

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 25 No. 3 - 1975 - ANTIOQUIA MEDICA - MEDELLIN - COLOMBIA

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín - Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". Licencia No. 000957 del Ministerio de Gobierno. Tarifa Postal reducida, No. 255 de la Administración Postal Nacional.

CONTENIDO

EDITORIAL :

Complicaciones Hematológicas en Cirugía con Circulación Extracorpórea . . . 197

ARTICULOS ORIGINALES:

Vacuna Antirrábica Fuenzalida -Palacios administrada Intradérmicamente. Estudio experimental en conejos. *Dres. Hilda Teresa Viveros y Miguel A. Guzmán U.* 201

Complicaciones Hemorrágicas en Cirugía Cardíaca. *Dres. Domingo Saavedra R., Alberto Restrepo M. y Srtas. Nury Caro y Luz Elena Posada C.* . . . 215

Susceptibilidad Hereditaria a la "Transformación Neoplásica" In Vitro. *Doctor Rafael Elejalde.* 223

Enfermedad Coronaria, Hipertensión, Diabetes y Ulcera Péptica en Ejecutivos de Medellín. I. En el Centro Cardiovascular Colombiano, Clínica Santa María. *Dres. Helena Espinosa de Restrepo, Fernando Zambrano, Germán González, Fernando Vélez y Antonio Escobar.* 253

II. En consulta privada. *Dres. Jairo Velásquez T., Helena Espinosa de Restrepo y Fernando Zambrano.* 263

Transplante Renal en Cuba. *Dres. Magrans Ch., Alfonso J. P., Mañalich R., Suárez Savio O., Rodríguez Sotelo P., Gómez Sampero A., Rodríguez López A., Heras A., Arce S., González O. y Buch A.* 273

REVISION DE TEMAS

R.C.P. Tuberculosis del niño. *Dres. Ramón Alvarez M. y Hugo Trujillo S.* . . . 285

REVISION BIBLIOGRAFICA 297

NOTICIAS.

Facultad de Medicina 301

V Congreso Bolivariano de Endocrinología 305

Conferencia Internacional sobre Amibiasis 306

COMPLICACIONES HEMATOLOGICAS EN CIRUGIA CON CIRCULACION EXTRACORPOREA

En los últimos 15 años se ha usado exitosamente el oxigenador de bomba en cirugía de corazón. Este ha permitido avances quirúrgicos y reducido los riesgos de muerte. Algunas de sus complicaciones son hematológicas y se ha abierto una nueva cantera en la investigación clínica sanguínea.

Algunas de estas complicaciones son:

- I. *Hemólisis.* La hemólisis puede ser:
 - a) Mecánica o b) Autoinmune.
 - a) Hemólisis Mecánica. Este tipo de hemólisis puede ser precoz o tardía.

La hemólisis precoz es la más común y más grave. Se caracteriza por anemia, reticulocitosis, hemoglobinuria, hemosiderinuria y disminución de la haptoglobina. El hallazgo morfológico principal es encontrar eritrocitos fragmentados en el extendido de sangre periférica y prueba de Coombs negativa. Cuando se observa este tipo de hemólisis después de cirugía y se ex-

cluye transfusión de sangre incompatible la hemólisis se atribuye a daño de los eritrocitos en la tubería de plástico del equipo o en el sistema de perfusión coronaria. Este problema, en general es autolimitado y no necesita tratamiento (1). Hemólisis mecánica tardía. Este tipo de hemólisis se presenta después de prótesis valvular. La primera descripción fue hecha después de la implantación de la bola valvular de Hufnagel (2). Luego se informó con la prótesis valvular de Starr-Edwards y con otras prótesis valvulares (3-4). La reparación con teflon del Ostium Primum del septum interatrial puede dar origen al mismo tipo de anemia hemolítica (5). La patogénesis de la hemólisis es de interés teórico y práctico. Inicialmente se creyó que era un daño de los eritrocitos por acción mecánica de la válvula. "Hemólisis de la cachetada".

Posteriormente, se ha visto que el mecanismo es más complicado y directamente relacionado con el trastorno hemodinámico. Estudios, in vivo e in vitro, indican que el flujo sanguíneo turbulento, el stress por los cambios de velocidad y los cambios de presión son causas importantes para producir trauma mecánico de los eritrocitos. A estos factores se agrega el material valvular y los depósitos de fibrina alrededor de la válvula (6). Un hallazgo clínico importante, en la mayoría de estos casos de hemólisis, es el mal funcionamiento de la prótesis valvular con regurgitación significativa.

- b) Hemólisis autoinmune. La hemólisis autoinmune con prueba de Coombs positiva se ha descrito asociada a prótesis valvular. En general, este tipo de anemia es rara, transitoria y leve. Mejora y desaparece con la administración de esteroides. La causa no se conoce. Se sugiere que el daño mecánico leve puede alterar los antígenos de la superficie del eritrocito dando origen a la formación de anticuerpos contra los eritrocitos. Algunas de estas anemias se asocian a proceso febril, síndrome post-perfusión. También, se ha sugerido etiología viral (7).

II. *Síndrome Post-Perfusión.* Este síndrome clínicamente benigno se

suele presentar varias semanas o meses después del cortocircuito cardiopulmonar. Se caracteriza por fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia y linfocitos atípicos en sangre periférica. Pocas veces presenta linfadenopatías y exantema cutáneo. La afección es autolimitada y, por lo general, se resuelve en pocas semanas, pero puede ser duradera. El tratamiento es sintomático. Cuando se acompaña de anemia hemolítica se administran esteroides. Con estudios serológicos se ha identificado, en algunos casos, citomegalovirus (8).

III. *Hepatitis.* La hepatitis es un riesgo cuando se administra sangre o derivados. El riesgo con circulación extracorpórea es mayor por la gran cantidad de sangre que se emplea. La frecuencia es variable según la serie de pacientes. En un estudio se encontró el 100/o de hepatitis, 20/o ictericias y 80/o anictéricos (9). En esta evaluación, en la cual se administraron, en promedio, 7,7 unidades de sangre, el 2,80/o tuvieron hepatitis con 0,10/o de muertes (10). Cuando se administró fibrinógeno la frecuencia de hepatitis fue del 190/o con 40/o de muertes.

IV. *Complicaciones Hemorrágicas.* En la cirugía con circulación extracorpórea las complicaciones más graves son hemorrágicas. Pueden ser ocasionadas por defectos hereditarios leves, ingestión crónica de salicilatos, deficiencia del complejo protrombínico por mala función hepática secundaria a insuficiencia cardíaca crónica, por deficiencia en la hemostasia quirúrgica o por coagulación intravascular diseminada.

En Colombia estas prácticas quirúrgicas se hacen en varios centros y con relativa frecuencia. En un estudio de 39 pacientes presentado por Saavedra y colaboradores, en este número de Antioquia Médica, se demuestra que el síndrome hemorrágico, en cirugía con circulación extracorpórea, se presenta con

mayor frecuencia y gravedad en cardiopatías cianógenas, cuando se emplean injertos valvulares y cuando la perfusión dura más de 35 minutos. Respecto al tipo de complicación hemorrágica de mayor gravedad y que son causa de muerte se destaca la coagulación intravascular diseminada (C.I.D.).

REFERENCIAS

1. Keith, H.B., Ginn, E. Williams, G.R., et al: Massive hemolysis in extracorporeal circulation. *J. Thorac. cardiovascular Surg.* 41:404-407, 1961.
2. Rose, J.C., Hufnagel C.A., Frecis E.D., et al: The hemodynamic alterations produced by a plastic valvular prosthesis for severe aortic insufficiency in man. *J. Clin. Invest.* 33:891-900, 1954
3. De Cesare W, Rath C., Hufnagel C.: Hemolytic anemia of mechanical origin with aortic valve prosthesis. *New Engl. J. Med.* 272:1045-1050, 1965.
4. Dears D. A., Crosby W.H.: Intravascular hemolysis due to intracardiac prosthesis devices. Diurnal variation related to activity. *Amer. J. Med.* 39:341-354, 1965.
5. Sigler A.T., Forman E.N., Zinkham W.H. et al: Severe intravascular hemolysis following surgical repair of endocardial cushion defects. *Am. J. Med.* 35:467-480, 1963.
6. Po-tum-fok T, Schubothe H.: Studies on various factors influencing mechanical hemolysis of human erythrocytes. *Brit. J. Haematol.* 6:355-361, 1960.
7. Pirofsky B, Sutherland D.W., Starr A. et al: Hemolytic anemia complicating aortic valve surgery. An autoimmune syndrome. *New Engl. J. Med.* 272:235-239, 1965.
8. Kantov G,L, Goldberg L.S.: Cytomegalovirus induced Post-perfusion syndrome. *Seminars Hemat.* 8:261-266,1971.
9. Proskey V.J., Morrison G.R., Mc Quillan B.P. et al: Anicteric and icteric hepatitis after open heart surgery. *Gastroenterology.* 58:203-207, 1970.
10. Grady G.F, Bennett, A.J.E.: Risk of Post-transfusion hepatitis in the United states. A prospective study. *J.A.M.A.* 220: 692-701, 1972.

VACUNA ANTIRRABICA FUENZALIDA-PALACIOS

ADMINISTRADA INTRADERMICAMENTE

ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS

Hilda Teresa Viveros*
Miguel Guzmán U.**

RESUMEN

Con el objeto de estudiar la vía intradérmica para inmunización antirrábica, utilizando vacuna Fuenzalida-Palacios, se realizó un estudio comparativo de los títulos de anticuerpos neutralizantes en cuatro grupos de conejos inoculados con diferentes esquemas de vacunación, identificados como Grupo A, B, C y D. El Grupo A, recibió dosis diarias de 1 ml. de vacuna vía subcutánea, durante un período de 14 días, más dos refuerzos de igual cantidad, a los 10 y 20 días después de suministrada la última dosis de la serie inicial. El Grupo B, recibió una dosis de 0.2 ml. por vía intradérmica. El Grupo C, fue inoculado con 5 dosis de 0.2 ml. por vía intradérmica, cada 48 horas más dos refuerzos, a los 10 y 20 días después de la última dosis de la serie; y al Grupo D se le inoculó con tres dosis de 0.2 ml. por vía intradérmica, cada 96 horas, más dos refuerzos de igual cantidad a los 30 y 60 días después de la última dosis de la serie principal.

Los Grupos A, C y D, presentaron respuesta de anticuerpos y ésta fue negativa en el Grupo B. Para los niveles de anticuerpos alcanzados en los Grupos A y C, las diferencias encontradas no son estadísticamente significantes. El Grupo D, mostró diferencia estadística con el Grupo A: $P \leq 0,05$,

Valorando los resultados obtenidos en este estudio, se puede concluir que: 1o. Si se utiliza la vía intradérmica para inmunización, se obtiene una respuesta similar en el título de anticuerpos, con una cantidad mínima de vacuna, a la obtenida en la inoculación por vía subcutánea. 2o. No existe diferencia en los niveles de gama globulina circulante, entre el grupo que recibió mayor estímulo antigénico y aquel que fue inocula-

* Instructora Asistente de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

** Profesor Asociado de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional. Jefe Sección e Inmunología-INPES.

do con una dosis mínima de antígeno. 3o. La vía intradérmica es una excelente ruta de inmunización, permitiendo con mínimas dosis obtener una buena respuesta en anticuerpos y disminuyendo el riesgo de reacciones alérgicas post-vacunales. 4o. No se presentaron reacciones locales ni generales. 5o. Sería recomendable intensificar estudios en este campo, con miras a una aplicación en humanos.

INTRODUCCION

Desde las investigaciones de Pasteur, la inmunoprofilaxis antirrábica humana posterior a la exposición, se ha basado en el doloroso y prolongado tratamiento con una serie de inoculaciones diarias con vacuna de virus rábico atenuado o inactivado. Este esquema en algunos pacientes, después de un cierto número de dosis, puede desencadenar reacciones que varían desde locales benignas, hasta graves con daños neurológicos irreversibles e inclusive puede causar la muerte. Estas complicaciones neurológicas se atribuyen a fenómenos de hipersensibilidad retardada similar a la operante en la encefalomiелitis alérgica experimental: (1). Investigaciones recientes en simios han demostrado que el factor encefalitogénico es una proteína mielínica: (2), más específicamente un polipéptido que contiene triptófano.

Esta proteína sensibiliza a las células linfocitarias, (3). Este factor esta presente en el Sistema Nervioso Central, a partir del cual se prepara buen número de las vacunas, (4), entre las cuales podemos mencionar las obtenidas en tejido nervioso de mamíferos adultos como la tipo Semple que contiene virus totalmente inactivado y las tratadas únicamente con fenol, constituidas por virus atenuado como la tipo Fermi, (5). También existen las preparadas en tejido nervioso de animales inmaduros como la de cerebro de ratón lactante, (6), la de cerebro de rata

lactante, (7) y la vacuna en cerebro de conejo lactante, (8). El material nervioso contaminante de la vacuna, aparentemente no es un buen antígeno, pero la abundante cantidad que se inocular en el huésped lo hace particularmente peligroso para aquél.

El problema de la encefalomiелitis post-vacunal es bien conocido; Abdusalam y Bogel (9), señalan que la frecuencia de reacciones ocurre entre 1:527 y 1:8500 en tanto que Appelbaum (10), indica que aproximadamente una persona entre 1.500 desarrolla encefalomiелitis alérgica después del tratamiento con vacuna antirrábica, preparada en tejido cerebral de animales adultos. Con la vacuna de Fuenzalida-Palacios, se han registrado en 8 países americanos, entre 1964 y 1969, treinta y dos casos de reacciones neuroparalíticas identificadas por Held y López -Adaros (11), como síndrome de Guillian-Barre, además de los registrados por Salido-Rangel (12). En Colombia, Toro, Cadena y Rey (13), en 1970, consignan los datos de cuatro casos fatales, observando formas encefalopáticas, mielopáticas y neuropáticas (crónica y agudas); cifra ésta que hasta la fecha, prácticamente se ha triplicado llegando a 11 casos fatales de un grupo de 18 pacientes graves estudiados por Toro y Vergara (14).

Estas complicaciones son riesgos de mucha importancia y sugieren que se debería investigar una nueva ruta que, en redu-

cidas series y mínimas dosis de inoculación, disminuya la posibilidad de reacciones alérgicas, a la vez que permita una rápida aparición de adecuados niveles de anticuerpos neutralizantes.

El presente trabajo se realizó con el objeto de estudiar en animales de experimentación inoculados intradérmicamente con vacuna Fuenzalida-Palacios en pequeñas dosis y siguiendo diferentes esquemas de inmunización, los siguientes aspectos:

1. Momento de aparición de anticuerpos neutralizantes.
2. Niveles de anticuerpos alcanzados en distintos períodos.
3. Reacciones locales y generales despertadas por esta vía de inoculación.
4. Variación en la concentración de la fracción de gamma globulina circulante.

MATERIALES Y METODOS

Vacuna antirrábica: para todas las inmunizaciones se utilizó la vacuna antirrábica producida en Colombia por el Instituto Nacional para Programas Especiales de Salud (INPES), la cual corresponde a una suspensión al 10/0 de cerebro de ratón lactante infectado con virus rábico e inactivada con luz ultravioleta, según técnica de Fuenzalida-Palacios (6).

Virus rábico: para las pruebas de neutralización se utilizó la cepa de virus fijo,

virus estándar de confrontación (CVS), suministrado por el laboratorio de producción de vacuna antirrábica del INPES.

Suero inmune: para la prueba de seroneutralización se utilizó como suero control positivo, suero equino antirrábico concentrado, el cual tenía una potencia de 100 U.I.

Suero negativo: el suero control negativo para las pruebas de seroneutralización fue suero normal bovino inactivado a 56°C por 30 minutos, sin ninguna actividad antirrábica.

Equipo para electroforesis: para el estudio de las diferentes proteínas del suero de los conejos sometidos a inmunización, se utilizó un equipo de electroforesis Beckman-Microzone.

Animales de experimentación: los animales empleados para la inmunización con vacuna antirrábica fueron conejos blancos de raza Nueva Zelanda, de 15 a 17 semanas de edad y un peso promedio de 2 kg.. Para la prueba de seroneutralización y para la preparación de antígeno, se utilizaron ratones blancos cepa Charles-River de 21 a 25 días de edad y un promedio de 14 a 16 gms.

Se utilizó un total de 32 conejos, agrupados en cuatro lotes de 8 cada uno, designándose como: Grupo A, Grupo B, Grupo C y Grupo D. Estos grupos fueron inoculados con diferentes dosis de vacuna antirrábica y por diferentes rutas.

Grupo A: este grupo fue inoculado por vía subcutánea con 1 ml. de vacuna antirrábica durante 14 días más dos refuerzos de 1 ml. a los 10 y 20 días después de la última inoculación de la serie. Fue consi-

derado como control por el hecho de que tanto el número de dosis como la ruta de inoculación, corresponden en general al esquema de inmunización post-exposición recomendado por la OMS.

Grupo B: este grupo fue inoculado por vía intradérmica con una dosis única de 0.2 ml. de vacuna antirrábica.

Grupo C: este grupo fue inoculado por vía intradérmica con 0.2 ml. de vacuna antirrábica, aplicada cada 48 horas hasta completar cinco dosis, más dos refuerzos de 0.2 ml. cada uno por la misma ruta, 10 y 20 días después de la última inoculación.

Grupo D: este grupo fue inoculado por vía intradérmica con 0.2 ml. de vacuna antirrábica, aplicada cada 96 horas hasta completar tres dosis, más dos refuerzos de 0.2 ml. cada uno a los 30 y 60 días después de finalizada la serie inicial.

La administración intradérmica de la vacuna se realizó de la siguiente manera: en un sitio de la piel depilada y desinfectada con alcohol, se hizo un pliegue entre los dedos pulgar e índice de la mano izquierda, para presentar soporte; luego con jeringa de vidrio de 0.25 ml. de volumen y aguja calibre 27 corta, se introdujo la vacuna suavemente, levantando la epidermis con la punta de la aguja. Se inculó una dosis de 0.2 ml. de vacuna, formándose como consecuencia de esta inyección una pápula de aproximadamente 7 m.m. de diámetro. Cada inoculación se hizo en sitio diferente.

Antes de iniciada la vacunación, se tomaron muestras de sangre de todos los conejos en cada grupo; dichas muestras fueron

obtenidas por punción de la vena marginal o central de la oreja del conejo. La muestra de sangre se mantuvo a temperatura ambiente por espacio de 4 horas y luego a 4°C, durante toda la noche. Después de la retracción total del coágulo, el suero se obtuvo por centrifugación refrigerada a 5.000 r.p.m., durante 10 minutos; se envasó en forma aséptica en tubos estériles, en volúmenes de 1 ml. Cada tubo fue adecuadamente identificado como muestra O. Estos sueros fueron conservados a -20°C para su uso posterior. Desde el momento de iniciada la vacunación y luego en los días 4-7-11-15-18-27-47 y 80, se tomaron nuevas muestras de sangre colectándose y conservándose el suero en la misma forma anteriormente descrita. Este muestreo seriado se hizo con el propósito de determinar la aparición y concentración de anticuerpos neutralizantes, con cada uno de los esquemas de inmunización utilizados.

Las pruebas de seroneutralización utilizadas para determinar los niveles de anticuerpos neutralizantes se realizaron según la técnica descrita por Atanasiu, (15). Se utilizaron 5 ratones para cada suero y para cada dilución, recibiendo estos animales, a lo largo del experimento, de 11 a 500 DL 50/0.03 ml. de virus estándar de confrontación (CVS).

Todos los sueros obtenidos, un total de 288, se procesaron para determinar anticuerpos neutralizantes en forma cualitativa; se consideraron positivas aquellas muestras que protegían al 50/o de los ratones inoculados con una dilución 1:2 de suero. Para la prueba de seroneutralización cuantitativa se seleccionaron únicamente los sueros que correspondían a las muestras tomadas en los días 11-18-47 y 80, día límite del estudio.

La seroneutralización cuantitativa se realizó con diluciones seriadas de 1:5-1:10-1:20-1:40-1:80. El título promedio neutralizante del suero calculado por el método de Reed y Muench (16) se expresó como el recíproco de la dilución la cual protegió el 50o/o de los ratones inoculados.

Paralelo con la prueba de seroneutralización, se hizo un estudio de las proteínas del suero de los conejos en experimentación, principalmente para conocer el estado nutricional de los animales a lo largo del estudio, evitando así incorrectas interpretaciones de la respuesta inmunológica. La determinación se hizo por medio de la técnica colorimétrica del Biuret (17).

Todos los sueros correspondientes a los esquemas A y B de Inmunización, se estudiaron electroforéticamente con el propósito de conocer las posibles variaciones de la concentración de gamma globulina circulante, como consecuencia del estímulo antigénico de la vacuna antirrábica. Para este estudio se utilizó el sistema de Beckman-Microzone, siguiendo la técnica descrita en el manual de instrucciones Beckman RM-IM-3 (18).

Para el estudio estadístico de los datos obtenidos en el presente trabajo, se adoptó la distribución de "t" (Student) como la más adecuada para medir la significancia de las diferencias encontradas en los grupos experimentales.

RESULTADOS

En los sitios en que se hizo la inoculación subcutánea no se observó reacción local, mientras que en los lugares en donde se procedió a la inoculación intradérmica, se

presentó en algunos casos una moderada zona eritematosa, la cual había desaparecido al cabo de 48 horas. No se observó a lo largo del experimento ningún tipo de reacción general.

A partir del día 11 y para los grupos de Inmunización A.C. y D., se registró por primera vez presencia de anticuerpos. Además se notó una relación entre la cantidad de vacuna inoculada y el título de anticuerpos. La tabla No. 1 resume los resultados del experimento, por grupos de vacunación así:

Día 11: en el Grupo A, con 11 dosis de inoculación correspondiente a 11 ml. de vacuna, todos los animales inoculados respondieron con producción de anticuerpos y un título promedio de 50. En el Grupo B, inoculado con 1 dosis de 0.2 ml. de vacuna, no se presentó respuesta en términos de anticuerpos en ninguno de sus miembros. El Grupo C, inoculado con 5 dosis de vacuna correspondiente a un total de 1 ml. mostró una respuesta de anticuerpos en un 100o/o y título promedio de 27. El Grupo D, con 3 inoculaciones y un total de 0.6 ml. de vacuna, presentó un título promedio de 15.

El día 18, el Grupo A, había completado la serie principal de inoculaciones correspondiente a 14 ml. de vacuna. La respuesta fue de todos los integrantes del Grupo con título promedio de 80. El Grupo B, con la serie completa de 1 dosis continuaba sin respuesta de anticuerpos neutralizantes. El Grupo C, con la serie de 5 dosis correspondientes a 1 ml, presentó respuesta del 100o/o y promedio de título de 50. El Grupo D, con tres inoculaciones correspondientes a 0.6 ml. de vacuna antirrábica mostró una respuesta total y un título promedio de 15.50.

TABLA No. 1

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SERONEUTRALIZACION EN CONEJOS DE LOS GRUPOS A, B, C Y D Y DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO. ESTUDIO EXPERIMENTAL. INMUNIZACION CON VACUNA FUENZALIDA - PALACIOS

- BOGOTA 1.973 -

DIAS POST-INOCULACION	GRUPOS	No. DOSIS	CANTIDAD ML.	% DE ANIMALES CON RESPUESTA	TITULOS RECIPROCOS	
					LIMITES VARIACION	PROMEDIO
11	A	11	11.0	100.0	28 - 80	49.50
	B	1	0.2	0	-	-
	C	5	1.0	100.0	10 - 80	27.13
	D	3	0.6	100.0	10 - 23	15.13
18	A	14	14.0	100.0	80	80.00
	B	1	0.2	0	-	-
	C	5	1.0	100.0	18 - 80	50.75
	D	3	0.6	100.0	10 - 23	15.50
47	A	16	16.0	100.0	40 - 124	80.13
	B	1	0.2	0	-	-
	C	7	1.4	100.0	30 - 80	50.88
	D	4	0.8	100.0	10 - 16	11.75
80	A	16	16.0	100.0	30 - 91	52.67
	C	7	1.4	100.0	14 - 80	37.25
	D	5	1.0	100.0	5 - 40	19.89

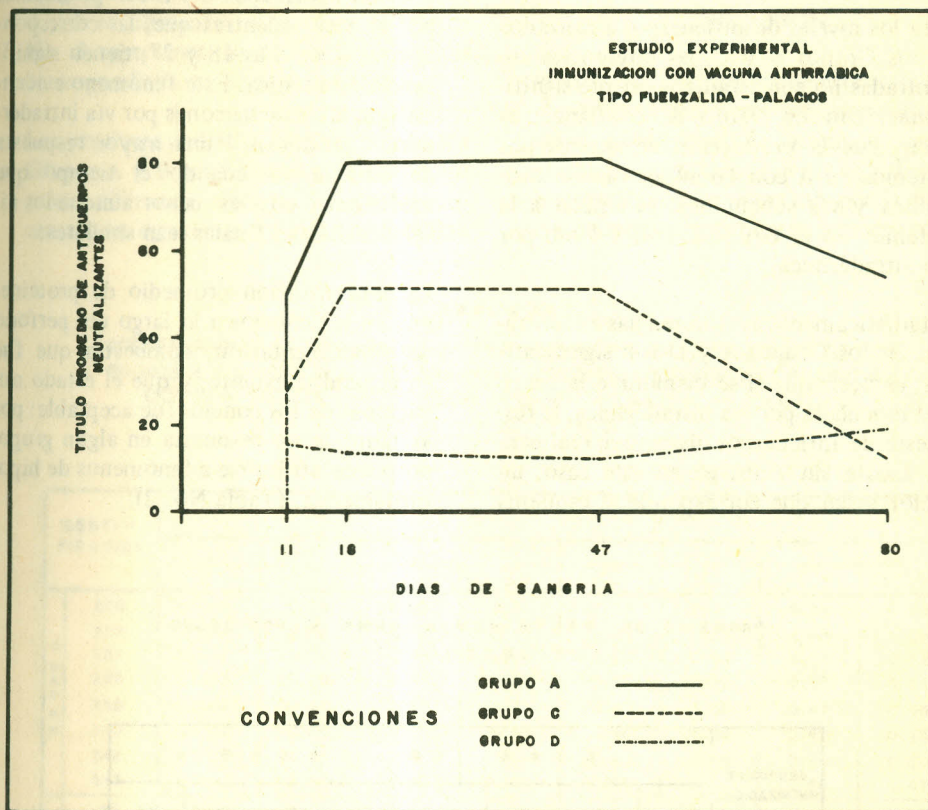
El día 47 el Grupo A completó su esquema de inmunización de 16 dosis de 1 ml. cada una correspondiente a 16 ml. de vacuna. La respuesta fue de 100o/o, con un título promedio de anticuerpos de 80. El Grupo B, con una dosis de 0.2 ml., no produjo respuesta de anticuerpos y fue descartado por considerarse tiempo suficiente para determinar respuesta serológica. El Grupo C, con el esquema de inmunización completo de 7 dosis, correspondiente a 1.4 ml. de vacuna, mostró una respuesta del 100o/o y promedio de anticuerpos de 50. El Grupo D, con cuatro dosis de inoculación, correspondiente a 0.8 ml, un porcentaje de 100o/o de respuesta y un título de 12.

El día 80, límite del experimento, el Grupo A con el esquema completo de inmunización correspondiente a 16 ml., presentaba un 100 o/o de respuesta y un promedio de anticuerpos de 50. El Grupo C, con el esquema de inmunización, completo correspondiente a 1.4 ml. de vacuna, un porcentaje de respuesta del 100o/o y título promedio de 37. El Grupo D, ya con el esquema de Inmunización correspondiente a 1 ml. de vacuna, una respuesta del 100o/o y título promedio de 20.

En la Gráfica No. 1, puede verse el comportamiento de los niveles de anticuerpos para los Grupos A. C. y D. Como se puede apreciar, únicamente a partir del día

**Grafico N° 1 - TITULO PROMEDIO DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES DE
LOS GRUPOS A, C Y D. SEGUN DIA DE SANGRIA.**

- BOGOTA 1.973 -



11, después de la primera inoculación, fue posible detectar títulos de anticuerpos en cada uno de los Grupos, los cuales persistían aún en el día 80. Para los Grupos A y C, la producción media de anticuerpos tiene tendencia similar; del día 11, en el cual comienza la producción, hasta el día 18, se incrementa bruscamente; del día

18 al 47, el nivel es constante para ambos grupos y de ahí en adelante hasta el día 80 en que se hizo la última titulación, se observa un descenso marcado. Es de anotar que el mayor nivel inicial alcanzado, así como la mayor disminución tardía en la producción de anticuerpos, corresponde al Grupo A.

El Grupo D por el contrario, a partir de un ligero ascenso inicial, presenta una tendencia constante de anticuerpos hasta el día 47, en que se evidencia nuevamente una discreta tendencia al aumento hasta el día 80.

Para los niveles de anticuerpos alcanzados en los Grupos A y C, las diferencias encontradas no son estadísticamente significantes, con un 95o/o de confianza, es decir, que la producción de anticuerpos obtenida en A con 16 ml. de vacuna anti-rábica y vía subcutánea, es similar a la obtenida en el Grupo C con 1.4 ml. por vía intradérmica.

Estadísticamente las diferencias encontradas en los Grupos A y D son significativas, es decir que si se disminuye la cantidad inoculada por vía intradérmica, la respuesta de anticuerpos disminuye realmente. Existe sin embargo en este caso, un factor sesgo que corresponde al esquema

diferente de inoculación que fue utilizado con el Grupo D (cada 96 horas), comparativamente con el Grupo C (cada 48 horas).

Las diferencias encontradas en los días 11 y 47 en los Grupos C y D son producidas por el azar, mientras que, las correspondientes a los días 18 y 27, tienen significancia estadística. Este fenómeno evidencia que las inoculaciones por vía intradérmica producen una mayor respuesta de anticuerpos cuando el tiempo que media entre ellas es menor aunque los niveles iniciales y finales sean similares.

La concentración promedio de proteínemia en los conejos a lo largo del período de experimentación, demuestra que fue en general constante, y que el estado nutricional de los conejos fue aceptable; por lo tanto la no respuesta en algún grupo, no puede atribuirse a fenómenos de hipoproteínemia, (Tabla No. 2).

TABLA No. 2
 PROMEDIO DE PROTEINEMIA GRMS. % POR GRUPO DE INOCULACION.

GRUPOS DE INMUNIZACION	D I A S D E S A N G R I A							
	0	4	7	11	15	18	27	47
A.	6.1	5.8	5.9	6.0	5.8	5.7	5.9	6.1
B.	5.8	6.0	6.0	5.8	6.2	6.0	6.0	6.0
C.	6.2	6.1	6.2	5.8	6.0	6.1	6.2	6.1
D.	6.1	5.8	6.0	6.1	6.1	5.9	6.1	6.1

La tabla No. 3 muestra la concentración en gramos, de la fracción gamma globulina para los Grupos A y B durante los días 0-4-7-11-15-18-27 y 47. La gráfica No. 2 muestra la tendencia promedio de la concentración de Gamma Globulina de los grupos inmunizados con los esquemas A y B en diferentes períodos y la gráfica No. 3 representa las rectas de regresión correspondientes a estos resultados.

Las pruebas estadísticas realizadas con los Grupos A y B permiten establecer que no existe diferencia significativa en la concentración circulante de gamma globulina

para el Grupo A, inoculado subcutáneamente con un total de 16 ml. de vacuna y que produjo los más altos niveles de anticuerpos; y el grupo B, cuya inoculación fue únicamente de 0.2 ml. de vacuna sin producción demostrable de anticuerpos.

DISCUSION

Puesto que la finalidad de este trabajo fue el estudio experimental de la vía intradérmica como ruta de inmunización con vacuna antirrábica Fuenzalida-Palacios, los resultados se valoraron por la presencia de anticuerpos neutralizantes produci-

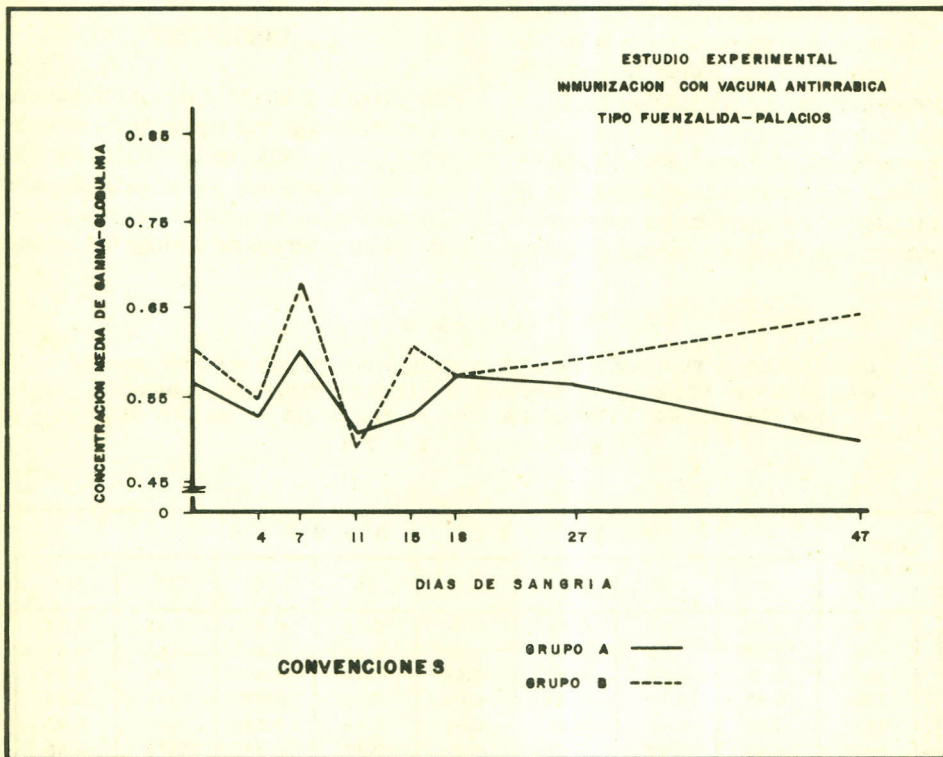
TABLA No 3

CONCENTRACION EN GRAMOS DE GAMMA GLOBULINA EN LOS CONEJOS DE LOS GRUPOS A Y B SEGUN DIA DE SANGRIA. ESTUDIO EXPERIMENTAL. INMUNIZACION CON VACUNA ANTIRRABICA TIPO FUENZALIDA - PALACIOS.

- B O G O T A . 1 9 7 3 -

IDENTIFICACION	D I A D E S A N G R I A								
	0	4	7	11	15	18	27	47	
GRUPO A.	276	0.45	0.53	0.69	0.40	0.29	0.31	0.37	0.32
	277	0.55	0.58	0.51	0.55	0.92	0.84	0.83	0.95
	281	0.95	0.73	0.96	0.64	0.84	0.92	0.92	0.58
	282	0.53	0.59	0.44	0.53	0.28	0.43	0.37	0.36
	339	0.62	0.47	0.57	0.61	0.48	0.50	0.47	0.45
	340	0.60	0.37	-	0.31	0.45	0.64	0.49	0.35
	342	0.30	0.45	-	-	0.45	0.48	0.45	0.51
343	0.50	0.56	0.52	0.58	0.53	0.59	0.58	0.47	
GRUPO B.	27	0.58	0.54	0.69	0.72	0.88	0.99	0.91	0.90
	37	0.31	0.49	0.68	0.46	0.60	0.57	0.46	0.76
	32	0.56	0.81	0.82	0.37	0.62	0.56	0.59	0.50
	321	0.78	0.31	0.71	0.46	0.52	0.46	0.62	0.62
	329	0.54	0.66	0.45	0.20	0.47	0.56	0.49	0.66
	330	0.78	0.53	0.38	0.67	0.63	0.60	0.53	0.52
	331	0.74	0.50	0.93	0.63	0.67	0.56	0.40	0.58
	332	0.60	0.51	0.85	0.47	0.54	0.37	0.74	0.58

Grafico N° 2 - CONCENTRACION MEDIA EN GRAMOS DE GAMMA GLOBULINA EN LOS GRUPOS A Y B SEGUN DIA DE SANGRIA.
- BOGOTA 1.973 -



dos por el estímulo de los esquemas de inmunización, comparados con un Grupo cuyo esquema de inmunización correspondía a 14 dosis por vía subcutánea. Se encontró que el momento de aparición de anticuerpos neutralizantes coincidía según los datos encontrados, en la mayoría de los procedimientos de vacunación antirrábica, con un término entre 10 y 14 días. Posiblemente a partir de este momento, el nivel de anticuerpos neutrali-

zantes ejerce una protección efectiva a lo largo de los nervios periféricos, por donde se disemina el virus desde el lugar de la infección, hasta el Sistema Nervioso Central.

Uno de los resultados más satisfactorios de este estudio lo constituye el hecho de que a los 11 días, el 100o/o de los animales vacunados, correspondientes a los Grupos C y D, respondieron a un mínimo de

dosis de vacuna (1 ml. y 0.6 ml., respectivamente) administrada en dosis de 0.2 ml. por vía intradérmica.

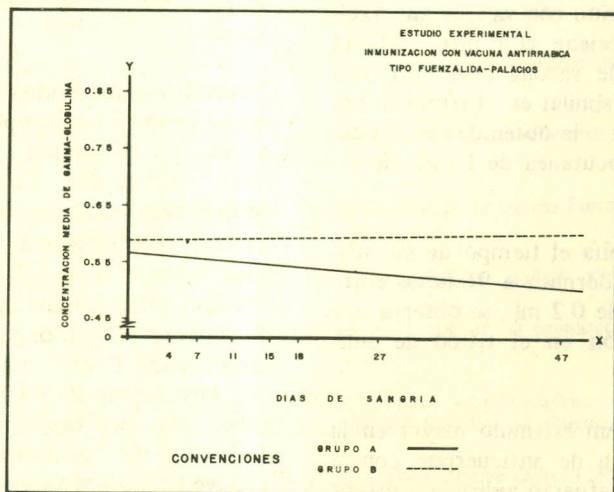
Los títulos de anticuerpos obtenidos con una dosis total de 1.4 ml. por vía intradérmica, son similares a los obtenidos por vía subcutánea con 16 ml., con una seguridad estadística del 95o/o. Al disminuir las dosis por vía intradérmica, hasta 1ml. (Grupo D), se obtiene una menor respuesta, siendo las diferencias encontradas con el Grupo A, significativas. La respuesta bastante similar entre los Grupos que recibieron el esquema de inmunización correspondientes al Grupo A y Grupo C, indican la necesidad de estudios suplementarios, dirigidos a la búsqueda de un esquema con mínima cantidad de vacuna aplicada por vía intradérmica. Igualmente, la necesidad de ensayar diferentes lapsos entre dosis para valorar el esquema más adecuado de inoculación, como

lo sugieren los resultados estadísticos obtenidos con los Grupos C y D.

Los anticuerpos circulantes persisten durante largo tiempo y su concentración se puede aumentar fácilmente con dosis vacunales de refuerzo según informe de Fox (19). Esto se comprobó en parte en nuestro estudio al observar que hasta el día 80, después de iniciada la vacunación, permanecían apreciables títulos de anticuerpos.

La verdadera importancia de la altura de títulos de anticuerpos neutralizantes es discutible; Koprowski (20) informó que en primates, un título de 80 o superior, va acompañado de protección contra una confrontación masiva de 10.000 dosis infecciosas de virus para el hombre. El mismo autor (21), informó que cantidades relativamente pequeñas de antisuero potente, suministraban protección signifi-

Grafico N° 3 — RECTA DE REGRESION CORRESPONDIENTE A LA CONCENTRACION MEDIA DE GAMMA GLOBULINA EN LOS GRUPOS A Y B, SEGUN DIA DE SANGRIA. — BOGOTA 1.973 —



cante en curies contra virus infeccioso; en tanto que Carneiro (22) y Gómez (23), fallaron en demostrar completa correlación en título de anticuerpos y resistencia a la confrontación, en vacunos.

La posibilidad de inmunización profiláctica en humanos por vía intradérmica, debe ser explorada como una buena alternativa, ya que como se demostró experimentalmente, estimula en un 100o/o la producción de apreciables títulos de anticuerpos, con mínimas dosis de vacuna, lo cual hace que la cantidad de tejido nervioso inoculado sea ínfima disminuyéndose consecuentemente el riesgo de estimular una respuesta inmunológica autoagresiva que pueda generar lesiones neurológicas tipo encefalítico.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos bajo las condiciones de este estudio, permiten deducir las siguientes conclusiones:

1. Si se utiliza la vía intradérmica para Inmunización con vacuna antirrábica, se obtiene con una cantidad mínima de vacuna (1.4 ml.), una respuesta similar en el título de anticuerpos, a la obtenida con inoculación subcutánea de 16 ml. de vacuna.
2. Si se amplía el tiempo de inoculación intradérmica a 96 horas entre las dosis de 0.2 ml., se observa una disminución en el título de anticuerpos.
3. Se logra un estímulo mayor en la producción de anticuerpos, con la dosis de refuerzo aplicada a mayor distancia de la dosis inicial de vacu-

nación (69 días). A conclusiones similares se llegó en inmunización antirrábica con vacuna preparada en embrión de pato aplicada por vía intradérmica, (24).

4. No existe diferencia significativa en la concentración de gama globulina circulante entre el grupo A, Inmunizado con 16 ml. de vacuna, que produjo el mayor título de anticuerpos neutralizantes y el Grupo B, inoculado con mínima cantidad, de 0.2 ml. y carencia total de anticuerpos neutralizantes.
5. No se presenta reacción local en el sitio de la inoculación intradérmica, ni reacciones generales que impidan la utilización de esta vía.

SUMMARY

The purpose of this work was to study intradermic route for antirabies immunization using Fuenzalida-Palacios-type vaccine.

Neutralizing antibodies titers were compared among four groups of rabbits (A, B, C and D) inoculated according to different schedules. Group A. (Control group) received daily doses of 1.0 ml. of vaccine subcutaneously during 16 days, plus 2 boosters of 1.0 ml. each, 10 and 20 days after the last inoculation. Group B received 0.2 ml. of vaccine intradermically; group C received five doses of 0.2 ml. intradermically 48 hours apart each other, plus two boosters 10 and 20 days following the last inoculation. Group D received 3 shots of vaccine of 0.2 ml., each intradermically every 96 hours plus two

boosters of equal amount, 30 and 60 days after the last inoculation.

Groups A, C and D, showed neutralizing antibodies. Group B did not. The highest level of antibodies were detected for groups A and C; showing no statistical difference between them. Group D showed statistical difference with Group A. ($P \leq 0.05$).

Gamma globulin level in group A, compared to its level in group B, showed no statistical difference ($P \leq 0.05$).

Conclusions: 1. Using intradermic route for antirabies immunization (under our experimental conditions), we have seen similar antibody titers compared to a control group. 2. There was no difference in circulating level of gamma globulins between the control group and the one

receiving minimal amount of antigen (Group B). 3. The intradermic route was an excellent one for rabies immunization eliciting good antibody response with minimal amount of antigen, reducing in this way the risk of post-vaccinal reaction. 4. Neither local nor general reactions were observed. 5. Our results suggest further research on this field to elucidate the possibility of using this route and schedule on human being immunization.

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer la valiosa colaboración en el análisis estadístico al doctor Enrique Arciniegas Quijano, y al señor Rafael Ortiz Mesa. Igualmente al doctor Gabriel Toro por sus comentarios y sugerencias.

REFERENCIAS

1. Mozar, N., Finningan, F., Petzold, H., Spittler, L., Emmons, R. y Rothenberg, B. 1973: Myelopathy after embryo rabies vaccine. *Jour. Amer. Med. Ass.* 224:1605-1607.
2. Weiner, L., Johson, R. y Herodin, R. 1973: Viral infections and demyelinating diseases. *New Engl. J. Med.* 228:1103-1110.
3. Kabat, E. A. 1968: Structural concept in Immunology and Immunochemistry. Holt, Rinehart and Winstor. Second Edition, Toronto. pp.19-25.
4. Bell, J. F., Wright, J. T. y Habel, K. 1949: Rabies vaccine freed of the factor causing allergic encephalitis. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 70:457-461.
5. Turner, G.S. 1973: Vacunas antirrábicas. *Bol. Of. Sanit. Panamer.* 74:511-525.
6. Fuenzalida, E. y Palacios, R. 1955: Un método mejorado en la preparación de la vacuna antirrábica. *Bol. Inst. Bact. Chile.* 8:3-10.
7. Karakujumca, M. K., Priz, B. M. y Solovév, V.D. 1973: Laboratory techiques in rabies. (Serie de Monografías No. 23) Organización Mundial de la Salud. 3th. ed. Ginebra. pp.213.
8. Gispen, R., Scmittmann, G. J. y Saathof, B. 1965: Rabies vaccine derived from suckling rabbit brain. *Arch Ges virus Forsch.* 15:366-376.

9. Abdussalam, M. y Bogel, K. 1971: The problem of antirabies vaccination. International conference on the application of vaccines against viral, rickettsial and bacterial diseases of man, Washington. OPS/OMS. Publication No. 226.
10. Appelbaum, E., Greenberg, M. y Nelson, J. 1953: Neurological complication following antirabies vaccination. *Jour. Amer. Med. Ass.* 157:188-191.
11. Held, J. R. y López-Adaros. 1971: Complicaciones neurológicas posteriores a la administración de vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante. *Bol. Of. Sanit. Panamer.* 71:50-59.
12. Salido Rangel, F. 1969: Respuesta serológica de personas vacunadas contra la rabia con vacuna tipo Fuenzalida. *Rev. Inv. Sal. Publ. (México)* 29:157-168.
13. Toro, G., Cadena, D. y Rey, E. 1970: Estudio de 4 casos de reacción fatal post-tratamiento antirrábico. *Memorias del Segundo Seminario sobre Rabia, Manizales, INPES. Bogotá.* pp.82-83.
14. Toro, G. y Vergara, I. 1974: Reacciones neuroparalíticas por vacunación antirrábica a base de tejido nervioso. *Anales III Seminario Nacional y I Internacional. Cali. Colombia. En Prensa.*
15. Atanasiu, P. 1966: Quantitative assay and potency test of antirabies serum. *Laboratory techniques in rabies. (Serie de monografías No. 23. Organización Mundial de la Salud). Second Edition. Ginebra.* pp. 167-172.
16. Reed, L. J. y Muench, H. 1938: Simple method of estimating 50 per cent endpoints. *Amer. Jour. Hyg.* 27:465-497.
17. Bausch y Lomb. 1966: Métodos y calibraciones para uso con el calorímetro Spectronic 20 de Bausch y Lomb. Bausch y Lomb. Optical C. Rochester 2, New York.
18. Method Manual Model R-100 Microzone Electroforesis System: Published by Spinco Division of Beckman Instruments, Inc., Stanford Industrial Park, Palo Alto. California, 1968.
19. Fox, J.P., Koprowski, H., Conwell, D.P., Black, J. y Galfand, H. 1957: Study of antirabies immunization of man. Observation with HEP Flury and other vaccines, with and without hyperimmune serum, in primary and recall immunization. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 17:869-904.
20. Koprowski, H. 1967: Vaccines against rabies: present and future. *First International Conference on Vaccines against viral and rickettsial diseases of man, Washington. OPS/OMS. Scientific publication No. 147.* pp.488-493.
21. Koprowski, H., Van der Scheer, J. y Black, J. 1950: Use of hyperimmune antirabies serum concentrates in experimental rabies. *Amer. J. Med.* 3:412-420.
22. Carneiro, V., Black, J., Koprowski, H. 1955: Rabies in cattle. Immunization of cattle in Brazil against exposure to street virus of vampire bat origin. *Jour. Amer. Vet. Ass.* 127:366-369.
23. Gómez, C., Black, J. y Koprowski, H. 1955: Rabies in cattle. Comparative studies on vaccination of cattle in Colombia with Flury virus and chloroform inactivated vaccine. *Jour. Amer. Vet. Med. Ass.* 127:360-363.
24. Schurrenberger, P., Bashe, W. y Herwing, J. 1965: Avian Embryo rabies immunization. Optimal site and timing of intradermal inoculations in pre-exposure regimens. *Amer. Jour. Of Epidemiol.* 81:146-149.

COMPLICACIONES HEMORRAGICAS

EN CIRUGIA CARDIACA

Dr. Domingo Saavedra R. *

Dr. Alberto Restrepo M. **

Srta. Nury Caro M. ***

Srta. Luz Elena Posada C. ****

RESUMEN

A 39 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea se les hizo estudios de coagulación seriados para definir las causas de hemorragia. 17 de ellos presentaron manifestaciones hemorrágicas, así: 10 por coagulación intravascular diseminada, 5 por trombocitopenia y 2 por hipoprotrombinemia. 12 evolucionaron satisfactoriamente, pero 5 con C.I.D. fallecieron. La C.I.D. fue más frecuente en pacientes con cardiopatía cianógena, en quienes se implantaron prótesis y el tiempo de perfusión fue superior a 30 minutos.

* Profesor de Medicina. Departamento de Medicina Interna. Sección Hematología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín.

** Profesor Titular de Medicina. Jefe Sección Hematología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín.

*** Técnica de Laboratorio. Sección Hematología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín.

**** Técnica de Laboratorio. Sección Cirugía Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín.

Los trastornos hemorrágicos son complicaciones graves en la cirugía cardíaca (1). Las alteraciones hemostáticas han sido ampliamente estudiadas y se ha podido establecer que la trombocitopenia (2), la fibrinólisis (3), el consumo de factores de la coagulación (4) y la inadecuada neutralización de la heparina (5), han sido las causas más frecuentes de sangrías patológicas en personas sometidas a intervenciones con circulación extracorpórea. En la mayoría de los trabajos que se han realizado sobre este tema se descartan, en los estudios prequirúrgicos, los pacientes que padecen anomalías hemostáticas hereditarias o adquiridas por considerarse de alto riesgo o manejo especial (6).

En el presente estudio se hizo en un grupo de pacientes, valoración de laboratorio prequirúrgica, en cirugía y posterior a ella. La evolución clínica y los datos de

laboratorio se correlacionaron con el diagnóstico cardiológico, tipo de cirugía practicada y el tiempo de perfusión extracorpórea. El hallazgo más significativo fue la gravedad y la alta incidencia de la coagulación intravascular diseminada.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron, con protocolo previamente diseñado, 39 pacientes del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, sometidos a intervenciones quirúrgicas con circulación extracorpórea, entre enero de 1972 y febrero de 1974. Fueron 23 mujeres y 16 hombres de edad entre 5 y 38 años (Fig.No.1).

El diagnóstico cardiológico preoperatorio se observa en las tablas Nos. 1a y 1b.

FIGURA N° 1
COMPLICACIONES HEMORRAGICAS EN CIRUGIA CARDIACA
Enero 1972 - Febrero 1974

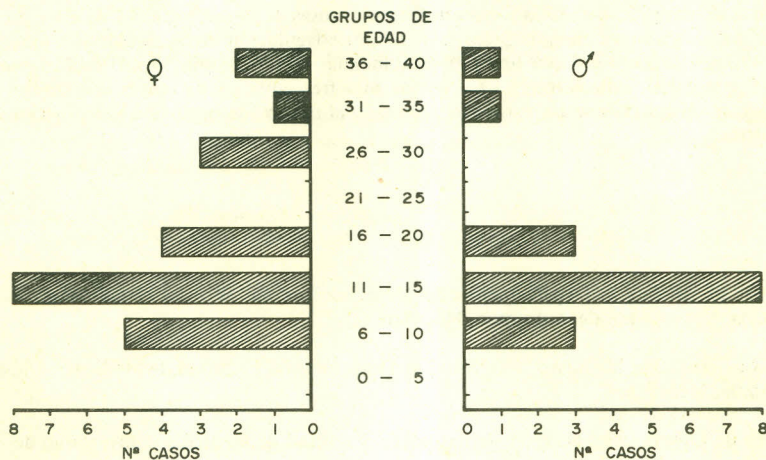


Tabla No.1a

	No.	o/o
Cardiopatías congénitas únicas	24	61.5
Cardiopatías congénitas múltiples	8	20.5
Cardiopatías adquiridas (F.Reumática)	4	10.2
Cardiopatías adquiridas (Traumáticas)	3	7.7

Tabla No.1b

	No.	o/o
Cardiopatías cianógenas	8	20.3
Cardiopatías no cianógenas	31	79,7

El tipo de cirugía fue sin prótesis 38 (71,7o/o), con injertos homólogos 7 (17,4o/o) y con injertos heterólogos 4 (10,9o/o).

Se contabilizó el tiempo de perfusión extracorpórea.

La valoración hematológica se hizo previa a la cirugía, a los 30 minutos de iniciada la perfusión o al término de ésta, y en el postoperatorio inmediato y tardío. El estudio consistió de hemograma completo, tiempo de coagulación de Lee-White, tiempo de coagulación del plasma recalcificado, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina, tiempo de sangría, tiempo de trombina, recuento de plaquetas, retracción del coágulo, consumo de protrombina, prueba de la protamina, tiempo de lisis de la euglobulina y

dosificación de fibrinógeno según manual seguido en nuestro laboratorio (7).

RESULTADOS

- A. Hallazgos Prequirúrgicos: En 37 pacientes las pruebas de coagulación fueron normales. Dos tuvieron trombocitopenia leve de 135.000 y 128.000 plaquetas por mm³, respectivamente. Los 8 pacientes con cardiopatía cianógena tenían Policitemia con hematocrito fluctuante entre 52o/o y 60o/o.
- B. Hallazgos a los 30 minutos de iniciada la perfusión o al finalizar ésta, si el tiempo fué inferior. Al analizar los resultados la única anormalidad observada fue en el recuento plaquetario, como se observa en la tabla No.2.

Tabla No.2

Tipo	Plaquetas 10 ³ mm ³	No. o/o
Trombocitopenia leve	100 - 150	6 16,2
Trombocitopenia moderada	50 - 99	21 53,8
Trombocitopenia severa	< 50	12 30,0

De estos pacientes, 24(61,5o/o) normalizaron el recuento plaquetario entre 6 y 72 horas del postoperatorio inmediato. Quince presentaron diátesis hemorrágica, 5(12,8o/o) por trombocitopenia única persistente y 10(25,7o/o) por trombocitopenia asociada a consumo de factores de la coagulación y a fibrinólisis patológica.

C. Hallazgos postquirúrgicos y complicaciones hemorrágicas: De los 39 pacientes 17(43,50/o) presentaron manifestaciones hemorrágicas consistentes en sangrado excesivo por la sonda de tórax, hematuria, hematemesis, melenas, petequias y equimosis. El diagnóstico hematológico fue: por coagulación intravascular diseminada 10, trombocitopenia grave 5 e hipoprotrombinemia en 2. De estos, 12 evolucionaron satisfactoriamente y se recuperaron. No obstante, 5 de los que presentaron coagulación intravascular diseminada, fallecieron. Las complicaciones hemostáticas y los resultados postoperatorios se observan en la tabla No.3.

Se correlacionó la coagulación intravascular diseminada y el tipo de cardiopatía. La C.I.D. la presentaron 10 pacientes, así: 5 con cardiopatía cianógena, 2 con cardiopatía no cianógena y 3 con otros diagnósticos cardiológicos como aneurisma de aorta, cardiopatía traumática, etc.. Recibieron como tratamiento heparina a la dosis de 1 mg./kg. I.V. cada 4 ó 6 horas y sangre fresca. 4 de ellos fueron reintervenidos para revisar la hemostasia operatoria. Del total, 5 tuvieron buen pronóstico, pero los otros 5 murieron. 4 tenían cardiopatía cianógena y el restante, aneurisma disecante de aorta.

Se correlacionó la C.I.D. con el tipo de prótesis. De 28 pacientes sin prótesis hubo 3 con C.I.D. De 7 con injerto homó-

TABLA N°3
COMPLICACIONES HEMORRAGICAS EN CIRUGIA CARDIACA
Resultados post-operatorios

DIAGNOSTICO	Nº CASOS	TIEMPOS DE COAGULAC. R. PLASMA PARC. TROMBOPLASTINA C. PROTROM. TROMBINA	TIEMPO DE PROTROMB.	RECUESTO DE PLAQUETAS	TIEMPO DE SANGRIA	FIBRINOGENO	PRUEBAS DE FIBRINOLISIS
C.I.D.	10	ALARGADOS	> 15 SEG.	>150.000/ mm ³	VARIABLE	<120 MGRS. %	POSITIVAS
PURPURA TROMBOCITOPENICO	5	NORMALES	NORMAL	< 50.000/ mm ³	VARIABLE	>200 MGS. %	NORMALES
HIPOPROTROMBINEM.	2	NORMALES	> 15 SEG.	>150.000/ mm ³	NORMAL	>200 MGS. %	NORMALES
ASINTOMATICA	22	VARIABLE	VARIABLE	>150.000/ mm ³	NORMAL	VARIABLE	VARIABLE

logo, 5 con C.I.D. y de 4 con injerto heterólogo, 2 tuvieron C.I.D.

Tiempo de perfusión extracorpórea y hemorragia. 22 pacientes no presentaron manifestaciones hemorrágicas. En éstos el tiempo de perfusión promedio fue de 24 minutos. Los 17 que presentaron síndrome hemorrágico tuvieron un tiempo de perfusión promedio de 36 minutos.

Causas no hemorrágicas de muerte. Un paciente falleció por shock cardiogénico operatorio y otro por causa no determinada.

DISCUSION

La sangre es expuesta a varios traumas durante la cirugía de corazón abierto como son: Los aparatos oxigenadores (8), las conexiones metálicas, la succión con presión negativa, la circulación a diferentes presiones y la mezcla de una multitransfusión (9), la acción de drogas (10), etc..

Se ha demostrado en varios estudios (1-2-11) que durante la perfusión se empieza a presentar trombocitopenia la cual es directamente proporcional al tiempo de perfusión y del mismo modo encontramos nosotros esta relación, afortunadamente este proceso es reversible y de las 6 horas en adelante del post-operatorio inmediato se encuentran cifras de plaquetas progresivamente crecientes; por lo tanto, una persistencia en la trombocitopenia es índice de complicación hemostática por sí misma o por consumo concomitante de factores de la coagulación y con fibrinólisis patológica. En los 10 casos clasificados como coagulación intravascular diseminada se hallaron alterados los 3 sistemas anteriormente mencionados, lo cual corresponde a los crite-

rios conocidos para hablar de este síndrome, (12,13,14,15) además, descartamos la posibilidad de que el cuadro hemorrágico fuera secundario a la anticoagulación con heparina que, de rutina se aplicó a todos los casos para perfundirlos, haciendo tiempo de trombina corregido con clorhidrato de protamina que neutraliza la acción de este anticoagulante.

La alta incidencia de coagulación intravascular diseminada ocurrida en los cardiopatas cianóticos, 8 en total, 5 casos de C.I.D. y 4 muertes por esta causa, se explica por varias razones:

- 1) Son enfermos que tienen una mayor masa de células rojas como respuesta a la hipoxemia que padecen, lo cual influye en una mala retracción del coágulo, en alteraciones de los factores de coagulación y aumento de la fibrinólisis como lo demostró Hartman (16) en 1952 y más tarde lo confirmó Jackson (17) en 1964; la policitemia en estos casos favorece la presencia anormal de tromboplastina eritrocítica por destrucción mecánica de las células rojas, lo que contribuye a activar el sistema extrínseco de la coagulación y a la conversión del plasminógeno en plasmina iniciando así fenómenos coagulopáticos con consumo de factores y actividad fibrinolítica anormal.
- 2) Pudimos confirmar también la influencia del tiempo de perfusión extracorpórea con respecto a la coagulación intravascular diseminada especialmente en estos pacientes hipoxémicos como ha sido documentado por otros autores (6-18) y explicado por la mayor exposición

al trauma mecánico sufrido por las células.

Por otra parte consideramos que no es concluyente desde el punto de vista estadístico la relación entre C.I.D. y el tipo de prótesis por el número de casos, pero si es importante resaltar que en los 28 pacientes no injertados sólo hubo 3 C.I.D. y en los 11, con prótesis, 7 C.I.D.

Como conclusión práctica observamos que de los 39 pacientes estudiados 7 fallecieron, cinco de ellos con C.I.D. Este síndrome fue más frecuente en pacientes con cardiopatías cianógenas en quienes se implantaron prótesis y fue prolongado el tiempo de perfusión extracorpórea. Por consiguiente este tipo de pacientes requiere un cuidado especial. Deben someterse a flebotomías quirúrgicas y preservar

su sangre para autotransfundirla en la perfusión y procurar emplear el menor tiempo posible en ésta.

SUMMARY

Thirty nine patients submitted to cardiac surgery with extracorporeal circulation were done serial coagulation studies to define bleeding causes. 17 had hemorrhagic manifestations as follows: Ten due to disseminated intravascular coagulation (DIC), 5 due to thrombocytopenia and 2 due to hypoprothrombinemia, 12 had satisfactory clinical evolution but 5 with DIC died. DIC was most frequently seen in patients with cyanogen cardiopathy in whom prothesis were implanted and perfusion time was longer then 30 minutes.

REFERENCIAS

1. Gans, H., Siegal, D. L. Lillehei, C. W., and Krivit, W.: Problems in hemostasis during open heart surgery II. On the hypercoagulability of blood during cardiac bypass. *Ann. Surg.* 156:19, 1962.
2. Cornu, P., Mathey, J., Hazan, E.: Modifications biologiques au cours des circulations extra-corporelles. *Nouv. Rev. Franc. Hemat.* 8:92, 1968.
3. O'Neill, J. A., Jr. Ende N., Collins, I S. and Collins H.A.: A quantitative determination of perfusion fibrinolysis *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 51:777, 1966.
4. Porter, J. M. and Silver D.: Alterations in fibrinolysis and coagulation associated with cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 56:869, 1968.
5. Bentall, H. H. and Allwork S. P.: Fibrinolysis and bleeding in open-heart surgery. *Lancet.* 1:4, 1968.
6. Gibbon, J. H., Jr. and Camishion R. C.: Problems in hemostasis with Extracorporeal apparatus. *Ann. New York. Acad. Sc.* 115:195, 1964.
7. Diagnóstico de laboratorio en Hematología Clínica. A. Restrepo. Editor. 1975. Universidad de Antioquia, Medellín.

8. Mc Goon et al. Bleeding patterns after open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Sug.* 60:87, 1970.
9. Zucker M. B., Siegal, M., Cliffbon, E. E. Belville, J. W. Hawland, W. S. and Grossi, C. E. Generalized excessive oozing in patients undergoing major surgery and receiving multiple blood transfusions. *J. Lab. & Clin. Med.* 50:849, 1957.
10. Von Kaulla, K. N. and Swan, H.: Clotting deviations in man during cardiac bypass: Fibrinolysis and circulating anticoagulant. *Thoracic Surg.* 36:519, 1958 ó 1057.
11. Blomback, M. Moren I. and Seuning, A: Coagulation disturbance during extracorporeal circulation and the postoperative period. *Act. Clin.Scand.* 127:433,1964.
12. Gans, H., Kirvit W. Problems in hemostasis during open-heart surgery. On the changes in the blood clotting mechanism during cardiopulmonary bypass procedure. *Ann. Surg.* 155:353, 1962.
13. Gans, H., Lillehei, C. W. and Kirvit, W.: Problems in hemostasis during open-heart surgery. I. On the release of plasminogen activator. *Ann. Surg.* 154:915, 1961.
14. Gans, H., and Kirvit W. Problems in hemostasis during and after open - heart surgery. Overall changes in blood coagulation mechanisms. *JAMA* 179, 145, 1962.
15. Bloom, A. L. Changes in blood after using an extracorporeal circulation. *Brit Med. J.* 2:16,1961.
16. Hartman, R. C.: Hemorrhagic disorder occurring in patients with cyanotic congenital heart disease. *Bull. J. Hopkins Hosp.* 91:49, 1962.
17. Jackson, D. P.: Hemorrhagic diathesis in patients with cyanotic congenital heart disease: Preoperative management. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 115:235, 1964
18. Gollub, S.: Some variables affecting hemostasis in cardiopulmonary bypass. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 115:278, 1964

SUSCEPTIBILIDAD HEREDITARIA A LA

“TRANSFORMACION NEOPLASICA”

IN VITRO

DESCRIPCION DE UN POSIBLE METODO PARA EL ESTUDIO DE LA TENDENCIA A DESARROLLAR CANCER

*B. Rafael Elejalde, M.D.**

RESUMEN

Se describen las diferencias encontradas durante experimentos de transformación celular con las características de neoplasia en células provenientes de pacientes con el Síndrome de los “Nevus Basocelulares de Gottron”, y de pacientes normales encontrándose una mayor transformabilidad de los primeros, mediante el N-Acetil Aminofluoreno, y una menor y tardía en los pacientes normales, características que permiten pensar en la posibilidad de convertirla en una prueba para el estudio de la tendencia a desarrollar enfermedades neoplásicas en la medicina aún antes de las más mínimas manifestaciones clínicas, tanto en pacientes predispuestos por tener enfermedades que lesionan el material genético y como en los crónicamente expuestos a mutagéneos y cancerígenos. Se describe una secuencia de cambios celulares preneoplásicos y el posible papel del RNA especialmente el tRNA en el proceso neoplásico.

*Profesor Auxiliar. Departamento de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquía. Medellín, Colombia.

INTRODUCCION

Dentro del inmenso desconocimiento de las enfermedades malignas que tenemos, han empezado a aparecer algunos puntos claros, o al menos indicativos de algunos de los cambios que acompañan al proceso neoplásico. Los estudios genéticos en humanos y últimamente la introducción de la citogenética a la medicina, han mostrado cómo existe una íntima relación entre enfermedades hereditarias o congénitas y el desarrollo del proceso neoplásico, siendo esta asociación mayor que en la población general (1). El alto riesgo de que mellizos idénticos desarrollen leucemias, cuando uno de ellos ha desarrollado la enfermedad se ha demostrado; así como también: los pacientes afectados por el Síndrome de Down (Mongolismo) desarrollan más leucemias que cualquier otro tipo de poblaciones. La existencia de lesiones preneoplásicas congénitas y aún de lesiones neoplásicas hereditarias son aún pruebas mayores del papel tan importante que juegan las alteraciones del material genético en el desarrollo de las enfermedades neoplásicas.

En 1966 Todaro, Green y Swift (2) describieron un método para el estudio de la transformación, por virus oncogénicos en animales, de células humanas, cuando uno de estos virus se agrega a un cultivo, estas crecen en colonias y no en capas únicas como lo hacen las células humanas normales, encontrándose que había un aumento del número de colonias transformadas que variaba desde 10 veces hasta cincuenta en pacientes con Anemia Aplásica del tipo Fanconi (3). Observaciones corroboradas por Hirschhorn y Bloch Schatcher (4).

El Síndrome de los Nevus basocelulares (Carcinoma) descrito por Binkley y Johnson en 1951 (5,6) es una enfermedad cuyas características la hace ideal para estudiar la transformabilidad de las células de estos pacientes. Se caracteriza por carcinomas basocelulares que aparecen gradualmente en la niñez y progresan durante la adolescencia. En la cara los nevus son papilomatosos y generalmente alrededor de los párpados, ocurriendo los cambios neoplásicos durante la segunda década, caracterizándose además por una cara ancha, y anomalías de las costillas, quistes odontogénicos del maxilar, dientes anormales, metacarpianos cortos y calcificaciones dispersas en diversos órganos: Cerebro, ovario, etc.. Se transmite como una enfermedad autosómica dominante con penetración completa, lo que constituye una gran ventaja en el estudio de la transformabilidad celular, ya que la anemia aplásica del tipo Fanconi si bien se sabe que es un gene autosómico, no está claro si es dominante o recesivo, y afecta dos veces más mujeres que hombres, y además puede afectar parcialmente a varios miembros de una familia.

El N-Acetilaminoflureno es un potente carcinógeno que ha sido utilizado *In vivo*, y del que se conoce bastante bien su mecanismo de acción.

La susceptibilidad genética al desarrollo tumoral, en células tratadas con carcinógenos, deberá mostrar efectos distintos de los que produce el mismo carcinógeno en células normales, ya que los pacientes normales desarrollan menos enfermedades neoplásicas que aquellos con desequilibrio genético.

El propósito de este trabajo es el de describir una prueba de susceptibilidad al


desarrollo de enfermedades neoplásicas y describir las características de este proceso en pacientes normales y con alteraciones genéticas, con miras a la aplicación clínica de estas diferencias para predecir la aparición tumoral aún en personas clínicamente normales.

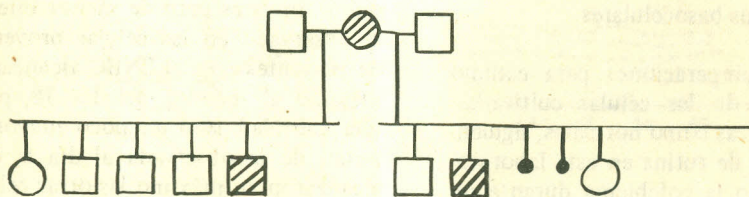
MATERIALES Y METODOS

Se tomaron biopsias de piel a dos pacientes a quienes se hizo el diagnóstico de "Síndrome de los Nevus basocelulares de Gottron", de zona adyacente y del carcinoma, y otra de una zona cerca al hombro donde no existía ningún tipo de lesión maligna o premaligna. Como se ve en el árbol genealógico de esta familia (Fig. No.1) cada uno de los pacientes hijos de la misma madre pertenecen a cada uno de sus dos matrimonios y no existe evidencia clínica al interrogatorio de la existencia de la enfermedad en generaciones anteriores. Se puede decir que la portadora de la enfermedad es la madre, y que se ha comportado como autosómica dominante, y de ocho hijos que ha tenido, la enfermedad ha afectado a dos de ellos L.G.Q. (His-

toria clínica 425188) y E.G.Q. (Historia clínica 340641 del H.U.S.V.P.) Los estudios clínicos y dermatológicos de estos pacientes serán publicados en otro artículo. Cada una de las muestras de piel se recibió en un frasco estéril que contenía medio de cultivo P 1 con un 20o/o de suero bovino fetal y antibióticos, en las 12 horas siguientes se procesaron para cultivo según el método corriente en este laboratorio, se cortaron con tijera en pequeños pedazos, cada una de ellas por separado, hasta obtener fragmentos de menos de 1 mm. en cualquiera de sus dimensiones, se transfirieron a un frasco de cultivo dispersándolos en la superficie de cultivo donde se dejaron reposar con un centímetro de medio P 1 con 20o/o de suero bovino fetal y antibióticos (penicilina cristalina y fungizona) durante media hora al cabo de la cual se les agregaron 2 ml. del mismo medio de cultivo, el cual fue cambiado diariamente en una cantidad igual a la mitad del contenido total agregando cada día un centímetro extra hasta tener 10 cms. en cada frasco. De cada una de las biopsias se hicieron dos frascos con cultivos primarios los que después de 5

FIGURA No. 1

 PACIENTES CON EL SINDROME DE
LOS NEVUS BASOCELULARES



días estaban completamente poblados por las nuevas células, con la excepción de los cultivos de tejido del carcinoma. Una vez que se encontraron signos de sobrecrecimiento se lavaron con solución de Hanks sin Ca^{++} ni Mg^{++} dos veces y luego se les agregó 2 ml. de solución de tripsina (Worthington Biochemicals) y se dejó hasta que la mayoría de las células se desprendieron del vidrio; las células obtenidas se dividieron en 10 cantidades iguales las que se pusieron cada una en frasco de cultivo al que se agregaron 5 ml. de medio de cultivo similar al descrito anteriormente. Luego se agregó a cada frasco $1,5 \times 10^3$

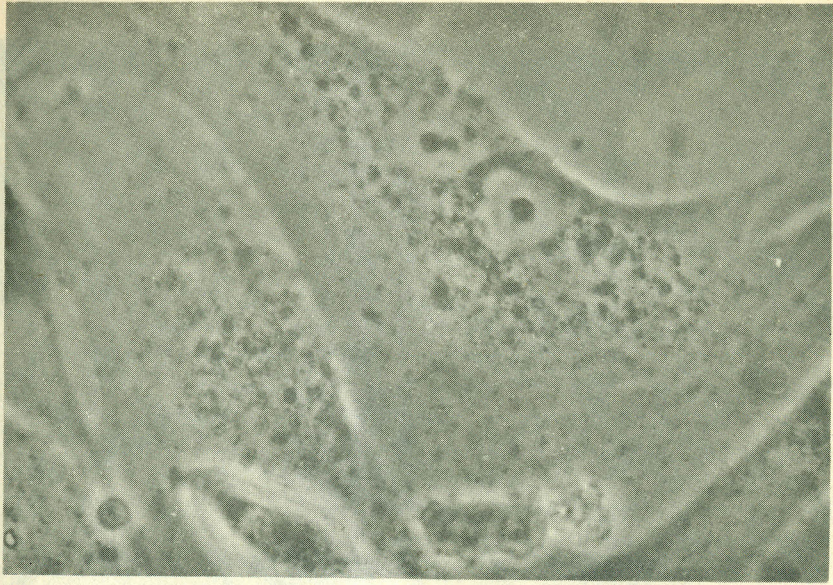
M N-Acetyl Amino Fluoreno (N-2-Fluorenilacetamida, P.M. 181, 23, Nutritional Biochemicals) a cada centímetro de medio de cultivo y se dejó por períodos de tiempo que variaron entre 1 hora y 5 horas y 5 y 10 días, al final de la exposición al N-Acetyl amino fluoreno se retiró todo el medio de cultivo y se enjuagó dos veces con solución Hanks, luego se agregó medio de cultivo nuevo, y se continuó observando cada cultivo a intervalos de 6 horas, cada vez se contó en cada frasco el número de colonias transformadas, la pérdida de la inhibición por contacto del crecimiento celular, en células escogidas al azar se observó la presencia de gránulos en el citoplasma, el aumento de los núcleos y la formación de cromocentros. Se hizo un cultivo control proveniente de piel de un feto de 8 cms. de longitud y con los mismos métodos utilizados en los pacientes con el Síndrome de los Nevus basocelulares.

Se hicieron preparaciones para estudio cromosómico de las células cultivadas, tanto neoplásicas como normales, siguiendo el método de rutina en este laboratorio y poniendo la colchicina durante un tiempo de 2 a 4 horas, obteniéndose cro-

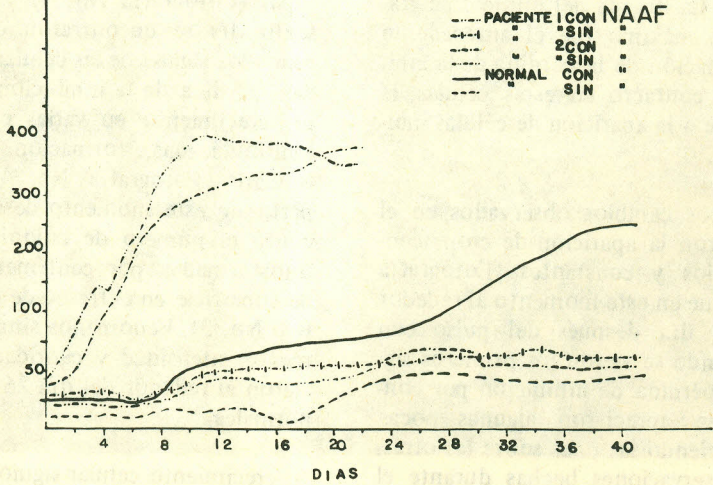
mosomas dispersos mediante el método de secado al calor (7).

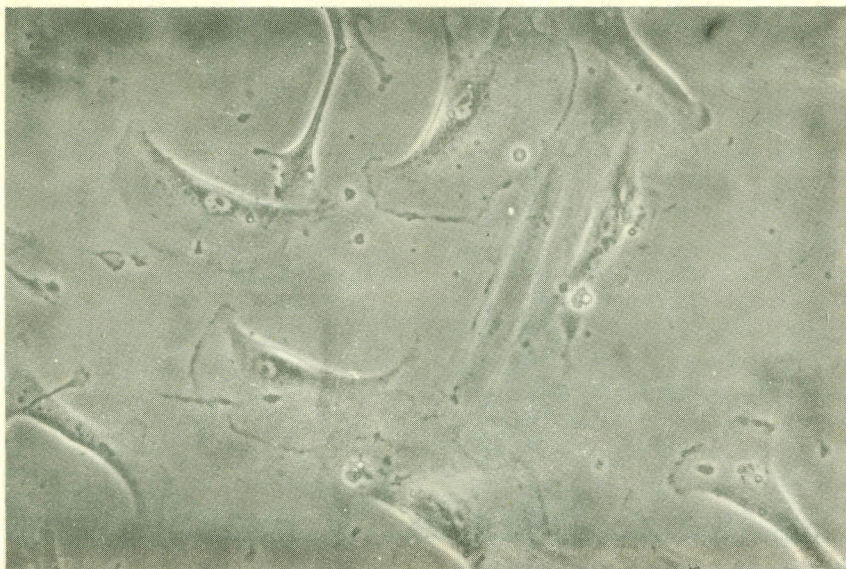
RESULTADOS

Uno de los primeros cambios notados en las células después de agregar el N-acetil aminofluoreno, (NAAF) por 1 hora, fue el notorio aumento de los gránulos citoplásmicos perinucleares, casi invisibles en los cultivos paralelos de las mismas células, derivadas de los pacientes con el Síndrome de los Nevus basocelulares (SNBC). El aumento de las granulaciones fue notorio desde el segundo día después de la exposición al NAAF y continuaron aumentando progresivamente hasta el 8 y 10 días después de la exposición al carcinógeno (Fotografía No. 1 Gráfico No. 2), estas granulaciones fueron de distintos tamaños pero siempre se encontraron situadas al rededor del núcleo. Se notó un gran aumento en la motilidad celular cerca del octavo día después de la exposición al NAAF, la que se manifestó por el aumento en el número de pseudópodos que cada célula emitía en el frasco de cultivo (Fotografía No.2). Los cultivos controles no expuestos al NAAF mostraron sólo aumento de las granulaciones después del 24 día en los dos pacientes y no lo mostraron en el cultivo control de células embrionarias, cuando estas últimas fueron expuestas durante una hora al NAAF mostraron patrones normales de proliferación, con excepción de que a partir del día 8 mostraron un aumento de estos gránulos similares pero de menor intensidad al observado en las células provenientes de pacientes con el SNBC alcanzando su máximo al rededor del día 38, pero en una cantidad sólo un poco mayor de la mitad de la observada al día 8, en que alcanzaron su máximo las otras células de los pacientes con los SNBC, lo que ocu-



CANTIDAD DE GRANULOS CITOPLASMATICOS





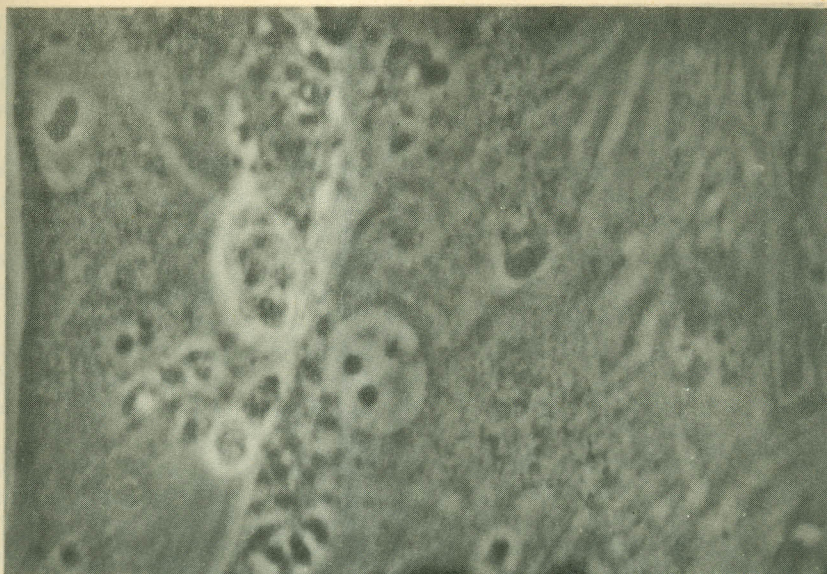
FOTOGRAFIA No. 2

rió a los treinta y dos días después de que lo hicieran las células de los pacientes con SNBC. La llegada del número de gránulos a un máximo fue el antecedente para la iniciación de la pérdida de la inhibición por contacto en estas células, la que precede a la aparición de células multinucleadas.

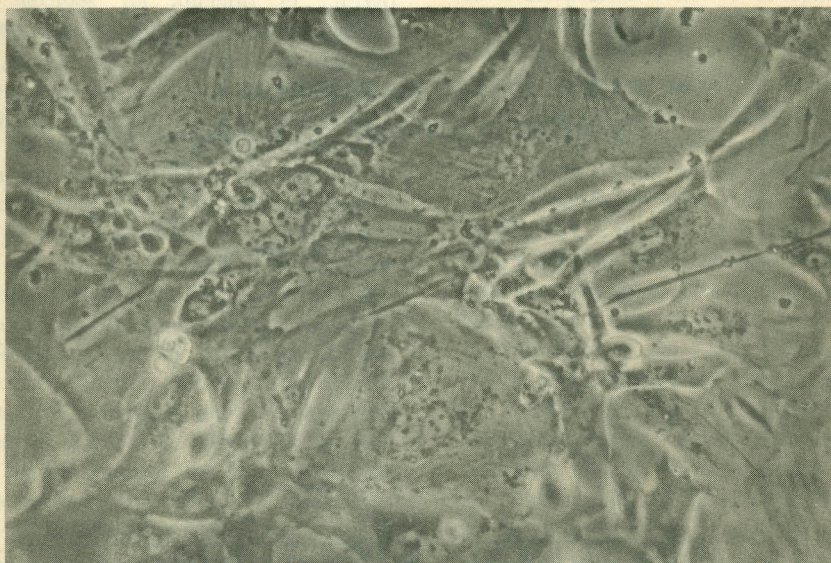
Los primeros cambios observados en el núcleo fueron la aparición de cromocentros notorios y constantes (Fotografía No. 3), y fue en este momento al rededor del cuarto día después del pulso con NAAF cuando se vieron los primeros signos de la pérdida de inhibición por contacto y se apreciaron algunas pocas células creciendo las unas sobre las otras. En las observaciones hechas durante el quinto día en los cultivos de los pacientes con SNBC se observaron las primeras cé-

lulas con varios núcleos, y se encontraron signos claros de crecimiento en varias capas (Fotografía No. 4) y a partir del sexto día se encontraron colonias con todos los signos de las células transformadas: pérdida de la inhibición por contacto, crecimiento en varias capas, células multinucleadas, formación de sincitios celulares (Fotografías No. 4 y 5), y fue a partir de este momento desde cuando se contó el número de colonias de células transformadas por centímetro cuadrado de superficie en el frasco de cultivo. (Gráfico No. 3). Fenómenos similares pero en menor intensidad y cantidad sólo aparecieron al rededor del día 26 en las células normales.

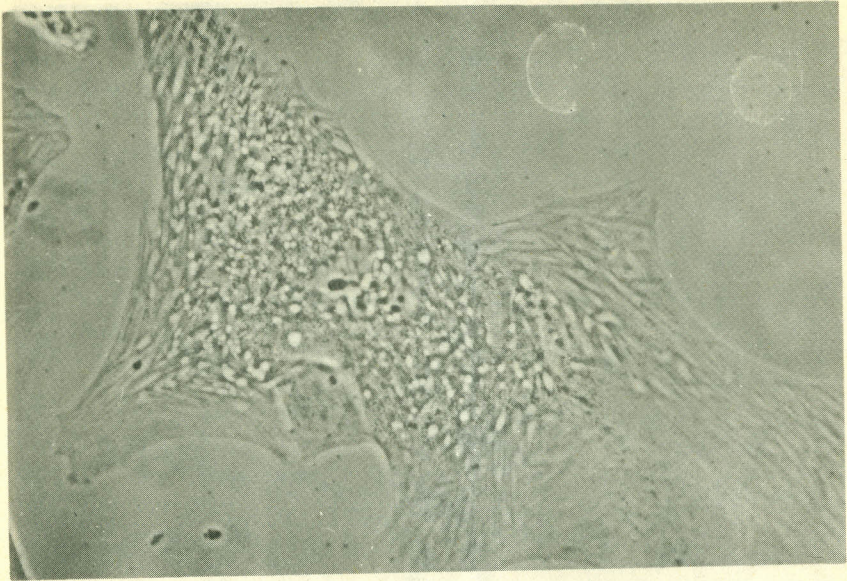
Al crecimiento celular siguió la fase exponencial en las células tanto normales como de los pacientes con SNBC, hasta



FOTOGRAFIA No. 3



FOTOGRAFIA No. 4



FOTOGRAFIA No. 5

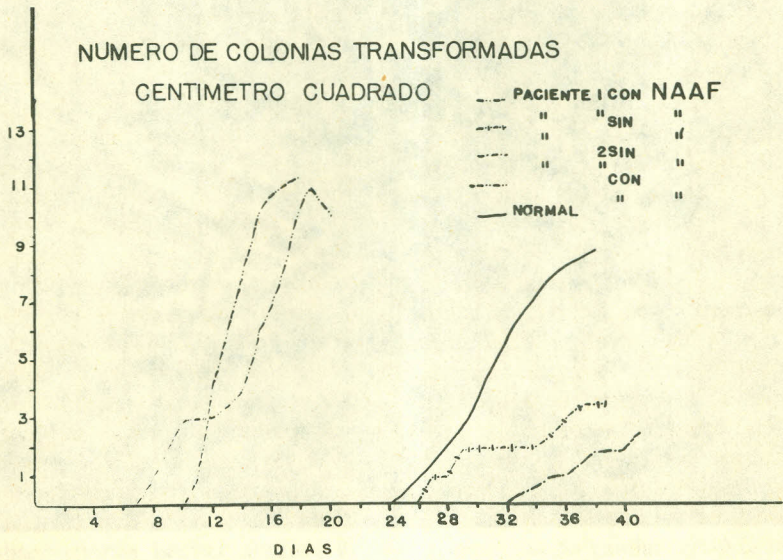


GRAFICO No. 3

cubrir toda la superficie del frasco del cultivo trayendo como consecuencia una reducción en el número de células por centímetro cúbico (Gráfico No. 4).

Las colonias transformadas (Gráfico No. 3) comenzaron a aparecer entre el 7 y el 10 día después de la exposición al NAAF, en los pacientes con SNBC, y a los 26 días en el cultivo derivado del feto a término normal encontrándose que al cabo de doce días de observación no alcanzaron el número de colonias transformadas observado en los pacientes con SNBC.

El número de núcleos fue uno de los hechos más importantes encontrados durante la observación de estas células. Originalmente en las células de todos los cultivos se observó que tenían un solo núcleo, y en los cultivos controles se observó que este permanecía constante hasta muchos días después de iniciado el cultivo (50-60 días) cuando aparecían algunas colonias con células bi ó trinucleadas. En cambio en los cultivos expuestos al NAAF (Gráfico No. 5) se observó que a partir del segundo día de cultivo empezaban a aparecer células con más de un núcleo (Fotografía 7) y que algunos al cabo de ocho días tenían hasta 10 núcleos por célula (Fotografía No.7). Este aumento en el número de núcleo fue paralelo y concordante con los demás signos de transformación de las células de los pacientes con SNBC, siendo tardío en los fibroblastos normales, pues sólo apareció después de 24 días de haber sido expuesto al NAAF durante una hora. Todas las observaciones anteriores pertenecen al grupo de cultivos que fueron expuestos al NAAF durante una hora, pero como se describió anteriormente otro grupo de cultivos fue expuesto durante períodos de tiempo mayores encontrándose que en

aquéllos donde fueron expuestos durante 5 horas al NAAF ocurrieron fenómenos similares a los ya descritos pero con mayor rapidez e intensidad (Gráficos No. 6,7,8), fue especialmente notoria la intensa inhibición del crecimiento celular en este grupo, habiendo aparecido células con mayor número de núcleos que el control, con mayor rapidez que en el primer grupo expuesto al NAAF, y encontrándose todas las colonias celulares transformadas con mayor rapidez.

En este grupo de cultivos se observó que las células producían una partícula intensamente refrigente a la luz (Fotografía No.8) que aumentaba de tamaño con el correr del tiempo de cultivo y alrededor de la cual se agrupaban las células en colonias transformadas (Fotografía No.9), sin embargo, algunas de ellas permanecían aisladas y se encontró esta proteína tanto en el citoplasma como en el espacio intra celular (Fotografía No.10); esta acumulación de material protéico precedió la muerte celular en las células aisladas y un estado de inactividad manifestado por el no aumento del tamaño de la colonia ni el número de células en las colonias formadas alrededor de este material (Fotografía No.11). Los cultivos expuestos durante 5 y 10 días sólo mostraron algunas células capaces de sobrevivir a la acción del NAAF, con una capacidad muy pobre de proliferación celular y que murieron dentro de los días siguientes a la extracción del NAAF del medio de cultivo; las observaciones hechas en los cultivos de los pacientes con SNBC y expuestas durante 1 y 5 horas al NAAF nos permitieron establecer una secuencia de cambios celulares probablemente causados por la acción del NAAF, como se ve en las fotografías (1-2-3-4-5-6-7-8-13). Después de retirarse el NAAF del medio de cultivo la

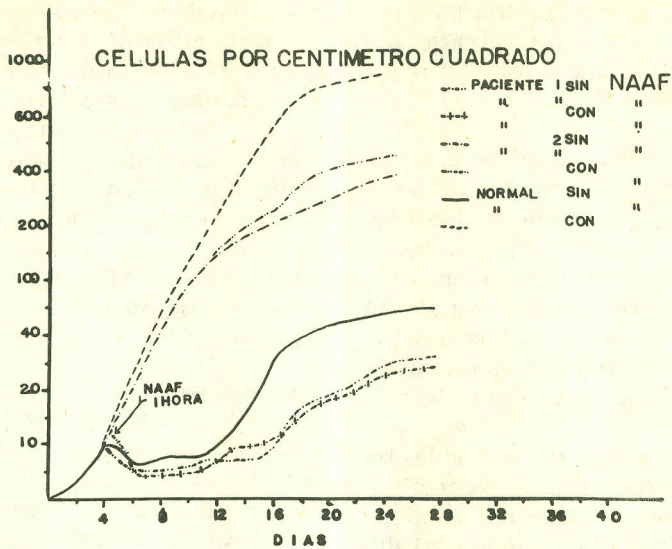


GRAFICO No. 4

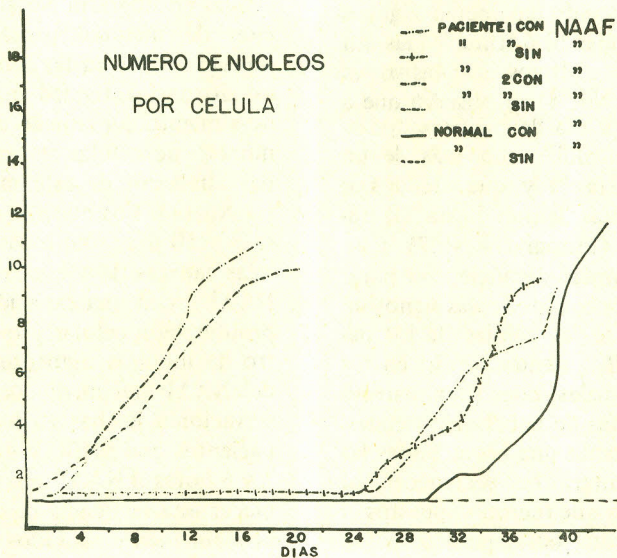
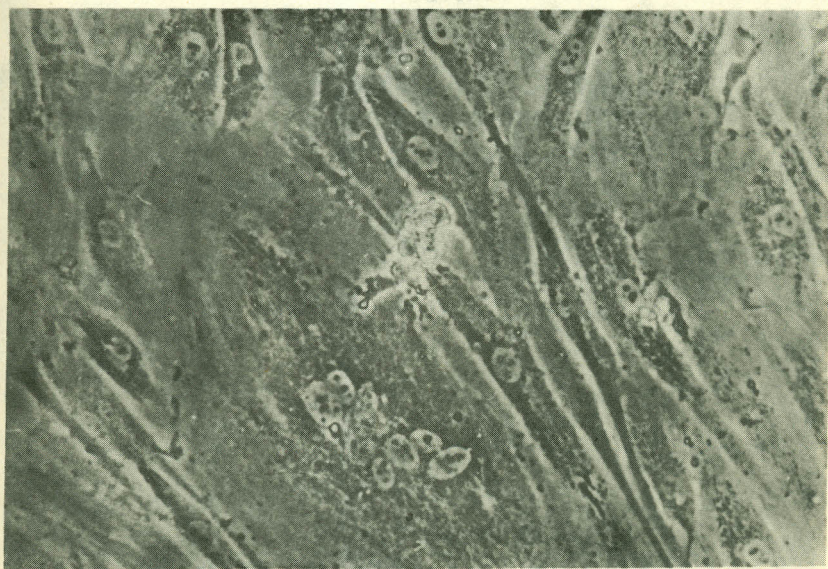


GRAFICO No. 5



FOTOGRAFIA No. 6



FOTOGRAFIA No. 7

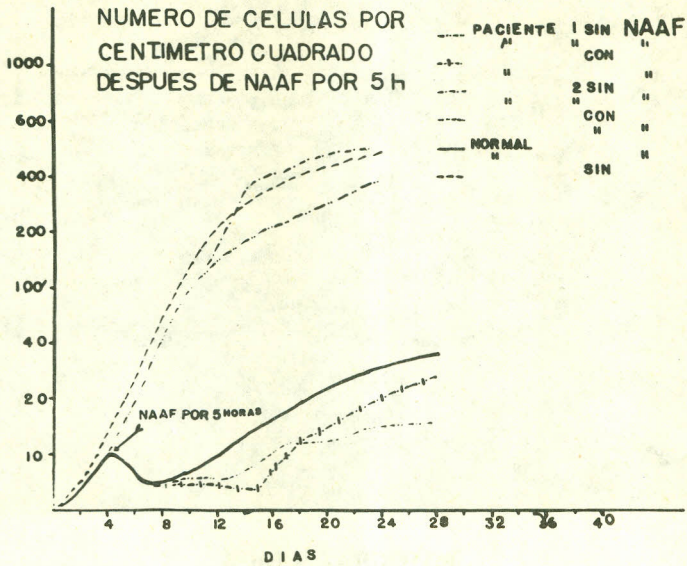


GRAFICO No. 6

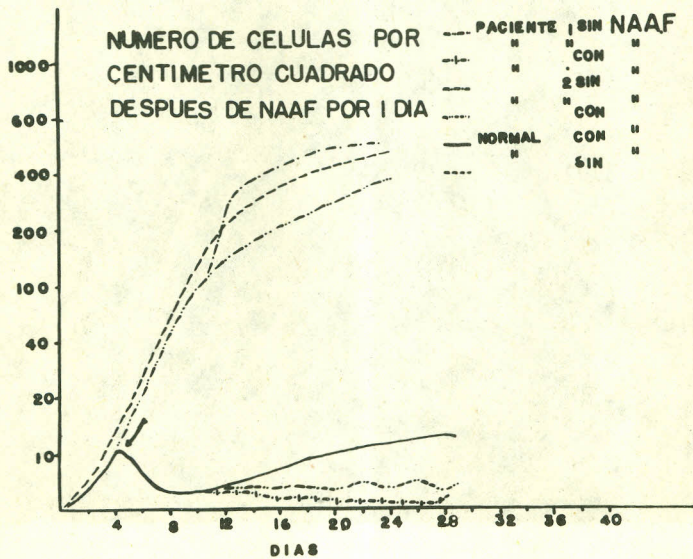
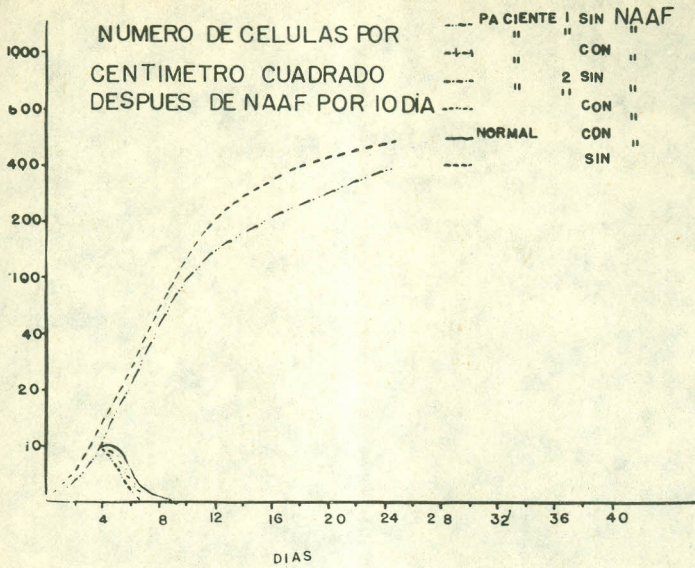
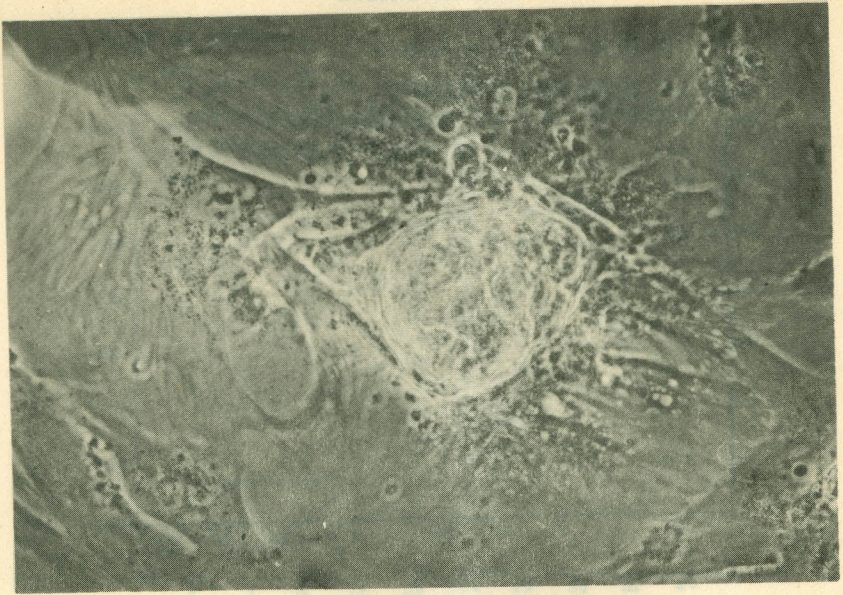


GRAFICO No. 7

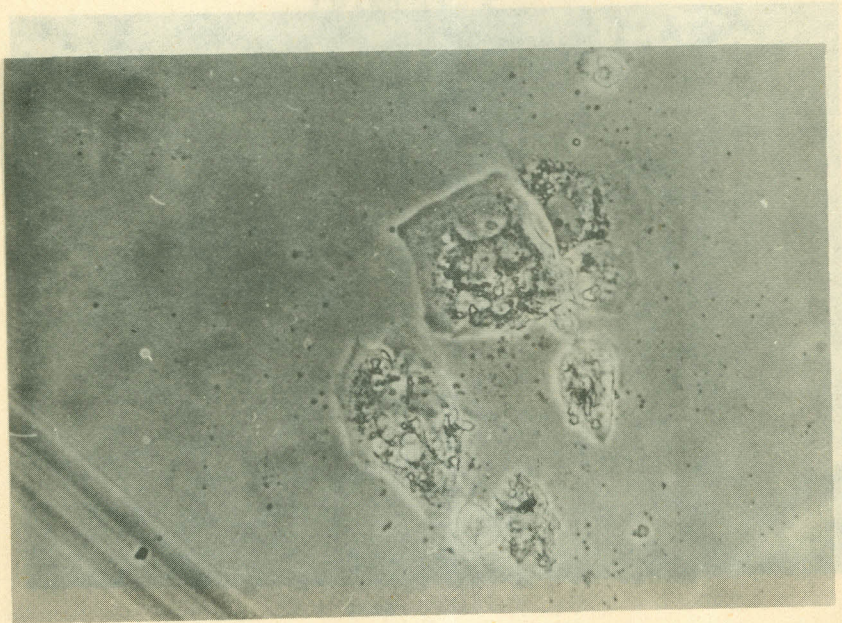
GRAFICO No. 8



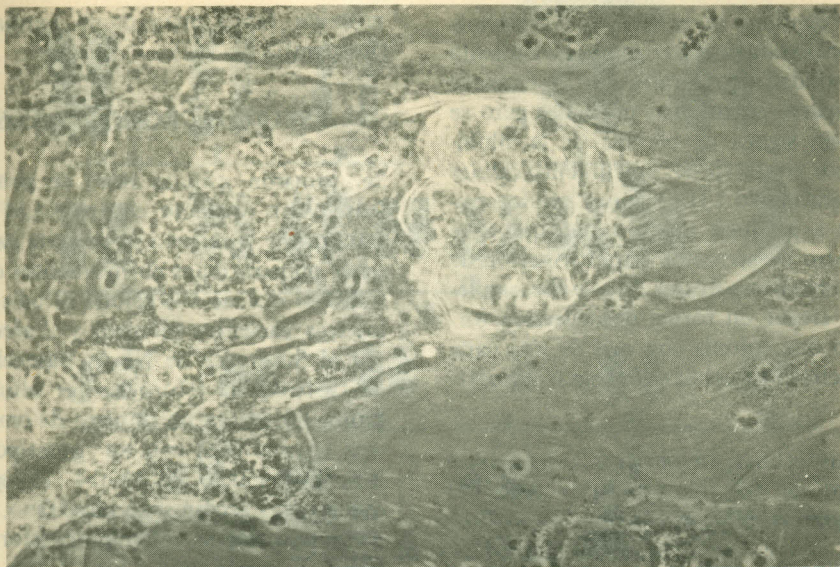
FOTOGRAFIA No. 8



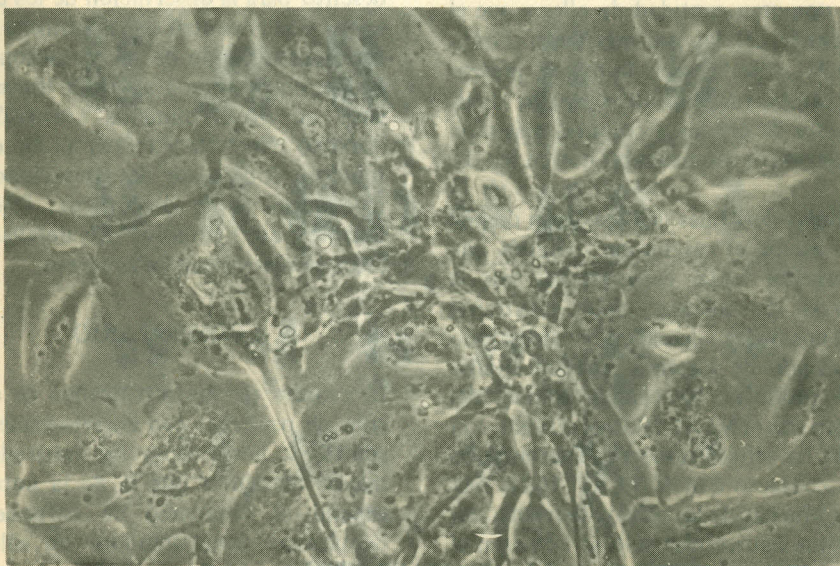
FOTOGRAFIA No. 9



FOTOGRAFIA No. 10



FOTOGRAFIA No. 11



FOTOGRAFIA No. 12

célula contiene unos cuerpos citoplasmáticos intensamente refringentes, y aumenta su motilidad (Fotografía No.2), empieza a agruparse en colonias normales pero se observan signos de pérdida de la inhibición por contacto del crecimiento celular (Fotografía No.13). Algunas células empiezan a producir una proteína que sirve de centro de atracción para formación de una colonia transformada, y otras empiezan a crecer en forma desordenada formando una colonia con más de una capa de crecimiento celular (Fotografía No.4).

Algunas células empiezan a aumentar el número de sus núcleos hasta tener 10 (Fotografías Nos. 6-7).

Las células expuestas durante cinco horas al NAAF mostraron cambios similares a los descritos en las células expuestas durante una hora con la diferencia de que murió una gran cantidad de ellas y que el crecimiento celular fue más lento (Gráfico No.4), observándose la misma presencia de cambios en los cultivos y una transformación de células y colonias más rápida y de mayor intensidad (Gráfico No.3).

Las células derivadas de la porción de piel donde estaba el carcinoma tuvieron una proliferación lenta, caracterizada por la ausencia de mitosis, pero mostraron monstruosidades celulares y sobretodo acumulación de material protéico similar al que producen las células después del contacto con el NAAF (Fotografía No. 12). Cuando las células tumorales fueron puestas en contacto con el NAAF, todas murieron. Muchas de las células derivadas del carcinoma basocelular sólo se adhieren al vidrio, permaneciendo en él sin moverse y empezaron a degenerarse hasta desaparecer, en ellas se observaron gránulos de

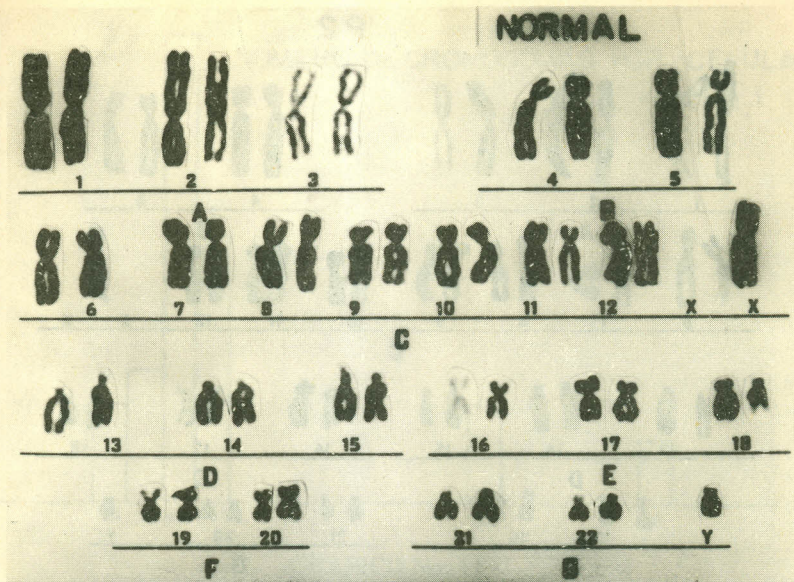
proteína tanto intra como extracelular (Fotografía No. 12).

ESTUDIOS CROMOSOMICOS

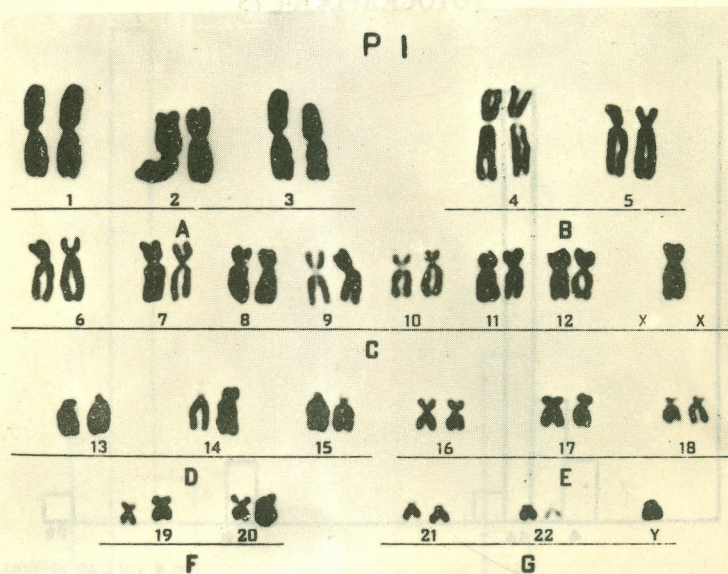
Se tomaron células antes de poner los cultivos en contacto con el NAAF, y se trataron de la manera ya descrita para obtener preparaciones cromosómicas encontrándose que de 100 células estudiadas en los tres pacientes (control y 2 afectados por el Síndrome de Nevus Basocelulares de Gottron) el 91o/o de las células en promedio tenían un número de cromosomas normal (46) con un genotipo 46, XY, (Fotografías No.13-14-15-) puesto que los tres tenían sexo masculino. Cuando el número de colonias transformadas llegó a un máximo a los 13 días en los pacientes con SNBC y a los 36 días en las células normales de control se hicieron preparaciones por el mismo método ya descrito para la observación de los cromosomas y se encontró que el número modal continuaba siendo de 46 cromosomas pero que empezaban a aparecer líneas celulares en otros números cromosómicos (Gráfico No. 10-11-12) (13), encontrándose toda clase de alteraciones cromosómicas como dicéntricos, fracturas, quiebres, etc.. Estudios más detallados de estos cambios están en progreso.

COMENTARIO

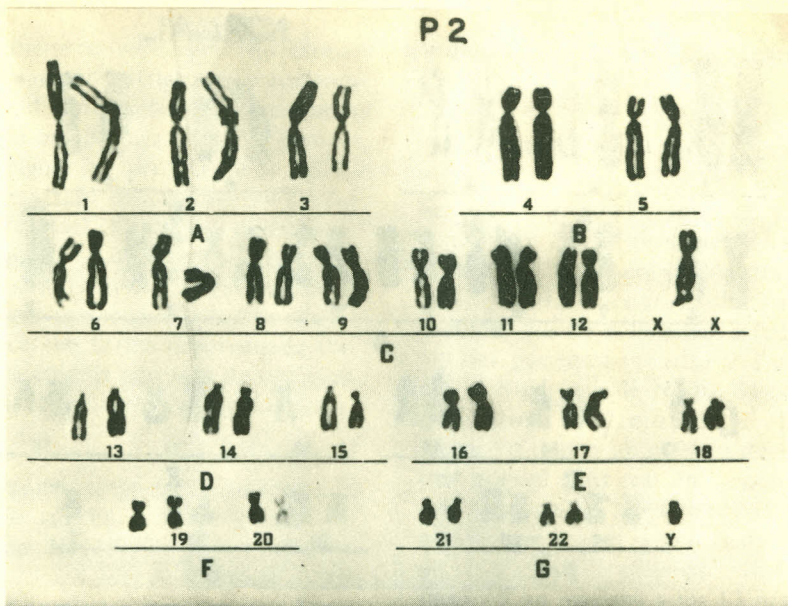
El estudio de los certificados de defunción de pacientes con enfermedades congénitas y hereditarias ha mostrado una mayor tendencia que la de la población general al desarrollo de enfermedades neoplásicas demostrándose no sólo que esta asociación no es debida al azar sino que, por el contrario, existen factores desconocidos que predisponen a que ocurra



FOTOGRAFIA No. 13



FOTOGRAFIA No. 14



FOTOGRAFIA No. 15

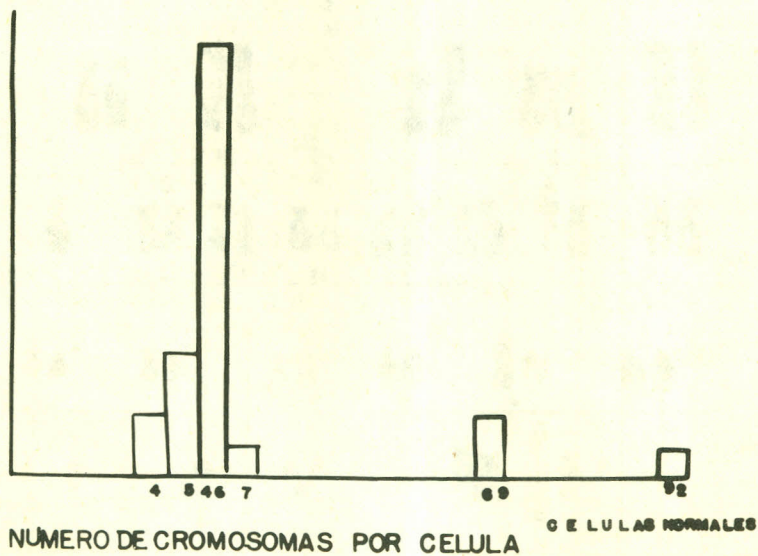


GRAFICO No. 10

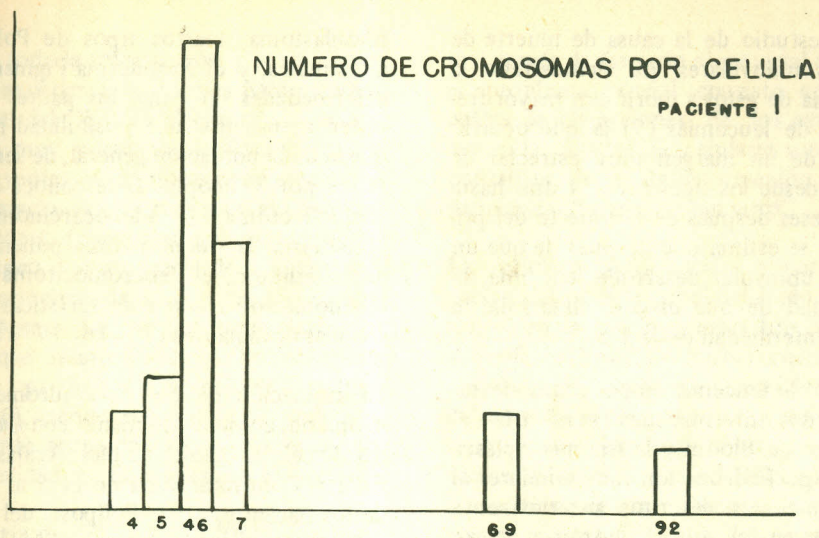
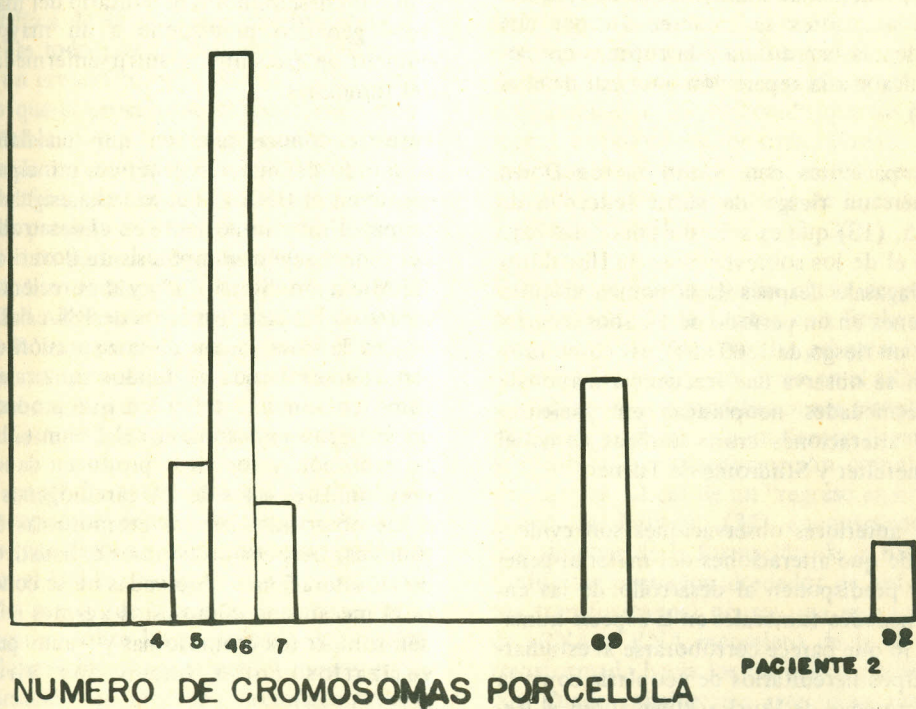


GRAFICO No. 11



(8). El estudio de la causa de muerte de mellizos uniovulares ha demostrado la tendencia de estos a morir con mayor frecuencia de leucemias (9) la que ocurrió dentro de un margen muy estrecho de tiempo desde los siguientes 24 días hasta los 7 meses después de la muerte del primero, y se estima que después de que un mellizo uniovular desarrolle leucemia, la posibilidad de que el otro desarrolle la misma enfermedad es de 1:5.

El riesgo de leucemia en pacientes afectados por dos enfermedades hereditarias, el Síndrome de Bloom y la Anemia Aplásica del tipo Fanconi son muy similares al de los mellizos descritos anteriormente (10-11), en los que la neoplasia ocurre en la infancia o la adolescencia, siendo casi exclusivamente del tipo monocítico en la Anemia de Fanconi. Los dos síndromes anteriores se caracterizan por una tendencia hereditaria a la ruptura cromosómica y a la reparación anormal de ellas (12).

Los pacientes con Síndrome de Down tienen un riesgo de sufrir leucemia de 1:95, (13) que es sólo un poco más bajo que el de los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki después de la bomba atómica quienes en un período de 12 años mostraron un riesgo de 1:60 (14), así como también se observa una frecuencia mayor de enfermedades neoplásicas en pacientes con alteraciones cromosómicas como el Klinefelter y Síndrome de Turner.

Las anteriores observaciones son evidencia de que alteraciones del material genético predisponen al desarrollo de las enfermedades tumorales en la especie humana, lo que parece corroborarse al estudiarse tipos hereditarios de neoplasia como la enfermedad de Von Recklinghausen, el Re-

tinoblastoma, ciertos tipos de Poliposis intestinales, y el Xeroderma Pigmentoso, enfermedades en que los padres transmiten a sus hijos una posibilidad mayor que la de la población general, de ser afectados por la neoplasia. Se conoce que el chemodectoma, la adenocarcinomatosis hereditaria, la Adenomatosis poliendocrina hereditaria, el feocromocitoma y el Retinoblastoma son características autosómicas dominantes (15-16-17-18).

La asociación de ciertos síndromes con neoplasia, como el albinismo con Carcinoma de células basales de piel; Acalasis diafisial y Condrosarcoma en el 5 al 11% de los pacientes (19); Poliposis del colon y del recto asociados a una alta incidencia de adenocarcinomas en los mismos lugares y otros (20), demuestran claramente cómo un desequilibrio hereditario del material genético predispone a un mayor número de pacientes a sufrir enfermedades tumorales.

Pero se conoce también que un daño adquirido del material genético, principalmente en el DNA al que se le ha asignado un papel muy importante en el desarrollo del cáncer según la hipótesis de Boveri de "la Mutación Somática" y más recientemente en los distintos tipos de RNA basados en la observación de la expresión de genes embrionarios en tejidos tumorales, como en tumores del colon que produce un antígeno embrionario del Colon (21). La radiación y los virus producen daños muy similares a los de los carcinógenos y a los observados en los cromosomas de tumores. Después de estudios exhaustivos de las alteraciones observadas no se conoce el mecanismo cómo estos agentes pueden romper los cromosomas y aún pulverizarlos como hacen los virus (22-23-24).

Pese a toda la información y al sin número de experimentos hechos para estudiar el papel del DNA en el cáncer se han obtenido muy pocos resultados, y no son concluyentes, y aún no se tiene en claro si las alteraciones observadas en el DNA son posteriores (consecuencia) del proceso neoplásico o si son parte de la causa, o el lugar principal de acción de los agentes carcinógenos. Lo que si se tiene claro es el papel que desarrollan los ácidos nucleicos en la proliferación celular anormal (25-26), siendo la conclusión más ampliamente aceptada que el cáncer es una anomalía de la diferenciación celular.

La teoría de "Suspensión Embrionaria de Cohnhein" (1870) parece proveer un excelente campo de estudio debido a la evidencia obtenida de la observación de cinética de la proliferación tumoral (27) sobre todo por los hallazgos de Weinstein y un grupo (26) y de Farber (28) indicando que el proceso de diferenciación es reversible o que por alteraciones celulares puede no completarse, dando origen a la proliferación celular autónoma, y que este proceso a su vez es reversible, lo que ha sido parcialmente demostrado por los estudios de Macpherson quien transformó células de hamster con virus del Sarcoma de Rous y parece que regresaron al estado normal después de la exposición a N-nitrosometilurea, substancia que en condiciones normales es carcinógeno (29).

El papel del ácido Ribonucleico en la diferenciación celular empieza cada día a ser más claro; así cómo sus interrelaciones con el DNA (25), lo que unido a información acerca de la acción de ciertos carcinógenos sobre las proteínas y los lípidos celulares hace pensar que al menos en su iniciación el proceso carcinógeno tiene que ver con el citoplasma y probablemente

te a través de éste con el material nuclear, el problema crucial consiste en saber cuáles de las acciones de los carcinógenos en las sustancias celulares son las responsables de la transformación celular neoplásica "in vivo" e "in vitro".

La primera información experimental acerca del posible papel del ácido ribonucleico, en la carcinogénesis fue dada por el Profesor Emanuel Farber cuando describió sus hallazgos en el estudio de los mecanismos carcinogénicos de un potente tumorígeno hepático, cuya principal acción es la etilación del DNA (ácido ribonucleico de transferencia soluble o transportador) (28-30). La importancia del RNA en la traducción del código genético ha sido reconocida desde hace algún tiempo cuando se encontró que existía un tRNA para cada uno de los 20 aminoácidos regularmente utilizados por las células durante sus procesos de síntesis proteica, así también se ha observado que los primeros cambios que ocurren durante los procesos de diferenciación celular están precedidos por alteraciones de la calidad y cantidad del tRNA (31-32-33).

También se ha observado cómo después del contacto de linfocitos con fitohemaglutinina (PHA) *in vitro*, las primeras modificaciones celulares ocurren en el tRNA, seguidas por otras modificaciones citoplasmáticas que al cabo de un tiempo llevan a la célula a una transformación con algunas características de un "regreso embrionario" del linfocito (34), encontrándose que después de la formación de la roseta (linfocitos pequeños alrededor de linfocitos transformados) ocurre una migración de tRNA y RNA mensajero de la célula transformada hacia los linfocitos periféricos. Puede considerarse este un mecanismo de proliferación autónoma de los lin-

focitos dentro de los sistemas de control del organismo, sin liberarse de la acción del control.

Recientemente se han descrito cambios en el tRNA después de la infección por virus (que alternan al DNA, los cromosomas y pueden producir tumores) en células humanas infectadas por el virus del herpes (26) y en células de Hamster infectadas por el virus de los simios SV 40, alteraciones consistentes principalmente en la cantidad del tRNA celular y el aumento específico de algunos de ellos. Pero uno de los cambios específicos más importantes es el alto grado de metilación encontrado en el tRNA después del tratamiento con carcinógenos, y virus (32), lo que ha sido observado también en el tRNA obtenido de tumores de distintos orígenes, encontrándose enorme aumento en cantidad (36). De lo expuesto anteriormente podemos decir que los cambios que ocurren durante la iniciación de la acción de los distintos carcinógenos afectan dentro de las horas siguientes al contacto al tRNA, y por lo tanto la diferenciación celular, aunque aún no se conoce exactamente la vía mediante la cual ocurre una alteración tan profunda, como es la liberación celular de los controles normales, para convertirse en autónoma y tumoral.

En el presente experimento se presenta alguna evidencia de los mecanismos iniciales de la existencia de una tendencia probablemente debida a alteraciones del DNA, que es transmisible de padres a hijos.

El N-Acetil-aminofluoreno, es un potente carcinógeno hepático, el que se une al RNA de las células hepáticas. Recientemente Fink, Mishimura, Agarwal, del

grupo de Weinstein (26) han descrito en mayor detalle el mecanismo de acción de este carcinógeno, el que se une también al DNA y a las proteínas celulares (37-38).

Este carcinógeno requiere un proceso de activación para unirse a los ácidos nucleicos y parece que el compuesto activado es el N-Acetyl-Aminofluoreno el que se une a los ácidos nucleicos habiéndose aislado como imetabolito combinado principal el 8 (N-2-Fluorenilacetamido) guanosina (40-41-42). Y recientemente (26) se presentó evidencia de que este carcinógeno modifica selectivamente diferentes tipos de tRNA afectando especialmente la capacidad de aceptación y acoplamiento de los aminoácidos disminuyéndola para unos: arginina lisina, leucina, isoleucina treonina, glicina, histidina, fenil alanina, prolina, y ácido aspártico, sin modificación apreciable se observó la aceptabilidad de los tRNA la tirosina, serina, y metionina, bastante aumentada para la valina y alanina. Parece que estas alteraciones ocurren debido a que el NAAF se une a la posición 8 de la guanina modificando la aceptabilidad de aminoácidos y por lo tanto su capacidad de transporte lo que trae como consecuencia alteraciones de la síntesis proteica.

El tRNA No sólo toma parte en los mecanismos de síntesis de las proteínas sino en el reconocimiento o rechazo de ellas, ya que es el principal ejecutor de la traducción del mensaje genético. Es bien claro que uno de los mecanismos que mantienen el orden celular, es el del autoreconocimiento de las poblaciones celulares durante la diferenciación celular y después de ella. Este reconocimiento o negación de una proteína como propia o extraña que ocurre no sólo en las proteínas organiza-

das como estructuras celulares sino como proteínas secretadas, permiten al alterarse que estas proteínas, como células o como compuestos simples, sean fabricados escapando la mayoría de las veces los mecanismos de control de proliferación y producción, dando origen a líneas celulares autónomas (cáncer) y a proteínas extrañas. Líneas celulares derivadas de tumores han demostrado *in vitro* alteraciones en la aceptabilidad de los aminoácidos pudiendo prescindir de algunos de ellos y dependiendo de otros completamente para su proliferación (43-44).

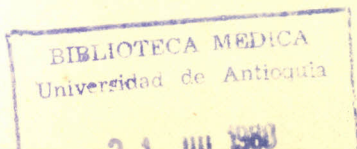
Se han encontrado que células cultivadas *in vitro* en medios deficientes de aminoácidos del medio de cultivo (45), las que pueden ocurrir también por alteraciones del tRNA que es el encargado de incorporarlos a la vida celular, el que una vez alterado produciría una privación específica en el caso del NAAF, y aumento de otros niveles intracelulares, trayendo como consecuencia probable alteraciones en el autoreconocimiento de las proteínas de la pared celular, que parecen ser las más importantes en el mecanismo de inhibición por contacto del crecimiento celular, acumulando ciertos aminoácidos en el citoplasma y produciendo alteraciones de las proteínas intra y extracelulares, con su consiguiente acumulación al no destruirse, lo que es también producido por infecciones virales, dando origen a la fusión celular, y a las alteraciones cromosómicas de ganancia y de eliminación cromosómica como las observadas en los experimentos de hibridación celular *in vitro* (46-47-48).

Las alteraciones anteriormente descritas son las que hemos tenido oportunidad de observar en el experimento descrito cuando expusimos las células al NAAF, después

de lo cual murieron algunas de ellas, y las que sobrevivieron empezaron a proliferar abundantemente días más tarde. El primer cambio observado fue el aumento de motilidad para el que aún no tenemos una explicación satisfactoria. Luego empezaron a aparecer en el citoplasma gran cantidad de gránulos de aspecto protéico los que se hacían confluentes dando origen a masas de proteína que unas veces fue intracelular y otras extracelular. Es probable que esta sea una proteína anormal producida al alterarse el tRNA después de su unión con el NAAF. Algunas de estas células murieron, pero otras empezaron a proliferar unas sobre otras (crecimiento en capas múltiples). Un tiempo más tarde se encontró que habían aparecido células con núcleos múltiples, de 2 hasta 10 y los cariotipos de estas células fueron anormales como se ve en las fotografías, y mostraron cromosoma similares a los encontrados en otras líneas celulares tumorales, en ese entonces todas las colonias de los cultivos mostraban signos de transformación neoplásica. Las anteriores observaciones fueron hechas en distintos tiempos tanto en las células de los pacientes con el SNBC como en los controles normales.

Creemos pues que hemos establecido una secuencia de hechos que ocurren durante la transformación neoplásica tanto de células genéticamente anormales como normales, con la única diferencia de que las primeras se transforman más rápidamente que las segundas. Experimentos para explorar cada una de estas observaciones así como las alteraciones del ciclo celular a medida que los eventos descritos ocurren, están actualmente en curso en este laboratorio.

En este experimento el NAAF ha demostrado su utilidad en el estudio de la trans-



formación celular in vitro, y las observaciones hechas sugieren que las alteraciones cromosómicas son consecuencia no directa del NAAF sino de las alteraciones intracelulares (citoplasmáticas que produce en la célula) lo que constituye además una herramienta de gran utilidad en los estudios del papel de tRNA en la diferenciación celular, sin dejar de considerar la gran importancia del daño o los efectos que pueda producir el NAAF en el DNA y en los otros RNA y proteínas celulares.

El síndrome de los Nevus Basocelulares de Gottron es una enfermedad autosómica dominante y por lo tanto la sufren los heterozygotes. Por esta circunstancia es una enfermedad especialmente indicada para estudiar las alteraciones que produce un gene anormal en la célula, y debido a las características de esta enfermedad: el desarrollo de carcinomas basocelulares en cara y otras regiones de la piel, la hacen un sujeto ideal para el estudio de la tendencia a desarrollar enfermedades neoplásicas. Estos pacientes desarrollan los carcinomas en los lugares de la piel expuestos durante largos períodos de tiempo a la luz solar, por lo que se puede considerar que es ella el agente carcinógeno, y el tiempo que tardan en su aparición demuestran que es necesario un largo período para que ocurran las distintas fases de la proliferación celular hasta su manifestación clínica: Promoción, transformación y proliferación neoplásica autónoma.

Con las informaciones anteriores sobre la enfermedad y conociendo la acción específica de NAAF decidimos estudiar la acción de este compuesto sobre las células de los pacientes con el SNBC encontrando que no existe ninguna diferencia en la acción de este compuesto sobre las células de la cara y adyacentes a un carcinoma

basocelular, las de partes del cuerpo expuestas a la luz solar, en cuanto transformación celular in vitro, ambas se transforman de una manera exactamente igual durante el mismo período de tiempo. Tampoco se encontraron diferencias entre las células de los pacientes hijos de la misma madre pero padres distintos, no encontrándose pocas diferencias desde el punto de vista clínico, evidencias que hablan en favor de la acción tan específica de un promotor carcinogénico sobre las células genéticamente anormales. Indican también que una vez que la célula tiene una alteración genética específica (mutación en un solo gene) un promotor carcinogénico u otro producen efectos similares pues transforman las células de origen a la proliferación neoplásica.

Las observaciones más importantes hechas en este experimento creo que son de que tanto las células normales como las de los pacientes con los "Nevus Basocelulares", siguieron un mismo patrón de transformación, con la única diferencia que las células con una alteración genética inician este proceso y lo prosiguen inmediatamente después del contacto con el agente carcinogénico, en cambio las células de los pacientes genéticamente normales tardan más tiempo en iniciar el proceso hasta más en culminarlo, lo que logran mediante células mostrando que tal vez existen mecanismos de defensa tanto a nivel de traducción, transcripción como mantenimiento del material genético, en las células normales, aunque existen algunas células más susceptibles, probablemente están cumpliendo la transformación neoplásica in vivo, pero son eliminadas por otras células del mismo tipo al ser reconocidas como células anormales, mecanismos que están pro-

blemente alterados en los pacientes con enfermedades hereditarias haciendo que en estos fenómenos ocurran con mayor rapidez y afecten un número mayor de células, llevando a los individuos con alteraciones genéticas a sufrir mayor cantidad de neoplasias que los grupos normales probablemente por defecto en los mecanismos encargados de la reparación de los daños producidos por substancias extrañas a la célula en este caso carcinógenos y probablemente los mecanismos de autoreconocimiento celular.

La tendencia hereditaria a la neoplasia y a los tumores hereditarios, con tipos distintos de patrones hereditarios (dominantes—recesivos, etc.) constituyen un material invaluable para establecer métodos tendientes al hallazgo precoz de tendencia a los tumores en personas normales antes de que tenga manifestación clínica, de manera que métodos de prevención adecuados puedan prolongar la vida de otras personas, demorando la aparición de estos tumores, mientras se encuentran los métodos para prevenirla definitivamente.

Recientemente K. Hirehhora describió estudios similares a los que aquí se describen en pacientes con anemia aplásica del Tipo Fanconi (49) enfermedad tenida como autosómica recesiva aunque en algunas oportunidades ha demostrado tener otro tipo de patrones hereditarios.

Mostró la transformación de células no sólo en los pacientes con la anemia aplásica sino también en algunos de los familiares no afectados por la enfermedad sino con alteraciones cromosómicas utilizando los métodos de Todaro, Green y Swift (2) y utilizando como promotor de la transformación neoplásica el 3-4 benzo (a)

pireno, exponiendo las células durante 20 días.

Los estudios descritos aquí muestran que es posible mediante los métodos descritos así como los publicados por Hirschhorn, el establecimiento de una prueba con la que se puede cuantificar la tendencia neoplásica de un individuo y su familia, no sólo en el caso de que en la familia hayan enfermedades congénitas específicas o hereditarias sino también en el caso de pacientes clínicamente normales, en cuyas familias ha existido una excepcional tendencia a las enfermedades tumorales y aún en aquellas donde no ha ocurrido con frecuencia alta.

Aún no se sabe si será suficiente con el estudio de un solo tejido o si por el contrario sea necesario el estudio de cada tejido en especial para determinar susceptibilidad específica.

El haber encontrado este método de determinación precoz, aún mucho tiempo antes de las manifestaciones clínicas del cáncer es de trascendental importancia, ya que las personas con alto riesgo tomarán medidas especiales para evitar la exposición a carcinógenos ambientales.

Los cambios cromosómicos observados en estas células son similares a los descritos tanto en tumores como por la acción de carcinógenos *in vitro* así como por el agotamiento aminoácidos en el medio de cultivo (45-49-50). La acción del NAAF en último término produce un agotamiento de aminoácidos bien sea por disminución en el transporte de ellos o por gasto excesivo de aquellos cuyo tRNA tiene una mayor aceptabilidad trayendo como consecuencia probable una alteración en el número y morfología de los cromosomas.

cells from patients with the "Basocellular nevus syndrome of Gottron, compared with the findings in cells from normals. The Induction of malignant transformation was done using N-Acetyl-Amino fluoren.

The transformation occurs faster in patients with the nevus than in normal ones. The number of transformed cells is higher

in subjects with the syndrome than in normals.

The characteristics of these transformations induce us to propose this method as a test to detect the inherited or acquired tendency to develop malignancy in a special tissue, helping to use protective and preventive measures to reduce the detected risk.

REFERENCIAS

1. Miller R. W., The Association between Congenital Malformations and Cancer. Genetic Concepts and neoplasia. Williams & Wilkins Co. Baltimore. U.S.A. 1970. pp.79.
2. Todaro G. J., Green H., Swift M.R., Susceptibility of Human Diploid Fibroblast Strains to Transformation by SV 40 Virus. Science 153:1252, 1966.
3. Todaro J. G., Aranson S. A., Human Cell Strain Susceptibility to Focus Formation by Human Adenovirus type. 2. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 61:1272, 1968.
4. Hirshhora K., Bloch-Schatcher N., Transformation of Genetically abnormal cells. Genetic concepts and Neoplasia. William & Wilkins Co. Baltimore. U.S.A. 1970, pp.191.
5. Binkley C.W., Johnson H. H., Epithelioma adenoides Cysticum: Basal cell nevi, Agenesia of Corpus Callosum and Dental Cysts a clinical and Autopsy Study. Arch. Dermat. 63:73, 1951.
6. Ferrier, P. E., Hiorichs W. L., Basal Cell Carcinoma Syndrome. Am. J. Dis. Child. 113:538, 1967.
7. Elejalde R., Schwarz M., Citogenética clínica. Tesis de grado. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, 1966.
8. Miller R. W., The Association Between Congenital Malformations and Cancer. Genetic concepts and Neoplasia. Williams & Williams. Co. Baltimore. U.S.A. 1970. pp.78.
9. Miller R. W., Death From Childhood Cancer in Siblings. New Eng. J. Med. 279:122. 1968.
10. Sawitzky, A. D., Bloom, D., German J., Chromosomal Breakage and acute Leukemia in congenital telangiectatic Erythema and Stunted Growth. Ann. Int. Med. 65:487, 1966.
11. Bloom G. E., Warner P. S., Gerald P., Diamond I. K. Chromosome Abnormalities in Constitutional Aplastic Anemia. New England J. Med. 274:8, 1966.
12. German J., Chromosome Breakage Syndromes. Birth Defects Original Series 5:11, 1969.
13. Miller R. W., Persons with exceptionally High Risk of leukemia. Cancer Res. 27:2420, 1967.

14. Brill A. B., Tomonage M., Meyssel R. M., Leukemia in Man Following Exposure to Ionizing Radiation: A Summary of the Findings in Hiroshima and Nagasaki, and comparison with other Human Exposures. *Ann. Int. Med.* 56:590, 1962.
15. Auce J. C., Nilsson S., Familial Disposition of Cancer of the Gastrointestinal, tract. *Act. Chirur. Scand.* 129:644, 1965.
16. Cleaver J. F., Defective Repair of RNA in Xeroderma Pigmentosum *Nature* 218:652, 1968.
17. Danowsky T. S., Mater F. M., Longabaugh E.E., Endocrine adenomatosis (Poliendocrine Disease) Familial Occurrence *Act. Pediat. Scand.* 172:559, 1962.
18. Huang S., McLeish W. A., Pheocromocytoma and Medullary Carcinoma of Thyroid. *Cancer* 21:302, 1968.
19. Burkhart J. M., Burke E. C., Kelly P. J., The Condrodystrophies. *Mayo Clin. Procc.* 40:481, 1965.
20. Anderson D. E., Genetics Varieties of Neoplasia. *Genetic Concepts and Neoplasia.* Williams & Wilkins, Baltimore U.S.A. pp.85.
21. Gold P., Feedman S. O., Specific Carcinoembryonic. Antigens of the Human Digestive system. *J. Exp. Med.* 122:467, 1965
22. Bender M. A., Gooch, P. C., Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects *Radiat Res.* 16:44, 1962.
23. Aula P., Nicols W. W., Levan A., Virus induced chromosome change. *Ann. New York Acad. Sci.* 155,337, 1968.
24. Stick, H. F., Avila L., John D. S., Viruses and Mammalian Chromosome IX the capacity of an unpaired adenovirus type 18 to induce chromosome aberrations. *Exp. Cell Res.* 53:44, 1968.
25. Farber E., *Biochemistry of Carcinogenesis.* *Cancer Res.* 28: 1859, 1968.
26. Weinstein B., Modifications of tRNA during Chemical Carcinogenesis *Genetic Concepts and Neoplasia.* William & Wilkins, Baltimore, U.S.A. pp. 380.
27. Frindel E., Tubiana M., Malaise M., Cell proliferative Kinchc in five human solid tumors. *Cancer* 22: 611, 1968.
28. Farber E., McConony J., Franzen, Marroquin F., Stwart A.G., Mages P.N., Interaction between Ethionine and Rat Liver Ribonucleic Acid and Protein *In vivo.* *Cancer Res.* 27: 1761, 1967.
29. Mac Pherson I., Reversion in Hamster Cells Transformed by Rous Sarcoma Virus, *Science* 148: 1731, 1965.
30. Axel R., Weinstein J., Farber E., Patterns of Transfer RNA In Normal Rat Liver and during Hepatic carcinogenesis *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 58:1255, 1967.
31. Stent G. S. The Operoa: On its third anniversary modulating of transfer RNA species can provide a workable model of one operatorless Operon. *Science* 144:816, 1964.

49. Elejalde R., Muldals Gilbert C. W. Specific charmatin. Loss during tumour progression. En preparación

ENFERMEDAD CORONARIA, HIPERTENSION, DIABETES Y ULCERA PEPTICA EN EJECUTIVOS DE MEDELLIN

I En el Centro Cardiovascular Colombiano. Clínica Santa María

Dra. Helena Espinosa de Restrepo *
Dr. Fernando Zambrano **
Dr. Germán González ***
Dr. Fernando Vélez ****
Dr. Antonio Escobar *****

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se hace un análisis epidemiológico de los datos acumulados en una serie de chequeos efectuados en el Centro Cardiovascular Colombiano a partir de 1969. Se revisaron 406 fichas clínicas de hombres cuya mayor proporción correspondió a los menores de 45 años. La prevalencia inicial de úlcera péptica fue de 11,6 por 100. La enfermedad coronaria e hipertensión mostraron prevalencias apreciables, siendo de 13,5 por 100 para la hipertensión arterial y 2,9 para enfermedad coronaria. La diabetes definida tuvo una prevalencia baja del 1 x 100.

La obesidad se encontró con una frecuencia alta con una tasa de 43,8 x 100. Se presentaron las incidencias en 5 años de seguimiento las cuales fueron relativamente bajas para enfermedades cardiovasculares lo cual creemos que es debido al escaso número de personas seguidas y al corto tiempo de seguimiento.

- * Profesor Asistente III de Epidemiología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. U. de A.
- ** Profesor Asistente II de Epidemiología. Escuela Nacional de Salud Pública.
- *** Médico Epidemiólogo - S.S.S.A.
- **** Asistente Médico de la Dirección - Clínica Santa María.
- ***** Servicio de Cardiología.

La úlcera péptica mostró una incidencia considerable por lo cual se sugiere la hipótesis de que es un grupo sometido a mucha tensión emocional. Consideramos que deben continuarse aprovechando esta fuente de datos de seguimiento de grupos con relación a enfermedades cardiovasculares refinando su metodología y estandarizando procedimientos de exámenes clínicos y de laboratorio.

INTRODUCCION

Los estudios epidemiológicos han mostrado en los últimos 30 años que son los más útiles en el esclarecimiento de los factores condicionantes de las enfermedades crónicas llamadas también multi-causales.

Con el aumento dramático de la incidencia de las enfermedades cardiovasculares especialmente de la enfermedad coronaria, la metodología de estudio epidemiológico ha alcanzado la mayor importancia para la búsqueda de factores causales. La Medicina ha tenido que volver los ojos hacia la observación cuidadosa de las características, no sólo de la enfermedad, sino de los grupos de población que las sufre, tratando de encontrar factores predisponentes y estados iniciales donde poder obrar con éxito.

Vemos entonces cómo se han emprendido numerosos estudios de seguimiento de grupos de personas, algunos de los cuales como el de Framingham (1), han contribuido enormemente al conocimiento actual de las enfermedades cardiovasculares.

Por las razones anotadas los chequeos médicos periódicos han cobrado auge reciente especialmente entre grupos de ejecutivos.

Creemos que los registros de estos chequeos ofrecen posibilidad para el análisis epidemiológico de una serie de entidades

en un grupo de población considerado de alto riesgo por sus características. En nuestro medio donde los estudios prospectivos son muy difíciles por sus altos costos se justifica aprovechar esta información al máximo.

Hemos escogido dos grupos de ejecutivos que han venido siendo chequeados en la ciudad de Medellín, uno en el Centro Cardiovascular Colombiano—Clínica Santa María y otro en consulta privada, con el objeto de presentar una descripción en términos epidemiológicos de estos grupos especialmente en referencia a enfermedad coronaria, hipertensión y diabetes mellitus. También se incluyó úlcera péptica por sospechar una alta prevalencia en estos grupos y porque pudiera ser un índice indirecto de tensión emocional.

Esta primera parte se refiere a la metodología general y a los resultados del estudio efectuado en el Centro Cardiovascular Colombiano.

MATERIAL Y METODOS

Para la obtención de los datos se revisaron los archivos de los chequeos clínicos de ejecutivos y la información se extrajo empleando un formulario especialmente diseñado para ello. La tabulación y análisis se hicieron manualmente. Los criterios diagnósticos adoptados por el grupo de investigadores para consideración de "casos" desde el punto de vista epidemiológico fueron los siguientes:

Enfermedad Coronaria: Se consideró caso el paciente que tuviera historia clásica y típica de angina de pecho o historia de infarto del miocardio, corroboradas por hallazgos claros electrocardiográficos de isquemia o infarto antiguo.

Hipertensión Arterial: Para prevalencia se tuvo como criterio la historia anterior de hipertensión definida con tratamiento a base de hipotensores y/o el hallazgo de cifras tensionales de acuerdo con el criterio de la OMS de 160 y más milímetros de Hg. de sistólica y/o de 95 y más milímetros de Hg. de diastólica en el primer chequeo es decir al inicio del programa. Para la incidencia se tomó como criterio el hallazgo de cifras tensionales como las anotadas, en cualquiera de los chequeos posteriores al de ingreso.

Diabetes Mellitus: Se tomó como criterio, tanto para prevalencia como para incidencia, una historia clínica de diabetes tratada o curva de glicemia con cifras claras de diabetes. Desafortunadamente, este examen se hizo a pocos individuos. El resto sólo tenía glicemia postprandial.

Úlcera Péptica: Se tomó como criterio una historia comprobada de úlcera péptica en los antecedentes o diagnóstico claro radiológico de ella en alguno de los chequeos. En todas las entidades de los casos por historia anterior y los del primer chequeo fueron considerados en la prevalencia y los nuevos en chequeos posteriores constituyeron la incidencia.

Para el cálculo de las tasas de prevalencia se emplearon como denominadores el número de personas al ingreso del programa de chequeos y representan por lo tanto las prevalencias iniciales. En cambio para el cálculo de tasas de incidencia se usó

como denominador personas/año, es decir la representación del grupo de seguimiento tanto en número como en un tiempo de observación. Para su cálculo no se tuvieron en cuenta los individuos de la prevalencia inicial.

Los programas de chequeos a los cuales se refieren estos trabajos consisten, en una evaluación anual que comprende: examen clínico completo, fluoroscopia, Rx de tórax, electrocardiograma y exámenes de laboratorio tales como hemograma, glicemia en ayunas y posprandial, colesterol total y ésteres de colesterol; aspecto de suero y triglicéridos en los dos últimos años solamente, azohemia, creatinina, citológico de orina y coprológico. En la Clínica Santa María se incluye Rx de estómago y duodeno anualmente. Los exámenes clínicos, fluoroscópicos y electrocardiográficos han sido efectuados por el mismo equipo médico todos los años. Los exámenes de laboratorio se han hecho en el grupo seguido en la Clínica Santa María en el laboratorio propio de la institución y en el grupo seguido en consulta privada en varios laboratorios privados particulares de la ciudad y en los dos últimos años en el laboratorio del Hospital Universitario.

La revisión de las historias clínicas estuvo a cargo de algunos de los investigadores y de un estudiante de Medicina previa normalización de criterios y siguiendo un instructivo especialmente elaborado para llenar los formularios.

RESULTADOS

En el centro cardiovascular Colombiano Clínica Santa María se revisaron 406 his-

torias clínicas que fueron aptas para este estudio por pertenecer a personas con características de trabajo de ejecutivos, ya fuera pertenecientes a una empresa vinculada al programa de chequeos periódicos o que voluntariamente se quisieran haber sometido a ellos. El máximo de chequeos considerados en este análisis fue de 5 por persona ya que el programa se inició en 1969 y la información extractada abarcó hasta 1973.

La tabla número 1 nos muestra la distribución según grupo de edad de los individuos incluídos en el estudio. 73,20/o tienen menos de 45 años al ingreso al programa. En cuanto al sexo corresponden todos al sexo masculino ya que el número de mujeres era tan pequeño que se omitió por no permitir ningún análisis. Es de anotar que la mayor proporción corresponde entonces a hombres de edad mediana.

TABLA No. 1

**DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD DE LOS HOMBRES EJECUTIVOS
ESTUDIADOS CLINICA SANTA MARIA—MEDELLIN
1974**

EDAD AL INGRESO AL PROGRAMA	No.	o/o
< 25 AÑOS	7	1.7
25 - 34 "	131	32.3
35 - 44 "	159	39.2
45 - 54 "	66	16.2
55 - 64 "	35	8.6
65 - y + "	6	1.5
Sin dato	2	0.5
TOTAL	406	100.0

Como fue explicado en la metodología el análisis hecho comprendió en primer término la prevalencia inicial de las enfermedades consideradas es decir al ingreso al programa. Esta se muestra en tabla siguiente (No. 2). Vemos que a medida que aumenta la edad las tasas de hipertensión y enfermedad coronaria presentan un incremento. No hubo ningún caso en los menores de 25 años. En la diabetes el incremento es menos marcado probablemente debido al escaso número de personas de más de 60 años pertenecientes al estudio y como es sabido éstos son los grupos de mayor riesgo de diabetes.

La úlcera péptica muestra la mayor tasa de prevalencia en el grupo de 45 a 54 años pero más o menos las tasas son constantes para todos los grupos y llama la atención que sean tan altas lo cual esta-

ría en favor de la hipótesis de que es un grupo sometido a mucha tensión de tipo emocional. Es notable que las tasas de hipertensión son semejantes a las encontradas en otros estudios hechos en diferentes poblaciones de Antioquia, los cuales oscilan entre 10 y 25 por 100, dependiendo de la localidad, grupo de edad y sexo. Hay que hacer la salvedad de que las condiciones de medida de la presión son diferentes en éste a las de los otros estudios puesto que en ellos se tomó la presión casual y en éste podríamos hablar de presión basal es decir después de varias horas de hospitalización y reposo en cama, por lo tanto pueden tener valores más bajos. Sin embargo, repetimos, son de importancia a partir de 45 años de edad. La diabetes no se encontró con la prevalencia hallada en otros grupos Antioqueños.

TABLA No. 2

PREVALENCIA INICIAL DE ENFERMEDAD CORONARIA, HIPERTENSION
DIABETES Y ULCERA PEPTICA DE LOS EJECUTIVOS
CLINICA SANTA MARIA—MEDELLIN
1974

Grupo de edad(Años)	Enf.Coronaria		Hipertensión		Diabetes		Úlcera Péptica	
	No.Casos	Tasa/100	No.Casos	Tasa/100	No.Casos	Tasa/100	No.Casos	Tasa/100
25-34	-	-	4	3.1	-	-	16	12.2
35-44	1	0.6	21	13.2	2	1.2	17	10.7
45-54	3	4.5	15	22.7	1	1.5	11	16.7
55-64	5	14.3	12	34.3	1	2.8	3	8.6
65 y +	3	50.0	3	50.0	-	-	-	-
TOTAL	12	2.9	55	13.5	4	1.0	47	11.6

En cuanto a la incidencia tenemos datos más escasos ya que estas enfermedades por su mismo carácter de crónicas necesitan un tiempo relativamente largo de seguimiento y este análisis fue hecho en los ejecutivos que se iniciaron en el programa en 1969 o sea que cuando más llevaban 5 años. Las tasas están dadas en personas/año exposición como ya se explicó en la metodología. Sólo se presentó un caso de enfermedad coronaria lo cual corresponde a una tasa de 15,9 por 1000 personas/año, comparable a las halladas en estudios similares. La incidencia de hipertensión es ligeramente mas alta y de nuevo la úlcera es notablemente frecuente.

Con el fin de observar la relación entre obesidad y estas enfermedades se distribuyeron los ejecutivos en tres grupos según desviaciones de peso y se analizó la prevalencia en cada grupo. Para definir la categoría de peso se utilizó la tabla de Build and Blood Pressure de Society of actuaries de Chicago (2).

Se puede apreciar que hay diferencias significativas entre los obesos y no obesos especialmente para hipertensión y enfermedad coronaria. La tasa de prevalencia de hipertensión en el grupo de 35 a 44 años en obesos fue de 18,7 por 100 y en no obesos de 5,6 diferencia que se encontró estadísticamente significativa. Llama la

TABLA No. 3

**INCIDENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA, HIPERTENSION, DIABETES
Y ULCERA PEPTICA DE LOS EJECUTIVOS POR 1000 P/A
CLINICA SANTA MARIA—MEDELLIN
1974**

Grupos de edad(años)*	Enf. Coronaria		Hipertension		Diabetes		Úlcera Péptica	
	No.Casos	Tasa/100	No.Casos	Tasa/100	No.Casos	Tasa/100	No.Casos	Tasa/100
25-34	-	-	-	-	-	-	3	33.0
35-44	-	-	2	16.0	-	-	5	40.0
45-54	1	15.9	-	-	1	15.9	2	31.7
55-64	-	-	-	-	-	-	-	-
65 y +	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	1	3.3	2	6.7	1	3.3	10	33.4

* Al inicio de los chequeos.

TABLA No. 4

DISTRIBUCION DE LOS CASOS DE PREVALENCIA INICIAL SEGUN
CATEGORIAS DE PESO—EJECUTIVOS
CLINICA SANTA MARIA—MEDELLIN
1974

Categoría de Peso	Enf. Coronaria		Hipertensión		Diabetes*		Úlcera Péptica		Sanos		Total	
	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o
+10o/o y más por encima	7	58.3	31	56.4	1	—	21	44.7	118	41.0	178	43.8
-10o/o y más por debajo	—	—	1	1.8	—	—	—	—	16	5.5	17	4.2
± 0-9o/o (normal)	2	16.7	8	14.5	2	—	15	31.9	128	44.4	155	38.2
SIN DATO	3	25.0	15	27.3	1	—	11	23.4	26	9.1	56	13.8
TOTAL	12	100.0	55	100.0	4	—	47	100.0	288	100.0	406	100.0

* Muy pocos casos para hacer cálculos.

atención también que la prevalencia total de obesidad fue de 43,8 por 100 lo cual está hablándonos de que realmente es un problema frecuente en este grupo especial de población.

Otros variables analizadas fueron niveles de colesterol, hábito de fumar y antecedentes familiares. La primera o sea niveles de colesterol no mostró diferencias estadísticamente significativas con relación a la prevalencia para ninguna de las enfermedades estudiadas, tal vez debido al número pequeño de casos en cada una de las entidades, sin embargo la tendencia general fue de mayores promedios de coles-

terol en el grupo de obesos que en el grupo de no obesos y a su vez la prevalencia, como vimos antes, de algunas enfermedades como la hipertensión y la enfermedad coronaria es mayor en los obesos y por lo tanto en los de mayores promedios de colesterol. El promedio de colesterol para todo el grupo de ejecutivos en el primer chequeo fue de 224,7 mgs.

En cuanto al hábito de fumar la información no estaba muy completa en las historias clínicas revisadas. En general no hubo diferencias significativas entre los enfermos y no enfermos con respecto al hábito de fumar. El 56o/o de las historias revisa-

das mencionaban hábito de fumar positivo. El 90/o no tenían dato y el resto no eran fumadores por lo menos en el momento de hacer la historia. En cuanto antecedentes familiares positivos de enfermedades cardiovasculares entre los enfermos que entre los sanos, la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa.

Aceptando que tanto en la hipertensión arterial como en la úlcera péptica juega papel importante el factor tensión emocional quisimos estudiar la asociación que hubiera entre las dos enfermedades. La diferencia no fue significativa ($X^2=20.2 < P < 0.3$). Esto sugiere que las dos entidades son manifestaciones independientes de tensión emocional sugeriencia que tendría que probarse con otras investigaciones.

DISCUSION

El grupo de enfermedades cardiovasculares especialmente la enfermedad coronaria constituye uno de los flagelos más grandes de la humanidad en este siglo y cada día adquiere mayor importancia sobre todo en países desarrollados. En otros lugares su importancia aparece a veces enmascarada por otras enfermedades típicas de regiones subdesarrolladas como son las enfermedades infecciosas y la desnutrición lo cual hace que la población no llegue a edades avanzadas de mayor riesgo para enfermedades crónicas. Por otra parte también es cierto que a medida que se presentan los fenómenos de urbanización e industrialización la incidencia de este tipo de enfermedades aumenta lo cual se refleja en las tasas de mortalidad de los adultos.

En la encuesta sobre mortalidad urbana (3) efectuada en 12 ciudades, de las cuales 10 de ellas eran latinoamericanas, Puffer y Griffith encontraron que las enfermedades del corazón y los tumores malignos fueron las dos principales causas de muerte en 11 de las 12 ciudades. De las dos ciudades Colombianas consideradas en dicho estudio, Bogotá y Cali, Bogotá mostró tasas significativamente elevadas para enfermedades cardiovasculares especialmente para hipertensión.

En cuanto a morbilidad los estudios realizados en Antioquia sobre prevalencia de hipertensión y diabetes definitivamente muestran que sus frecuencias son de importancia.

Si bien es cierto que el grupo de hombres ejecutivos constituyen una parte muy selecta de la población por las características de clase socio-económica, tipo de ocupación, responsabilidad y tensión emocional en el trabajo, podemos presumir que se acercan más a los grupos estudiados en otros países desarrollados como EE.UU. Si comparamos la prevalencia inicial de hipertensión arterial en este grupo de ejecutivos en Medellín con la de hombres del estudio de Framingham vemos que a pesar de la gran diferencia en cuanto al número de personas del estudio y a la metodología, las tasas son relativamente comparables y así vemos que la prevalencia de hipertensión en Framingham oscila entre diez y 25o/o para hombres de edad mediana, de 30 a 62 años de edad las cuales son semejantes a las encontradas por nosotros. La enfermedad coronaria sí muestra tasas globales más elevadas en los hombres de Framingham sobre todo en incidencia.

El estudio cooperativo efectuado en California por Rosenman y Col(4) muestra que en un grupo de 3.524 hombres, de edad mediana seguidos, la prevalencia inicial de hipertensión arterial fue de 9,40/o y de historia de úlcera péptica de 90/o, datos bastante comparables con los obtenidos como prevalencias iniciales en este grupo de ejecutivos de Medellín. En cuanto a incidencia para enfermedad coronaria el grupo de California en 2 y medio años de seguimiento encontró una tasa de incidencia anual de 8,8 por 1000. hombres al riesgo o sea 1000 personas/año, dato que se acerca más al obtenido en este estudio aunque la tasa global de incidencia sea mayor de nuevo en el grupo norteamericano.

Es clara la necesidad de un mayor número de individuos en el grupo de seguimiento entre nosotros para poder hacer comparaciones con otros estudios. En cuanto a posibles factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares la información obtenida de las historias es insuficiente para sacar conclusiones. Es de importancia anotar que el individuo que sufrió nueva enfermedad coronaria durante el período estudiado en nuestra serie o sea el caso de incidencia, era hipertenso al comienzo del programa; con la importancia que se está dando a los valores de presión arterial en los estudios de seguimiento (5,6) sería importante entre nosotros continuar el estudio de los hipertensos con relación a la enfermedad coronaria por tiempos largos. Los niveles del colesterol no mostraron relación con la incidencia de enfermedades pero repetimos puede ser por los números pequeños de casos, en cambio, la obesidad, si fue una condición sobresaliente en esta población y por lo menos en un grupo de edad, 35 a 44 años estuvo importantemente asociada

con hipertensión. El hecho de que se haya encontrado tan frecuente la obesidad ya que el 43,80/o del grupo total lo pudimos clasificar dentro de categorías de sobrepeso, nos demuestra que es indiscutiblemente un grupo perteneciente a un universo diferente a la población general nuestra y que desde este punto de vista o sea de la relación entre obesidad y enfermedades cardiovasculares sería realmente un grupo de alto riesgo.

En cuanto al hábito de fumar parece también ser una característica común del grupo lo cual nuevamente nos lleva a pensar y corroborar que estamos en presencia de un grupo que merece ser seguido por tener algunas condiciones importantes con respecto a riesgos de enfermedad cardiovascular.

La tensión emocional parece de nuevo que sea una característica sobresaliente tal vez inherente a la posición de ejecutivo, a juzgar por la frecuencia tan alta de úlcera péptica. Sin embargo en el grupo seguido en consulta privada en Medellín la incidencia de úlcera péptica fue menor pero probablemente debido a que no se buscó con la misma insistencia que en la Clínica Santa María.

La diabetes no se detectó con la frecuencia que esperábamos, creemos que se debe a una falta de sensibilidad de la prueba diagnóstica puesto que no en todos los individuos se hizo una curva completa de tolerancia a la glucosa sino que la mayoría tiene sólo glicemia en ayunas y posprandial. Basamos esta hipótesis en el hecho de que la tasa de hiperglicemia, teniendo como tal por lo menos un dato de glicemia elevado, fue de 20 x 1000 pero como se explicó en la metodología este tipo de alteración no se tomó en cuenta

para prevalencia e incidencia de diabetes, pero nos sirve para suponer que algunos de estos individuos si se les hubiera hecho una curva completa resultarían diabéticos y por lo tanto no podemos asegurar que la diabetes tenga una frecuencia tan baja sino que se debe hacer un estudio más cuidadoso a este respecto.

El presente trabajo debe tomarse como una primera aproximación de tipo descriptivo de un grupo de posible alto riesgo para enfermedades cardiovasculares entre nosotros. Sería importante refinar la metodología y normalizar procedimientos y criterios con el fin de aprovechar al máximo esta información para estudios de tipo prospectivo. También sería aconsejable motivar mas a las empresas para que continúen apreciando este tipo de programa.

SUMMARY

The object of this study was to determine the initial prevalence and the change in the incidence of certain diseases of 406

male executives having frequent annual examinations at the Cardiovascular Center, Clínica Santa María. The program was initiated in 1969. The average age was 37 years. The prevalence rates expressed in cases per 100 records examined were as follows: 11.6 for peptic ulcer; 2.9 for coronary Heart disease; 13.5 for hypertension; 43.8 for obesity (considered high) and only 1.0 for diabetes mellitus.

After five years, there were no significant changes in the incidence of these disorders probably due in part to too few cases and to relatively short follow-up period.

The incidence of peptic ulcer was considered high and may be related to the degree of stress to which young executives are exposed.

We believe annual physical examinations can provide a reasonable source of information on the incidence of these disease states but see the need to standardize both the biochemical and clinical methodologies in order to assimilate data obtained from participating centers.

REFERENCIAS

1. Kannel, W. B., Dawber, T. R., Kagan, A., Revotskie, N., Stokes, J.: Factors of risk in the development of Coronary Heart Disease. Six year follow-up experience. The Framingham study. *Annals of Internal Medicine* 55:33-50, 1961.
2. Build and Blood Pressure. Society of Actuaries. Chicago en: Documenta Geigy-Ciba, Basilea-Suiza, 1971.
3. Puffer, R.R., Griffith, G. W.: Características de la Mortalidad Urbana. O.P.S. Pub. Cientif. No. 151, 1968.
4. Rosenman, R. H., et al: Coronary Heart Disease in the Western. Collaborative Group study. A Follow-up experience of two years. *J.A.M.A.* 195:130-136, 1966.
5. Kannel, W. B. M. J. Schwarz y P. M. McNamara. Blood Pressure and risk of Coronary Heart Disease: The Framingham Study. *Dis Chest.* 56:43-52, 1969.
6. Stamler, J. Epidemiology of Coronary Heart Disease. Symposium on Coronary Heart Disease. *Medical Clinics of North America.* 57:5-46. 1973.

ENFERMEDAD CORONARIA, HIPERTENSION, DIABETES Y

ULCERA PEPTICA EN EJECUTIVOS DE MEDELLIN

II En Consulta Privada

Dr. Jairo Velásquez T. *

Dra. Helena Espinosa de Restrepo **

Dr. Fernando Zambrano ***

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se presentan algunos hallazgos de interés epidemiológico con respecto a enfermedades cardiovasculares de un grupo de ejecutivos seguidos en consulta privada mediante chequeos periódicos.

Algunos se han seguido por 14 años y la mayoría de 5 a 10 años. Se hace la descripción del grupo en cuanto a sexo edad, tipo de trabajo y algunos factores de riesgo tales como hábito de fumar, antecedentes familiares, promedios de presión arterial, obesidad y niveles de colesterol. Las prevalencias iniciales de hipertensión y enfermedad coronaria fueron de 12.8 y 2.1 por 100 respectivamente. La diabetes definida fue baja (1.8 x 100) pero si se tiene en cuenta las posibles diabetes sube a 6 x 100. La prevalencia de úlcera péptica fue de 4.3 x 100.

Las incidencias de enfermedad coronaria e hipertensión fueron considerables a pesar del pequeño número de individuos seguidos. Se concluye que los registros de este tipo de chequeos médicos constituyen una valiosa fuente de datos para estudios epidemiológicos de enfermedades crónicas pero que sería conveniente mejorar los sistemas de registro y estandarizar las metodologías de exámenes clínicos y de laboratorio.

* Profesor Auxiliar. Departamento de Medicina Interna. Sección de Cardiología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

** Profesor Asistente III de Epidemiología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

*** Profesor Asistente II de Epidemiología. Escuela Nacional de Salud Pública. Universidad de Antioquia.

Los objetivos y la metodología empleados en este estudio ya fueron expuestos en trabajo anterior sobre Ejecutivos estudiados en el Centro Cardiovascular Colombiano. Como ya se dijo, nos proponíamos examinar con criterios epidemiológicos la información recolectada en una nueva modalidad de atención médica, los llamados "chequeos a ejecutivos".

El presente trabajo comprende el análisis de 102 personas que vienen siendo sometidas a chequeos periódicos por parte de uno de los investigadores y que pertenecen en su mayoría a empresas interesadas en mantener en buen estado de salud a su personal de altos empleados mediante revisiones periódicas. Algunos se vienen siguiendo desde 1960 y la mayoría desde 1964.

El chequeo o examen a que son sometidos ya se describió. Vale la pena destacar que el examen radiológico de estómago, duodeno y vías biliares no ha sido de rutina anual en este grupo específico sino que se ha efectuado cuando el médico lo considera necesario pero todos tienen por lo menos un estudio radiográfico en el tiempo que llevan en el programa.

RESULTADOS

Las fichas revisadas pertenecían a 97 hombres y 5 mujeres (Tabla No. 1). Debido a lo pequeño del grupo femenino se omitió para todos los cálculos de tasas de prevalencia e incidencia. La distribución por edad al ingreso del programa, muestra que la mayor parte ingresaron en la edad mediana de 35 a 44 años, siguiendo los

TABLA N° 1
DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD Y SEXO DE LOS
EJECUTIVOS ESTUDIADOS-CONSULTA PRIV. MED. 1.974

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	N	%
< 25	1	1.0	2	2.0	3	2.0
25 - 34	15	14.7	2	2.0	17	16.7
35 - 44	58	56.8	1	1.0	59	57.8
45 - 54	21	20.5	-	-	21	20.5
55 - 64	2	2.0	-	-	2	2.0
TOTAL	97	95.0	5	5.0	102	100.0

del grupo de 45 a 54 años. En la tabla No. 2 puede observarse que según los cargos y ocupaciones los dividimos en tres grupos, siendo todos ejecutivos pero algunos con cargos directivos más altos. No tenemos datos sobre los ingresos promedios de cada categoría pero es de suponerse que el primero es el de ingresos más altos.

Las prevalencias iniciales o sea al ingresar al programa de chequeos de cada una de las entidades de interés en este estudio se muestran en la Tabla No. 3. La prevalencia más alta fue para Hipertensión Arterial. El grupo de edad más afectado tanto para enfermedad coronaria como para hipertensión parece ser el de 45 a 54 años.

La prevalencia de diabetes en este grupo fue muy baja pero hubo 5 hombres con curvas "prediabéticas" además de ser obesos definidos, los cuales darían una prevalencia de 50/o de posibles diabéticos.

La úlcera péptica, contraria a lo encontrado en el otro estudio hecho en la Clínica Santa María no mostró una prevalencia muy alta.

La prevalencia de enfermedad coronaria al ingreso fue de 2.1 x 100 dato que comentaremos posteriormente.

Sacando los hombres encontrados inicialmente se calculó la incidencia de las diferentes enfermedades por 1000 expuestos

TABLA N° 2
DISTRIBUCION POR CATEGORIAS DE OCUPACION-EJECUTIVOS CONSULTA PRIVADA MEDELLIN ____ 1974

CATEGORIAS DE CARGOS	Nº	%
EJECUTIVOS ALTOS GERENTES, DIRECTORES VICEPRESIDENTES.	40	39.2
JEFES DE SECCION Y EMPLEADOS DE CATEGORIA *	42	41.2
PROFESIONALES INDEPENDIENTES Y NO DIRECTIVOS	20	19.6
TOTAL	102	100.0

* SE INCLUYEN 5 MUJERES

TABLA N°3

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA, HIPERTENSION,
DIABETES Y ULCERA PEPTICA-AL INGRESO-EJECUTIVOS
SEXO MASCULINO-CONSULTA PRIVADA MEDELLIN 1.974**

EDAD EN AÑOS (INICIAL)	ENF. CORONARIA		HIPERTENSION		DIABETES		ULC. PEPTICA	
	Nº	TASA x100	Nº	TASA x100	Nº	TASA x100	Nº	TASA x100
25 - 34	-	-	2	13.3	-	-	1	6.7
35 - 44	-	-	5	8.9	1	1.8	2	3.6
45 - 54	2	9.5	4	19.0	-	-	1	4.8
55 - 64	-	-	1	50.0	-	-	-	-
TOTAL	2	2.1	12	12.8	1	1.8	4	4.3

(personas/año) la cual se puede ver en la Tabla No. 4, clasificados según la edad al ingreso del programa. La edad promedio de los individuos que sufrieron enfermedad coronaria en el momento del ataque fue de 51 años aunque la tasa mayor corresponde al grupo que inicialmente estaba entre los 55 a 64 años. La hipertensión arterial muestra las tasas de incidencia más altas especialmente en el grupo que a su ingreso tenía a 35 a 44 años siendo la edad promedio en el momento del diagnóstico de 47 años. De nuevo la diabetes y úlcera péptica presentan incidencias bajas. Se analizaron los promedios de presión arterial al ingreso (Tabla No. 5) los cuales no están significativamente elevados y guardan relación con los del país (1).

En la Tabla No. 6 se muestran los promedios de presión arterial según las categorías de trabajo en las cuales dividimos el grupo total. Aunque no hay diferencias significativas, sí hay una tendencia a ser más elevados en el grupo que hemos denominado "altos ejecutivos" según sus posiciones en el trabajo. Con el fin de analizar la variable peso, se dividieron los individuos en tres categorías según la desviación de su peso medio de acuerdo con las tablas "Build and Blood Pressure of the Society of Actuaries" (2). Los datos pueden verse en la Tabla No. 7.

La tasa de obesidad fue de 28.80/o en el grupo total lo cual es significativo estadísticamente ($p < 0.001$). Además cuando se comparan el grupo de obesos con el grupo

TABLA Nº 4

INCIDENCIA DE ENF. CORONARIA, HIPERTENSION, DIABETES
Y ULCERA PEPTICA - EJECUTIVOS HOMBRES - C.PRIV. MED. I. 1974

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	PERSONAS AÑO	ENF. CORONARIA		HIPERTENSION		DIABETES		ULC. PEPTICA	
		Nº CASOS	TASA x 1000 P. A.	Nº CASOS	TASA x 1000 P.A.	Nº CASOS	TASA x 1000 P.A.	Nº CASOS	TASA x 1000 P.A.
25 - 34	74	-	-	1	13.5	1	13.5	-	-
35 - 44	333	1	30	7	21.0	-	-	-	-
45 - 54	102	1	9.8	2	19.6	-	-	1	9.8
55 - 64	28	1	35.7	-	-	-	-	-	-
TOTAL	537	3	5.6	10	18.6	1	1.9	1	1.9

T A B L A No. 5

PROMEDIOS DE PRESION ARTERIAL AL INGRESO

EJECUTIVOS HOMBRES - CONSULTA PRIVADA

MEDELLIN

1974

GRUPO DE EDAD (Años)	NUMERO DE INDIVIDUOS	PRESION M M Hg. SISTOLICA		PRESION DIASTOLICA	
		\bar{x}	D.S.	\bar{x}	D.S.
25 - 34	15	126.6	10.66	82.3	5.62
35 - 44	58	129.4	11.66	83.3	6.78
45 - 54	20	135.5	15.80	85.3	7.85
55 - 64	3	140.0	17.32	90.0	10.00
TOTAL	96	130.5	12.89	83.7	6.97

TABLA Nº 6

PROMEDIOS DE PRESION ARTERIAL POR CATEGORIAS DE OCUPACION-EJECUTIVOS HOMBRES-C.PRIV.MED.I.974

CATEGORIA	NUMERO INDIV.	x PRESION ARTERIAL	
		inicio	programa
		SISTOLICA	DIASTOLICA
EJECUTIVOS ALTOS GERENTES VICEPRESIDENTES DIRECTORIO	40	133.0	84.5
JEFES DE SECCION Y ALTOS EMPLEADOS	37	127.6	84.1
PROFESIONALES INDEPENDIENTES NO DIRECTIVOS	20	124.8	81.5
TOTAL.	97	128.5	83.4

TABLA Nº 7

RELACION DE PESO CON ENFERMEDAD CORONARIA, HIPERTENSION Y DIABETES - EJECUTIVOS C.PRIVADA MEDELLIN 1974

CATEGORIAS DE PESO	SIN ENFERMEDAD C.V.		HIPERTENSOS(P+i)*		ENF.CORONARIA (P+i)		HIPERGLICEMIAS Y DIABETES (P+i)	
	Nº	Tasa/100	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
NORMALES	42	73.7	12	21.1	2	3.5	1	1.8
POR ENCIMA+10% OBESIDAD	12	40.0	9	30.0	3	10.0	6	20.0
POR DEBAJO-10% DELGADOS	15	93.8	1	6.3				
SIN DATO	1							
TOTAL	70	72.2	22	22.6	5	5.2	7	7.2

* P+i = Prevalencia + incidencia

de no obesos hay mayores tasas de hipertensión, enfermedad coronaria e hiperglicemias en los obesos y ésta diferencia es significativa

$$(X^2=19.2 \quad p<0.001).$$

El promedio de colesterol al ingreso en todo el grupo fue de 285.6 mgs. y aunque el número de individuos en cada grupo es pequeño el promedio de colesterol inicial más alto (355,8 mgs.) fue de enfermos coronarios incluyendo prevalencia e incidencia, siguiendo el de hipertensión con 315.11. Para el resto del grupo fue de 235.71.

En cuanto a antecedentes familiares los números son pequeños para sacar conclusiones pero podemos decir que la totalidad de enfermos coronarios tenían antecedentes coronarios o de hipertensión en la familia. De los hipertensos sólo el 41o/o tenía antecedentes positivos de hipertensión, el 36o/o no tenía ningún antecedente y el 23o/o tenían de enfermedad coronaria y otras cardiovasculares. En los antecedentes personales, se investigó el hábito de fumar encontrándose que dentro de los sanos eran fumadores el 64o/o y entre los hipertensos y coronarios sumados, el 69o/o lo cual demuestra que no hay diferencias significativas.

DISCUSION

A pesar de que este trabajo está muy lejos de ser un estudio epidemiológico prospectivo planeado con la metodología que este tipo de estudios exige, sí nos da una visión por lo menos descriptiva de algunas características importantes en cuanto a enfermedad cardiovascular en hombres de edad mediana los cuales en otras pobla-

ciones constituyen el grupo de más alto riesgo.

Como pudo observarse el grupo que se somete a este tipo de chequeos en nuestro medio es fundamentalmente masculino seguramente por haber muy pocas mujeres en posiciones de ejecutivas. La edad en la cual empieza a chequearse revela que en general el interés por este tipo de programa comienza desde jóvenes ya que el 78o/o del grupo estudiado ingresó al programa antes de cumplir 45 años.

Aunque el número de personas, dado el tipo de enfermedades que se quería medir, es muy pequeño vale la pena comentar algunos de los hallazgos. Desafortunadamente no conocemos otros estudios similares entre nosotros que nos permitan hacer comparaciones.

La prevalencia inicial de enfermedad coronaria e hipertensión en estudios prospectivos efectuados en hombres de edad mediana nos sirve como punto de referencia aunque repetimos no tiene las mismas características. En Michigan (3) se encontró en 2.449 hombres de 16 a 70 años y más, una prevalencia de enfermedad coronaria de 4.9 x 100, el doble de la hallada en nuestro grupo. La prevalencia de hipertensión con los mismos criterios usados por nosotros fue de 0.7 x 100 siendo la más alta de 5 x 100 en el grupo de 70 a 79 años lo cual contrasta con los datos mucho más altos encontrados aquí.

Rosenman y Col (4) en el estudio colaborativo del oeste de Estados Unidos en hombres de 39 a 59 años encontraron una prevalencia inicial de enfermedad coronaria de 3.2o/o y con presión diastólica mayor de 95 mm Hg. encontraron 9.4o/o, datos que no difieren tanto de los nues-

tros. El porcentaje con historia de úlcera péptica de esta misma serie fue de 8.9.

En el estudio de Framinhgan (5) la prevalencia inicial de enfermedad coronaria para hombres de 30 a 59 años fue de 2.5 por 100 siendo la más alta de 6 x 100 para el grupo de 50-62 años fue de 18 por 100 siendo mayor para los de 50 a 62 años (260/o). Estos datos se acercan bastante a los descritos en este trabajo. En cuanto a la diabetes no encontramos datos con los cuales se pudieran establecer comparaciones pero, si bien la prevalencia de diabetes definida fue muy baja, cuando se consideran los obesos con curva de tipo prediabético, la prevalencia es de alrededor de 60/o dato más bajo que el obtenido en otras encuestas en poblaciones de Antioquia y similar al encontrado en hombres del Seguro Social de Antioquia.

En cuanto a prevalencias iniciales, el estudio efectuado en hombres ejecutivos en la Clínica Santa María muestra tasas muy similares a este grupo de consulta privada con excepción de úlcera péptica entidad que fue particularmente frecuente en los primeros. Probablemente estas diferencias sean debidas a la mayor búsqueda de la entidad con los chequeos radiológicos anuales en la Clínica.

En cuanto a la incidencia en el grupo al riesgo, es decir en los hombres que quedaron sin evidencia de enfermedad después del primer chequeo, expresada en forma de personas/año de seguimiento, a pesar de que los números son muy pequeños nos muestran que el riesgo de sufrir hipertensión y enfermedad coronaria definitivamente es importante en este tipo de individuos por lo cual podemos considerarlos de "alto riesgo".

En el estudio cooperativo occidental ya citado (4) en dos años y medio de seguimiento en hombres de 39 a 59 años, encontraron una incidencia de 8.8/1000 personas/año para enfermedad coronaria, y el riesgo mayor fue para los de 50 a 59 años. Nosotros encontramos 5.6 en el grupo total y también el riesgo mayor fue para los de 55 a 64 años.

Morris en Inglaterra (6) en su estudio famoso sobre ocupación y enfermedad coronaria encontró una tasa de incidencia de 14 por 1000 personas/año en un grupo de hombres de 30 a 69 años.

En Framingham la incidencia en seis años de enfermedad coronaria en hombres de 30 a 62 años fue de 54.8 por 1.000 personas y de 10 por 1000 personas/año. Estas cifras se acercan más a las obtenidas en este grupo de ejecutivos nuestros a pesar de ser tan pequeño el número de individuos.

La incidencia de hipertensión fue muy alta en el estudio que presentamos especialmente en el grupo que al ingreso tenía 35 a 44 años; en el estudio de ejecutivos de la Clínica Santa María fue de 6.7 por 1000 personas/año, tasa mucho menor. También la incidencia de enfermedad coronaria fue mayor en el grupo de consulta privada hecho que nos corrobora la hipótesis de que se necesita mayor tiempo de seguimiento que el efectuado en la Clínica Santa María pues a pesar de que el número de individuos era más alto (406) el programa lleva menos tiempo. Aunque la relación que existe entre los valores de presión arterial con el riesgo de sufrir enfermedad coronaria es un hecho ya conocido, no se pudo establecer en este análisis dicha relación por el número escaso de personas seguidas. Los promedios de pre-

sión no muestran una elevación significativa y aunque los promedios para el grupo de ejecutivos de más alto nivel son los más elevados, ésto se podría explicar por haber mayor proporción de individuos de más de 45 años en este grupo. En cuanto a incidencia y prevalencia de enfermedades en las tres categorías de cargos tampoco hubo diferencias significativas y se necesitarían grupos más numerosos para sacar conclusiones.

El análisis de algunos factores de riesgo ya conocidos por numerosos estudios, muestra que definitivamente este grupo de hombres ejecutivos tiene una proporción significativamente mayor para algunos de ellos. Por ejemplo el sobrepeso que se ha encontrado asociado a hipertensión, a enfermedad coronaria y obviamente a diabetes, lo cual se confirmó entre nosotros.

El hábito de fumar, otro factor de riesgo ya identificado, también muestra que está presente en este grupo de ejecutivos ya que un considerable porcentaje tanto de sanos como de enfermos fuman y aunque no se pudieron establecer diferencias significativas 4—de los 5 enfermos coronarios eran fumadores. Los antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, otro factor importante, estaban presentes en el 64o/o de los hipertensos, en el 100o/o de los coronarios y en el 51o/o de los sanos es decir pertenecen todos a una población con alto riesgo desde el punto de vista antecedentes.

Finalmente los promedios de colesterol, aunque las técnicas no hayan sido estandarizadas en los laboratorios que verificaron los exámenes al inicio del programa, muestran una tendencia general a cifras elevadas de colesterol especialmente en

los grupos con enfermedad cardiovascular.

Otros factores tales como dieta y actividad física no fue posible analizar con los datos disponibles. En cuanto al stress tampoco se pudieron establecer grados y relación con estas enfermedades. La baja prevalencia e incidencia de úlcera péptica nos llamó la atención pues sería de esperarse semejante a los de la Santa María.

SUMMARY

An epidemiological approach in relationship to some cardiovascular diseases and peptic ulcer is presented. The data are obtained from a group of 106 executives having frequent physical examinations at a cardiologist private office.

The program was initiated in 1960 for some and in 1964 for others. Prevalence rates expressed in cases per 100 records examined were: 12.8 for hypertension; 2.1 for coronary heart disease; 1.8 for diabetes and 6.0 for "possible diabetes". Peptic ulcer had a prevalence of 4.3o/o considered low for this special group.

Some descriptive aspects and factors of risk for coronary heart disease are commented.

Incidence rates for hypertension and coronary heart disease during the follow up period are quite significant spite of the small sample studied. This kind of Medical records can provide an available source of information for epidemiological investigations but it is necessary to standardize methodology.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Pública. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina. Encuesta Nacional de Morbilidad y Recursos Humanos. Evidencia Clínica, 1965.
2. " Build and Blood Pressure " tables Society of actuaries. Chicago. Published in Documenta Geigy Ciba-Geigy Basilea - Suiza, 1971.
3. Epstein, F. H. L. D. Ostrander; B. C. Johnson; M. W. Payre; N. S. Hayner; J. B. Keller y T. Francis Epidemiological studies of Cardiovascular Disease in a total community. Tecumseh Michigan. Annals Int. Medicine. 62,1170-1187, 1965.
4. Rosenman R. H. et al: Coronary Heart disease in the Western. Collaborative Group Study. A follow-up experience of two years. JAMA. 95: 130-136, 1966.
5. Kannel W. B. et al: Factors of risk in the development of coronary heart disease-Six year follow-up experience. The Framingham study. Annals of Internal Medicine. 55: 33-50, 1961.
6. Morris, J. N. A. Kagan; D. C. Pattison y M. J. Gardner. Incidence and prediction of Ischemic Heart. Disease in London Busmen. The Lancet, 2:553-559, 1966.

TRASPLANTE RENAL EN CUBA

Por los Doctores:

*Magrans Ch.; Alfonso J. P.; Mañalich R.;
Suárez Savio O.; Rodríguez Sotelo P.;
Gómez Sampera A. Rodríguez López A.;
Heras A.; Arce S.; González O. y
Buch A.*

**INSTITUTO DE NEFROLOGIA
LA HABANA – CUBA**

RESUMEN

Entre febrero de 1970 y junio de 1974 se han realizado 135 trasplantes de riñón de cadáver en 116 pacientes, 15 casos se retrasplantaron y 2 recibieron 3 trasplantes. Selección empleando el sistema HL-A sólo se realizó en los 17 últimos pacientes.

Como preparación dialítica se utilizó sólo diálisis peritoneal en el 56.2o/o de los casos, hemodiálisis en el 12o/o y una combinación de ambos en los restantes 31.8o/o.

Al momento del estudio 52 pacientes (44.8o/o) fallecieron, 64 viven (55.2o/o) de los cuales 56 tienen función renal y 8 están en preparación para un retrasplante. La función renal, a los 2 años en primeros trasplantes, es de un 40o/o.

Se señalan las principales complicaciones encontradas en la serie así como las causas de muerte.

En febrero de 1970 se inició en el Instituto de Nefrología de Cuba un programa de trasplante renal con riñones de cadáver. Desde esa fecha hasta junio del 74 se han realizado 135 trasplantes en 116 pacientes, 15 casos se retrasplantaron y 2 recibieron 3 riñones.

La edad de los receptores fluctuó entre los 9 y 50 años con 26 como promedio.

Las causas que llevaron a la insuficiencia renal presentaron una frecuencia similar a la del Registro Internacional aunque con una proporción mayor de nefritis familiar (1) (Cuadro No.1).

En la preparación dialítica de los receptores, la diálisis peritoneal ocupó un lugar destacado en nuestra serie, utilizándose como único medio depurador en el

CUADRO No.1

TRASPLANTE RENAL

CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL

EN 116 PACIENTES TRASPLANTADOS

INSTITUTO DE NEFROLOGIA DE CUBA		PORCENTAJES DADOS EN LA REFERENCIA No. 1	
		o/o	o/o
GLOMERULONEFRITIS	67	57.7	57.2
NEFRITIS INTERSTICIAL	15	12.8	14.1
NEFROANGIOESCLEROSIS ..	10	8.6	4.2
NEFRITIS FAMILIAR	9	7.7	1.3
RIÑON POLIQUISTICO	9	7.7	5.1
MALFORMACION	1	0.8	1.3
OTRAS	5	4.3	5.0

56.2o/o de los casos, la hemodiálisis sola en el 12o/o y ambos métodos combinados en el 31.8o/o (Cuadro No.2).

La diálisis peritoneal, en sesiones de 20 horas cada 5o. día, se realizó por punción abdominal repetida usando el catéter estilete. Por paciente se efectuaron entre 2 y 52 diálisis por período preparatorio con 19 como promedio.

La hemodiálisis fue utilizada como apoyo a la diálisis peritoneal cuando ésta presentaba complicaciones o cuando las condiciones del paciente aconsejaban esta técnica. Se utilizaron bobinas Ultra Flo

100 y 145 con reutilización de las mismas, unas 10 veces por paciente. El tiempo de preparación de los pacientes en hemodiálisis fluctuó entre 30 y 393 días con 125 como promedio.

De los 116 casos trasplantados 40 fueron binefrectomizados, 30 en un solo tiempo y 10 en 2 tiempos. Las indicaciones para la binefrectomía fueron fundamentalmente: hipertensión severa, sepsis renal, reflujo y riñones poliquísticos (2).

Todos los riñones utilizados fueron de cadáver; 64 de muerte clínica y 71 de muerte cerebral, provenientes de 5 hospi-

CUADRO No.2

TRASPLANTE RENAL

PREPARACION DE RECEPTORES

PREPARACION CON DIALISIS PERITONEAL SOLA	56.2o/o
PREPARACION CON HEMODIALISIS SOLA	12.0o/o
PREPARACION CON PERITONEAL MAS HEMODIALISIS	31.8o/o

tales de La Habana y de un hospital de Santiago de Cuba distante unos 900 kms.

Todos los riñones se perfundieron con soluciones electrolíticas con procaína y heparina a 4^o centígrados y fueron conservados en termos con hielo.

Los tiempos máximos de isquemia aceptados fueron de 60' para la caliente inicial y 12 horas para la fría, usando solución de perfusión tipo Collins 3.

La compatibilidad inmunológica se basó en grupos sanguíneos y sólo en los últimos 17 trasplantes se utilizó el sistema HL-A en la selección.

Las técnicas quirúrgicas utilizadas fueron las habituales (3). En el restablecimiento de la continuidad urinaria se realizó anastomosis urétero vesical en todos salvo en 3 que se empleó la urétero ureteral. En las anastomosis urétero vesical se emplearon la técnica de Paquin (4) en 3 casos, Leadbetter (5) en 97 y Woodruff (6) en 22. El cierre de la vejiga se realizó en 3 planos según describe Starzl.

La técnica anestésica empleada en la mayoría de los casos fue la epidural con sangre (2).

El tratamiento inmunodepresor se basó en azathioprina y prednisona (Cuadro No.3).

RESULTADOS GENERALES

En 52 meses se realizaron 135 trasplantes renales en 116 pacientes, a partir de riñón de cadáver. La función renal, a los 2 años en primeros trasplantes, es de un 40o/o (Esquema No.1), algo por encima en los provenientes de donantes de muerte cerebral (Esquema No.2), y de un 36o/o en los de paro cardiorespiratorio (Esquema No.3).

Al redactar este informe, de los 116 pacientes trasplantados 52 (44.8o/o) han fallecido, 64 están vivos (55.5o/o), 56 con riñón funcionante, y 8 en programa de diálisis.

Las causas fundamentales de muerte fueron las infecciones y el primer trimestre el período de mayor riesgo (Cuadro No.4).

De los 135 riñones trasplantados, 27 nunca funcionaron (Cuadro No.5), 42 pacientes tuvieron diuresis inmediata, y 66 presentaron necrosis tubular aguda reversible con 13 días de promedio.

CUADRO No.3

TRASPLANTE RENAL

TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR

A) AZATHIOPRIMA (IMURAN)

INICIO: 5 MG/KG/DIA (3 DIAS)

MANTENIMIENTO: a) 2-3 MG/KG/DIA

b) 1-1.5 MG/KG/DIA (ANURIA)

RECHAZO: IGUAL DOSIS

B) CORTICOIDES (PREDNISONA)

INICIO: 1-2 MG/KG/DIA (30 DIAS)

MANTENIMIENTO: 0.25 MG/KG/DIA

RECHAZO: a) 5 MG/KG/DIA (10 DIAS EN PRIMEROS 72 CASOS)

b) 3 MG/KG/DIA (5 DIAS EN LA ACTUALIDAD)

c) 5 MG/KG/DIA (1 ó 2 DIAS OCASIONALMENTE)

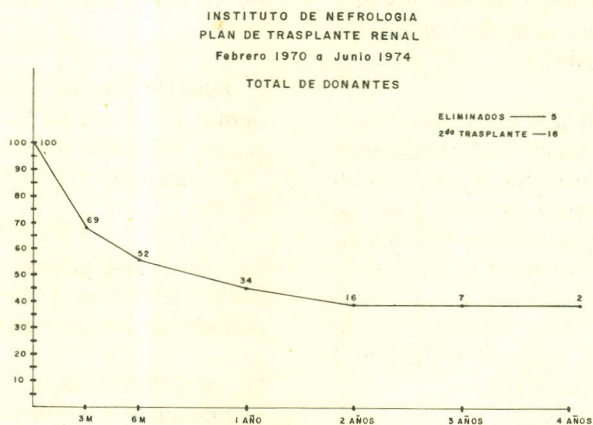
C) IRRADIACION LOCAL (COBALTO)

150 RADS DIAS 1-3-5

RECHAZO: 150 RADS x 3 DIAS

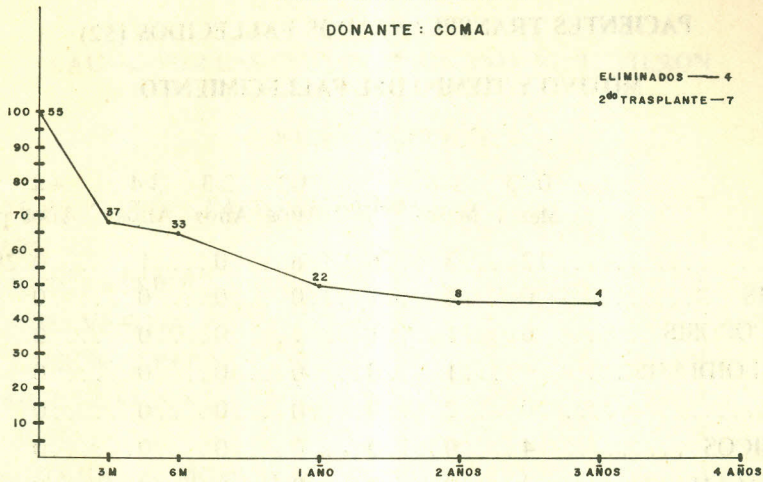
D) OCASIONALMENTE:

ACTINOMICINA C Y SAL (1 CASO)



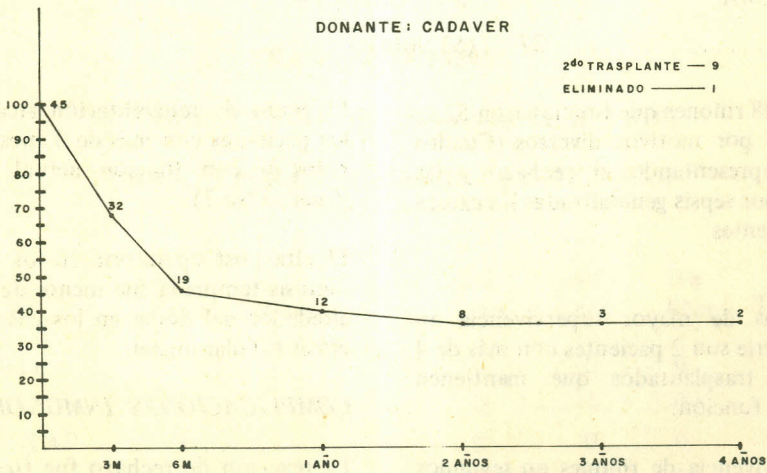
ESQUEMA I: Gráfico actual de supervivencia renal de primeros trasplantes en trasplante de cadáver.

INSTITUTO DE NEFROLOGIA
 PLAN DE TRASPLANTE RENAL
 Febrero 1970 a Junio 1974



ESQUEMA II: En trasplantes de donantes en muerte cerebral.

INSTITUTO DE NEFROLOGIA
 PLAN DE TRASPLANTE RENAL
 Febrero 1970 a Junio 1974



ESQUEMA III: En trasplantes de donantes en muerte clínica.

CUADRO No.4

TRASPLANTE RENAL

PACIENTES TRANSPLANTADOS FALLECIDOS (52)

MOTIVO Y TIEMPO DEL FALLECIMIENTO

	0-3 Meses	3-6 Meses	6M-1A	1-2 Años	2-3 Años	3-4 Años	+4 Años	TOTAL
SEPSIS	12	3	6	6	0	1	0	28(53.8o/o)
HEPATITIS	0	0	1	0	0	0	0	1
CRYPTOCOCOSIS	0	1	1	1	0	0	0	3
STRONGILOIDIASIS	1	1	0	0	0	0	0	2
T.B.C.....	0	2	0	0	0	0	0	2
ANESTESICOS	4	0	0	0	0	0	0	4
HEMORRAGIAS	3	0	0	0	0	0	0	3
ALTERACIONES ELECTROLITICAS.....	3	0	0	0	0	0	0	3
AC. VASC. ENCEF.....	3	1	0	0	0	0	0	4
INFARTO MIOCARDIO ..	1	0	0	0	0	0	0	1
REFLEJO VAGAL ..	0	1	0	0	0	0	0	1
POR ENEMA								
TOTAL	27							(51.9o/o)

De los 108 riñones que funcionaron 52 se perdieron por motivos diversos (Cuadro No.6), representando el rechazo y las muertes por sepsis generalizadas las causas más frecuentes.

Los casos de mayor supervivencia en nuestra serie son 2 pacientes con más de 4 años de trasplantados que mantienen excelente función.

La supervivencia de riñones en segundos trasplantes se señala en el esquema No. 4.

El grado de rehabilitación alcanzado en los pacientes con más de 3 meses de operados y con función actual es buena (Cuadro No.7).

El alta post operatoria en los casos con diuresis temprana fue menor de 20 días y alrededor del doble en los casos con necrosis tubular inicial.

COMPLICACIONES INMUNOLOGICAS

La reacción de rechazo fue frecuente en nuestra serie.

CUADRO No.5

TRASPLANTE RENAL

CAUSAS POR LAS CUALES 27 RIÑONES NO TUVIERON

NUNCA FUNCION

MUERTE PRECOZ DEL PACIENTE	7
RECHAZO	7
TROMBOSIS ARTERIAL	5
TROMBOSIS VENOSA	4
ESTALLAMIENTO RENAL	1
NO VIABLE EL RIÑÓN	1
SEPSIS RENAL	1
NEFRECTOMIA x HEMORRAGIA	1
TOTAL	27 RIÑONES

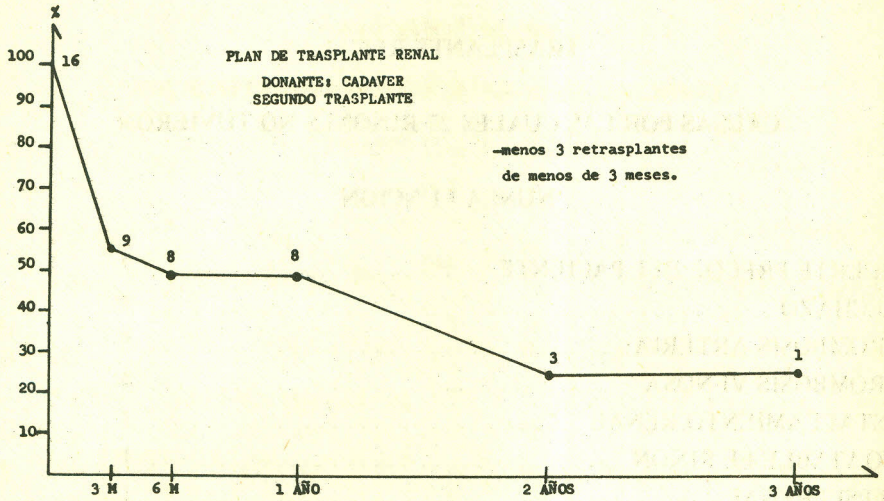
CUADRO No.6

TRASPLANTE RENAL

RIÑONES QUE FUNCIONARON Y SE PERDIERON

CUANDO Y POR QUE DEJARON DE FUNCIONAR

CAUSAS	0-3 Meses	3-12 Meses	1-2 Años	2-3 Años	3-4 Años	+4 Años	TOTAL
MUERTE	7	10	3	0	0	0	20
RECHAZO	14	9	0	0	1	0	24
VASCULAR	3	1	0	0	0	0	4
SEPSIS	2	0	2	0	0	0	4
TOTAL	26	20	5	0	1	0	52



ESQUEMA IV: Gráfico actual de supervivencia renal de segundos trasplantes en trasplante de cadáver.

CUADRO No.7

TRASPLANTE RENAL

GRADO REHABILITACION ALCANZADO

TRASPLANTES DE MAS DE 3 MESES

GRADO	I	II	III	IV
-------	---	----	-----	----

NUMERO DE CASOS	36	6	3	1
-----------------	----	---	---	---

GRADO I: ACTIVIDAD NORMAL

GRADO II: ACTIVIDAD MODERADAMENTE RESTRINGIDA

GRADO III: ACTIVIDAD SEVERAMENTE RESTRINGIDA

GRADO IV: HOSPITALIZADO

CUADRO No.8

TRASPLANTE RENAL

PRINCIPALES COMPLICACIONES QUIRURGICAS

VASCULARES	UROLOGICAS
TROMBOSIS ARTERIAL 5	FISTULA VESICAL 4
TROMBOSIS VENOSA 4	FISTULA URETERAL 3
ESTENOSIS ARTERIALES 9	FISTULA PIELICA 3
RUPTURAS ARTERIA RENAL 3	ESTENOSIS GRAVES 10
	ANURIAS OBSTRUCTIVAS 9
	REFLUJOS 5

Se diagnosticaron 138 rechazos, 97 con estudio histológico y 41 en bases clínicas. Sólo 11 de los casos con posibilidades no hicieron crisis de rechazo.

El diagnóstico de rechazo fue difícil en la fase oligoanúrica de la N.T.A. isquémica, y aquí fue de gran valor la biopsia renal.

De los 52 riñones que en nuestra serie funcionaron y luego se perdieron, en 24 la causa directa fue el rechazo (46.10/o), sin contar las pérdidas por sepsis favorecidas por los tratamientos anti-rechazo.

COMPLICACIONES VASCULARES

La pérdida de riñón por complicaciones vasculares fue cercana al 10o/o aunque en algunas trombosis es difícil valorar el papel del rechazo (Cuadro No.8).

Las estenosis arteriales de grado variable se han presentado en 9 ocasiones obligando en 3 casos a reintervenciones.

COMPLICACIONES UROLOGICAS

Aunque frecuentes, sólo en 3 casos fueron motivos de pérdida del riñón o muerte del paciente. En 4 ocasiones se utilizó el uréter propio del paciente para resolver complicaciones obstructivas, realizándose anastomosis urétero-piélica con excelentes resultados.

SEPSIS

Las sepsis generalizadas fueron causa de 28 de las muertes, a las que hay que agregar otros 8 fallecidos por infecciones específicas: hepatitis, 1; cryptococosis, 3; tuberculosis, 2; y strongyloidosis, 2 casos,

CUADRO No. 9
TRASPLANTE RENAL
COMPLICACIONES INMUNOLOGICAS (RECHAZO)
EN 135 TRASPLANTES

RECHAZOS CON ESTUDIO HISTOLOGICO	97
RECHAZOS SIN ESTUDIO HISTOLOGICO	41
TOTAL DE RECHAZOS DIAGNOSTICADOS	138

CUADRO No. 10
TRASPLANTE RENAL
PRINCIPALES COMPLICACIONES CLINICAS

NECROSIS CABEZA FEMORAL	4	HEMORRAGIA DIGESTIVA	5
DIABETES	16	HEPATOPATIAS	18

CUADRO No. 11
INSTITUTO DE NEFROLOGIA DE CUBA
TRASPLANTE RENAL-DONANTE CADAVER
FEB/70 - JUNIO/74

TRASPLANTES REALIZADOS	135
PACIENTES TRASPLANTADOS	116
TRASPLANTADOS EN 2 OCASIONES	15
TRASPLANTADOS EN 3 OCASIONES	2

lo que representa, en conjunto, el 71o/o de las muertes en esta serie.

Otras infecciones localizadas a heridas operatorias, bacteriurias, candidiasis, herpeszoster, varicela, etc. fueron frecuentes, pero de poca repercusión sobre el injerto.

OTRAS COMPLICACIONES

Las más importantes fueron la necrosis aseptica de la cabeza del fémur en 4 casos, hiperglicemias que obligaron a tratamiento antidiabético en 16, hepatopatías en 18, hemorragias digestivas altas en 5 pacientes.

SUMMARY

The experience acquired in the practice of renal transplantation in the Republic of Cuba, is presented. A total of 135 renal transplants were performed in 116 patients, during the period elapsed between february 1970 and june 1974: two patients received 3 succesive transplants.

The age fluctuated from 9 to 50 years with a mean of 26 years and the cause of the terminal renal failure was: Glomerulonephritis 57.7o/o, interstitial nephritis 12.8o/o, nephrosclerosis 8.6o/o, polycystic kidneys 7.7o/o and a miscellaneous group 5.1o/o of the cases. All the kidneys transplanted were cadaver kidneys. The

preoperative preparation included peritoneal dialysis alone in 56.2o/o and hemodialysis or a combination of both in the remainder. The immunosuppressive regimen consisted of Azathioprim and prednisona at standard dosis, local radiation of the graft on days, 2 and 5 of the transplantation procedure and 150 rads for 3 days during rejection crisis. Twenty seven of the transplanted kidneys never functioned. Seven patients died and the kidney was removed in the remainder 20: hiperacute rejection was found in 7, vascular thrombosis in 9 and there was one case of each of the following: renal rupture, cloudy swelling, massive infection, and uncontrollable bleeding.

Fifty two patients have died (44.8o/o) and 64 are alive (55.2o/o), 56 with functioning kidneys and 8 are in a program of chronic dialysis. The most frequent cause of death was sepsis in 53o/o of the cases. Fifty two of the transplanted kidneys had satisfactory function first and there was rejection in 24 (46.1o/o). A total of 138 rejection crisis were diagnosed in the overall group. The average survival rate at 2 years is 40o/o, although two patients are alive with excellent renal function at 4 years.

Surgical techniques utilized were standard: a bilateral nephrectomy was performed in 40 cases. There were a total of 34 urological complications (fistulas, stenosis, reflux) although only 3 patients died.

REFERENCIAS

1. The 11th Report of Human Renal Transplant Registry JAMA 226, 1197, 1973.
2. Buch A. T. L. Marchioro; T. C. Dickinson; D. Rifkind; O. G. Stonington; W. R. Waddell. Nuestra experiencia en trasplante renal. Rev. Cub. Cir. 11:407, 1972.

3. Starzl T. F., T. L. Marchioro; T. C. Dickinson; D. Rifkind; O. G. Stonington; W. R. Waddell. Technique of homotransplantation. Experience with 42 cases. Arch Surg 89:87, 1964.
4. Paquin A. J. Ureterovesical anastomosis. The description and evolution of a technique. J. Urol. 74:573, 1959.
5. Leadbetter, G. W., Monaco, A.P., Russell, P.S. A technique for reconstruction of the urinary tract in renal transplantation. Surg. Gynecol Obst. 123: 839, 1966.
6. Woodruff M.R.A. et al.: Renal transplantation in man Lancet 1:6, 1969.

TUBERCULOSIS DEL NIÑO*

*Dr. Ramón Alvarez M.
Dr. Hugo Trujillo S.*

INTRODUCCION

LA TUBERCULOSIS INFANTIL sigue siendo en nuestro medio un tema de actualidad puesto que el número de niños admitidos en nuestro hospital con esta infección continúa siendo elevado, 1 caso por cada 100 hospitalizaciones.

A fin de disminuir la mortalidad y morbilidad debidas a esta enfermedad es indispensable hacer un diagnóstico precoz, basado en la sospecha clínica, hallazgos epidemiológicos, tuberculina, radiología, biopsia y aislamiento de la bacteria. Este último desafortunadamente es el menos frecuentemente positivo en niños en oposición a lo que se observa en adultos.

A continuación presentamos una revisión del tema basados en la experiencia adquirida en la consulta externa de tuberculosis del Hospital Infantil, en las salas y en la literatura más reciente.

DIAGNOSTICO CLINICO: El cuadro clínico de la tuberculosis infantil se caracteriza por la presencia de síntomas generales que evolucionan en forma subaguda o crónica. La fiebre casi nunca falta pues la observamos en el 94.80/o de los casos, siendo frecuentemente vespertina. La anorexia y la pérdida de peso siguen en importancia siendo su incidencia del 64.40/o y 52.20/o respectivamente. Menos frecuentemente observamos palidez, tos, trastornos digestivos, respiratorios, astenia y sudoración; síntomas tales como cefalea, trastornos del carácter, somnolencia, síndrome meníngeo, vómito y convulsiones aparecen completando el cuadro en los pacientes con compromiso del SNC. La presencia de adenomegalias, dolor abdominal, deformidades óseas, síntomas urinarios, apuntan a la localización del padecimiento en diferentes sistemas. Rara vez el paciente es traído a consulta en los primeros 10 días (11.90/o), un poco más frecuente de los 10 a 20 días (21.30/o) y mucho más frecuente de los 20 días en adelante (68.80/o).

* Transcripción de la Reunión de Clínicas Pediátricas.

Con el cuadro clínico antes descrito, que sugiere el diagnóstico de tuberculosis, pasamos a comprobarlo estudiando la presencia de contacto con adultos bacilíferos, la positividad de la tuberculina en el niño, el cuadro radiológico y el aislamiento del bacilo tuberculoso en el jugo gástrico e hisopado laríngeo.

Analizaremos a continuación cada uno de estos métodos:

EPIDEMIOLOGIA: El hallazgo de un familiar, vecino, amigo, etc. bacilífero, es un dato de suma importancia para confirmar el diagnóstico clínico de tuberculosis infantil. En nuestra casuística el foco de contacto tuberculoso fue hallado en cerca de las dos terceras partes de los pacientes, siendo intrafamiliar en el 47.70/o, extrafamiliar en el 16.80/o y mixto en un 1.40/o de los casos. Es de anotar que en la búsqueda del caso contagiante debe utilizarse mucho tacto para obtener información adecuada puesto que aún la tuberculosis es considerada por el público como enfermedad vergonzante. Es de gran utilidad practicar la baciloscopia del esputo de los tosedores crónicos que están en contacto con el niño. En más de una ocasión hemos encontrado en esta forma la fuente del contagio que hasta el momento era desconocida. Para hacer mayor énfasis sobre la importancia del contacto en el diagnóstico, hemos tenido la experiencia en las conferencias de patología clínica de niños que murieron con la sospecha clínica de tuberculosis pulmonar con radiología y bacteriología negativa, pero con historia de contacto, en los cuales se comprobó a la autopsia una tuberculosis pulmonar avanzada.

TUBERCULINA: Es sabido que la prueba tuberculínica vira a la positividad de

4-8 semanas después de la iniciación de la primo-infección tuberculosa. Por recomendación de la Academia Americana de Pediatría se ha aceptado que una prueba tuberculínica es positiva cuando la inducción es de 10 milímetros ó más. No estamos convencidos que esta cifra sea aplicable a Medellín, pues en estudios recientes hemos observado que la incidencia de infección por mycobacterias atípicas en escolares de la ciudad es muy baja, no sobrepasando el 3.80/o, lo cual indicaría que el porcentaje de tuberculina dudosa es ínfimo y por lo tanto debiera dársele valor a una induración de 6 ó más milímetros.

Según la experiencia de autores europeos y americanos la tuberculina es positiva en casi el 1000/o de los niños con infección tuberculosa, con la excepción de cuadros de anergia por infecciones bacterianas (tosferina), por el estado muy avanzado de la misma tuberculosis o por la administración de drogas inmunosupresoras y esteroides. Sin embargo en el Africa han documentado que la desnutrición puede también producir anergia tuberculínica. En nuestra casuística hemos observado que la tuberculina es positiva solamente en el 69.70/o de los niños con infección tuberculosa y que varía de acuerdo con el tipo de tuberculosis. En la forma latente, eritema nodoso, renal y ganglionar superficial es positiva en el 960/o a 1000/o de los casos. En las formas osteoarticular, caverna primaria, neumonía, complejo neumoganglionar y pleuresía del 75 al 860/o. Esta frecuencia bajó de un 310/o a 470/o en las formas graves, como en la bronquial, abdominal y meníngea. Así pues en niños con tuberculosis graves o desnutridos con formas moderadas no nos debe sorprender la negatividad de esta prueba. Una vez iniciado el tratamiento y

transcurrido un tiempo prudente de recuperación, al repetir la prueba tuberculílica hemos visto su conversión en el 43.20/o de los pacientes.

RADIOLOGIA: Este estudio es importante en el diagnóstico, pero debemos tener en cuenta que no hay signos radiológicos patognomónicos de tuberculosis, ni aún cuando observamos infiltrado miliar, pues éste puede ser por entidades virales o micóticas. Podemos más bien hablar de imágenes sugestivas, que de todas maneras en nuestro ambiente siempre deben hacer pensar en tuberculosis. En nuestros casos la radiología fue sugestiva de tuberculosis en el 82o/o de los casos. Es fundamental para definir la forma de tuberculosis y para el efecto debemos tomar una placa anteroposterior y otra lateral.

BACTERIOLOGIA: El bacilo tuberculoso se investiga en el jugo gástrico, hisopado laríngeo y otros líquidos orgánicos tales como LCR, orina, supuración de fístulas, material de abscesos y líquido pleural. El jugo gástrico debe tomarse en ayunas y durante 3 días consecutivos, teniendo la precaución de neutralizarlo una vez obtenido. En el estudio de 262 casos sólo encontramos jugo gástrico positivo en el 8.7o/o de los casos. Esta baja incidencia es similar a la encontrada por otros autores, aunque algunos mencionan cifras más altas. En nuestras últimas experiencias observamos que ciñéndonos estrictamente a las normas del estudio del jugo gástrico, incluyendo una muestra diaria, por 3 días, esta incidencia de hallazgos positivos puede subir frecuentemente.

BIOPSIA: de especial valor en presencia de un cuadro clínico sugestivo de tuberculosis que se acompaña de adenopatías

superficiales y cuando el examen radiológico del tórax no es muy claro. En 43 pacientes, en quienes realizamos este estudio fue muy valioso, pues fue positivo en el 88.30/o de los pacientes.

TRATAMIENTO

Los quimioterápicos antituberculosos pueden dividirse en aquellos de primera y segunda línea. Los de primera línea son: isoniacida, estreptomina rifampicina, PAS, etambutol (Myambutol) y etionamida. Los de segunda línea son: Kanamicina, cicloserina, tiosemicarbazonas, viomicina y la piracinamida.

En pediatría utilizamos únicamente los de primera línea, no siendo necesarios los de segunda, puesto que no observamos formas crónicas o resistentes.

Las dosis e indicaciones de las drogas de primera línea son las siguientes: Isoniacida (nidrazid) 10-20 mgs. por kilo y por día en 1 ó 2 dosis. En la actualidad se recomienda en una sola toma diaria matinal. Es el quimioterápico más efectivo y más barato pues el tratamiento diario cuesta 5 centavos. Como única droga está indicada en la quimioprofilaxis, en la primoinfección no progresiva y en tratamientos prolongados. Asociada a la estreptomina se emplea en el tratamiento de enfermos graves, tóxicos, por un lapso de 3 meses, para continuar luego con isoniazida sola o asociada al PAS. La asociación de isoniacida, estreptomina y PAS no parece tener ventaja sobre la asociación isoniacida y estreptomina. La isoniacida es poco tóxica aunque en la actualidad se describen en el adulto casos raros de hepatitis. En niños sólo hemos observado pelagra y sólo cuando la dieta es inadecuada. No hemos observado neuritis.

Estreptomina, a la dosis de 20-40 mgs. por kilo y por día intramuscular en 1 ó 2 inyecciones diarias, por un máximo de 3 a 4 meses, no sobrepasando una dosis total de 20 gs. Es un antibiótico moderadamente efectivo y nunca se debe usar solo en el tratamiento de la tuberculosis. Es poco efectivo en el tratamiento de la meningitis tuberculosa, pues atraviesa escasamente la barrera hematoencefálica, a pesar de lo cual hace parte del tratamiento de esta entidad. Es más cara que la isoniacida pues una dosis diaria vale \$1.30. Dosis superiores de 40 mgs. por kilo y por día se acompañan en más del 60o/o de los casos de signos de lesión vestibular. También puede haber pérdidas de la audición y con menos frecuencia signos de intoxicación renal. La sal de estreptomina que actualmente se usa, por ser menos tóxica, es el sulfato de estreptomina. El sulfato de dihidroestreptomina por su alta toxicidad fue retirado del mercado. La Rifampicina (Rifadín) es un nuevo antibiótico derivado del *Streptomyces mediterranei* muy efectivo para el bacilo tuberculoso, de gran difusibilidad en los tejidos y que atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica. Es superior a la estreptomina, razón por la cual tiende a desplazarla en los esquemas terapéuticos. La dosis es de 10 a 20 mgs. por kilo por día fraccionada en dos temas vía oral. La dosis de 10 mgs. por kilo y por día es suficiente para las infecciones extrameníngeas, reservándose la de 20 mgs. por kilo y por día para las infecciones del sistema nervioso. Nunca debe administrarse sola puesto que aparece resistencia rápidamente, razón por la cual debe combinarse con la isoniacida por 6 a 12 meses. En la actualidad estamos trabajando en un esquema intermitente administrando conjuntamente Rifampicina e isoniacida durante 60 días y luego 2 veces a la semana por 10 meses

con excelentes resultados. La rifampicina es muy bien tolerada, pero cuando se administra con isoniacida, especialmente a la dosis máxima (20 mgs. de cada droga por kilo y por día) ocasionalmente se observan niños que presentan vómitos, decaimiento, dolor hepático, hepatomegalia, ictericia moderada y elevación de las transaminasas. Esta sintomatología hepatotóxica cede en pocos días con la suspensión de la rifampicina. La dosis de 10 mgs. por kilo y por día de rifampicina asociada a 20 mgs. por kilo y por día de isoniacida no produce casi intolerancia. Ocasionalmente se observan formas moderadas de leucopenias, neutropenia o elevación de las transaminasas, sin sintomatología, las cuales no tienen mayor trascendencia y no obligan a suspender la terapia. El tratamiento con rifampicina es muy costoso pues es de \$ 21.52 diarios.

EL PAS es una droga que ha venido perdiendo terreno en el tratamiento de la tuberculosis y que en la actualidad se considera histórica. Su mayor papel ha sido en su administración combinada con la isoniacida, con el objeto de aumentar las concentraciones de ésta en la sangre por competencia en la acetilación hepática y por otra parte para disminuir la aparición de resistencia a la isoniacida, por esta razón aún se recomienda en pediatría a la dosis de 200 a 300 mgs. por kilo y por día en 3 a 4 dosis, vía oral, durante todo el tiempo que dure el tratamiento con isoniacida. Sin embargo con alguna frecuencia no es tolerada por la aparición de gastritis. Fuera de este efecto secundario se ha observado fiebre, hepatitis y algunas alteraciones hematológicas. Su costo es de \$1.00 diario.

El etambutol (Myambutol) es un nuevo quimioterápico muy efectivo, pero de

poco uso en pediatría, especialmente en los niños pequeños, por la posibilidad de la aparición de neuritis óptica difícil de detectar en estos. Su dosis es de 15 a 25 mgs. por kilo y por día, en una dosis diaria por vía oral. En formas graves o resistentes se usa con éxito la combinación de isoniacida, rifampicina y etambutol. El costo del etambutol es alto puesto que

una dosis diaria vale \$ 6.60. La etionamida (Trecator) es otro antituberculoso muy efectivo pero hepatotóxico, no muy usado aún en pediatría. La dosis es 20 a 30 mgs. por kilo y por día en 3 dosis, vía oral. Siempre debe administrarse asociado a la isoniacida tal como sucede con los demás tuberculostáticos. Una dosis diaria cuesta \$1.20 (ver cuadro No.1).

CUADRO No. 1

ANTITUBERCULOSOS 1a. LINEA

DRUGA	DOSIS KG.DIA	METODO	COSTO
Isoniazida (Nidrazid)	10-20 mgs.	1-2 dosis V. oral	\$ 0.05
Estreptomina	20-40 mgs.	1-2 dosis V.muscular	\$ 1.30
Rifampicina (Rifadin)	10-20 mgs.	1-2 dosis V. oral	\$21.52
PAS	200-300 mgs.	3-4 dosis V. oral	\$ 1.00
Etambutol (Myambutol)	15-25 mgs.	1 dosis V. oral	\$ 6.60
Etionamida (Trecator)	20-30 mgs.	3 dosis V. oral	\$ 1.20

ANTITUBERCULOSOS 2a. LINEA

KANAMICINA

CICLOSERINA

TIOSEMICARBAZONA

VIOMICINA

En el Cuadro No.2 podemos observar los quimioterápicos y el tiempo de tratamiento recomendado para cada forma de tuberculosis.

CUADRO No. 2

QUIMIOTERAPIA SEGUN LA ENFERMEDAD

ENFERMEDAD	DROGAS	DURACION EN MESES
Primaria no progresiva	INH	12
Primaria Progresiva	INH	12-18
	Estreptomina	3
	Prednisona (Electiva)	1-2
Meningitis y Miliar	INH	24
	Estreptomina	3
	Prednisona	2-3
	(En la miliar electiva)	
Meningitis	INH - Rifadin - Estreptomina	
Renal	INH	24-36
	Estreptomina	3
	PAS	12-24
Adenitis superficial	INH	12-24
Abdominal	PAS	12
	Estreptomina	3
	Prednisona	2
Osteoarticular	INH	24-36
	Estreptomina	3
	PAS	12

Los corticoesteroides son una valiosa ayuda en el tratamiento asociados a los quimioterápicos del caso, en algunas formas de tuberculosis. En el Cuadro No.3 pueden observarse sus indicaciones, dosis y duración de su empleo.

CUADRO No. 3

CORTICOESTEROIDES EN TUBERCULOSIS

INDICACIONES	CORTICOESTEROIDES*	DOSIS KILO/DIA	DURACION
TBC Endobronquial	Prednisona oral	1-3 mgs.	5-8 semanas
Pleuresia Pericarditis	Prednisona oral	1-3 mgs.	5-8 semanas
TBC Pulmonar Progresiva (Electiva Miliar)	Prednisona oral	1-3 mgs.	5-8 semanas
Meningitis TBC	Hidrocortisona V. Venosa	10 mgs.	Inicial
	Prednisona oral	1-3 mgs.	5-8 semanas
Meningitis TBC con bloqueo	Hidrocortisona Intratecal	10-25 mgs.	Aliviar Bloqueo

* Siempre acompañándose de INH

El tratamiento general del paciente tuberculoso incluye: Reposo, alimentación adecuada, control periódico y un tratamiento ambulatorio bien planeado. Rara vez está indicado el aislamiento en el niño, pues éste casi nunca es bacilífero y en el caso de serlo, rara vez expectora. Por estas razones no son necesarias las reclusiones, el uso de vajillas separadas, etc.. Tan pronto

el niño se sienta bien puede asistir al colegio y participar de las actividades corrientes. El reposo sólo está indicado en las primeras semanas de las formas graves de la enfermedad. Cuando el niño se sienta con ánimos de reiniciar sus juegos y demás actividades, puede hacerlo en forma progresiva. Una alimentación bien balanceada es indispensable en el éxito de un

buen tratamiento. El control periódico debe hacerse por lo menos cada 3 meses con el objeto de vigilar la respuesta clínica del niño, que en caso de ser adecuada, comprende el retorno del apetito, ausencia de fiebre, aumento de peso y sensación de bienestar general. La presencia de estos buenos índices son más importantes que el control de la eritrosedimentación y del leucograma, los cuales no hacen parte de nuestros controles periódicos en la consulta de tuberculosis. La radiografía de tórax o de otros órganos afectados, en el control ambulatorio, lo hacemos por lo menos en la mitad y al final del tratamiento, salvo en circunstancias que exijan lo contrario. Este control periódico debe incluir palabras de aliento a los padres del niño para no desfallecer en la administración continua y persistente de los medicamentos, así como instrucciones sobre la enfermedad con el objeto de fomentar la responsabilidad en el manejo del niño y la familia.

En la actualidad está tomando mucha importancia el tratamiento ambulatorio de la tuberculosis, estando indicada la hospitalización, únicamente en las formas graves o de difícil diagnóstico y sólo en las primeras semanas. Esta forma ambulatoria de tratamiento se ha visto aún más facilitada, por el éxito obtenido con el esquema intermitente de tratamiento que en la actualidad está en experimentación clínica en pediatría.

TUBERCULOSIS Y LA COMUNIDAD

El diagnóstico de infección tuberculosa en el niño implica la existencia de un adulto bacilífero, sea en su casa, vecindario o escuela. La metodología en la búsqueda de los contactos bacilíferos incluye

primero el estudio bacilosκόpico, segundo abreugrafía y tercero la prueba tuberculínica.

El estudio bacilosκόpico está indicado hacerlo en los sintomáticos respiratorios mayores de 15 años, en los convivientes mayores de 15 años de casos comprobados y en pacientes con imágenes sospechosas al examen radiológico. En niños se recomienda baciloscopia del hisopado laríngeo, el cual tiene mayor valor que la búsqueda en el jugo gástrico pues este procedimiento requiere muy buena técnica de laboratorio. La abreugrafía debe hacerse en sintomáticos respiratorios, contactos de casos comprobados, personas mayores de 45 años, marginados sociales, grupos especialmente peligrosos y susceptibles: maestros, manipuladores de alimentos, trabajadores de hospitales, centros de salud, choferes, etc.. En vez de abreugrafía se recomienda placa grande de tórax en niños menores de 5 años en áreas con facilidades para este estudio o en personas mayores cuando el médico lo considere necesario. La prueba de tuberculina está indicado practicarla en el estudio de convivientes menores de 15 años y en general para el diagnóstico de la tuberculosis en la niñez.

PREVENCION DE LA TUBERCULOSIS

Antes de la quimioterapia, el dominio de la tuberculosis en la sociedad dependía de aplicar principios plenamente establecidos (2):

- 1- Conocimiento constante de que la enfermedad se presenta en la comunidad.
- 2- Separar rápidamente al paciente de los contactos susceptibles.

- 3- Investigación de todos los contactos para descubrir la fuente de infección y todos los sujetos que el paciente pudiera haber infectado.
- 4- Aislamiento prolongado del paciente hasta que deja de ser contagioso para su familia y la comunidad.
- 5- Busca constante de la tuberculosis en el ganado vacuno.
- 6- Pasteurización de la leche.
- 7- Educación social constante en relación con el dominio de la enfermedad.
- 8- Empleo de vacunas BCG
- 9- Busca cuidadosa de infección tuberculosa en embarazadas.
- 10- Exámenes periódicos de quienes tienen contacto íntimo con niños en campos de juego, escuelas (como maestros y conductores de omnibus) y en la comunidad (de la índole de miembros de familia, especialmente los que tienen enfermedad respiratoria crónica, las niñeras y el servicio doméstico).
- 11- Investigación cuidadosa de todos los sujetos que ingresan al hospital para descartar tuberculosis activa infecciosa.
- 12- Mejoras constantes del estado de vivienda, nutrición y económico de la comunidad.

Estos métodos siguen siendo valederos en la actualidad, aunque el aislamiento no es tan estricto porque la quimioterapia hace

pronto menos contagioso al enfermo bacilífero.

VACUNA B C G

Efecto protector: El BCG es una cepa bovina de bacilos de la tuberculosis, vivos y atenuados, aislada en París por Calmete y Guerin, utilizada por vez primera en el primer decenio del siglo XX, con la esperanza de prevenir la tuberculosis.

Se presenta en dos formas: Líquida o liofilizada. La primera tiene el inconveniente de su poca duración (8 días una vez preparada); la segunda un año antes de reconstituirse, pero una vez reconstituida, 8 horas. Su valor de protección está completamente comprobado y varía según los diferentes autores, desde un 140/o hasta un 800/o. Es inocua y debe aplicarse rutinariamente a todos los menores de 15 años, especialmente en los países con altos índices de prevalencia como el nuestro. Se aplica una décima de centímetro intradérmica en la región escapular izquierda.

Para campañas masivas de vacunación con BCG, se aplica sin previa tuberculina a todo menor de 15 años, porque se ha comprobado que no produce reacción adversa en personas tuberculino positivas y aún en enfermos tuberculosos (reacción acelerada).

A la segunda semana de su aplicación aparece una pequeña pápula (2-6 milímetros de diámetro) que se reabsorbe en el 900/o de los casos; en el resto se forma una pequeña ulceración que cura espontáneamente y ocasionalmente hay inflamación de los ganglios linfáticos regionales.

Las reacciones secundarias son escasas y debidas generalmente a la aplicación subcutánea. La más frecuente es la formación de absceso con linfadenopatía regional y ulceración de evolución tórpida, cuyo tratamiento debe incluir la higiene adecuada y la aplicación local de nitrato de plata en toque con barra cada semana por 2-3 veces. Se ha descrito también formación de Lupus Vulgar, queloides y tumores (2 casos en la literatura mundial). Se ha informado algunos casos de linfadenitis supurada sobre todo en niños de corta edad. Han ocurrido algunos casos de infección general por BCG después de la vacuna, pero estos niños presentaron datos de deficiencia del mecanismo inmunitario. Se aconseja emprender la vacunación con BCG con prudencia en casos de alergia grave o de debilitamiento por trastornos metabólicos o infección recurrente. La publicación *The Red Book*, de la academia Norteamericana de Pediatría, enumera las siguientes contradicciones para la vacunación BCG: Agammaglobulinemia, infecciones dérmicas, vacunación antivariolosa reciente y quemaduras.

El BCG no impide la infección por el bacilo de la tuberculosis, sólo inhibe la proliferación del mismo. La vacuna BCG produce disminución de la tuberculosis de un 140/o a un 800/o según los diferentes autores, pero su mayor valor radica en que previene sobre todo las formas graves de la tuberculosis primaria, de la índole de la meningitis tuberculosa y de la tuberculosis miliar.

QUIMIOPROFILAXIS

Poco después de que la isoniazida fue introducida algunos investigadores notaron que la meningitis tuberculosa no se

desarrollaba en niños que recibían isoniazida aunque ellos presentaran tuberculosis miliar.

En cuanto se hace el diagnóstico de tuberculosis se emprenderá el tratamiento adecuado y se tomarán precauciones para impedir la infección de quienes están en contacto con el paciente. Los resultados del estudio de profilaxis por isoniazida del servicio de Salud Pública de Estados Unidos de Norteamérica entre contactos hogareños sugiere que la isoniazida puede ser eficaz para impedir la tuberculosis en este grupo. En familias con pacientes con tuberculosis activa que recibieron isoniazida durante un año, se advirtió disminución de 800/o de la frecuencia de tuberculosis durante el año que se suministró este fármaco y disminución de 500/o en los 10 años en que se han observado desde que se suspendió el fármaco.

El objeto de descubrir personas con tuberculosis activa no es sólo curar el paciente con terapia específica sino prevenir que disemine la infección a otros individuos, especialmente niños. Estudios han demostrado que los pacientes que recibieron tratamiento para vez infectan a los contactos de su casa. El mayor riesgo de infección ocurre antes que los casos sean diagnosticados.

A los pacientes que se les descubre tuberculosis pulmonar crónica deben evitar contacto íntimo con los niños hasta un mínimo de 6 meses después que el esputo ha sido reportado negativo.

El término profilaxis es inexacto porque es realmente el tratamiento de una persona infectada con el objeto de prevenir la futura actividad de la enfermedad. Por

lo tanto algunas veces se ha llamado profilaxis de la enfermedad.

Debe hacerse quimioprofilaxis con isoniazida 10 mgs por kilo y por día mínimo durante un año en los siguientes casos:

- 1— Niño tuberculino negativo que convive con un paciente con tuberculosis activa.
- 2— Niños menores de 6 años tuberculino positivos.
- 3— Para todos los pacientes sea cual sea la edad en quienes la conversión de la tuberculina se califica como reciente (definida como conversión en término de los 12 meses precedente). La razón de esto es que se ha demostrado por varios estudios que el primer año después de la infección tuberculosa es el período más peligroso en complicaciones (miliar, meningitis) de aquí el valor de la tuberculina anual. Los años de la adolescencia son también peligrosos pues la conversión tuberculínica en adolescentes y adultos jóvenes tienen más probabilidades de ir seguida de enfermedad progresiva que cuando ocurre en la niñez. Las niñas corren peligro mayor, incluso del doble al séxtuple de presentar enfermedad pulmonar crónica después de la infección primaria.
- 4— Tuberculosis primaria sintomática.
- 5— En el personal tuberculino negativo que se expone al contagio durante sus labores.
- 6— Pacientes que tienen evidencia radiográfica u otra evidencia de tuberculosis inactiva. Esto se debe a que estos pacientes aparentemente curados pueden contribuir a producir incluso un 33o/o de los casos activos en la comunidad por la frecuencia con que ocurra reactivación en ellos. Los sujetos que hace 15 ó 20 años se tornaron inactivos sin medicación alguna tienden más a la reactivación que quienes hoy son tratados con fármacos.
- 7— Niños con resultado positivo de la prueba con tuberculina que reciben tratamiento con esteroides (duración: el tiempo que recibe esteroides o más).
- 8— Niño tuberculino positivo que presenta sarampión o tosferina (recibirán isoniazida durante un mes o más).
- 9— Niño tuberculino positivo que necesita vacuna antisarampionosa con virus vivos atenuados (Isoniazida un mes o más).
- 10— Todos los pacientes con tuberculina positiva y todas las personas con historia anterior de tuberculosis recibirán isoniazida durante 3 a 4 semanas después de algún procedimiento quirúrgico con anestesia general aunque la intervención no se practique en el área tuberculosa.
- 11— En niños recién nacidos hijos de madres tuberculosas, con baciloscopia positiva, se le dará al niño isoniazida durante 1 año y al terminar el tratamiento se le aplicará el BCG.

REFERENCIAS

1. Edwin L. Kendig, Jr. Tuberculosis. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Febrero de 1968. p.213-224.
2. Rosemberg M., Gottlieb, R. Enfoque actual de la tuberculosis infantil. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Mayo de 1968. p.513- 544.
3. Programa de control de tuberculosis, 1971. Secretaría de Salud de Antioquia.
4. Krugman, S. Ward. R. Infectious Diseases of Children and adults. Fifth Edition.
5. Kumate, J. Gutiérrez G. Manual de Infectología. Ediciones Médicas del Hospital de Méjico. 1973
6. Smith, M. Infectious Disease Manual. Tulane Pediatric Service.
7. Kendig Edwin Jr. Disorders of the Respiratory Tract in children. 1968.
8. Nelson, W. Vaughan, V. Mc Kay, R. Tratado de Pediatría. 6a. Edición, 1971.
9. Presentación del II Forun Internacional sobre el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Septiembre, 1972. Puerto Rico.
10. Sifontes José. Tratamiento de la tuberculosis. Comunicación personal.
11. Escobar, G. y colaboradores. Tuberculosis infantil estudio clínico estadístico. Anotaciones Pediátricas. 12:96, 1972.
12. Mitchison, D. Chemotherapy of tuberculosis. Bacteriologist Viewpoint. British Medical Journal. 1:1.333- 1350, 1965.
13. Gallis and Kagan. Tratamiento de la tuberculosis. Current Pediatric Therapy 1971.
14. Rudoy, R. et. al Isoniazid Administration and Liver Injury. American Journal of Diseases of Children. 125-733, 1973.
15. Cifuentes, A. Quimioprofilaxis de la tuberculosis. Ant. Méd. 23:165, 1973.
16. Sister, M. et al. Adverse Reactions To Daily and intermitent Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis in Hong-Kong. British Medical Journal. 1:765-771, 1973.
17. Current Status of Isoniazid prophylaxis. Woolpert, S.F., W.H.O. Ninth session, Geneva 19-28, June 1973.
18. Present Knowledge of immunization against tuberculosis. W.H.O. /TB/73- 98.
19. Quimioterapia de la tuberculosis. Texceira G.M. Oficina Sanitaria Panamericana 74:425,1973.
20. Evaluación de las recomendaciones formuladas por los grupos de expertos de la OMS en tuberculosis crónicas de la OMS, 28:487-494, 1974.

RECURRENCIA DE LAS CONVULSIONES FEBRILES

Wallace, S. J. Recurrence of febrile convulsions (Recurrencia de las convulsiones febriles). Arch. Dis. Child. 49:763, 1974.

De 116 niños que no recibieron anticonvulsionantes después de su primera convulsión febril, 55 o sea el 47o/o tuvieron una recurrencia con una subsiguiente enfermedad febril.

Un riesgo significativamente aumentado se presenta en:

- a) Aquellos pacientes que tienen una anormalidad neurológica persistente.
- b) Aquellos que han tenido un ataque inicial complicado.
- c) Hombres con una historia positiva de trastorno convulsivo en padres o hermanos y
- d) Mujeres con una edad de iniciación de menos de 19 meses.

Esto sugiere que estos hallazgos pueden ser utilizados para seleccionar a los niños con una tasa alta de recurrencia para hacerles una terapia continua con anticonvulsionantes.

EVALUACION A LARGO PLAZO DE LA TERAPIA

CON CICLOFOSFAMIDA PARA LA NEFROSIS EN NIÑOS

McDonald J. et. al. Long-term Assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis in children. (Evaluación a largo plazo de la terapia con ciclofosfamida para la nefrosis en niños). Lancet II: 980, 1974.

Hay pocos trabajos sobre seguimiento a largo plazo en la terapia con ciclofosfamida. Se hizo seguimiento de 2 a 7 años en 34 pacientes, los análisis de los cuadros de supervivencia sugieren que el 65o/o presentan remisión a los 5 años y 46.5o/o remisión a los 7 años con la terapia con ciclofosfamida.

Esta serie también trae luces sobre algunos factores que muy posiblemente influenciaron las recaídas y la incidencia de efectos tóxicos de la ciclofosfamida.

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA ASOCIACION ENTRE EL USO
DE RAUWOLFIA Y SUS DERIVADOS Y EL CARCINOMA DE MAMA
EN LAS MUJERES INGLESAS**

Armstrong, B.; et al. Restrospective study of the Association between use of rauwolfia derivates and Breast cancer in English women. (Estudio retrospectivo de la asociación entre el uso de Rauwolfia y sus derivados y el carcinoma de mama en las mujeres inglesas). Lancet II:672, 1974.

Se presenta un estudio retrospectivo de 708 pacientes con cáncer de mama y 1.430 pacientes de control con otras neoplasias, se encontró la asociación del carcinoma de mama y el uso de los derivados de la Rauwolfia (riesgo relativo 2.0) la cual llega a ser estadísticamente significativa a un nivel del 5o/o. Cuando otras neoplasias sugerían estar asociadas previamente con el uso de Reserpina, se descartaba del grupo control.

No se encontró asociación entre el carcinoma de mama y el uso de otros hipotensores, ni otras drogas que se conocen como facilitadoras de la liberación de prolactina.

HEPATITIS GRANULOMATOSA INDUCIDA POR QUINIDINA

Hepatitis granulomatosa inducida por quinidina. T. Chajek, et. al. Ann. Int. Med. 81:774-776, 1974.

Se ha descrito previamente que la quinidina puede inducir enfermedad hepática. Los autores presentan un paciente quien, después de la administración de quinidina, desarrolló daño hepático. La biopsia reveló hepatitis granulomatosa.

**TRASTORNO DE LA COAGULACION EN LA HEMORRAGIA
DE LA ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA**

Trastorno de la coagulación en la hemorragia de la enfermedad hepática crónica: M.S.Losawsky, J.R. Coll. Physicians Lond. 8:79-86, 1973.

El tiempo de protrombina es de valor pronóstico en pacientes con necrosis hepática aguda. La medida de los niveles de otros factores de la coagulación, en pacientes con enfermedad hepática, no ofrece beneficio significativo en su manejo clínico. Los trastornos en los mecanismos de coagulación son de importancia secundaria en la iniciación de la hemorragia.

AUTOINMUNIDAD HUMANA, CON ANEMIA PERNICIOSA COMO MODELO

Autoinmunidad humana, con Anemia Perniciosa como modelo. Conferencia Ucla. Moderador Golldberg, L.S. Ann. Inst. Med. 81:372-380, 1974.

Varios investigadores consideran la Anemia Perniciosa una enfermedad autoinmune. En la mayoría de pacientes con esta afección se ha encontrado inmunidad celular y humoral a los antígenos gástricos, particularmente al factor intrínseco. Aunque hasta el presente no se ha encontrado una evidencia de causa a efecto, los hechos sugieren que los mecanismos inmunes celulares pueden ser responsables de la gastritis atrófica.

Similar a otras entidades, presumiblemente autoinmunes, esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en estados inmunodeficientes. Esta asociación hace pensar en la posibilidad que la autoinmunidad puede ser la consecuencia de una respuesta inmune deficiente en lugar de un incremento de ella.

VALORES HEMATOLOGICOS Y EL GRADO DE MADUREZ SEXUAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Valores hematológicos y el grado de madurez sexual en niños y adolescentes. J.M.Kuserk. *Pediatr. Pol.* 48:435-443, 1973.

El grado de madurez sexual fue valorado en 1872 muchachos y muchachas entre 11 y 18 años, en base del desarrollo de los genitales externos, vello púbico y pechos, se aplicó una escala de 5 grados para valorar la madurez sexual del grupo. Se midió también los niveles de hemoglobina y hematocrito. El análisis estadístico de los resultados demostró que el aumento progresivo de la hemoglobina y el hematocrito en la pubertad fue mayor en muchachos que en muchachas y correlacionó mejor con la madurez sexual que con la edad cronológica.

ISONIACIDA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Hsu, K, H.K., Isoniazid in the prevention and treatment of tuberculosis (Isoniacida en la prevención y tratamiento de la tuberculosis). *JAMA* 229: 528, 1974.

Durante el período comprendido entre 1953 y 1973, una serie de 2.593 niños con antecedentes de alto riesgo completaron un curso de tratamiento antituberculoso en la

clínica para niños tuberculosos de Houston. De 1.881 niños con infección subclínica a los cuales se les dio quimioprofilaxis con isoniacida, sólo seis desarrollaron tuberculosis pulmonar lo cual de una morbilidad de 3.2 por 1.000. 712 niños presentaban tuberculosis activa cuando consultaron por primera vez a la clínica.

El tratamiento con isoniacida inactivó la enfermedad y previno en una forma bastante efectiva el desarrollo de tuberculosis extrapulmonar y de la reactivación en la adolescencia.

LA UTILIZACION DE LA PRUEBA DEL NITROAZUL DE TETRAZOLIUM EN EL DIAGNOSTICO DE ARTRITIS PIOGENA

Gupta R. C., et. al. Nitroblue tetrazolium test in the diagnosis of Pyogenic arthritis. (La utilización de la prueba del nitroazul de Tetrazolium en el diagnóstico de artritis piógena). Ann. Intern. Med. 80:723, 1974.

Como una ayuda para hacer el diagnóstico temprano de artritis séptica, hicieron la prueba del nitroazul de tetrazolium en sangre y en líquido sinovial de pacientes con cultivo positivo para bacterias. Encontraron un número aumentado de células positivas para el nitroazul de tetrazolium en el líquido sinovial en 7 de 8 pacientes con infecciones articulares bacterianas.

La prueba del nitroazul de tetrazolium hecha simultáneamente en sangre periférica fue de menor sensibilidad y solamente cuatro de los pacientes lo tenían positivo. En el grupo control de pacientes con artritis reumatoidea, artritis inducida por cristales, síndrome de Reiter y psoriasis, se encontró esta prueba dentro de límites normales. Estos hallazgos demuestran que la prueba histoquímica de nitroazul de tetrazolium en líquido sinovial es fácil y útil para el diagnóstico precoz de artritis séptica.

DISCURSO PARA LA GRADUACION DE LOS MEDICOS

MIERCOLES 18 DE DICIEMBRE DE 1974

Señoras, señores, jóvenes colegas:

La Universidad de Antioquia que ha recibido de la comunidad la misión formidable de preparar sus cuadros profesionales, me ha encomendado hoy la honrosa tarea de devolverlos a ustedes, a esta misma comunidad, y digo comunidad en vez de familia, como podría esperarse, porque desde el momento mismo en que el Médico inicia su práctica profesional, la familia pasa a un plano de discreción, desaparecen la independencia y libertad para hacer uso del tiempo como nos plazca y hasta la misma vida privada del individuo pierde su exacto significado. Al aceptar la responsabilidad que presupone el ejercicio de la Medicina, todos estos conceptos quedan enajenados por las necesidades del paciente cuyas dolencias no tienen capacidad discriminatoria entre el día o la noche, la mitad o el fin de la semana, el alegre momento de esparcimiento del Médico, (quién, al fin de cuentas, sigue siendo un ser humano), o la visita de la calamidad, la que tampoco hace excepciones con nosotros.

Ayer apenas iniciaban ustedes la vida universitaria, plétóricos de esperanza y de ilusiones. El primer contacto con la Universidad creó en algunos incertidumbre y hasta confusión. Del discurrir pasivo del bachillerato, con actividades ordenadas y dirigidas, frecuentemente sin mucho estímulo para la iniciativa personal y menos aún para manifestaciones de inconformidad, pasaron ustedes a un ambiente donde lo habitual es la voz del inconforme; en donde se interroga seriamente sobre la moralidad de un sistema político; en donde se reclama, a veces airadamente, equidad y justicia en el trato con los semejantes y en donde las actividades académicas están enmarcadas por un sistema de libre examen y por una actitud crítica frente a directivas y profesores. Para algunos de ustedes fue difícil entender inicialmente lo que estaba ocurriendo y se sintieron frustrados. Pero con el correr del tiempo todo se ha vuelto más claro. Desde el sitio donde nos encontramos hoy, si miramos hacia atrás, podremos observar con claridad cómo todo aquél torrente de inconformidad reconocía como motivación casi única la problemática comunitaria que encuentra en la Universidad el laboratorio natural de análisis y, en la juventud, la energía, la generosidad y el valor suficientes para exponerla y proponer soluciones.

El paso por la Facultad de Medicina se caracterizó no solamente por la adquisición de conocimientos, por el desarrollo de las aptitudes y por la adquisición de nuevos hábitos, sino por la búsqueda del maestro con quien identificarse.

Muchos de ustedes lo encontraron pero otros, no tuvieron este privilegio. El título de maestro otorgado por el estudiante de medicina, nace frecuentemente del impulso emocional que despierta una actitud humana, una palabra cariñosa, un consejo oportuno, una ayuda generosa, sumado todo ésto a la transmisión de conocimientos en forma lógica, racional, sin recursos sofisticados, sin egoismos. Pero, desafortunadamente, los maestros no se dan en la misma proporción que los sabios. Es posible que en cualquiera de las unidades docentes de la Universidad de Antioquia, tengamos muchos hombres con gran acúmulo de conocimientos, pero paradójicamente, es posible también que pocos sean identificados como maestros por los jóvenes. Dice Florencio Escardó que "Hay generaciones en las que ni uno solo de los maduros se anima a asumir el papel de maestro y ésto puede tener como explicación el reclamo, psicológicamente cierto pero biológicamente cruel, del joven que pide al maestro el apoyo necesario para desplazarlo en cuanto le sea posible". Pero, por otra parte, esta es la verdadera gratificación del maestro: ver su obra prolongada a través de discípulos que, con mayores reservas biológicas, la perfeccionarán: "Me fueron necesarios seis años de meditación y de esforzado trabajo para ver que mis maestros no eran infalibles" escribió Ernesto Renán. Y por contraste, Ortega y Gasset anota "Hay un momento en que las ideas de nuestros maestros no nos parecen opiniones de unos hombres determinados, sino la verdad misma, anónimamente descendida sobre la tierra".

De la medicina misma se dice que es ciencia y que es arte, queriendo significar con ello que, para ejercerla, se requiere un acúmulo de conocimientos que representan la ciencia y cualidades humanas desplegadas frente al paciente que afirman el arte. No es médico el que domina la fisiología, la bacteriología, la terapéutica y la investigación química, sino el que, con estos conocimientos como herramienta, aporta a la cabecera del paciente caudales de comprensión, paciencia, cautela y abnegación. Osler afirma que el médico no tiene que ser muy científico, en tanto posea el verdadero aprecio de la relación de su arte con la ciencia.

Es importante y oportuno que les recuerde en este momento que los conocimientos y la experiencia adquiridos en los cortos años que duró el paso por la Universidad, constituyen únicamente la base sobre la cual ustedes tienen que empezar a edificar. Solamente con el estudio continuado y el análisis de las experiencias vividas, podrán construir el edificio que los mostrará ante sus pacientes y ante la comunidad, los cuales poseen mecanismos de evaluación más agudos de lo que nosotros frecuentemente imaginamos. El estudio y la meditación tienen que convertirse en un propósito firme en la vida del médico; no hacerlo así, significa la mediocridad o la anulación total del individuo como profesional.

No quisiera terminar estas palabras sin mencionar un capítulo espinoso del ejercicio profesional de la medicina: el dinero. La organización social, política y económica del

mundo occidental en que vivimos, no ha encontrado aún la respuesta para el médico quien, para subsistir, tiene que recibir un pago por su trabajo ni para el paciente, quien reclama y exige sus servicios, tenga o no con qué pagarlos. Esto ha hecho que un número creciente de médicos busque desesperadamente la manera de competir por ese pequeño grupo de la sociedad que tiene capacidad económica, mientras sectores cada vez mayores de la población se ven marginados de la medicina. Esto ha conducido al médico a una encrucijada, siendo calificado de “desalmado” por personas económicamente débiles o de “comerciante” por otros que difícilmente pueden ocultar sus riquezas.

Este mismo factor presiona frecuentemente, al joven profesional a prácticas indebidas como la dicotomía, contra las cuales deben estar ustedes alerta en todo momento. Mientras la sociedad, que exige del médico su atención, encuentra la manera de reconocer los derechos del médico a sobrevivir sobre decoro y los del paciente a enfermarse sin consideración de su situación económica, le queda al médico la gran responsabilidad de comportarse con honestidad y con sentido de humanidad frente al paciente.

Las obligaciones que hemos contraído con nuestros pacientes y con la comunidad en general, no se satisfacen con el mero hecho de tener conciencia de esta situación. La claridad que existe en la relación de interdependencia entre salud, educación y produc-



Entrega del diploma de grado como Médico y Cirujano a la doctora Luz Elena Cumplido de manos del Señor Decano, Doctor Bernardo Ochoa Arismendy.

ción económica nos obliga a decirle al estado y a la comunidad misma, que la responsabilidad de la conservación o recuperación de la salud no puede descargarse en nosotros que solamente cuidamos uno de sus aspectos, sino que es necesario resolver simultáneamente los problemas inherentes a la educación y a la productividad económica de la población.

Para terminar, quiero darle a los padres, esposas y familiares que acompañan en esta noche a los suyos que se gradúan de médicos, en nombre de la Universidad de Antioquia y en el mío personal, mis calurosas felicitaciones y pedirles que continúen prestándoles todo su apoyo para que desempeñen la difícil misión que han escogido. La familia del médico, es bien conocido, participa directamente de todas las angustias que produce el ejercicio profesional, pero también tiene la gratificación que produce el servicio de los semejantes.

BERNARDO OCHOA A.

Decano Encargado
Facultad de Medicina

V CONGRESO BOLIVARIANO DE ENDOCRINOLOGIA

25o. ANIVERSARIO SOCIEDAD COLOMBIANA DE ENDOCRINOLOGIA

Bogotá, agosto 20 al 23 de 1975

PROGRAMA

Martes 19:	Acto inaugural
Miércoles 20:	Páncreas endocrino
Jueves 21:	Tiroides
Viernes 22:	Reproducción
Sábado 23:	Radioinmunoanálisis

Todos los días habrá: Una conferencia Magistral, Paneles sobre avances recientes, básicos y clínicos, en los temas citados los cuales estarán a cargo de ponentes especialmente invitados; además habrá temas libres en sesiones simultáneas.

JUNTA DIRECTIVA SOCIEDAD COLOMBIANA DE ENDOCRINOLOGIA

Presidente:	Antonio Ucrós Cuéllar
Vice-Presidente:	Alonso Gutiérrez Uribe.
Secretario-Tesorero:	Rafael Gómez Cuevas

COORDINADORES DE COMITES

1)	Programas Internacionales	Dr. Bernardo Reyes Leal
2)	Programas Nacionales	Dr. Alfredo Jácome Roca
3)	Financiero	Dr. Rafael Almanzar
4)	Social	Dr. Alonso Gutiérrez Uribe
5)	Audiovisuales	Dr. Jaime Ahumada Barona

Para inscripciones favor dirigirse a:
Apartado Aéreo 29714
Bogotá, Colombia.

CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE AMIBIASIS

Para conmemorar el centenario del descubrimiento de *Entamoeba histolytica* por F. Lösch, se llevará a cabo una Conferencia Internacional sobre Amibiasis en la ciudad de México, los días 27, 28 y 29 de octubre de 1975. El programa consistirá en conferencias, simposios y trabajos libres sobre historia, morfología, biología, bioquímica, inmunología, serología, epidemiología, relación huésped parásito y tratamiento. Resúmenes (250 palabras) de trabajos libres sobre *Entamoeba histolytica* y otras *Entamoebae*, así como sobre amibiasis invasora, deberán ser enviados para su revisión por la comisión de programa, antes del 31 de julio a: Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro de Estudios sobre Amibiasis, Hospital General, Oficina 151, Centro Médico Nacional, Av. Cuauhtémoc 330, México 7, D.F.