestra facilitando una baciloscopia eficaz.

SYNOPSIS

In June 1970 were initiated some clinical experiences in the Hospital of the María with the idea of doing an evaluation of a new bronchial secretolytic.

The analyzed cases were 30 distributed in surgical and medical, each one of them with its respective clinical history and evaluation with radiological and bacteriological controls.

In some of the surgical cases was impossible to make the bronchoscopy prior to the surgery because of a congestive state of the bronchi, but when treated with hydrochloride of bromhexine with a dose and time of treatment recommended by the laboratory, it was possible to make the bronchoscopy without any obstacles and proceed to surgical action. None of the analyzed cases necessitated bronchoscopic aspiration after the operation since the expectoration was easy and abundant.

It can be concluded that before and after the operation the hydrochloride of bromhexine is a useful drug through its antispasmodic action, annoying phenomenon in the evaluation of the patients who were operated from the thorax.

This constitutes a new and effective contribution in the treatment of bronchitis since it not only fluidificates the secretions but also has an evident effect on coughing.

It is of interest to enunciate two cases apparently with neoplastic lesions of which examinations of bronchial cytology and biopsy were of negative results; they were given hydrochloride of bromhexine during five days and when a new cytology of the sputum was made, malignant cells were found.

Six patients with evident lesions of pulmonary TB and of whom the bacilluscopies had been persistently negative, were submitted to a treatment with hydrochloride of bromhexine, and on the sixth day the bacilluscopies were repeated showing positive results in five of them.

In a case of miliary TB the drinking of the preparation was ordered with the idea of increasing the expectoration. At the end of five days of treatment the specimen was clearer and abundant obtaining three bacilluscopies showing negative results and negative, plate culture, common matter in this kind of TB.

We conclude that with this drug we made evident the increase of expectoration and its fluidification in all cases, and practically (it can be affirmed) a homogenization of the specimen facilitating an effective bacilluscopy.

REFERENCIAS:

- 1 Betancourt M. V.; Rosas, H.; Sotomayor, A.; Barrientos Larin, M. T. Estudio Clínico del Na 274. Sem. Méd. Méx. año XV, Vol. LIX, N° 757.
- 2 Carrado Bravo, T. Estudio experimental sobre la acción mucolítica del Na 274 en la atelectasia experimental. Sem. Méd. año XVI, Vol. LVIV, N° 820/70.
- 3 Nargoni S. La inundación Bronquial por secreciones después de intervenciones en el tórax; su profilaxis y tratamiento. Praxis der Pneumologia 19, 487-494 (1965).
- 4 Nicolás, R. Estudios clínicos experimentales del esputo en la bronquitis aguda. Rev. Méd. Thorac. 21, 223-255. (1954).
- 5 Rueda Pérez, G.: Experiencias con un nuevo secretolítico Broncopulmonar: al Na-274 (Bisolvón). Trib. Med. Tomo XXXVII, N° 430/70.
- 6 Sánchez Martínez, J.: Enfisema, asma y bronquitis crónica, Valoración Clínica de Na-274. Sem. Méd. Méx., año XVI, Vol. LXII, N° 803/70.
- 7 Wolfel, H. Disminución del riesgo quirúrgico en pacientes de edad avanzada merced a un secretolítico. Rev. Therapie del Gegenwart 104, 516-521 (1965).
- 8 Zenarruza, G. Acción de los mucolíticos en el tratamiento de asma bronquial. Prensa Méd. Arg., Vol. 55, 657-658. (1968).

AFIBRINOGENEMIA CONGENITA

ESTUDIO DE UN CASO Y SU FAMILIA

DR. ALBERTO ECHAVARRIA R. *

SRTA. CLARA INES ZAPATA CH. **

La afibrinogenemia congénita o constitucional es un defecto hereditario caracterizado por la falta total de fibrinógeno, que se manifiesta por la incoagulabilidad de la sangre desde el nacimiento, aún en presencia de trombina. Paradójicamente, este grave defecto en el mecanismo de coagulación, no se acompaña de un síndrome hemorrágico de la misma intensidad sino que se manifiesta por episodios de sangría esporádica desde el nacimiento. Las principales causas de hemorragia son: sangrado del cordón umbilical, hemorragias por erupción dentaria, por trauma, por punción venosa, o por intervenciones quirúrgicas.

La afibrinogenemia congénita es una enfermedad poco frecuente. La primera descripción fue hecha por Rabe y Salomón, en 1920. (1). En los siguientes 20 años, fueron reportados casos esporádicos en Europa y en los Estados Unidos (2, 3, 4, 5); el primer caso latinoamericano fue descrito por Castex y col., en la Argentina, en 1943. (6)

La primera revisión completa de la enfermedad fue hecha en 1954 por Prichard y col. (7), quienes revisaron 22 casos de la literatura.

* Jefe de la Sección de Hematología, Profesor Agregado, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, U. de A., Medellín, Colombia.

** Técnica de Laboratorio, Sección de Hematología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, U. de A., Medellín, Colombia.

En los siguientes 3 años fueron publicados 13 más, aumentando el total a 35 casos (8, 9, 10, 11) y aumentando el área geográfica y racial al reportarse varios casos originarios del Japón (12, 13). En la actualidad hay aproximadamente 50 publicaciones en la literatura mundial, considerando que la revisión completa de la literatura hecha por Wender, en 1963, contabilizaba 45 casos. (14)

El objeto de esta comunicación es describir los hallazgos clínicos y hematológicos del primer caso de afibrinogenemia visto por nosotros en el Hospital Infantil de Medellín y al mismo tiempo describir los estudios familiares y las pruebas de laboratorio verificadas para poner en evidencia el diagnóstico de afibrinogenemia congénita.

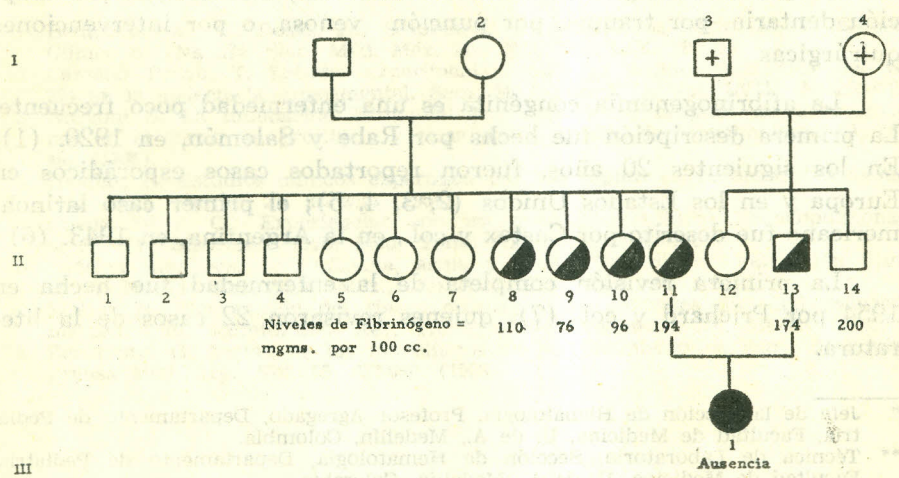
PRESENTACION DEL CASO

N. P. U., niña de 22 meses de edad, de raza negroide, enviada al servicio de hematología del Hospital Infantil por presentar equimosis provocadas por pequeños traumas, especialmente en extremidades inferiores, tórax y espalda.

La madre refiere que poco tiempo después del nacimiento la niña sangró abundantemente por el corte del cordón umbilical el cual tuvo que ser "cauterizado".

FIGURA No. 1

GENEALOGIA DE LA FAMILIA P



Seis días después volvió a presentar hemorragia del cordón umbilical por dehiscencia. Fue necesario administrarle transfusión sanguínea para contener la hemorragia. A partir de los 3 meses de edad la niña volvió a presentar equimosis y hemorragias pequeñas pero prolongadas, debido a traumatismos o desgarraduras epiteliales. Una punción accidental con una aguja provocó una hemorragia intermitente durante 3 días.

Al examen clínico se encontró una niña con 10 kilos de peso, 80 cm. de talla, tez morena y biotipo indigenonegroide. Excepto las equimosis discretas de las extremidades no se observó ninguna anomalía orgánica ni funcional. La punción de la vena del pliegue del antebrazo produjo un gran hematoma y hemorragia que brotaba lenta pero continuamente por el sitio de punción. De la misma manera la punción del primer artejo del pie produjo hemorragia semejante, que no se detuvo.

Ambas zonas de punción necesitaron comprensión muy prolongada para conseguir la hemostasis.

La paciente consultó por segunda vez al servicio de hematología por presentar melena profusa durante dos días; fue necesario aplicarle transfusión para contener la hemorragia. Un mes después fue admitida por tercera vez debido a epistaxis profusas que cedieron solamente después de transfusión.

La paciente es la primogénita. El padre y la madre son personas sanas, sin antecedentes hemorrágicos. No hay ningún parentesco entre ellos o sus familias. Tampoco existe historia de enfermedad hemorrágica en ningún otro miembro de la familia.

EXAMENES DE LABORATORIO

Los estudios de coagulación se verificaron siguiendo técnicas clásicas descritas anteriormente. (15)

Desde que se hicieron las pruebas iniciales se observaron graves anormalidades. (ver cuadro I). El tiempo de sangría (técnica de Duke) era anormal; la hemorragia se detenía al cabo de tres minutos, pero se reiniciaba al menor traumatismo y seguía así casi indefinidamente. El número de plaquetas era normal. (198.000. mm.³).

El tiempo de coagulación fue muy anormal: la muestra de sangre colocada en un tubo de ensayo de 12 x 75 mm. (técnica de Lee White), permaneció líquida a 24 y a 37°C.

La prueba de recalcificación del plasma, el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y el tiempo parcial de tromboplastina con Kao-lín (TPTK), no produjeron coagulación. La generación de tromboplastina (prueba de Biggs y Douglas), fue normal cuando se utilizó plasma del paciente absorbido con sulfato de bario y suero normal como fuente de factores VII, IX, X y XI. La prueba de protrombina de Quick (en una sola etapa), no produjo coagulación.

La adición de 0.1 cc. de plasma del paciente a 0.4 cc. del plasma normal absorbido con sulfato de bario, produjo coagulación en 12 seg., demostrando que la paciente tenía en su plasma una actividad normal de factores II (protrombina) y V (Globulina Ac). Esta misma prueba demostró que no había ningún anticoagulante de tipo antitromboplastina o antitrombina. El fenómeno más notorio fue la ausencia de coagulación del plasma del paciente en presencia de trombina (1 cc. de plasma del paciente y 100 unidades de trombina tópica Park Davis recién reconstituída). Esto indicaba la falta de polimerización del fibrinógeno o la ausencia de él.

Se hizo la dosificación del fibrinógeno usando la técnica de Parfentjev y se obtuvo una pequeña opacidad en el tubo, correspondiente a una concentración de 56 mgrs. x 100 cc. Este hallazgo hizo suponer una de tres posibilidades: a) que la turbidez producida por el reactivo de Parfentjev, fuera un artefacto y no propiamente fibrinógeno; en este caso, nuestro paciente tendría una afibrinogenemia, pero había necesidad de demostrarlo por otros procedimientos.

b) Que existía una anomalía de polimerización del fibrinógeno, con un defecto semejante al observarlo en la intoxicación de venenos de serpientes (16, 17). c) que existía un fibrinógeno anormal incapaz de producir un polímero que provocara coagulación (18). La diferencia entre estas tres posibilidades se logró mediante pruebas de inmunodifusión de Ouchterlony (19), usando suero antifibrinógeno específico y métodos de inmunoelectroferesis (20). Fue posible demostrar por ambas pruebas que la paciente tenía ausencia completa del fibrinógeno en su plasma. (Ver fig. N° 2).

ESTUDIOS FAMILIARES

Se estudiaron 7 personas de la familia, a saber: los dos padres, la paciente, tres hermanas de la madre y un hermano del padre. Se

descartó consanguinidad en los padres y en los abuelos. El interrogatorio no demostró la presencia de discracia sanguínea en ninguno de los miembros de la familia.

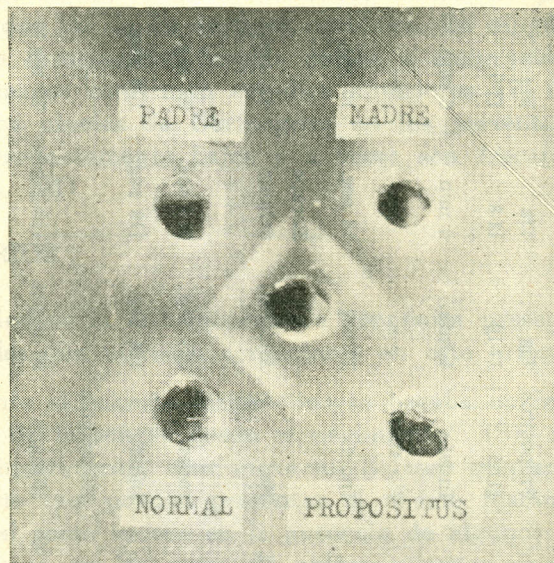


Fig. N° 2. Pruebas de inmuno-difusión con suero antifibrinógeno verificadas con plasma del padre, la madre y la paciente de que trata este artículo.

Nótese las bandas de precipitación formadas con el plasma normal y en los padres de la niña. No hay ninguna zona de precipitación con plasma de la paciente.

Las pruebas de coagulación verificadas en las 7 personas estudiadas están comprendidas en el cuadro I. Se puede observar que todos ellos presentaban cifras de fibrinógeno por debajo de lo normal excepto el tío paterno. Los padres de la paciente y las tres tías maternas se pueden considerar, según las cifras, como heterocigotes para el defecto. Los niveles más bajos correspondieron a V. U. (II-9) y N. U. (II-10), quienes tenían cifras por debajo de 100 mgrs., 100 cc. y presentaban además una retracción del coágu-

CUADRO I

ESTUDIO HEMATOLOGICO DE LA FAMILIA P.

	Padre II-13	Madre II-11	Propositus III-1	Tía II-10	Tía II-8	Tía II-9	Tío II-14
TIEMPO DE COAGULACION	5 min.	5 min.	Indef.	4 min.	6 min.	6 min.	6 min.
TIEMPO DE SANGRIA	1 min.	1 min.	3½ min.	—	—	—	—
TIEMPO DE PROTOMBINA	13 seg.	14 seg.	Indef.	17 seg.	18 seg.	16 seg.	—
RETRACCION DEL COAGULO	Normal	Normal	No	Anormal	Escape celular +++	Anormal	Normal
TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA	88 seg.	90 seg.	Indef.	135 seg.	119 seg.	90 seg.	83 seg.
RECALCIFICACION DEL PLASMA	90 seg.	106 seg.	Indef.	144 seg.	118 seg.	100 seg.	100 seg.
TIEMPO DE TROMBINA	—	—	No coagula	—	—	—	—
FIBRINOGENO (PARTFENTJEV)	174 mg.%	194 mg.%	56 mg.%	96 mg.%	110 mg.%	76 mg.%	200 mg.%
GENERACION DE LA TROMBOPLASTINA	—	—	Normal	—	—	—	—
INMUNO-DIFUSION	Hipo	Hipo	Ausencia	Hipo	Hipo	Hipo	—

lo anormal; en M. L. U. (II-8), se observó además un escape celular del coágulo, muy aumentado.

Las pruebas de inmunodifusión con suero antifibrinógeno, también demostraron en los mismos parientes, zonas de precipitación mucho menores que las de los testigos normales. En ningún miembro de la familia se demostraron bandas dobles o emigración anormal. Todos estos hallazgos confirman estudios anteriores (7, 9), que demuestran que los niveles de fibrinógeno en los parientes de niños afectados son frecuentemente bajos y a veces son fracamente hipofibrinogénicos. (21)

COMENTARIOS

El diagnóstico de la afibrinogenemia congénita presenta una serie de dificultades que merecen comentarse en este artículo.

Anteriormente el criterio diagnóstico se basaba en la "completa incoagulabilidad de la sangre desde el nacimiento" (8), que hoy en día no sólo es insuficiente, sino inexacto. Existen una serie de discrasias sanguíneas que pueden presentar el mismo fenómeno de incoagulabilidad tal como sucede en la ausencia de algunos factores de coagulación (22), o en los casos de anticoagulantes circulantes del tipo antitrombina o antitromboplastina.

Por otro lado, ciertos estados de hipofibrinogenemia congénitos o adquiridos aparecen como discrasias donde no existe coagulación de la sangre, ya que las exiguas cantidades de fibrinógeno forman un coágulo tan pequeño, que escapa a la observación. Por lo general, cuando las cifras de fibrinógeno descienden por debajo de 20 mgrs./100 cc. de plasma, es muy difícil observar la formación de malla de fibrina, razón por la cual se diagnostican erróneamente como afibrinogenemias algunos casos de hipofibrinogenemia.

Una tercera causa de error reside en las alteraciones de la molécula del fibrinógeno. Se han reportado recientemente algunas anomalías de la estructura del fibrinógeno, que provocan una reacción de polimerización anormal, la cual impide la formación del coágulo. El Fibrinógeno Detroit (18), y el Fibrinógeno París constituyen ejemplos típicos de esta anomalía. Se han reportado 6 diferentes fibrinógenos anormales con propiedades fisicoquímicas alteradas (ver cuadro II), que provocan defectos en la polimerización, aunque la sintomatología clínica sea menos intensa que la ausencia total (23, 24, 25).

CUADRO II FIBRINOGENOS ANORMALES — CARACTERES DIFERENCIALES

	PARIS	BALTIMORE	DETROIT	CLEVELAND	ZURICH
Enfermedad Hemorrágica	Ninguna en la familia	Discrasia leve. Epistaxis	Metrorragias muy abundantes	Ninguna en toda	Ninguna
Parientes Portadores	Varios	Tres hijas	Madre y hermanos	Ocho parientes	Padre
Carácter Genético	?	Autosómico Dominante	Autosómico Dominante	Autosómico Dominante	Autosómico Dominante
Tiempo de Coagulación	Ligeramente Alargado	+ 30 min.	26 min.	18 min.	8 min.
Tiempo de Trombina	Alargado	+ 120 seg.	60 seg.	80 seg.	38 seg.
Fibrinógeno Dosificable	350 mgs. %	85 mgs. %	300 mgs. %	330 mgs. %	400 mgs. %
Inmuno-Difusión	Igual al normal	Banda débil	Banda densa intermedia	Banda muy densa	Igual al normal
Imuno-electroforesis pH 8.6	Igual al normal	Banda rápida (+)	Banda rápida (+++)	Banda rápida (++)	Igual al normal
Cromatografía celulosa DEAE	Anormal	Pico 1 Anormal	—	Normal	—
Alteración de las cadenas	?	No identificada	Alfa-19 arg-serina	?	?
Interferencia en Polimerización de normales	+	—	+	+	+
Origen	Francia	EE. UU.	EE. UU.	EE. UU.	Hungría
Autor	Menaché D. 1964	Beck, E. A. 1964	Mammem 1969	Forman, W. 1968	van Felten, A. 1966

Una disfibrinogenemia semejante puede presentarse en los individuos que sufren intoxicación por venenos de ciertas serpientes. La supuesta "afibrinogenemia" producida por la picadura de la víbora de Malaya (*Ancistrodon Rhodostoma*) es realmente una disfibrinogenemia que se caracteriza por la formación de varios polímeros derivados del fibrinógeno que no son coagulables por la trombina (17). En todos estos casos, hay fibrinógeno en el plasma aunque no haya coagulación.

Estas consideraciones nos llevan al punto crucial del diagnóstico de afibrinogenemia: la validez de las pruebas para la determinación del fibrinógeno, los errores posibles cuando se dosifican cantidades muy bajas y la valoración de la falta de fibrinógeno.

Los métodos clásicos para la determinación del fibrinógeno tienen muchas limitaciones. El método de Parfentjev, que mide la turbidez producida por la precipitación del fibrinógeno en soluciones de cloruro de sodio y sulfato de amonio (26), es semicuantitativo; los valores obtenidos en fibrinogenopenias son erráticos y pueden enmascarar la ausencia de fibrinógeno como se demuestra en este artículo.

El método de Ratnoff y Menzie (27), y el de Ellis y Stransky (28), presentan grandes dificultades técnicas cuando las cifras se hallan por debajo de 50 mgrs./100 cc. ya que el primero se basa en la estimación del coágulo de fibrina y el segundo en la turbidez producida por la trombina sobre el fibrinógeno. Estas limitaciones no permiten hacer una distinción segura entre una hipofibrinogenemia grave y la ausencia completa de fibrinógeno.

Si estudiamos detenidamente los 45 casos publicados en la literatura hasta 1963, vemos que la mayoría de ellos han sido estudiados por diferentes métodos de dosificación de fibrinógeno, pero solamente 5 han sido estudiados por medio de métodos inmunológicos y en 4 de ellos fueron encontrados mínimas cantidades de fibrinógeno; otros 2 casos también tenían fibrinógeno detectado por métodos no inmunológicos, lo cual aumenta el número a 6 casos que realmente no eran afibrinogenemias completas.

Hoy en día se considera que el único criterio válido para demostrar ausencia de fibrinógeno es el procedimiento inmunológico, mediante pruebas de inmunodifusión (19), o inmunolectroforesis (20). Este criterio es el único que nos ha permitido establecer la diferenciación entre una hipofibrinogenemia, una disfibrinogenemia y una afibrinogenemia total en el caso que aquí presentamos.

RESUMEN

Se presenta un caso de afibrinogenemia congénita en una niña mestiza colombiana de 22 meses de edad, con un síndrome hemorrágico discreto desde el nacimiento.

Se presentan los estudios de coagulación de la paciente y las pruebas para llegar al diagnóstico de afibrinogenemia.

Se presenta el estudio familiar y se discuten las causas de error que dan lugar a confusión de esta enfermedad con otras afines.

Se demuestra que el único método seguro para establecer el diagnóstico diferencial entre una hipofibrinogenemia, una disfibrinogenemia y la afibrinogenemia total, son las pruebas de precipitación con suero antifibrinógeno mediante técnicas de inmuno-difusión o inmuno-electroforesis.

SYNOPSIS

A case of congenital afibrinogenemia in a 22 month colombian girl suffering for a mild hemorrhagic diathesis, is presented.

Family studies revealed hypofibrinogenemia in both parents and in several members of the family.

Differential diagnosis with hypofibrinogenemia and dysfibrinogenemias is discussed on the basis of immunological methods for the estimation of fibrinogen. After a short discussion on the inaccuracy of the chemical methods for the detection of low levels of fibrinogen, the authors concluded that the best method for the diagnosis of afibrinogenemia is the immunologic recognition by means of anti-fibrinogen anti-serum.

AGRADECIMIENTO:

Los autores agradecen al Dr. José Martínez y a la señorita Nancy Helena Agudelo y a los Laboratorios Hyland-Travenol, su colaboración y suministro de reactivos necesarios para este estudio.

Asimismo agradecen al Dr. Franz Rodríguez-Erdman la revisión de las pruebas inmunológicas.

REFERENCIAS:

- 1 Rabe, F. and Salomon, E.: Uber faserstoffmangel in blute bei einen falle von Hamophilie. Deusch. Arch. Klin. Med. 132, 240, 1920.
- 2 Gitlin, D. and Borges, H. W.: Studies on the metabolism of fibrinogen in two patients with congenital afibrinogenemia. Blood, 8, 679, 1953.

- 3 Alexander, B., Goldstein, R., Landweher, G., Cook, C. D. Rich, L., Le Bolloch, A. G., Diamond, L. D. and Borges, W.: Congenital afibrinogenemia: a study of some basic aspects of coagulation. *Blood* 9, 843, 1954.
- 4 Frick, P. A., and McQuarrie, I.: Congenital afibrinogenemia. *Pediatrics* 13, 44, 1954.
- 5 Brault, A. and Prat, J.: Un cas d' afibrinogenemie totale. *Arch. Franc. Pediat* 12, 881, 1955.
- 6 Castex, M. R., Pavlovwky, A. and Bonduel, A.: Fibrinopenia Congenita. *Medicina Buenos Aires* 4, 46, 1943.
- 7 Prichard, R. W. and Vann, R. L.: Congenital afibrinogenemia. Report of child without fibrinogen and review of the literature. *Am. J. Dis. Child.* 88, 703, 1954.
- 8 Fernando, P. B. and Dharmasena, B. D.: A case of congenital afibrinogenemia. *Blood* 12, 474, 1957.
- 9 Grossman, B. J. and Carter, R. E.: Congenital afibrinogenemia. *J. Pediat* 50, 708, 1957.
- 10 Van Clevén, S. and Liem, K. H.: Afibrinogenemie congenitale. *Etudes neonatales* 7, 89, 1958.
- 11 Manios, S. A.: Congenital fibrinogen deficiency. *Acta Pediat. Scand.* 57, 145, 1968.
- 12 Morita, H. and Kagami, M.: Congenital afibrinogenemia. *Acta Hemat. Jap.* 17, 597, 1957.
- 13 Yamagata, S.: A case of congenital afibrinogenemia and review of the cases reported in Japan. *Tohoku J. Exp. Med.* 96, 15, 1968.
- 14 Wender, von E., Kongenitale afibrinogenemie. *Helvetica. Pediat. Acta* 18, 208, 1963.
- 15 Stefanini, M., and Dameshek, W.: *The Hemorrhagic Diseases.* Grune & Stratton, New York, 2nd. Ed. 1964.
- 16 Sharp, A. A., Warren, B. A., Paxton, A. M. and Allington, M. J.: Anticoagulant Therapy with purified fraction of Malayan viper venom. *Lancet* 1, 493, 1971.
- 17 Rodriguez-Erdman, F., Carpenter, C. B., and Galvanek, E. G.: Experimental Dysfibrinogenemia: in vivo studies with Arvin. *Blood*, 37, 664, 1971.
- 18 Mammer, E. F.: Familial dysfibrinogenemia. *Throm. Diath. Haemorrhag.* 19, 03, 1968.
- 19 Ouchterlony, O.: Diffusion in gel methods for immunological analysis. *Prog. Allerg.* 6, 30, 1952.
- 20 Lomanto, B., Bergani, C. Mascareti, L.: Immuno-elektrophoresis auf Cellogel Streifen. *Clin. Chim. Acta* 15, 169, 1967.
- 21 Smith, H. C.: *Blood diseases of Infancy and Childhood.* The C. V. Mosby & Co., Saint Louis, 2nd. edition 1966.
- 22 Wintrobe, M. M.: *Clinical Hematology.* Lea & Febinger, Phila. 5th edition, 1961.
- 23 Jackson, D. P., Charache, P. and Beck, E. A.: Inherited Abnormal Fibrinogens. Abstracts of the XII International Congress, Int. Soc. Hemat. New York, 1968, pag. 175.
- 24 Forman, W. B., Ratnof, O. D. and Boyer, M. H.: An inherited qualitative abnormality in plasma fibrinogen: Fibrinogen Cleveland. *J. Lab. Clin. Med.* 72, 455, 1968.
- 25 Mosesson, M. W., and Beck, E. A.: Chromatographic, ultracentrifugal and related studies of Fibrinogen Baltimore. *J. Clin. Invest.* 48, 1965, 1969.
- 26 Parfentjev, I. A., Johnson, M. L., and Clifton, E. E.: The detection of plasma fibrinogen by turbidity with ammonium sulphate. *Arhc. Biochem. and Bioph.* 46, 470, 1953.
- 27 Ratnoff, O. D., and Menzie, C.: A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J. Lab. Clin. Med.* 37, 316, 1951.
- 28 Ellis, B. C., and Stransky A.: A quick and accurate method for the for the determination of fibrinogen in plasma. *J. Lab. Clin. Med.* 58, 477, 1961.

DEGENERACION HEPATOLENTICULAR

(Enfermedad de Wilson)

PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DEL TEMA

ADOLFO CUMPLIDO P. *
JORGE E. HENAO S. *
SIGIFREDO BETANCUR M. **

INTRODUCCION

Se presenta este caso de Degeneración Hepatolenticular (Enfermedad de Wilson), el primero descrito en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) y el tercero publicado en Colombia. (1). El hecho de que hasta el presente sólo se hayan publicado tres casos en el país podría deberse a la falta de alerta de los médicos, quienes generalmente consideran la afección como "Enfermedad Degenerativa del Sistema Nervioso" o "Síndrome Mental Orgánico", sin avanzar en la individualización de la entidad.

A pesar de que la enfermedad es poco frecuente —su frecuencia aproximada según diferentes series, es 1:250.000 habitantes— es sin embargo de fácil reconocimiento clínico. Creemos que este caso sirve para recordar la existencia de tal enfermedad y la importancia de su reconocimiento y tratamiento tempranos.

* Estudiantes de Medicina. (5º año). Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

** Profesor Auxiliar del Servicio de Neurología y Neurocirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

PRESENTACION DEL CASO

J. A. H. Z. Historia clínica N° 565581. Paciente de 16 años, sexo masculino, estudiante, natural y procedente del Santuario (Ant.); quien consultó al servicio de Neurología del HUSVP en noviembre de 1970.

Su sintomatología se inició un año antes de la consulta, por presentar irritabilidad, desinterés en el estudio, dificultad para la marcha y movimientos anormales.

En los antecedentes personales y familiares del paciente, se encontraron los siguientes datos de importancia: no existían vínculos de consanguinidad entre los padres, sus 6 hermanos no padecían afección mental o neurológica reconocida y el paciente a su edad sólo cursaba tercer año de estudios primarios.

Examen físico: Enflaquecido, con facies inexpresiva, no puede hablar. P. A. 100/80. Pulso 84/minuto. Afebril.

Estado mental y lenguaje: Paciente anártrico, no colabora al examen, risa frecuente e inmotivada, tendencia agresiva hacia algunas personas, con demostración de afecto por otras.

Nervios craneanos:

- I Imposible de examinar.
- II Agudeza visual 20/50. Campos visuales y fondo de ojo normales. En ambas córneas se observa formación anular periférica de color pardo verduzco: anillo de Kayser Fleischer.
- III IV. VI. Normales.
- V Normal.
- VII Simetría facial. Facies inexpresiva. Disminución de movimientos faciales.
- VIII Normal.
- IX X. Deglución lenta, sin regurgitación. Movimiento del velo del paladar y úvula normales. Anartria.
- XI Normal.
- XII Lentitud en los movimientos de la lengua, no hay atrofia ni fasciculaciones. Anartria.

Sistema motor: Rigidez generalizada. Signo de la rueda dentada positivo a nivel de las muñecas. Movimientos distónicos generaliza-

dos. Incoordinación en las 4 extremidades. Incapaz de sostenerse en pie o caminar sin ayuda. Actitud permanente de hiperextensión de tronco y rotación interna de ambos pies. (Fig. Nº 1).

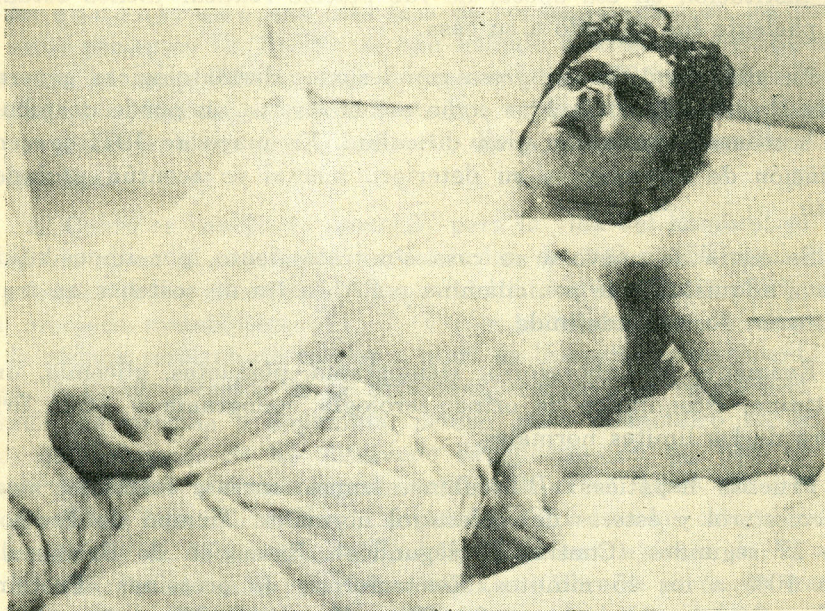


Figura No. 1 - Aspecto general del paciente con Enf. de Wilson

Reflejos: Reflejos profundos hiperactivos simétricos; no Babinski. Reflejos abdominales disminuídos bilateralmente. Preensión positiva en ambas manos. Succión presente.

Sensibilidad: Tacto y dolor normales. No es posible evaluar otras modalidades.

Esfínteres: Controla esfínteres. Vejiga espástica. Constipación crónica.

Evolución: En abril de 1970 fue hospitalizado en el Hospital Mental con: "Retardo mental, dificultad para la marcha, cuadro de espasticidad y atetosis, excitación sicomotora, tendencias suicidas". Recibió tratamiento a base de tranquilizantes sin obtener mejoría y se dio de alta con diagnóstico diferido. En noviembre de 1970, ingresa de nuevo al Hospital Mental por acentuación de la sintomatología.

En esta ocasión fue visto en el servicio de Neurología del HUSVP donde se hizo el diagnóstico de Enfermedad de Wilson. Con este diagnóstico se trasladó al mencionado servicio con el fin de efectuar los estudios correspondientes. A causa de la crisis económica que afectaba a la institución en esa época, no fue posible realizar dichos estudios y el paciente fue enviado a su casa.

En abril de 1971 reingresa con lesiones dermatológicas generalizadas, clasificadas y tratadas como escabiosis; ya no puede deambular y se sostiene sentado con gran dificultad. En mayo de 1971 presenta relajación de esfínteres y su deterioro mental se acentúa profundamente.

Se envía de nuevo a su casa sin tratamiento, por imposibilidad para la adquisición de penicilamina o BAL a fin de sostener un tratamiento en forma indefinida.

Exámenes de Laboratorio: Hemograma, plaquetas, glicemia, urea creatinina, citoquímico de orina, serología, ionograma y ácido úrico dentro de los límites normales.

Pruebas hepáticas: Bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, colesterol y ésteres del colesterol normales. Tiempo de Protrombina 17 segundos (Control 12 segundos). Retención de Bromosulfaleína 10% a los 45 minutos. Electroforesis de proteínas: Proteínas totales 8.0 gr. Albúminas: 38.09%, alfa 2: 8.82%, beta: 3.81%, gamma: 35.71%. Ceruloplasmina. Ausente en el suelo (Normal 20-45 mgr/100 ml. Método de Houchin, adaptado por King).

Líquido Cefalorraquídeo (LCR): Normal. Depuración de Creatinina 56 ml./minuto. En orina de 24 horas con un volumen de 800 ml: Calcio 121 mgr., Fósforo 566 mgr., Glucosa negativa, Urea 7 gr., Acido Úrico 760 mgr.

Neumoencefalografía: Normal.

Electroencefalograma: Desorganización Beta generalizada, ritmo Alfa irregular.

Electroforesis de proteínas en LCR: Prealbúmina 4.1%, Albúmina 51.87%, Alfa 2:6.34%, Beta: 15.87%, Gamma: 16.8%, Glucosa 74 mgr./100 ml.

DISCUSION

Patogénesis: La Degeneración Hepatolenticular es una afección hereditaria transmitida por un gene autosómico de carácter recesivo. Se ha encontrado una alta tasa de consanguinidad en los padres de estos pacientes (2, 3). No se han hallado diferencias significativas por raza ni sexo. Básicamente es una enfermedad metabólica caracterizada por depósito excesivo de Cobre a nivel tisular, con ausencia de la proteína sérica que transporta dicho elemento, llamada Ceruloplasmina.

El Cobre es "elemento esencial" para la vida del hombre; su contenido total en el organismo es del orden de 100 a 150 mgr. Hasta el presente se ha encontrado que participa activamente en importantes procesos metabólicos (4): 1. Como transportador de electrones en la cadena respiratoria celular a nivel de la enzima citocromo-C oxidasa. 2. Como cofactor de la tirosinasa, enzima que cataliza la conversión de tirosina a dopamina, primer paso metabólico en la síntesis de melanina. Se ha observado depigmentación del pelo en animales sometidos a dietas experimentales bajas en cobre. Se cree que en el cerebro hace parte de una enzima que inactiva las catecolaminas. 4. Interviene en la síntesis de Fosfolípidos constituyentes de la vaina de mielina. En animales con dietas bajas en Cobre se producen trastornos en nervios periféricos y médula, secundarios a defectos en la formación de mielina.

Los estudios con Cu^{64} y Cu^{67} , no han sido concluyentes respecto al sitio de mayor absorción intestinal; una vez absorbido el Cobre es transportado por la albúmina hasta el hígado, donde es incorporado a una Alfa globulina para formar Ceruloplasmina y salir de nuevo al plasma. La principal vía de excreción del Cobre es la bilis; menos del 1% del Cobre ingerido es eliminado por vía renal (ingestión diaria con dieta normal 2 a 5 mgr.).

En cuanto a la Ceruloplasmina, sigue permaneciendo enigmático su papel en la regulación del metabolismo del Cobre.

Con los actuales conocimientos se ha propuesto la siguiente hipótesis para explicar la patogénesis de la enfermedad: en el individuo homocigote para el error genético, la síntesis de Ceruloplasmina no se efectúa o es muy escasa, por tanto el hígado va almacenando lentamente el Cobre ingerido, hasta que se satura su capacidad de depósito y el Cobre empieza a ser vertido a la circulación para acumularse luego en otros tejidos. (5)

A pesar de los múltiples esfuerzos realizados, sigue sin explicación la razón por la cual el hígado, cerebro, córnea y riñón son los órganos "blanco" de la enfermedad. Al respecto existen variadísimas especulaciones con ciertas bases experimentales. Tampoco se ha explicado satisfactoriamente el hecho de que un exceso de Cobre se traduzca en una lesión histopatológica tan definida: Desintegración simétrica de núcleos basales y corteza cerebral, con intensa reacción glial. En el hígado la lesión es similar a la de una cirrosis postnecrótica. En el riñón y en la córnea, los otros dos órganos "blanco", a pesar de la extensa acumulación de Cobre, no se observan daños tisulares. (6)

Manifestaciones clínicas: Generalmente el paciente consulta entre los 7 y los 15 años y hasta esta época ha presentado una misteriosa enfermedad, cuya sintomatología se ha caracterizado por compromiso hepático y algunos trastornos de conducta. Sin embargo, se ha descrito una forma del adulto con aparición entre la 3ª y 4ª décadas de la vida. (7)

Las manifestaciones iniciales de la enfermedad pueden caracterizarse por la falta de interés en los estudios, disminución del rendimiento escolar y otros trastornos inespecíficos de personalidad. Posteriormente aparecen los primeros signos de la enfermedad, consistentes en posiciones y actitudes anormales, dificultad para la marcha, boca abierta y expresión de sonrisa permanente, ligera disartria y temblor rápido en las manos.

Al avanzar el cuadro se presenta flexión de un brazo o una pierna hasta adquirir una postura distónica fija. En los últimos estadios de la enfermedad los músculos faciales permanecen fijos en una sonrisa forzada y el cuello y el tronco se vuelven rígidos. La articulación verbal se dificulta progresivamente hasta presentarse anartria.

Al examen físico fuera de los trastornos ya descritos, se encontrará el rasgo más notable, característico y constante de la enfermedad: el anillo de Kayser Fleischer, formación de pigmento anular de color pardo-verduzco, localizado en la periferia de la córnea, en la membrana de Descemet. (8, 9). Aunque la mayoría de las veces estos anillos son visibles con luz ordinaria, ocasionalmente se requiere emplear lámpara de hendidura para evidenciarlos. El anillo constituye un signo patognomónico de la enfermedad. Hasta el momento no se ha descrito ningún caso sintomático sin la presencia del anillo.

La caquexia y la atrofia muscular con frecuencia son extremas. El sistema sensitivo está intacto y en general no se observan signos piramidales.

La cirrosis está presente invariablemente pero lo usual es la falta de sintomatología hepática hasta un período tardío de la enfermedad, en el cual aparecen síntomas y signos de hipertensión portal e insuficiencia hepática que llevan al paciente a la muerte. Son frecuentes además los procesos infecciosos fatales. (10).

Diagnóstico: Además del cuadro clínico se requieren pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico. Las principales son:

1. Determinación de Ceruloplasmina sérica: (Normal 20-45 mgr. 100 ml.). En pacientes con enfermedad de Wilson lo más constante es la ausencia completa o niveles muy bajos, aunque se han descrito casos con niveles normales. (11)
2. Eliminación urinaria de Cobre: (Normal menos de 50 mcgr. en 24 horas). En estos pacientes es del orden de 100 a 800 mcgr. en 24 horas y con drogas quelantes, la cupruria aumenta hasta 5.000 mcgr. en 24 horas.
3. Cobre sérico: (Normal 80-120 mcgr/100 ml).. Puede estar normal o ligeramente disminuído.
4. Concentración de Cobre en hígado: (Normal 7 mcgr/gr. de tejido seco). Se encuentran niveles hasta de 250 mcgr./gr.
5. Puede además presentarse glucosuria, aminoaciduria, albuminuria e hipercalciuria.
6. Ultimamente se han empleado los radioisótopos del Cobre con buenos resultados en el diagnóstico de la enfermedad: Aclaramiento plasmático y eliminación urinaria aumentados. Eliminación fecal disminuída.
7. Las pruebas de función hepática pueden mostrar alteraciones tales como: Aumento del tiempo de protrombina, aumento de la retención de Bromosulfaleína, disociación albúmino-globulina.

Tratamiento: Con los actuales conocimientos sobre la patogénesis del trastorno, el tratamiento se debe dirigir a restringir la absorción y disminuir el exceso de depósito tisular de Cobre.

Para controlar la absorción se ha utilizado el siguiente esquema:

1. Controlar la ingestión de Cobre, restringiendo los alimentos ricos en este elemento (chocolate, maíz, arvejas, fríjoles, nueces, hígado, mariscos).

2. La absorción puede disminuirse con la administración de Sulfuro de Potasio (K_2S), que se une al Cobre formando una sal inabsorbible (20 mgr., 3 veces por día). Se han usado también las resinas intercambio iónico, como la Carbacrylamina (Carbo-Resin, Lilly).

Para extraer el Cobre depositado en los tejidos se utilizan básicamente 2 drogas: BAL y Penicilamina, las cuales actúan como quelantes del Cobre, aumentando su excreción urinaria.

El BAL fue introducido en 1948 a dosis de 5 mgr/kg. intramuscular. Su efectividad ha sido ampliamente discutida, sin que exista una opinión unánime hasta el presente.

Penicilamina (Cuprimina, Merck, Tabletas de 250 mgr.): Desde su aparición en 1956 (12), parece estar modificando favorablemente el pronóstico de la enfermedad. La dosis oscila entre 250 y 1.500 mgr. al día, de acuerdo al incremento producido en la excreción urinaria de Cobre y la respuesta clínica. Tiene la ventaja de ser administrada por vía oral. La remisión de síntomas y signos será mayor mientras más temprano se inicie el tratamiento, pues las lesiones ya establecidas son irreversibles.

Se han descrito reacciones secundarias tales como: urticaria, fiebre, glositis, linfadenopatías, anafilaxis y síndrome lúpico (13). Además la penicilamina compete con la piridoxina, necesitándose por lo tanto suplemento de esta vitamina asociado al tratamiento. Se presume también que puede existir quelación de otros metales, tales como hierro, calcio y zinc, circunstancia que debe ser tenida en cuenta para evitar su posible deficiencia.

El factor limitante más importante en el tratamiento con penicilamina es su alto precio, lo cual la hace prácticamente inaccesible para quienes necesiten de ella indefinidamente.

Los autores revisados por nosotros, presentan resultados satisfactorios (5, 14, 15, 16). Se ha recalcado la importancia de estudiar los familiares de pacientes con enfermedad de Wilson para tratar precozmente aquellos que presenten pruebas de laboratorio anormales, pues en caso de no hacerlo desarrollarán la enfermedad en un plazo interterminado. (16)

En síntesis, aún no se puede llegar a una conclusión definitiva acerca de los resultados terapéuticos, debido a que esta modalidad

de tratamiento es muy reciente, siendo además la enfermedad relativamente rara para tener un número aceptable de casos.

R E S U M E N

Se presenta el primer caso de Degeneración Hepatolenticular (Enfermedad de Wilson), diagnosticado en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, el tercero descrito en Colombia. Se insiste en la facilidad del reconocimiento clínico de la enfermedad y en la verificación del diagnóstico con pruebas de laboratorio relativamente sencillas.

S Y N O P S I S

One case of Hepatolenticular Degeneration (Wilson's Disease) seen at St Vincent's University Hospital (Medellín), the third described in Colombia, is presented. Emphasis is made on the easy clinical recognition of the disease and its verification with relatively simple laboratory tests.

REFERENCIAS:

- 1 Mendoza, D. y Fernando Chalem.: Enfermedad de Wilson. *Mundo Médico*, 9 (1): 68, 1962.
- 2 Bearn, A. G.: Genetical Analysis of thirty families with Wilson's Disease. *Ann. Hum. Genet.*, 24: 33, 1960.
- 3 Dastar, Darak et al: Wilson's Disease in India. *Neurology*, 18 (1): 21, 1968.
- 4 Friedden, E.: The Physiology of Copper. *Scientific American*, p. 103, May, 1968.
- 5 Walshe, J. M.: The Physiology of Copper in man and its relation to Wilson's Disease, *Brain*, 90: 149, 1967.
- 6 Reilly, R. W.: The Pathophysiology of Wilson's Disease. *Med. Clin. North Amer.*, 47: 207, 1963.
- 7 Brown, Denny.: Hepatolenticular Degeneration, two different components. *N. Engl. J. Med.* 270: 1149, 1964.
- 8 Harrison, T. R.: *Medicina Interna*, 3a. ed. México, La Prensa Médica Mexicana, 1970, p. 2.000.
- 9 Scheinberg, H. and Sternlieb, I.: The long term management of Hepatolenticular Degeneration. *Amer. J. Med.* 29: 316, 1960.
- 10 Brown, Denny.: Wilson's Disease. *Revista de Neuropsiquiatría*, 27 (4): 362, 1964.
- 11 Slovis, T. et al: The varied manifestations of Wilson's Disease. *J. of Peds.* 78 (4): 578, 1971.
- 12 Walshe, J. M.: Penicillamine a new oral therapy for Wilson's Disease. *Amer. J. Med.* 21: 487, 1956.
- 13 Harpey, J. P. et al: Lupus-Like Syndrome induced by Penicillamine in Wilson's Disease. *Lancet*, 1: 292, 1971.
- 14 Tapia, H. R. and N. Cavazos: Hepatolenticular Degeneration. *South Med. J.* 63 (1): 82, 1970.
- 15 Richardson, J. C.: Treatment of Wilson's Disease, *Modern Treatment*. p. 321, March 1968.
- 16 Sterlieb, I. and H. Scheinberg: Prevention of Wilson's Disease in asymptomatic patients. *N. Engl. J. Med.*, 278: 352, 1968.