

ANTIOQUIA MEDICA

VOL' 26, No. 1 - 1976 - ANTIÓQUIA MEDICA - MEDELLIN-COLOMBIA

Órgano 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.

DIRECTORES:

Dr. Héctor Zuluaga Tobón
Decano de la Facultad

Dr. Alberto Echavarría Restrepo
Presidente de la Academia

EDITOR:

Dr. Ramón Córdoba Palacio

Auxiliar del Editor:

Sr. Jaime Molina

CONSEJO DE REDACCION:

Medellín:

DR. JAIME BORRERO R.
DR. HUGO TRUJILLO.
DRA. ANGELA RESTREPO M.
DR. FEDERICO DIAZ G.

Bogotá:

DR. FERNANDO CHALEM,
DR. MARIO GAITAN YANGUAS.
DR. EFRAIN OTERO RUIZ,
DR. ERNESTO PLATA RUEDA,
DR. JORGE RESTREPO MOLINA
DR. GABRIEL TORO G.

Bucaramanga:

DR. ROSO ALFREDO CALA
DR. ALIRIO GOMEZ.

Cali:

DR. MARIO BARAC
DR. EDGAR COBO
DR. EDUARDO GAITAN.

Cartagena:

DR. MANUEL GONZALEZ.

Popayán:

DR. EDGAR SANCLEMENTE.

CONTENIDO

EDITORIAL

Epidemiología de la Hipertensión Arterial en el Departamento de Antioquia. *Dra. Helena Espinosa de Restrepo* 1

ARTICULOS ORIGINALES

Quince años de Fiebre Reumática 1958-1973. Estudio Clínico - Estadístico de 709 casos. *Dra. Leni Oberndorfer, Dres. William Mejía V., Enrique Rojas L.* 5

Tumor y Síndrome Carcinoide. Estudio Clínico - Patológico de 31 casos. *Dres. Victor Bedoya M., Carlos H. Lerma A.* 25

Sección total del Colédoco. Nueva Técnica de Reparación. *Dres. Alvaro Velásquez O., Fidel A. Cano.* 41

Pleiotropismo de las características Humanas. Determinación Semiológica de Normalidad. *Dr. B.R. Elejalde S.* 47

EPIDEMIOLOGIA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL EN EL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA

Dra. Helena Espinosa de Restrepo.

A pesar de tener conciencia de las limitaciones metodológicas existentes aún para poder determinar con certeza la prevalencia o magnitud de la "Hipertensión Arterial" en una población o grupo de ella, tenemos la osadía de atrevernos a hacer algunas consideraciones sobre esta entidad o condición patológica en la población antioqueña, basados en los hallazgos obtenidos a través de varios estudios o encuestas sobre niveles de presión arterial efectuados en los dos años anteriores.

La epidemiología, con el desarrollo que ha experimentado en las últimas décadas especialmente en cuanto a los métodos de estudio de las enfermedades crónicas y degenerativas, dispone de algunas herramientas que permiten detectar en las comunidades, objeto siempre de su estudio, la magnitud de fenómenos y enfermedades con más o menos precisión. General-

mente, el método utilizado son las encuestas de prevalencia.

En el caso de la hipertensión, dichas encuestas están encaminadas a conocer los niveles tensionales "casuales", llamados así por obtenerse en cualquier momento pero teniendo en cuenta recomendaciones y requisitos metodológicos para que se acerquen lo más posible a la presión verdadera de los examinados y por ende a la situación real de la población, si es que éstos corresponden a una muestra bien seleccionada y representativa de ella.

En Colombia, hasta hace poco sólo se contaba con los datos de niveles de presión arterial obtenidos en la encuesta nacional de Morbilidad (1) efectuada en 1965 y que reveló diferencias interesantes por regiones en las cuales se dividió el país para efectos del muestreo de la po-

* Jefe del Departamento de Servicios de Diagnóstico y tratamiento. División de Salud. ICSS.

blación. Este hecho, sumado a las observaciones de algunos médicos en su práctica diaria, motivó a la que esto escribe para tratar de sacar mayores datos de lo recopilado en la Encuesta Nacional en cada región. Sin embargo, no fué posible llegar a conclusiones sobre diferencias en cuanto a niveles de presión arterial en los diferentes departamentos que formaron las regiones muestreadas por características inherentes al sistema de muestreo que fué representativo para la región más no para cada Departamento incluido. Posteriormente y principalmente por el interés de una residente de Medicina Interna, Dra. Martha Inés García, quien en su año de medicatura rural había observado gran frecuencia de hipertensión en el Municipio de Granada, se planeó y efectuó una encuesta en dicha población, a la cual siguieron otras en varios municipios y comunidades.

Dado que la metodología empleada en todas ellas es similar, se pueden comparar sus resultados y sacar hasta cierto punto una visión sobre el problema de hipertensión en el Departamento de Antioquia haciendo la salvedad que el ideal sería completar con otras encuestas el panorama general.

Parece ser que el oriente antioqueño, por lo menos la población de Granada (2) tiene un riesgo mayor para sufrir elevación de presión arterial, ya que los promedios tanto de presión sistólica como diastólica superan a los hallados para el país en ambos sexos en la Encuesta Nacional de Morbilidad. La prevalencia total de hipertensión que se encontró fué de 25.1 por 100 y en el sexo femenino es mayor el riesgo. En El Retiro, población del mismo conglomerado antioqueño no es tan eleva-

da la tasa de hipertensión (3), 16.8 por 100 y las mujeres jóvenes mostraron especial riesgo, el cual pudiera ser en parte explicado por el uso de anticonceptivos orales.

Por haberse encontrado un alto índice de consulta por hipertensión en los registros médicos se escogió el Municipio de Amalfi, en el noroeste para otra encuesta (4) y sus hallazgos mostraron una prevalencia total de 19.8 por 100, también con mayor frecuencia en las mujeres y el análisis de la relación de hipertensión con migración mostró sugerencias para estudios futuros sobre riesgos mayores para el migrante joven.

En la ciudad de Medellín, urbe ya poblada, se dificulta enormemente la realización de este tipo de encuestas. Se escogieron dos comunidades por razones diferentes. Una fué un barrio pobre pero cuya población aunque proveniente en gran parte de otras partes del Departamento ya estaba asentada en la ciudad. Los promedios de presión arterial superan también a los encontrados para el país y la tasa en mujeres fué de 20.6 por 100 y en hombres de 11.8 (5) aunque la muestra de éstos no fué representativa. Este estudio también abre perspectivas sobre persistencia de riesgos en los procedentes de áreas de incidencia alta de hipertensión.

Finalmente se hizo una encuesta en una muestra representativa de afiliados a los Seguros Sociales (6). Es de gran importancia esta comunidad para constituir la población trabajadora de una de las regiones más industrializadas del país. Los resultados de esta encuesta concuerdan con los de las otras, mostrando una tasa de hipertensión de 18.9 para ambos sexos pero

con una diferencia importante y es la de un exceso de tasa en los hombres (21.3 contra 12.2 en mujeres).

El comportamiento epidemiológico de la hipertensión por sexo y edad en el Seguro Social se acerca más a los patrones descritos en países desarrollados como Estados Unidos (7). Este hecho sugiere que probablemente hay factores que inciden en forma diferente en las comunidades rurales y urbanas con mayor riesgo quizás para las mujeres jóvenes en las poblaciones pequeñas, tradicionales y de patrones de vida rural y mayor riesgo en los hombres jóvenes trabajadores del área industrial.

Como se anotó al principio, se pretende despertar el interés por el conocimiento epidemiológico en nuestro medio de una variable tan importante como la presión arterial cuya elevación, como está comprobado plenamente, constituye uno de los mayores peligros de muerte por enfermedad cardiovascular.

La hipertensión, parece ser, por los datos que se tiene, una condición con una frecuencia apreciable en nuestras comunidades y deben emprenderse los estudios que nos demuestren sus factores causales para la aplicación racional de medidas de prevención.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministerio de Salud Pública. Asociación de Facultades de Medicina. Investigación Nacional de Morbilidad. Evidencia Clínica, Bogotá, D.F. 1969.
2. Espinosa de Restrepo, H., García, M.I., Zambrano, F., Molina, I., y Hoyos, H.: Niveles de Presión Arterial en una población del oriente Antioqueño. Tribuna Médica. No. 602 Tomo L 1- No. 10 p. A 13 - A 20 mayo, 1975.
3. Zambrano, F., González, G., Borrero, J., Espinosa de Restrepo, H., y Calle, O.: Encuesta de Prevalencia de Niveles de Presión Arterial en El Retiro Antioquia - En prensa.
4. González, G., Zambrano, F., Borrero, J., Espinosa de Restrepo, H., Gómez, F. y Zapata, G.: Encuesta de Prevalencia de Niveles de Presión Arterial en el Municipio de Amalfi Antioquia. En prensa.
5. Espinosa de Restrepo, H., Zambrano, F., Molina, I., García, M.I. y Palacio, J.: Niveles de Presión Arterial en un sector de la ciudad de Medellín. En prensa.
6. Espinosa de Restrepo, H., Franco, T., Zambrano, F., Velásquez, T.J. y Ochoa, L.H.: Prevalencia de Hipertensión Arterial en Afiliados al Seguro Social de Antioquia. En prensa.
7. Vitae and Health Statistics: Data from the National Health Survey. Blood Pressure of Persons 18 - 74 years, United States, 1971 - 1972. Serie 11 No. 150.

QUINCE AÑOS DE FIEBRE REUMÁTICA

1958-1973

ESTUDIO CLÍNICO-ESTADÍSTICO DE

709 CASOS (*)

*Leni Oberdorfer, M.D.
William Mejía V., M.D.
Enrique Rojas L., Estadístico*

RESUMEN

1. Según el plan de trabajo elaborado en 1958, se presenta la estadística de 709 niños que ingresaron por primera vez al Hospital Universitario Infantil, Medellín, con el diagnóstico de Fiebre Reumática (F.R.), entre enero de 1958 y enero de 1973.
2. Aproximadamente siete de cada diez niños fueron hospitalizados. Los tres restantes vistos por consulta externa exclusivamente.
3. Dos terceras partes del total entraron en el primer ataque, el resto en una recurrencia. De los 410 casos cardíacos, 199 niños (49o/o) vinieron en una recurrencia.
4. Previo un análisis de las variables, se tomó el año 1962 como base de comparación (Base 1962 igual 100).
5. Al comparar los números índices de los ingresos anuales, se puede anotar el siguiente comportamiento de las cuatro formas de la F.R. (carditis sola, carditis con corea, corea sola, y artritis sola): El total de los casos de F.R., a partir de 1962, fluctúa cerca de 100. En las formas de carditis con corea y de artritis, se observan marcadas fluctuaciones sobre la base. La carditis sin corea presenta un ascenso marcado en 1968 y un descenso marcado en 1971, tendiendo hacia la base en 1972. La corea sola acusa gran incremento durante el período, llegando a quintuplicar en 1968 el valor del año base.
6. Respecto al sexo resalta el hecho de haber encontrado en la forma coréica la relación de dos mujeres para cada hombre.

(*) Trabajo presentado en el II Congreso Bolivariano de Reumatología Bogotá, agosto 4 al 7, 1973.

7. Se estudiaron las formas reumáticas en relación con la edad, en cinco grupos bienales. Se analizaron 452 ingresos en el primer ataque, de los cuales 211 eran cardíacos. Entre ellos había 81 niños menores de ocho años. De los 257 ingresos en recurrencia, había 199 niños con cardiopatía. Cuarenta de ellos eran menores de ocho años.
8. Se concluye que la F.R. presenta un factor importante de Salud Pública para escolares y pre-escolares. Es alto el porcentaje de cardiopatías graves con numerosos casos de invalidez juvenil y muerte precoz.

Sabiendo que esta enfermedad es teóricamente evitable, se justifica una campaña a nivel nacional. Se debe insistir en la generalización de la lucha contra el estreptococo betahemolítico del grupo A, difundiendo la profilaxis primaria en las enfermedades estreptocócicas de las vías respiratorias, y la profilaxis secundaria para proteger las víctimas de un ataque de F.R. contra las recaídas.

INTRODUCCION

En 1958 elaboramos un plan de trabajo para el estudio de los pacientes que ingresaron por primera vez con el diagnóstico en firme de Fiebre Reumática (F.R.) al Pabellón Infantil del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia (1). En 1968 presentamos los resultados de los primeros ocho años (2).

En el presente trabajo informamos sobre la incidencia de la F.R. y analizamos varios parámetros de los pacientes ingresados desde el primero de enero de 1958 hasta el primero de enero de 1973. El objeto de este trabajo es el de orientarnos sobre el impacto de la F.R. en los niños pre-escolares y escolares en nuestro ambiente hospitalario, y sobre la curva cronológica de las admisiones en el lapso de estudio. Este análisis puede servir de base para la organización de una campaña en pro de la prevención de la F.R. y debe considerarse como el primer eslabón de una cadena que deberá completarse en las décadas siguientes.

MATERIAL Y METODO

Se registraron 709 primeros ingresos de niños con el diagnóstico de F.R. en el curso de estos 15 años. La hospitalización tuvo lugar en una de las salas del Pabellón Infantil del Hospital Universitario y adicionalmente, entre los años de 1967 a 1972 en las salas del Hospital de la Cruz Roja el que durante este período estaba afiliado en asistencia y docencia al Hospital Universitario. Los datos de los parámetros encontrados al ingreso fueron tabulados en tarjetas Mc Bee, vaciados, catalogados y posteriormente analizados estadísticamente.

RESULTADOS

Clasificación:

Los niños hospitalizados (Cuadro I) representan aproximadamente tres cuartas partes del volumen total. Los niños atendidos en consulta externa exclusivamente eran, por lo regular, casos leves con actividad reumática, pero sin compromiso cardíaco, o pacientes con una patología cardíaca antigua, inactiva, referidos por otros médicos.

CUADRO I

CLASIFICACION DEL MATERIAL

CLASIFICACION	PRIMER ATAQUE		RECURRENCIA		TOTAL	
	Número	o/o	Número	o/o	Número	o/o
HOSPITALIZA- DOS	358	50.5	161	22.7	519	73.2
CONSULTA EXTERNA	94	13.3	96	13.5	190	26.8
T O T A L	452	63.8	257	36.2	709	100

Definición de "Recurrencia".

La definición es arbitraria porque, a pesar de una detenida entrevista con el familiar o acudiente al ingreso del paciente, no es siempre posible determinar exactamente la evolución de la enfermedad antes del ingreso. Catalogamos como recurrencia todos los casos que al tiempo de la primera admisión tenían historia de evolución de su enfermedad mayor de tres meses. Sabemos muy bien que un primer ataque puede durar más de tres meses pero consideramos esta nomenclatura aceptable, porque un primer ataque inadecuadamente tratado y sin profilaxis, implica un pronóstico parecido al de un primer ingreso en una verdadera recaída.

Analizando el Cuadro I, observamos que en cada tres primeros ingresos hay una recurrencia. Repartiendo el período de quince años en tres quinquenios, el porcentaje de ingresos por recurrencia no ha variado en forma significativa.

La proporción entre los niños hospitalizados y los vistos por consulta externa exclusivamente, era de tres a uno.

Enfocando la distribución entre primer ataque y recurrencia sobre los pacientes con compromiso cardíaco al primer ingreso (Cuadro II, Fig. 1), se observa que del total de 410 pacientes, uno de cada dos era una recaída. Esta proporción tampoco ha cambiado en el curso de los 15 años en forma significativa.

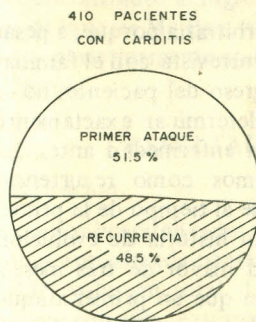
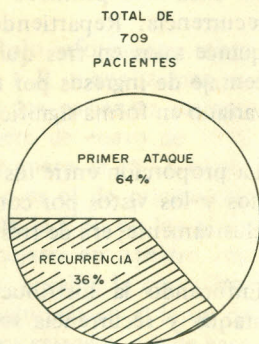
Depurando el número total con la eliminación de los niños cardíacos vistos exclusivamente en la consulta externa con varios casos de cardiopatía antigua e inactiva, restan 319 pacientes hospitalizados, de los cuales 41.30/o se encontraba en una recurrencia al primer ingreso.

La Distribución de las Formas de la F.R.

Los criterios de Jones (modificados) (3) nos han servido de base para el diagnóstico de la F.R. En nuestra estadística hemos evaluado las siguientes cuatro formas: Carditis sin Corea, Carditis con Corea, Corea sin Carditis, Artritis Sola.

CUADRO II
CLASIFICACION DE LOS PACIENTES CARDIACOS

	A		B	
	Total de Cardíacos (410)		Cardíacos Hospitalizados (319)	
	Número	o/o	Número	o/o
1o. ATAQUE	211	51.50/o	187	58.70/o
RECURRENCIA	199	48.50/o	132	41.30/o
TOTAL	410	100.00/o	319	100.00/o



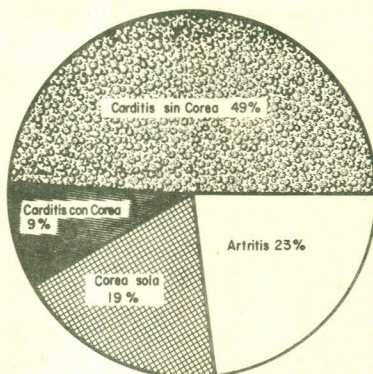
DISTRIBUCION PORCENTUAL ENTRE INGRESOS EN PRIMER ATAQUE Y EN RECURRENCIA DE LA FIEBRE REUMATICA

CUADRO No. III

CLASIFICACION PORCENTUAL DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS AL PRIMER INGRESO

FORMAS	NUMERO	POR CIENTO
Carditis Sin Corea	348	49.1
Carditis Con Corea	62	8.7
Corea Sin Carditis	136	19.2
Artritis Sola	163	23.0
TOTAL	709	100.0

Tanto los casos de carditis como los casos de corea pueden o no haber sido acompañados de artritis.



DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LAS FORMAS DE FIEBRE REUMATICA — EN TOTAL 709 CASOS 1.958 - 1.973

El Cuadro III y la Fig. 2 muestran la repartición de las formas de la F.R. Observamos que había 49o/o de los cardíacos sin corea y 9o/o de cardíacos con corea, lo que suma un total de 58o/o de ingresos con compromiso cardíaco. De 198 niños con corea al ingreso, uno de cada tres tenía compromiso cardíaco.

Comparando los valores correspondientes a estos 15 años, con los valores publicados a los ocho años de estudio (2), el valor porcentual de pacientes ingresados

con artritis no ha variado significativamente (1966: 21o/o—1973: 23o/o). Hay un notable aumento de los casos de corea sin carditis (1966: 11o/o—1973: 19o/o), lo que rebaja proporcionalmente la contribución porcentual del total de carditis (1966: 68o/o—1973: 58o/o).

Entraremos en más detalles sobre esta modalidad de evolución cronológica de la enfermedad durante los 15 años que comprende este estudio.

CUADRO IV

DISTRIBUCION DE 546 CASOS CON CARDITIS Y/O COREA ENTRE LOS 709 INGRESOS CON FIEBRE REUMATICA (1958—1973).

CLASIFICACION	NUMERO	POR CIENTO
Carditis (<i>Sin</i> Corea)	348	49.1
Carditis (<i>Con</i> Corea)	62	8.7
Corea (<i>Sin</i> Carditis)	136	19.2
TOTAL	546	77.0


En el Cuadro IV y la Fig. 3 se puede observar que entre 546 pacientes presentaron 348 niños carditis sin corea y 136 corea sin carditis. Sesenta y dos casos su-

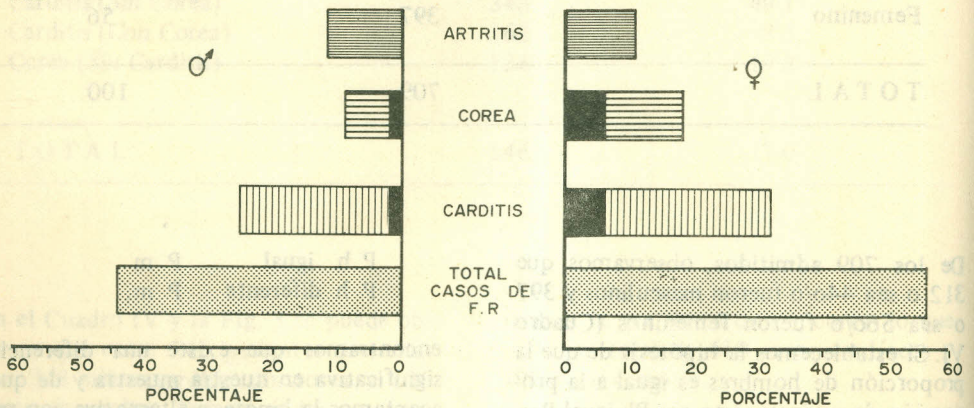
frían a la vez de carditis y corea, lo que suma un total de 410 casos cardíacos y 198 casos coréicos.

CUADRO VI

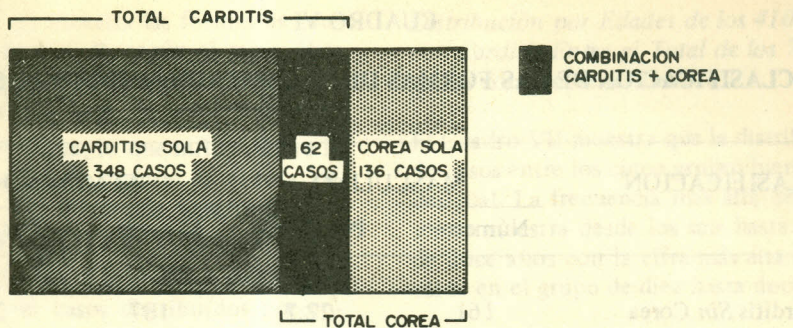
CLASIFICACION DE LAS FORMAS DE PRESENTACION SEGUN EL SEXO

CLASIFICACION	MASCULINO		FEMENINO	
	Número	Por Ciento	Número	Por Ciento
Carditis Sin Corea	161	22.7	187	26.3
Carditis Con Corea	19	2.7	43	6.1
Corea Sola	47	6.6	89	12.6
Artritis	85	12.0	78	11.0
TOTAL	312	44.0	397	56.0
CARDITIS TOTAL	180	25.4	230	32.4
COREA TOTAL	66	9.3	132	18.6


 COMBINACION
 CARDITIS + COREA



Clasificación de las Formas de Presentación Según el Sexo.



DISTRIBUCION DE 410 CASOS CON CARDITIS Y 198
 CASOS CON COREA
 1.958 - 1.973

CUADRO V
 DISTRIBUCION POR SEXO

SEXO	NUMERO	POR CIENTO
Masculino	312	44
Femenino	397	56
TOTAL	709	100

De los 709 admitidos, observamos que 312 o sea 44o/o fueron masculinos y 397 o sea 56o/o fueron femeninos (Cuadro V). Si establecemos la hipótesis de que la proporción de hombres es igual a la proporción de mujeres, ésto es: P_h igual P_m .

Tenemos las hipótesis.

P_h igual P_m
 P_h diferente P_m ,

encontramos que existe una diferencia significativa en nuestra muestra y de que aceptamos la hipótesis alternativa con un P menor de 0.01, es decir, hay mayor incidencia en mujeres que en hombres.

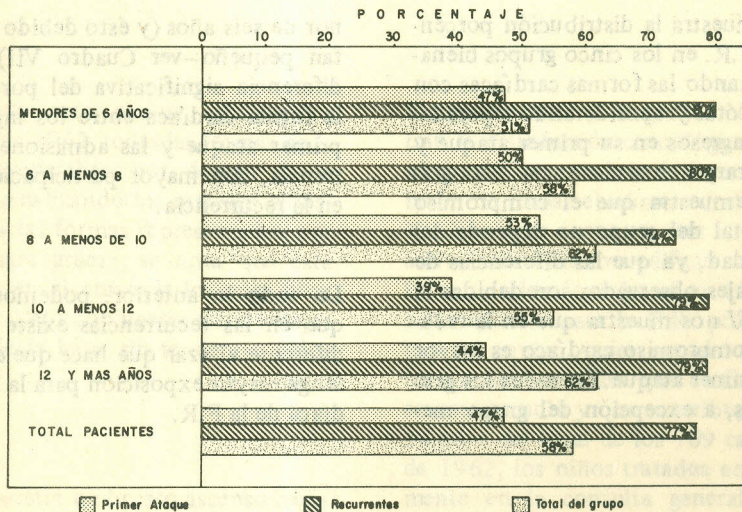
El Cuadro VI muestra las formas de presentación de la F.R. según el sexo. Hay diferencia significativa a favor del sexo femenino en los casos de corea sola y de carditis con corea, lo que influye sobre la preponderancia de mujeres en el total de casos. No hay diferencia significativa en los casos de artritis y de carditis sin corea.

En la gráfica No. 4 se analizan tres grupos y el total de casos distribuidos porcentualmente para cada sexo. Las barras correspondientes a la corea incluyen los casos de corea con carditis, y las barras correspondientes a la carditis incluyen los casos con corea. De ahí que estas barras tengan un sombreado común en la carditis y en la corea. En la barra de la corea se aprecia que por cada hombre hay dos mujeres afectadas con esta modalidad de la F.R.

Distribución por Edades de los 410 Casos con Carditis Entre el Total de los 709 Ingresos con Fiebre Reumática.

El Cuadro VII muestra que la distribución de casos entre los cinco grupos bienales es desigual. La frecuencia más alta de ingresos se muestra desde los seis hasta menos de doce años con la cifra más alta de 226 casos en el grupo de diez hasta doce años.

Hay 70 ingresos en niños menores de seis años. El último grupo, mayores de 12 años, no corresponde a la ocurrencia real de la F.R. Hay solamente 12 casos que ingresaron en su primer ataque y 23 que entraron en una recurrencia. Gran parte de los pacientes mayores de 12 años no se admiten en el Pabellón Infantil, sino en las Salas de Medicina Interna de adultos, sobre los cuales nosotros no tenemos control estadístico.



Porcentaje de pacientes con compromiso cardíaco según grupo de edad y tipo de paciente. (1958-1973).

CUADRO VII

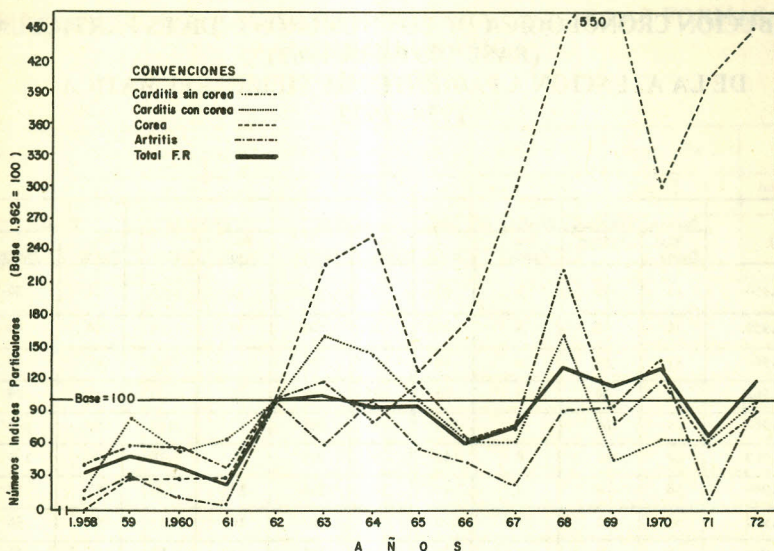
DISTRIBUCION DEL COMPROMISO CARDIACO EN LOS CASOS DE FIEBRE REUMATICA SEGUN GRUPOS ETARIOS PRIMER ATAQUE O RECURRENCIA 1958-1973.

Edad \ Clasificac.	Menores de 6 años			De 6 a menos de 8			De 8 a menos de 10			De 10 a men. de 12			Más de 12 añ.			Total		
	No. de casos	Casos con card.	% con card	No. de casos	Casos con card	% con card	No. de Casos	Casos con Card	% con Card	No. de Casos	Casos con Card	% con Card	No. de Casos	Casos con Card	% con Card	No. de Cas	Casos con Card	% con Card
Primer Ataque	60	28	47	106	53	50	123	65	53	136	53	39	27	12	44	452	211	47
Recurrencia	10	8	80	40	32	80	88	65	74	90	71	79	29	23	79	257	199	77
Total	70	36	51	146	85	58	211	130	62	226	124	55	56	35	62	709	410	58

La Fig. 5 muestra la distribución porcentual de la F.R. en los cinco grupos bienales, relacionando las formas cardíacas con el número total y considerando separadamente los ingresos en su primer ataque y los que entraron en recurrencia. Esta gráfica nos demuestra que el compromiso cardíaco total del grupo no depende del grupo de edad, ya que las diferencias de los porcentajes observados son debidas al azar. Pero *SI* nos muestra que en la recurrencia el compromiso cardíaco es mayor que en el primer ataque. En todos los grupos bienales, a excepción del grupo me-

nor de seis años (y éste debido al número tan pequeño—ver Cuadro VII), hay una diferencia significativa del porcentaje de la forma cardíaca entre los ingresos con primer ataque y las admisiones en recurrencia, con mayor participación de ésta en la recurrencia.

De todo lo anterior, podemos concluir que en las recurrencias existe un factor diferente al azar que hace que el paciente tenga mayor exposición para la forma cardíaca de la F.R.



DISTRIBUCION CRONOLOGICA DE LOS NUMEROS INDICES PARTICULARES (Base 1962 = 100) DE LA ATENCION A PACIENTES DE FIEBRE REUMATICA . 1.958 - 1.973

Estableciendo esta norma, observamos que, antes de 1962, todas las formas de la F.R. se encontraban por debajo de la línea-base. Analizando los ingresos globales de todas las formas representados por la línea negra gruesa, se nota que esta línea oscila en el curso de los once años siguientes a 1961 con ligeros altos y bajos alrededor de la base, sin tendencia a disminución.

ARTRITIS

La curva muestra un brusco ascenso hacia el año de 1962. De allí en adelante la curva va casi paralela con la curva total, y se encuentra en 1972 a la misma altura de 1962.

El Cuadro VIII y la gráfica No. 6 muestran la distribución cronológica de los números índices con base 100 para 1962. La razón de tomar el número índice base en 1962 se debe a que en este año inicia sus actividades el nuevo edificio del Hospital Infantil; además se inició en 1962 la consulta externa para la F.R. por un miembro del equipo, quien anotó los casos vistos en esta consulta que están incluidos en este estudio y que contribuyen con un 26.8/o del total de los 709 casos. Antes de 1962, los niños tratados ambulatoriamente en la consulta general, no eran accesibles en los archivos de estadística. Por lo tanto consideramos que estos cambios fundamentales justifican escoger el año de 1962 como índice base.

CUADRO No. VIII

DISTRIBUCION CRONOLOGICA DE LOS NUMEROS INDICES PARTICULARES
(BASE 100 PARA 1962)
DE LA ATENCION A PACIENTES DE FIEBRE REUMATICA
1958-1973

Año	Cardit. sin Cor.		Cardit. con Cor.		Corea. Sola		Artritis		Total	
	No. Casos	Indice	No. Casos	Indic.	No. Casos	Indice	No. Casos	Indice	No. Casos	Indice
1.958	13	45	1	20	0	0	3	16	17	30
1.959	16	55	4	80	1	25	5	26	26	46
1.960	17	59	2	40	1	25	2	11	22	39
1.961	10	30	3	60	1	25	1	5	15	26
1.962	29	100	5	100	4	100	19	100	57	100
1.963	32	110	8	160	9	225	11	58	60	105
1.964	18	62	7	140	10	250	19	100	54	95
1.965	35	121	5	100	5	125	10	53	55	96
1.966	18	62	3	60	7	175	8	42	36	63
1.967	23	79	3	60	12	300	4	21	42	74
1.968	33	114	8	160	18	450	16	84	75	132
1.969	24	83	2	40	22	550	18	95	66	115
1.970	37	128	3	60	12	300	24	126	76	133
1.971	16	55	3	60	16	400	4	21	39	68
1.972	27	93	5	100	18	450	19	100	69	121

CARDITIS (Sin Corea):

La curva muestra moderados picos en los años 1963, 1965 y 1968; alcanza su nivel más bajo en 1971, para subir nuevamente a la línea base en 1972.

CARDITIS (Con Corea):

Esta curva aumenta hasta 1963, disminuye entre 1963 y 1967, tiene una cúspide en 1968, la cual vuelve a disminuir en forma marcada en 1969, reiniciándose un ascenso lento que llega a la línea-base en 1972.

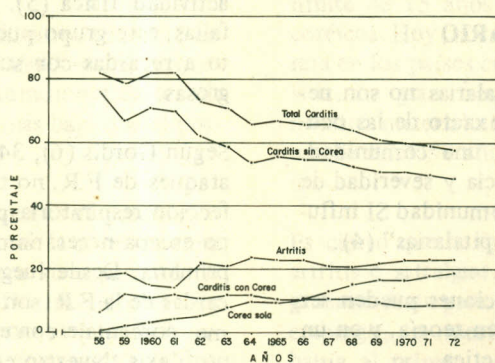
COREA:

El aumento de los casos de corea es impresionante. Se registra la primera elevación de la curva en los años 1963 a 1964, y después de una declinación en 1965, alcanza en 1968 el pico que se eleva más de cinco veces por encima de la línea base, regresa moderadamente hacia el año de 1970, para volver a ascender hacia 1972, pero sin alcanzar el valor máximo de 1968.

CUADRO No. IX

DISTRIBUCION ACUMULATIVA DE CADA UNA DE LAS FORMAS DE FIEBRE REUMATICA 1958-1973

Año	Formas		Total Carditis		Carditis sin Corea		Carditis con Corea		Artritis		Corea sola		Total Acumulado
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
1.958	14	82.35	13	76.5	1	5.9	3	17.6	0	0			17
1.959	34	79.0	29	67.4	5	11.6	8	18.6	1	2.3			43
1960	53	81.5	46	70.8	7	10.8	10	15.4	2	3.1			65
1.961	66	82.5	56	70.0	10	12.5	11	13.8	3	3.8			80
1.962	100	73.0	85	62.0	15	10.9	30	21.9	7	5.1			137
1.963	140	71.1	117	59.4	23	11.7	41	20.8	16	8.1			197
1.964	165	65.7	135	53.8	30	11.9	60	23.9	26	10.4			251
1.965	205	67.0	170	55.6	35	11.4	70	22.9	31	10.1			306
1.966	226	65.3	188	55.0	38	11.1	78	22.8	38	11.1			342
1.967	252	65.6	211	54.9	41	10.7	82	21.4	50	13.0			384
1.968	293	63.8	244	53.2	49	10.7	98	21.4	68	14.8			459
1.969	319	60.8	268	51.0	51	9.7	116	22.1	90	17.1			525
1.970	359	59.7	305	50.7	54	8.9	140	23.3	102	17.0			601
1.971	378	59.1	321	50.2	57	8.9	144	22.5	118	18.4			640
1.972	410	57.8	348	49.1	62	8.7	163	23.0	136	19.2			709



TENDENCIA DE LOS PORCENTAJES DE CADA UNA DE LAS
FORMAS DE FIEBRE REUMATICA. 1958 - 1972

(Base Anual. Acumulado del total de casos)

Si analizamos en el Cuadro IX y la gráfica No.7, la tendencia de las diferentes formas de la F.R. en el período comprendido entre 1958 y 1973, teniendo como base el total acumulado, concluimos lo siguiente:

Tanto la carditis total como la carditis sin corea disminuyen casi en forma paralela, rebajándose su frecuencia en cerca de 25o/o.

La artritis presenta en el período de 1958 a 1961 una tendencia a disminuir, aumentándose en el año de 1962 y de ahí en adelante existen pequeñas fluctuaciones, pero podríamos decir que su tendencia se estabiliza.

La carditis con corea presenta una tendencia estable con ligeras fluctuaciones. La corea sola nos presenta una tendencia al aumento, el cual es bastante grande en el período, si partimos de la base 0o/o en el año de 1958 y llegamos a 19.2o/o en 1972.

COMENTARIO

“Las admisiones hospitalarias no son necesariamente el reflejo exacto de las ocurrencias nosológicas de una comunidad. Sin embargo, la incidencia y severidad de una enfermedad en la comunidad SI influye en las admisiones hospitalarias” (4).

La F.R. y sus complicaciones pueden ser erradicadas totalmente en teoría, y en un alto porcentaje en la práctica.

Son numerosas las variables que dificultan la interpretación de los resultados estadísticos en un país en desarrollo con gran inestabilidad en muchos aspectos. Mencionamos el rápido crecimiento de la po-

blación con el mayor auge en las capitales departamentales; nuestro programa continuo de investigación de la F.R. ha motivado a colegas y estudiantes para referirnos los enfermos; el incremento de las carreteras y medios de comunicación; estos y otros factores pueden explicar el aumento de los primeros ingresos. Al contrario, la apertura de hospitales en otros municipios y de puestos de salud en la ciudad y en la provincia, pueden disminuir la afluencia al hospital capitalino, por encargarse ellos del manejo. A pesar de estos factores de variabilidad, tratamos de interpretar los resultados de esta investigación.

La cuarta parte de los 709 primeros ingresos se trató ambulatoriamente. Aunque eran, por lo regular, casos menos graves, la profilaxis se juzgó igualmente necesaria. Entre los seis factores de riesgo de no cumplir las citas y la profilaxis, figuran: (1) los pacientes que nunca fueron hospitalizados en un ataque agudo y, (2) quienes no necesitaban restricciones de su actividad física (5). Por motivo de tales fallas, este grupo puede estar más expuesto a recaídas con sus consecuencias peligrosas.

Según Gordis (6), 34o/o de 261 primeros ataques de F.R. no tenían historia de infección respiratoria precedente. Este grupo escapa necesariamente a la prevención primaria. Desde luego, las recidivas o recaídas de la F.R. son evitables en un altísimo porcentaje con el cumplimiento de la profilaxis. Nuestro estudio demostró que 36o/o de nuestros pacientes ingresó en una recaída. Entre los 410 pacientes cardíacos, uno entre dos, o sea la mitad, se recibió en recidiva. Por contraste, en los hospitales de Baltimore desde 1960 hasta 1964, solamente había una recaída para

cada siete admisiones por ataque agudo de F.R. (o sea 14.5o/o) (5).

El pronóstico de la carditis a repetición es mucho más desfavorable que en la del primer ataque. La alta proporción de ingresos en recidiva no ha cambiado en los últimos años de nuestro estudio. Se debe concluir que el manejo de la F.R. en estos casos ha sido inadecuado.

Según Massell (4), cuatro son los parámetros que demuestran mejor el aspecto de la evolución de la F.R.: (a) el número de admisiones. (b) la incidencia de la carditis reumática. (c) la corea. (d) la muerte en estos pacientes.

En nuestro medio se encuentran durante los primeros ocho años 296 pacientes en su primer ingreso; en los siete años siguientes, había 413 pacientes nuevos, lo que corresponde a un promedio anual durante este último lapso de 59 casos, número muy superior al promedio anual durante los primeros ocho años.

Massell (4), por el contrario, encontró en la revisión de 1921 a 1960 que el promedio anual de nuevas admisiones en los últimos cinco años era más bajo que el promedio de los 40 años.

El compromiso cardíaco es el punto crucial para el pronóstico de la supervivencia de los enfermos y para su capacidad de trabajo en el futuro. Durante el curso de los 15 años hemos encontrado 410 pacientes que ingresaron con carditis, lo que corresponde a 58o/o del total; durante los primeros ocho años se registraron 202 pacientes con carditis, correspondientes a 68o/o del total. La Fig. 7 nos mostró que la tendencia porcentual de la carditis sin corea era descendente; la carditis con

corea se mantiene aproximadamente en el mismo nivel durante los 15 años.

El comportamiento de la corea es lo más interesante de nuestro estudio: el gran aumento de la corea (sin carditis) es el que ha influido porcentualmente en el descenso de la curva de la carditis. Hemos observado el pico más alto en 1968 con 26 coreicos entre 75 admisiones, (34.5o/o). Para el año de 1972 se nota un insignificante descenso con 23 coreicos para 69 ingresos (33o/o). En el estudio de los primeros ocho años, la corea representaba 22o/o.

Parece que la frecuencia de presentación de la forma coréica corre paralela con la severidad de la F.R. Massell (4) encontró de 1921 a 1926, 44o/o de coréicos, cifra que bajó a 15o/o en 1960. Mackie (7) comunica en una publicación de 1926, referente a un estudio hecho en Nueva York, revisando la historia de pacientes con F.R. ingresados en el curso de nueve años, que entre 159 pacientes con un límite de 15 años de edad, encontró 82 coréicos. Hoy, la corea es una enfermedad rara en los países con un buen estándar de vida. La gran frecuencia de la corea en nuestro material es similar a las condiciones de hace 50 años en los países del norte.

Es cierto que la forma coréica, con o sin artritis o artralgiás, no representa un peligro inmediato para la vida del atacado. Sin embargo, en nuestro grupo de 198 casos había al primer ingreso ya 62 casos con compromiso cardíaco y con sus consecuencias. Bland (8) notó entre 163 casos de corea para el ingreso, 3.4o/o de complicación cardíaca durante la evolución de la corea. Una revisión de este grupo 16 a 20 años más tarde, mostró 23.3o/o de los

ex-coréicos con cardiopatía. Davis (9) encontró en una revisión de 60 pacientes de 2 a 20 años posteriores al episodio coréico, que 51 sufrían carditis o cardiopatía reumática. El problema de la corea es complejo, así como la enfermedad todavía está mal entendida. El alto porcentaje de un riesgo de cardiopatía posterior es solamente una parte del problema. Freeman (10) encontró en una evaluación 29 años después de la corea, que 75o/o de los pacientes manifestaron evidencia de disturbio siquiátrico, mientras que el grupo de control mostró solamente un 25o/o de este tipo de problemas.

Es cierto que algunos pacientes con corea sin compromiso cardíaco pueden controlarse con un tratamiento ambulatorio; pero la mayoría de los casos eran graves, necesitaban hospitalización de uno a tres meses y frecuentes readmisiones, lo que probablemente en parte se debe más bien a exacerbaciones de una forma latente que a una nueva infección estreptocócica. Estas largas hospitalizaciones representan un impacto económico para la comunidad.

El cuarto parámetro trata de la muerte por cardiopatía reumática. Este trabajo se limita a los datos encontrados en el primer ingreso y no trata de la evolución posterior, lo que será el tema de otro estudio. Mencionamos solamente la muerte de 16 casos durante la primera hospitalización en un estudio de 38 casos fallecidos en el curso de 15 años con nueve meses (11).

Respecto al sexo, no encontramos diferencia significativa en la distribución entre hombres y mujeres en las formas de artritis y carditis sin corea. La corea con o sin complicaciones afecta por cada hom-

bre a dos mujeres. El gran número de coréicos en nuestro estudio influye en la preponderancia femenina no solamente en los grupos con corea de manera significativa, sino que repercute en el material global, mostrando mayor incidencia para el sexo femenino. Estos resultados igualan a los de otros autores de países no tropicales (5,12,13).

Edad:

Es difícil hacer comparaciones con otros autores que tienen diferentes límites de edad de admisión. Como ya hemos mencionado, el límite oficial en nuestro ambiente es de 12 años para el Hospital Infantil, con pocas excepciones para edad mayor. Otros autores (4,5,15) reciben los pacientes hasta los 16 ó 19 años.

El número más alto de ingresos (en primer ataque o en recaída) es entre los ocho y doce años. La distribución porcentual de los casos cardíacos en relación con el número total de cada grupo de edad, arroja el valor más alto (62o/o) para los grupos de ocho a diez años y para los mayores de 12. Separado los casos de ingresos en el primer ataque de aquellos que entraron en una recaída, se encuentra la cifra más alta (136 pacientes) entre los 10 y 12 años con 39o/o de carditis, comparado con el grupo de ocho a diez años (123 pacientes) 53o/o de cardíacos. Eso difiere de otros autores (5,12,15,16) que encontraron la mayor incidencia entre seis y ocho años, con un pico a los ocho.

Puede ser que nuestra gran incidencia de la corea, manifestación más frecuente entre los ocho y doce años (16), sea la responsable de la diferencia.

Queremos destacar la incidencia de la F.R. en menores de ocho años que en nuestro ambiente son pre-escolares. Fueron 216 casos en el primer ataque incluyendo siete niños menores de cuatro años. Cincuenta casos de este grupo de edad ingresaron en recurrencia. La carditis estaba presente en 47 a 50o/o entre los ingresados en el primer ataque y en 80o/o de los que se hospitalizaron en una recaída.

Con el fin de llegar a una conclusión clara, queremos terminar este comentario con unas observaciones sobre la presencia del *Streptococo beta-hemolítico del grupo A* (EBA) en nuestro ambiente, sabiendo que este micro-organismo es responsable de desencadenar la F.R. en casos predispuestos.

Díaz y colaboradores (17) encontraron en un estudio de 400 escolares de Medellín, lo que consideran una elección representativa, 1.5o/o de la F.R. inactiva. (Mencionamos que los casos graves que nosotros conocemos en edad escolar, escapan a esta pesquisa, porque están condenados a una vida sedentaria en su domicilio). Los cultivos de garganta elaborados por el grupo de Díaz eran positivos para el EBA en 26.5o/o.

Un estudio de una región de Antioquia con 11.451 habitantes, de los cuales se escogieron 331 escolares como muestra representativa, demostró en 15 niños la presencia del EBA en la garganta, lo que corresponde a 4.5o/o (18).

En el Uruguay se examinaron 77.024 escolares en el período 1962-1967, y encontraron una incidencia de F.R. de 60 por 100.000 escolares (0.06o/o) entre seis y catorce años (19), un número bastante

inferior a la cifra (1.5o/o) de nuestro ambiente.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de la F.R. en el ambiente hospitalario estudiado es grande y en vez de disminuir, como en otros países, parece ir en aumento.
2. Debido al enorme aumento de la corea en los últimos años resulta una disminución porcentual de los casos cardíacos. Sin embargo, se deben considerar los pacientes coreícos como cardiopatas potenciales en la proporción de uno a tres.
3. El porcentaje de los pacientes que ingresan por primera vez en recaída es enorme, especialmente para el grupo cardíaco, y esta proporción no ha disminuído en los últimos años.
4. Estudios en la capital departamental y en una región rural, arrojan un gran porcentaje de portadores de EBA y un porcentaje apreciable de casos con F.R.
5. Teniendo como base los cuatro párrafos anteriores, es evidente que la prevención primaria y la secundaria de la F.R. en referencia con la lucha para erradicar el EBA es insuficiente o no existente.
6. Se sugiere una campaña a nivel nacional para la prevención de la F.R. y de sus recurrencias. Se deben utilizar todos los medios de comunicación para la educación del público en general, del cuerpo médico y pa-

ramédico y de los maestros de escuela, para informarlos sobre los hechos e implicaciones inherentes a la fiebre reumática.

7. Las entidades de Salud Pública deben contribuir en esta campaña, que debe ser permanente, con la financiación de la droga indicada para erradicar el EBA en la gran masa de los pacientes indigentes.

SUMMARY

1. This paper presents a statistical evaluation of 709 children with Rheumatic Fever (R.F.) during their first admission to the Pediatric Department of the University Hospital, Medellín, Colombia, in the years 1958 to 1973.
2. Approximately, seven out of ten children were hospitalized. Those not hospitalized were treated in the Out-Patient Clinic.
3. Two thirds of the children came during their first attack and one third of the children were suffering recurrences. Out of 410 children with cardiac involvement, 199(49o/o) came during a recurrence.
4. According to the analysis of the variables, the year 1962 was considered as the base of comparison. (Base 1962 equal 100).
5. Comparing the index numbers of the yearly admissions, the following behaviour of the four forms of R.F. (carditis alone, carditis with chorea,

chorea alone and arthritis alone) was observed: From 1962 to 1973, the total number of the cases of R.F. fluctuated around 100. Carditis with chorea as well as arthritis alone showed considerable fluctuations around the base line. Carditis without chorea showed a considerable increase in 1968, and after a decline in 1971, rose again. Chorea alone increased greatly during the period of this study and reached a peak in 1968, which was five times greater than the base line.

6. Evaluation of sex distribution showed a ratio of two females to one male in children with chorea.
7. The age distribution was studied in five biennial groups from under age four to over age twelve. There were 452 admissions during the first attack including 211 children with carditis. There were 81 children under eight years of age. Out of 257 patients admitted in a recurrence, 199 children had heart involvement. Of this group, 40 children were under eight years of age.
8. Conclusions: R.F. presents an important factor in Public Health for school and pre-school children. This study shows a high percentage of severe heart involvement, with numerous cases of juvenile invalids and early deaths.

Knowing that R.F. is a preventable disease, intensive measures need to be taken on a national level. We propose a generalized campaign against the Beta Hemolytic streptococcus with primary prophylaxis

during streptococcal diseases of the upper respiratory tract, and secon-

dary prophylaxis for all children who have had a first attack of R.F.

REFERENCIAS

1. Oberndorfer, L. y Mejía C. B.: Fiebre Reumática. Introducción y Plan de trabajo. Antioquia Médica. Medellín, 12:3-21, 1962.
2. Oberndorfer, L.: Ocho años de Fiebre Reumática. Antioquia Médica. Medellín, 8:535-53, 1968.
3. Jones Criteria (revised). American Heart Association. 44 East 23rd street. New York N.Y. 10010, 1965.
4. Massell, B. F., Amezcua, F. y Pelargonio, S.: Evolving picture of Rheumatic Fever. JAMA, 188:287-94, 1964.
5. Markowitz and Gordis: Rheumatic Fever. 2nd edition. W. B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1972.
6. Gordis, L. and col: Public health Report, 84(1969):333.
7. Mackie, T.T.: An analytical study of 393 cases of Rheumatic fever and 89 cases of Chorea. Amer. J. Sci. NS 1972:199-221, 1926.
8. Bland: Trans. Amer. Clin. Climat. Ass. 73:209, 1961 (citado en No.5).
9. Davis, E.: Acute Rheumatic Fever. The Practitioner. 5, Bentinck Street, London W 1 M5RN, 1974.
10. Freeman, J. M. et al: The emotional correlates of Sydenham's Chorea. Pediatrics, 35: 42, 1965.
11. Oberndorfer, L. y Salgado, A.: Carditis Reumática Severa, 1974. En Prensa, Antioquia Médica, Medellín.
12. Lind, J.: Morbus rheumaticus. Fanconi-Wallgren, Lehrbuch der Peditrie. Schwabe y Co., Basel-Stuttgart. 9. Auflage, 19722.
13. Hall, P.: On the prognosis and natural history of acute rheumatic fecer and rheumatic heart disease. Acta Scandinavica. Supplementum 362. Lund 1961.
14. Pilapil, V. R. and Watson, D.: Rheumatic fecer in Mississippi JAMA 215:1626-30, 1971.
15. Kuttner, A. G.: Rheumatic fever in Nelson, Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Philadelphia, London. 8th edition, 1964.
16. Nadas, A. S.: Pediatric Cardiology. W.B. Saunders Co. Philadelphia and London. 2nd edition, 1964
17. Díaz, G. F. y Col: Prevalencia de Fiebre Reumática y de portadores de estreptococo beta hemolítico grupo A en niños de escuelas públicas urbanas de Medellín, 1964, Antioquia Médica: 16:215-25, 1966.

18. Gaviria R. G. et col.: Prevalencia de portadores de estreptococo betahemolítico en escolares del municipio de Liborina, Antioquia. *Antioquia Médica*, 21:155-64, 1971.
19. Portillo, J. M. y Col.: Proporciones del problema de la Fiebre Reumática en el Uruguay. *Archivos de Pediatría de Uruguay*, 40:144-63, 1969.

TUMOR Y SINDROME CARCINOIDE

Estudio Clínico – Patológico

de 31 casos

*Víctor Bedoya M. **

*Carlos H. Lerma A. ***

RESUMEN

Treinta y un casos de tumor carcinoide, cinco (16o/o) con el síndrome, fueron estudiados desde el punto de vista clínico, histopatológico, histoquímico y en tres a nivel ultraestructural. Se observó predominio para el sexo femenino (74o/o) y para la localización en apéndice (58o/o) y bronquio (16o/o); en el intestino delgado y en el grueso, el tumor fue raro. El promedio de edad fue bajo para la localización apendicular y bronquial, y alto para otros sitios. Se observó tendencia a infiltrar localmente en el carcinoide apendicular y bronquial; metástasis solo en casos cuyo sitio primario fue el ileon. Reacción argentafín y fibrosis intratumoral se observó sólo en los tumores apendiculares. Mientras en intestino medio los tumores mostraron el aspecto histológico característico de masas y cordones de células epiteliales bien diferenciadas, en el intestino anterior presentaron tendencia trabecular. A nivel ultraestructural los gránulos secretores presentaron aspecto variable en los tumores primarios y en las metástasis hepáticas.

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

** Instructor de Cirugía General. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

El carcinoide es un tumor endocrino originado en células argentafines del intestino anterior, medio y posterior. El intestino anterior comprende bronquios, estómago, mitad proximal del duodeno y páncreas; el intestino medio está constituido por el duodeno distal, yeyuno, ileon, apéndice y hemicolon derecho; finalmente el intestino posterior comprende el colon izquierdo y el recto (1). La neoplasia es de interés tanto clínico como histopatológico. Clínicamente porque debido a su actividad secretora ocasiona manifestaciones sistémicas y del tracto gastrointestinal produciendo el denominado *Síndrome de Carcinoide*. Desde el punto de vista histopatológico, por sus características citológicas especiales y variado comportamiento biológico, ya que a pesar de su aspecto morfológico de neoplasia benigna en todas las localizaciones, tiene tendencia a producir metástasis a distancia cuando la lesión primaria está situada en el ileon. En otras áreas, y a pesar de su carácter invasor local, las metástasis son raras.

Desde la descripción original por Merling en 1808 (2) este tumor ha llamado la atención de diferentes investigadores, que lo han encontrado en varias partes del tracto gastrointestinal, (3), por su origen específico al nivel de las criptas de Lieberkühn (4), su capacidad de invadir y de dar metástasis (5) y su aspecto de tumor maligno, que contrasta con su evolución benigna, en localizaciones como el apéndice, y por lo cual se le denominó "carcinoide" (6). Posteriormente se individualizó la histogénesis de la neoplasia en la célula argentafines del tracto gastrointestinal (7), se identificó (8) y aisló (9) la serotonina, hormona luego sintetizada (10) y caracterizada como la causante del síndrome de carcinoide (11-14), recientemente estu-

diado en sus aspectos metabólicos (15-17).

En los últimos años ha sido descrita una respuesta fibroblástica local y perivascular asociada al carcinoide que puede ser causa de obstrucción y necrosis intestinal (18,19); también ha sido descrito síndrome de Cushing (20) asociado a carcinoide apendicular, y se han informado variaciones en las características histoquímicas y ultraestructurales de las células que conforman los tumores carcinoides en sus distintas localizaciones (1,21).

Con el propósito de evaluar los aspectos clínicos, histológicos, histoquímicos, ultraestructurales, y de contribuir al estudio de la entidad en nuestro medio en donde apenas han sido descritos casos aislados (22,23), se analiza la presente casuística.

MATERIAL Y METODOS

Se revisó el material quirúrgico (170.299) y de autopsias (6.371) del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia durante el período comprendido entre el año de 1944 y 1972 inclusive (29 años). Para la evaluación bajo microscopía de luz se cortaron de nuevo los bloques de tejido incluidos en parafina y los cortes se colorearon con hematoxilina-eosina, reacción tricrómica de Masson y Van Giesson para estudio de tejido conectivo y vasos sanguíneos, y reacciones diazo y argentafin para estudio de la secreción intracelular. Material de un caso de carcinoide apendicular y dos de metástasis hepáticas, con sitio del tumor primario no determinado, todos previamente fijados en formol al 100/o, se lavaron en solución ácido-base de fosfato de sodio y potasio a un pH de

7.4 y se procesaron por los métodos usuales para estudio al microscopio electrónico. Para su evaluación se utilizó un microscopio JEM 100-B con aumentos originales entre 3.000 y 15.000.

Se revisaron las historias clínicas y se analizaron los siguientes parámetros: edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, síntomas predominantes, localización del tumor, enfermedades asociadas, tipo de tratamiento, evolución posterior y síndrome carcinoide.

RESULTADOS

Sexo-Edad y Localización. Se seleccionaron 31 casos para estudio; 30 del material quirúrgico y 1 del de autopsia. La Tabla 1 muestra la distribución por sexo, edad y el porcentaje según la localización del tumor. La relación por sexo, con predominio para el femenino, fue de 2.8 a 1. La edad promedio para el grupo general fue de 33 años, para los tumores del apéndice cecal 25, para los metastásicos con síndrome carcinoide 47 y para los

TABLA I
LOCALIZACION SEGUN EDAD Y SEXO

LOCALIZACION	EDAD		Total	%
	Masculino	Femenino		
PRIMARIA				
Apéndice cecal	11-14-56 Desconocido 2	11-14-14-15 16-17-20-24 25-30-55-56 Desconocido 1	18	58
Bronquio	30	24-35-37-46	5	16
Ileon		44* 48*	2	6
Duodeno		46	1	3
Yeyuno	54		1	3
Recto	46		1	3
Desconocido		47* 48* 50*	3	10
TOTAL	8 (26%)	23 (74%)	31	100

* Presentaron síndrome carcinoide, todos con metástasis a hígado.

○ Estudiados al microscopio electrónico.

de bronquio 34. El síndrome carcinoide estuvo presente en 5 pacientes (16o/o).

Manifestaciones Clínicas. El motivo de consulta fue dolor abdominal localizado en la fosa ilíaca derecha, en 10 pacientes (44o/o), y estuvo acompañado de cuadro febril por apendicitis aguda, perforada, en dos casos. Se presentaron tos y hemoptisis en 4 de los 5 pacientes con compromiso bronquial (17o/o). La diarrea fue síntoma primordial solamente en 3 enfermos (13o/o) dos de ellos con síndrome carcinoide y el otro con torsión del intestino delgado. La presencia de tumor abdominal obligó a consultar a 2 pacientes (9o/o) y hematemesis y melenas se presentaron en un paciente con vólvulos del intestino delgado. Enrojecimiento de la cara e ictericia se observó en dos pacientes con síndrome carcinoide; la última manifestación se debió a compromiso hepático importante.

El dolor de costado fue evidente en un enfermo con adenoma bronquial.

Como enfermedades asociadas se observó litiasis vesicular en 3 pacientes y apendicitis aguda en 2; mucocele del apéndice, quiste de ovario, vólvulo del intestino delgado, hidronefrosis y pielonefritis crónica se observó en un caso respectivamente.

Tratamiento y Evolución. En 12 pacientes con carcinoide apendicular se practicó apendicectomía como único tratamiento de su lesión y la evolución posterior ha sido satisfactoria. Se efectuó lobectomía superior derecha en dos casos de carcinoide bronquial, inferior derecha en otros dos y resección parcial de bronquio, en uno; todos evolucionaron sin complicaciones. De los cinco pacientes que presen-

taron el síndrome carcinoide, dos murieron en la primera semana del postoperatorio. Otros dos se encuentran en observación; el primero a los 10 meses de practicársele colecistectomía y hepatectomía parcial, presenta pérdida progresiva del estado general, anorexia y tumoración sensible en el hipocondrio derecho; las dosificaciones repetidas de ácido 5 hidroxindolacético en orina han sido negativas; el segundo enfermo se encuentra en iguales condiciones y con una dosificación de ácido 5 hidroxindolacético en la orina de 24 horas, de 50.2 mgs. De un último paciente no se conoce su evolución posterior.

Estudio Histopatológico. La Tabla II resume la estructura histológica, las características histoquímicas, la presencia o no de fibrosis intratumoral, extratumoral y perivascular y el comportamiento biológico de los tumores.

La tendencia invasora se observó con frecuencia en las localizaciones apendicular, bronquial e ileal del tumor. Mientras en las dos primeras localizaciones la invasión fue local, en la del ileon comprometió ganglios regionales y dio metástasis a órganos distantes, fenómeno usualmente observado en el tumor carcinoide con esta ubicación. Hubo alteraciones celulares de tipo displásico en raros casos de tumor apendicular y en dos de tres casos metastásicos en los cuales el sitio primario del tumor no pudo establecerse.

Todos los tumores derivados del intestino medio presentaron la estructura histológica característica: masas y cordones compactos de células bien diferenciadas constituidas por núcleo redondo u oval con cromatina finamente granular regularmente distribuida y citoplasma claro de con-

TABLA II

HISTOPATOLOGIA Y COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

SITIO	Estructura Histológica	Displasia	Reacción Argentafin	Fibrosis Local	No. Invasor	INVASOR		
						Local	Ganglionar	Distancia
Apéndice	Característica 18	Leve 2	4/8	4/8	6	12	-	-
Bronquio	Característica 2	-	0/2	-	2	3	-	-
	Trabeculada 3	-	-	-	-	-	-	-
Ileon	Característica 2	-	-	-	-	2	2	2
Duodeno	Trabeculada	-	-	-	1	-	-	-
Yeyuno	Característica	Moderada	-	1	-	1	-	-
Recto	Característica	-	-	-	1	-	-	-
Desconocido	Característica 2	Leve 2	2/2	Ligeral	-	-	-	3
	Trabeculada 1	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL					10	18	2	5
%					32	58	6	16

torno bien definido con alguna tendencia a formar estructuras glandulares. (Figura 1). En los de origen en intestino anterior y posterior hubo cierta tendencia a formar trabeculas de disposición irregular constituidas por una o mas capas celulares (Figura 2).

Fibrosis extratumoral y especialmente alrededor de los vasos sanguíneos que pudieran ser causa de complicaciones agudas o crónicas no se presentó en ninguno de los casos. Proliferación fibrosa intratumoral fue observada por lo menos en la mitad de los casos apendiculares y en el yeyunal (Figura 1); no fue aparente en otras localizaciones. La reacción argentafin se observó en la mitad de los casos de localización apendicular en los cuales el estudio pudo hacerse en forma adecuada (Figura 3).

A nivel ultraestructural, tanto en el caso de localización apendicular (Figura 4) como en los dos con metástasis al hígado

(Figuras 5 y 6), se observaron células del tipo II descritos en carcinoide del intestino medio (21). Son células con gránulos pleomórficos, pequeños o grandes, redondeados, alargados u ovoideos, con tamaño variable entre 70 y 360 μ y con aspecto denso homogéneo a los electrones. Generalmente se observaron contorneados por una membrana bien definida y estaban distribuidos a través de todo el citoplasma celular aunque con tendencia a agruparse. En los dos casos de metástasis hepáticas igualmente se observaron gránulos pleomórficos, tanto en las células tumorales como dentro de estructuras vesiculares del citoplasma de células fagocíticas de Kupffer (Figura 6). La forma y tamaño de los gránulos hace suponer que el sitio primario del tumor en estos dos casos de metástasis debió ser intestino medio.

Como es lógico suponer se observó una correlación clara entre la intensidad de la reacción argentafin y el número de gránulos de secreción identificados bajo el mi-

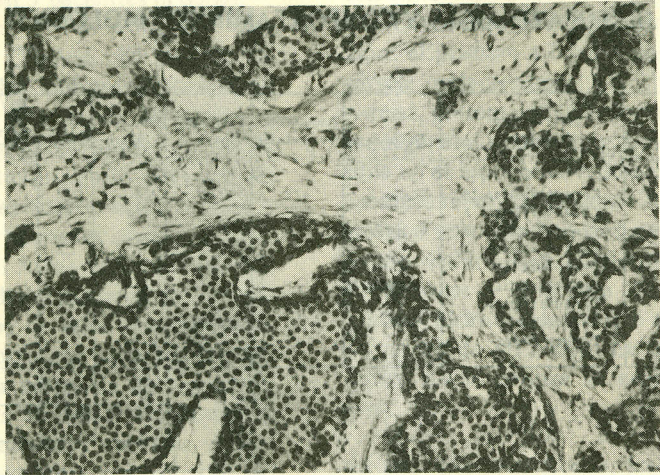


Figura 1. Carcinoide apendicular. Estructura histológica característica en intestino medio. Observar la reacción fibrosa intratumoral. Hematoxilina eosina X 145.

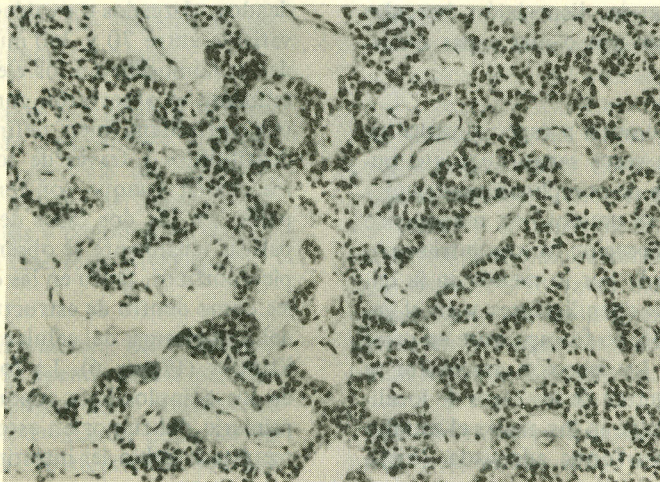


Figura 2. Carcinoide bronquial. Estructura trabecular observada en intestino anterior y posterior. Ausencia de fibrosis, hematoxilina-eosina X 145.

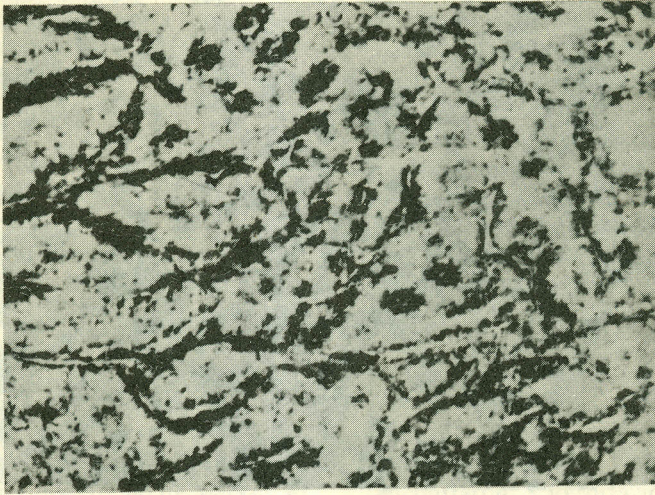


Figura 3. Reacción argentafín positiva en carcinoides apendicular X 145.

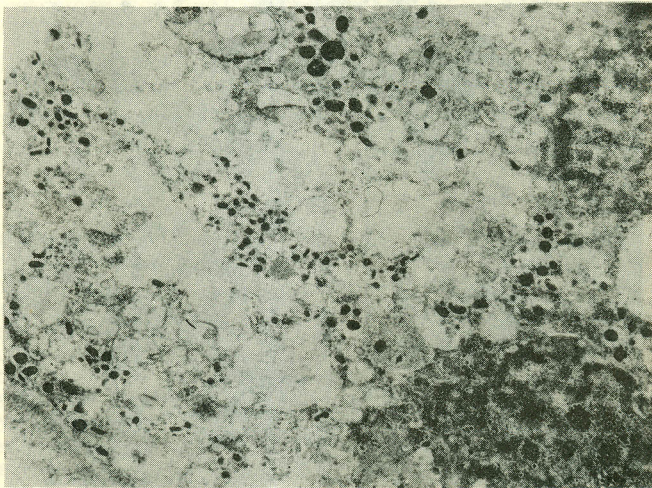


Figura 4. Carcinoides de intestino medio. Apéndice, con pleomorfismo de los gránulos de secreción. Fijación previa en formol. Acetato de uranilo-citrato de plomo X 12,000.

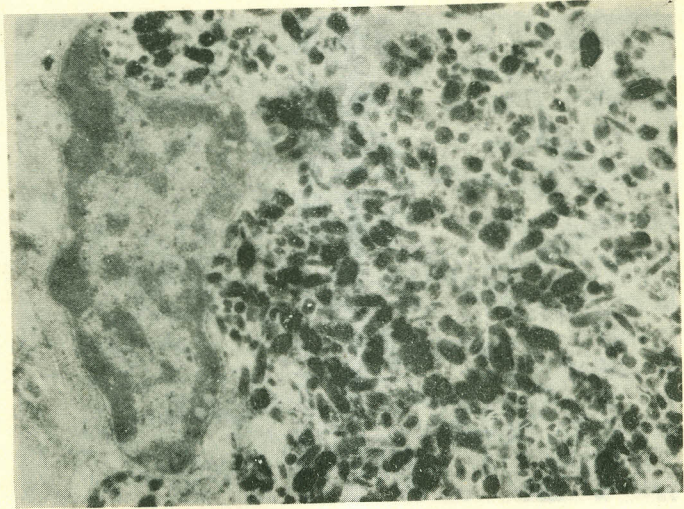


Figura 5. Metástasis hepática de carcinóide de intestino medio. Fijación previa en formol. Acetato de uranilo-citrato de plomo X 16.500.

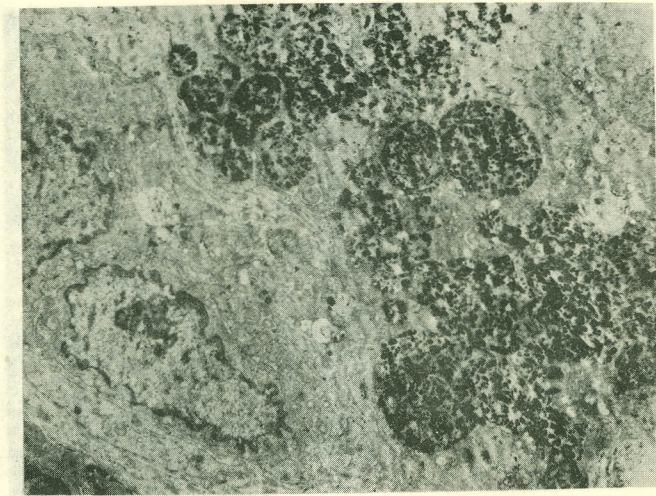


Figura 6. Gránulos de secreción en célula de Kupffer. Metástasis hepática de carcinóide de ileon. Fijación previa en formol. Acetato de uranilo-citrato de plomo X 6.000.

croscopio electrónico. Mientras en un caso de metástasis hepática con reacción argentafín francamente positiva los gránulos eran abundantes (Figura 5), en otro, con reacción positiva débil, fueron escasos aunque con características morfológicas similares.

DISCUSION

Los tumores carcinoides se han descrito en todos los grupos de edad y por igual en ambos sexos (24); en nuestra serie la incidencia fue notablemente mayor en el sexo femenino (740/o). Se han encontrado carcinoides en todas las porciones del tracto gastrointestinal, desde el estómago hasta el recto, incluyendo la vesícula biliar, ampolla de Vater y divertículo de Meckel. El único segmento que no aparece comprometido por estos tumores es el esófago.

El estudio comparativo de los tumores carcinoides en algunas series se puede apreciar en la Tabla III. La frecuente localización (580/o) en el apéndice cecal, coincide con la encontrada por otros autores (25); en algunos informes es menos frecuente esta localización (24). Ello podría explicarse por los diferentes tipos de material estudiados. Por ejemplo en uno de los Hospitales de Denver, 15 de 20 casos fueron carcinoides del apéndice y la mayoría se descubrieron en apendicectomías incidentales hechas conjuntamente con colecistectomía (24); lo mismo sucedió en algunos de nuestros casos. En otros países donde estos procedimientos son menos frecuentes como en el H. de Veteranos de los Estados Unidos solamente se encontraron 3 localizaciones apendiculares en 21 pacientes con tumores carcinoides (24).

TABLA III
LOCALIZACION COMPARATIVA DE LOS TUMORES

SITIO	Varias Series	Hospitales Denver	H. U. S. V. P.
Estómago	86	0	0
Duodeno	60	4	1
Yeyuno ileon	808	33	3
Apéndice cecal	1.40	33	18
Divertículo de Meckel	30	0	0
Ciego	39	1	0
Colon	26	2	0
Recto	300	2	1
Vesícula biliar	5	0	0
Metástasis abdominales	8	2	3
Bronquio	-	-	5
TOTAL	2.502	77	31

La frecuencia de carcinoides apendiculares "sintomáticos" fue de 6.50/o (2 casos); otros autores la informan hasta de un 100/o (25). Cuando los síntomas se presentan, ello se debe a la fibrosis de la luz apendicular adyacente al tumor mas que a la proliferación de células carcinoides. Esta relación es difícil de evaluar y no pudo establecerse en nuestra casuística. La frecuencia de metástasis es mucho más baja para los carcinoides de esta localización y el promedio de edad es menor; en vista de la baja malignidad el pronóstico es excelente.

Sesenta y cuatro carcinoides del duodeno se han informado en la literatura (25-27) y la mayoría han sido un hallazgo operatorio. Nuestro caso se presentó en un paciente de 46 años, con ictericia de uno y medio meses de evolución, a quien se le practicó resección pancreaticoduodenal; no sabemos su evolución posterior. El pronóstico del carcinoide en esta localización se considera en general bueno. En 15 pacientes revisados por Horsley (28) solamente dos murieron por causa del tumor.

En las series estudiadas por Sanders (25) el ileon estuvo comprometido con más frecuencia que el yeyuno; los síntomas, evolución, frecuencia de metástasis, así como el tratamiento y el pronóstico, fueron similares para todo el intestino delgado. En nuestro casuística sólo hubo un carcinoide yeyunal en un paciente a quien se le practicó resección y anastomosis término-terminal; no sabemos su evolución posterior. Dos casos localizados en el ileon presentaban metástasis hepáticas y murieron ambos durante el postoperatorio. El pronóstico de los carcinoides del intestino delgado se considera favorable.

En series de la Clínica Mayo (29), de 28 pacientes tratados durante 5 años o más, el 680/o se encontraron en buenas condiciones. Hasta en los pacientes con metástasis peritoneales sorprendió una supervivencia de 5 años en el 380/o y un 210/o para los que presentaron metástasis hepáticas.

El estómago es uno de los sitios menos frecuentemente comprometidos en el carcinoide (20/o). En un estudio de Thorson (30) que comprende 102 casos de enfermedad carcinoide, no encontró localización gástrica; los dos primeros casos fueron informados por Askanazy (31) en 1923 como hallazgo incidental de autopsia y hasta el momento se han agregado 86. El carcinoide gástrico acompañado del síndrome clásico es excesivamente raro, lo mismo que su carácter metastásico; Sandler y colaboradores (32) sólo informan 3 casos.

En nuestra serie no encontramos carcinoide del ciego o del colon. En las series comparadas de la Tabla III observamos 40 casos en el ciego y 28 en el colon; de ellos 670/o y 380/o respectivamente presentaban metástasis.

Los carcinoides del recto participan de las características del tumor con localización en otras partes del tracto gastrointestinal; la mayoría se encuentran cuando se hace un examen sistemático del recto. En nuestro único caso el paciente consultó por rectorragia de 6 meses de evolución; se le practicó resección biopsia y no se especificó en la historia el tamaño de la tumoración; al año estaba asintomático. Las metástasis del carcinoide rectal presentan una correlación precisa con su tamaño. En su revisión de 25 casos, Peskin y Or-

loff (33) encontraron que lesiones con un diámetro menor de 2 cms. solamente el 7o/o tenían invasión de la muscular; lesiones mayores de 2 cms. presentaban metástasis linfáticas en el 90o/o y distantes en el 60o/o de los casos.

Cinco de nuestros pacientes presentaron el síndrome carcinoide; todos tenían metástasis hepáticas (16o/o). Es difícil determinar en la revisión de la literatura la frecuencia exacta del síndrome en pacientes con carcinoides, pero parece que es poco frecuente. En las series de Sanders (25) de 2000 carcinoides solamente 77 tuvieron el síndrome (3.9o/o) y Warren y Coyle (34) informaron síndrome carcinoide en 12 de 34 pacientes con metástasis hepáticas. Parece que es necesaria la presencia de dichas metástasis para la producción del síndrome. Recientemente se creía que la serotonina y sus precursores eran los mediadores para la producción del síndrome carcinoide, pero actualmente se ha demostrado que la bradikinina y quizás las prostaglandinas son también mediadores importantes (35,36). Tres de nuestros pacientes presentaron diarrea, otro constipación y el último no tenía síntomas gastrointestinales; la diarrea y el dolor abdominal parecen deberse a una actividad peptistáltica aumentada.

El síndrome puede originarse en tumores carcinoides con variada localización en el tracto gastrointestinal con excepción del apéndice. De los 1.173 carcinoides apendiculares informados por Sanders (25) ninguno presentó el síndrome. En 50 de 77 pacientes con síndrome carcinoide estudiados por McKindie (37), las lesiones originales se encontraron en el intestino delgado. En 2 de nuestros cinco pacientes con síndrome carcinoide el origen del tumor fue evidente en el ileon; de los otros,

no tuvimos datos que nos indicaran el origen de las metástasis hepáticas pero por la morfología de los gránulos en los dos estudiados al microscopio electrónico, se puede suponer que el sitio primario fue el intestino medio, muy probablemente en el ileon.

La muerte en síndrome carcinoide generalmente se debe a insuficiencia cardíaca secundaria a lesiones valvulares, como se comprobó en uno de nuestros pacientes. Estas lesiones cardíacas aparentemente se deben a alta concentración de serotonina activa sobre las válvulas (20).

Desde el descubrimiento de la serotonina, gran número de drogas antiserotoninicas se han utilizado para prevenir o neutralizar los síntomas del síndrome. Entre éstas tenemos el deseril, alfametildopa, fenotiazinas, serpasol, thorzine, ácido nicotídico, desoxipiridoxina, antagonistas de la piridoxina (38) anticolinérgicos y muchas otras. En uno de nuestros pacientes se utilizaron fenotiazinas, endoxán, y cyproheptadina (periacín) sin resultado efectivo. Se han obtenido remisiones con agentes quimioterápicos como el fluoracilo, la ciclofosfamida y la mostaza de fenilalanina (39). Hasta el momento y desde el punto de vista clínico no se ha encontrado la droga efectiva. Se ha informado coexistencia de úlcera péptica con una frecuencia del 38o/o (40) en pacientes con tumores carcinoides metastásicos y solamente en 5.5o/o de autopsias en pacientes sin carcinoide. Nosotros no encontramos úlcera péptica asociada en nuestra serie.

Es interesante observar que la estructura histológica, ultraestructural, el comportamiento biológico, la reacción argentafín, la asociación con síndrome carcinoide y

la fibrosis local relacionada con el tumor, concuerdan en forma clara en nuestra serie con lo observado por otros autores (1).

Ello corrobora la presencia de variantes biológicas importantes dentro del tumor carcinoide. La ausencia de fibrosis extra-tumoral y perivascular, lo mismo que la ausencia de otros síndromes endocrinos, puede explicarse por el pequeño número de casos evaluados. La ultraestructura de nuestros tres casos estudiados reveló células del tipo II descrito en el sistema cromafin de mucosa y en carcinoide del intestino medio por Black (21). El autor basado en un interesante estudio de células cromafines del tracto digestivo y de los carcinoides correspondientes en las diferentes localizaciones, encontró una clara correlación entre la histoquímica y la ultraestructura de los carcinoides y las células cromafines de los diferentes segmentos del tracto digestivo. Describe tres tipos de células de acuerdo con la afinidad por las sales de plata y las características morfológicas de los gránulos de secreción: Células de tipo I con gránulos pequeños, redondeados, uniformes y argirofílicos (se colorean con sales de plata previa adición de una sustancia reductora) que se encuentran en el intestino anterior. Células de tipo II con gránulos argentafínicos (capaces de reducir directamente sales de plata) pleomórficos, de densidad uniforme y tamaño un poco mayor que los de las células del tipo I; estas células se observan en mucosa y carcinoides del intestino medio. Finalmente, células de tipo III con gránulos generalmente sin afinidad por las sales de plata, de forma redondeada más o menos uniformes y tamaño un poco mayor que el promedio de los de las células del tipo II y con den-

sidad variable a los electrones; este tipo de células se observa en mucosa y carcinoides del intestino posterior. En nuestros dos casos de metástasis hepáticas la presencia de células del tipo II hace suponer que el sitio primario fue el intestino medio, muy probablemente el ileon.

Llamó la atención la presencia de abundantes gránulos de secreción en células fagocíticas del hígado lo cual parece indicar que a este nivel, el sistema reticuloendotelial inicia la protección del organismo del efecto nocivo ocasionado por la liberación de las sustancias producidas por la célula tumoral y que en última instancia ocasionará el síndrome carcinoide.

SUMMARY

Thirty one cases of carcinoid tumors, five (160/0) with the carcinoid syndrome, were studied clinically, histologically, histochemically, and in three ultrastructurally, at the Department of Pathology, University of Antioquia School of Medicine, from 1944 to 1972. Frequency was higher in female, 740/0; main localization was in the appendix, 580/0, and bronchus, 160/0, and less frequent in the small and large intestine. Mean age was low for appendiceal and bronchial localization and high for the cases in the small and large intestines. Appendiceal and bronchial carcinoids were locally invasive and metastasis apparently only arised from the ileum. Argentaffin reaction and intratumoral fibrosis was seen in the appendiceal tumors. The classical histological pattern of nodules and cords of well differentiated epithelial cells was seen in the appendiceal and ileal tumors and a trabecular distribution in the bronchial and rectal localization. Ultrastructurally,

pleomorphic granules with uniform density were observed in the appendiceal tumor studied and in two liver metastasis where phagocytosis of granules was also apparent in the Kupffer cells.

Agradecimiento al doctor Carlos Restrepo por facilitarnos material de dos de los casos para estudio al microscopio electróni-

co y a las señoritas Maruja Peláez y Margarita Restrepo por su ayuda técnica.

Presentado en el XV Congreso Colombiano de Patología, Bucaramanga, Colombia, Diciembre 5-9, 1972 y XXII Convención Nacional de la Sociedad Colombiana de Gastroenterología, Medellín, Colombia, diciembre 4-7, 1973.

REFERENCIAS

1. Williams E. D. and Sandlee M. The classification of carcinoid tumors. *The Lancet*. 1:238-239, 1963.
2. Steger C., and Ayanzini C., Ricerche Istopathologiche ed Istochimiche sui Carcinoid. *Riv. Ant. Pat. Oncol.* 7:1091-1097, 1954.
3. Langhans T., Über eine Drusenpolyp im ileum. *Arch. Path. Anat.* 38:559-566, 1867.
4. Lubarsch O., Oeber den Primären Krebs des Ileon nebst Bemerkungen über das Gleichzeitige Vorkommen des Krebs und tuberculose. *Virchow's Arch.* 111:281, 1888.
5. Ramson W. B.A., A case of Primary Carcinoid of the ileum. *Lancet* 2:1020-1023, 1890.
6. Oberndorfer S.S. Karzeinoide: Tumoren des Dünndarms. *Frankfurt Z. Path.* 1:426-428, 1907.
7. Huebschmann P., Sur le Carcinome Primitif de L'Appendice Vermiculaire. *Rev. Med. Suisse rom.* 30:317-320, 1910.
8. Viali M., and Erspamer V., Cellule Enterocromaffin. E. Cellule basigranulose acidofile nei verebrati. *Z. Zellforsch.*, 19:743, 1933.
9. Rapport, M. Grean A., and Page., Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum *J. Biol. Chem.* 174:735-738, 1940.
10. Hamlin. K.F., and Fischer F.E., The Synthesis of the 5-Hydroxytryptamine *J. Am. Chem. Soc.* 73:5007-5010, 1951.
11. Isler P., and Hedinger C., Metastasierendes Duennndarmcarcinoid mit Schweren Vorwiegend das Sechste herz Betreffenden Klappenfehlern und Pulmonolstenose. *Schweis. Med. Wschr.* 83:4-8, 1953.
12. Lembeck L., 5-Hydroxytryptamine in a Carcinoid tumor, *Nature* 172:910-913, 1953.
13. Rosembaum F., Saunter D.G. and Claudon D.B., Essential telangiectasia, pulmonary stenosis and neoplastic liver disease; a possible new clinical syndrome. *J. Laboratory. Clin. M.* 42:941-943, 1953.

14. Thorson A., Biorck G., Bjorkman G., and Waldestrom J., Malignant Carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart, peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and an unusual type of cyanosis. *Am. Heart J.* 47:795-800, 1954.
15. Kaplan E., Joffe B., Perskins. A new provocative test for the diagnosis of the carcinoid syndrome. *Am. J. of Surg.* 123:173-175, 1972.
16. Page I. H., Cooran A., Canal Udenfriend S., Simple test for the Diagnosis of the Metastatic Carcinoid (Argentaffinoma) Correspondence. *J. Am. M. Ass.* 159:397-399, 1955.
17. Rasmussen M., Cell Communication, calcium ion and cyclic adenosine monophosphate. *Science* 170:404-408, 1970.
18. Anthony, P.P. and Drury R.A.B. Elastic vascular sclerosis of mesenteric blood vessels in argentaffin carcinoma. *J. Clin. Path.* 23:110-118, 1970.
19. Horsley, B. L., Baker, R. and Robinson, M. D. Fibroplastic response to Intestinal Carcinoid. *Am. Surg.* 36:676-680, 1970.
20. Johnston, H., and Waisman, Carcinoid tumor of the vermiform appendix with Cushing's syndrome. *Cancer* 27:681-686, 1971.
21. Black, C. Enterochromaffin cell types and corresponding carcinoid tumors *Lab. Inv.* 19:473-486, 1968.
22. Echeverri, L.E. y Cols. Presentacion de un caso de carcinoide. *Ant. Med.* 19:725-730, 1969.
23. Villegas O. y Cols. Síndrome carcinoide. Hallazgos clínicos y patológicos en un caso. *Antioquia Médica* 23: 427-438, 1973.
24. Shorb P. E. and McCune W.S., Carcinoid tumors of the Gastrointestinal Tract. *Amer. J. Surg.* 107:323-329, 1964.
25. Sanders, H. Carcinoids of the Gastrointestinal Tract. *Surg. Gyn. Obst.* 164: 369-372, 1964.
26. Bames Z.B., and Young J. M., Carcinoid tumors of the duodenum. *Surgery* 40:922-924, 1956.
27. Brackin R. E., Carcinoid tumor of the duodenum complicated by cyclic vomiting. *Arch. Surg.* 69:684-686, 1954.
28. Horsley G. W., *Practice of Surgery* 6:12-14, 1952.
29. Moertel C.G., Sauer W. G. Dockerty M. and Baggenstoss A. H., Life History of the Carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 14:901-906, 1961.
30. Thorson A., Studies on carcinoid disease. *Acta Med. Scand.* 161:164, 1958.
31. Askanazy Von M., Zur Pathogenese der magenkrese und uber Ihren gelegentlichenursprung ans angeborenen. Epitheliolen keimen in der megeanwand. *Deutsch. Med. Wschr* 49:49-51, 1923.
32. Sandler M., and Snow P. J., An atypical carcinoid tumor secreting 5 Hydroxytryptophan. *Lancet* 1:137-139, 1958.

33. Peskin G.W., y Orloff M.J.A. Clinical study of 25 patients-with carcinoid tumors of the rectum. *Surg. Gyn. Obst.* 109: 673-676, 1959.
34. Warren K. W., and Coyle E.B., Carcinoid tumors of the Gastrointestinal tract. *Amer. J. Surg.* 82:372-375, 1951.
35. Mason D. T., New understanding of the carcinoid flush. *Am. Int. Med.* 65:1334-1337, 1966.
36. Oates J. A., Melman, H. Gillespie L., and Mason D.T., Release of kinin peptide in the carcinoid syndrome. *Lancet* 1:514-518, 1964.
37. Mckindie M., Carcinoids of the Gastrointestinal tract. *Amer. J. Surg.* 112:257-260, 1966.
38. Schrodtt G. R. Dizon F., Peskee L. Y., Hawell R. S. Rolic C. H. and Stevenson T.D., The effect of pyridoxine antagonists in the carcinoid syndrome. *Practitioner* 11:750-752, 1960.
39. Davis Z., Moertel C.G., McIlrath D. C., The melignant carcinoid syndrome. *Surg. Gynec. Obst.* 137:637-640, 1973.
40. McDonald R.A.A. Study of 356 Carcinoids of the gastrointestinal tract. *Amer. J. Med.* 21:867-878, 1956.

SECCION TOTAL DEL COLEDOCO- NUEVA TECNICA DE REPARACION

*Dr. Alvaro Velásquez O. **

*Dr. Fidel A. Cano ***

RESUMEN

Se describen dos casos de una nueva técnica de derivación bilio-digestiva en secciones completas del colédoco. Se recomienda la conservación de la vesícula en todos los casos en que sea posible, para usarla, ya sea en el mismo acto quirúrgico o en otro posterior como vía alterna del drenaje biliar. Se analizan las ventajas de conservar la vesícula y sus razones.

Las lesiones traumáticas de las vías biliares son uno de los desafíos actuales en la práctica quirúrgica; su corrección, a pesar de múltiples técnicas propuestas, es de mal pronóstico y de alta mortalidad. La mayoría de estas lesiones son consecuencia de cirugía sobre las vías biliares, pero entre nosotros (1) la alta frecuencia de

heridas penetrantes hace de este tema una práctica obligada en los servicios quirúrgicos.

La amplia variedad de técnicas para corregir las lesiones nos habla de sus deficientes resultados. Presentamos en este artículo una técnica original aplicada a dos pa-

* Jefe Departamento de Cirugía. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Col.

** Instructor de Cirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Col.

cientes del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín.

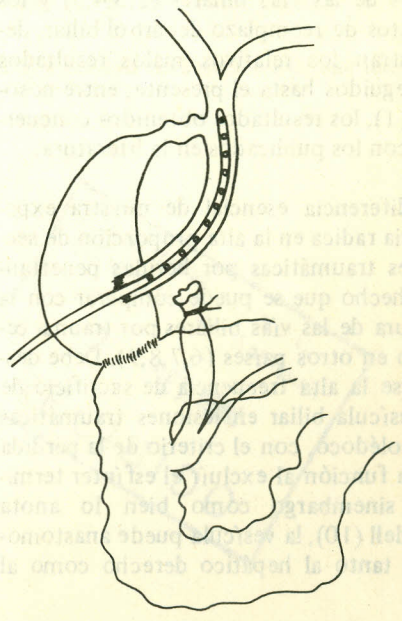
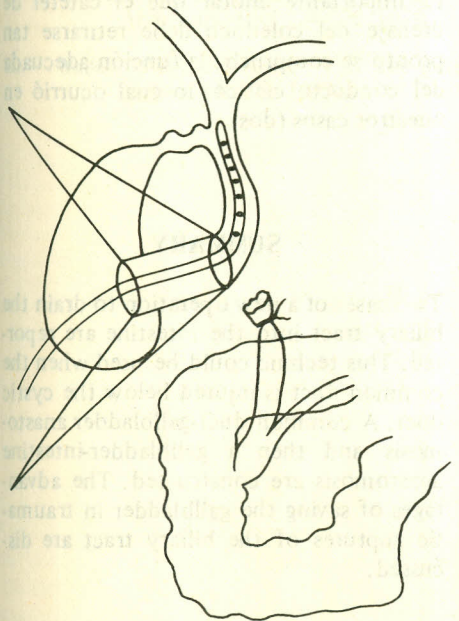
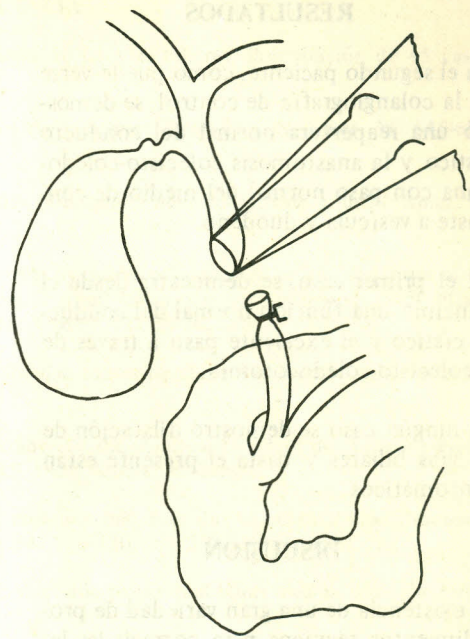
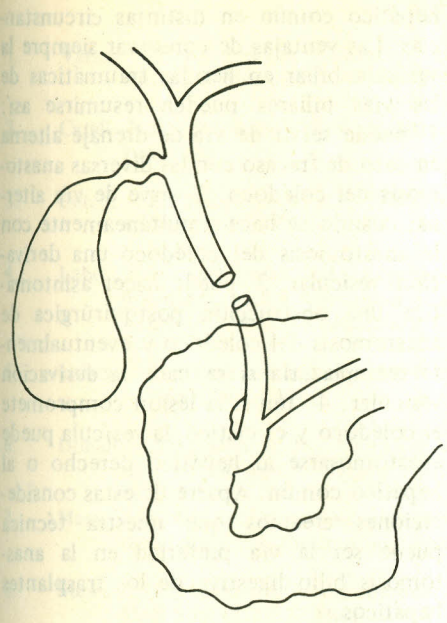
Paciente de 27 años, casada, ingresó al Servicio de Urgencias el 5 de Agosto de 1973, 10 horas después de recibir herida en el epigastrio con arma blanca; el examen físico demostró que la herida era penetrante con signos de irritación peritoneal. Es intervenida encontrándose sección de la ampolla de Vater que comprometía tanto el conducto de Wirsung como el colédoco terminal; se identificó el conducto de Santorini que estaba intacto y se procedió a ligar el Wirsung; se efectuó luego la colecisto-coledocostomía y colecisto-duodenostomía con drenaje de vías biliares. En el postoperatorio inmediato presentó una pancreatitis leve que evolucionó en forma espontánea sin secuelas. La Colangiografía postoperatoria demuestra permeabilidad normal del cístico y paso normal a través de las anastomosis.

CASO No. 2.

Paciente de 30 años, quien ingresó el 14-I-1974 al Servicio de Urgencias después de recibir herida penetrante en el epigastrio con arma blanca; debido a su estado de shock hemorrágico es intervenido de inmediato donde se encuentra gran herida que compromete el duodeno, cabeza de páncreas y sección arteria gastroduodenal; se efectuó una pancreatoduodenectomía, antrectomía y vagotomía troncular; la reconstrucción de las vías biliares se hizo por colecistoyeyunostomía con ligadura del colédoco.

En el postoperatorio presentó una ictericia de rápido progreso hasta una bilirrubina total de 13.9 mgso/o al 60. día de su intervención. Debido a su ictericia progresiva se reinterviene encontrándose obstrucción total del conducto cístico a la colangiografía operatoria; se retiran las ligaduras del colédoco y se efectúa colecisto-coledocostomía con drenaje transvesicular de las vías biliares. Duran te el postoperatorio se comprueba rápida desaparición de la ictericia y la colangiografía demuestra que el conducto cístico se hace de nuevo permeable con paso normal del medio a través de la colecisto-coledocostomía; en la actualidad el paciente está asintomático.

Técnica Quirúrgica. Se identifica la sección del colédoco y se procede a la ligadura de su extremo distal; se libera el colédoco de la vena porta y arteria hepática hasta la entrada del cístico; comprobada la longitud de este se espatula su extremo y se colocan dos suturas de catgut cromado 000 atraumático; se aspira el contenido de la vesícula biliar y se extrae un fragmento de su fondo que coincida con las dimensiones del colédoco reparado; por contrapunción en la vesícula se coloca un catéter de gastroclisis pediátrico y se introduce dentro del colédoco hasta el hepático común; luego se hace la anastomosis entre colédoco y vesícula con la sutura previamente colocada en el colédoco; terminada la colédoco-colecistostomía se procede a efectuar una colecisto-duodenostomía o colecisto-yeyunostomía según las facilidades técnicas. Se saca el catéter de gastroclisis por contrapunción independiente de la laparotomía y se coloca drenaje subhepático.



RESULTADOS

En el segundo paciente, como puede verse en la colangiografía de control, se demostró una reapertura normal del conducto cístico y la anastomosis colecisto-coledociana con paso normal del medio de contraste a vesícula y duodeno.

En el primer caso, se demuestra desde el principio una función normal del conducto cístico y el excelente paso a través de la colecisto-coledocotomía.

En ningún caso se demostró dilatación de las vías biliares y hasta el presente están asintomáticos.

DISCUSION

La existencia de una gran variedad de procedimientos técnicos para corregir las lesiones de las vías biliares (2,3,4,5) y los intentos de reemplazo del árbol biliar, demuestran los relativos malos resultados conseguidos hasta el presente; entre nosotros (1), los resultados obtenidos concuerdan con los publicados en la literatura.

La diferencia esencial de nuestra experiencia radica en la alta proporción de secciones traumáticas por heridas penetrantes, hecho que se puede comparar con la ruptura de las vías biliares por trauma cerrado en otros países (6,7,8,9). Debe destacarse la alta frecuencia de sacrificio de la vesícula biliar en lesiones traumáticas del colédoco, con el criterio de la pérdida de su función al excluir el esfínter terminal; sin embargo como bien lo anota Waddell (10), la vesícula puede anastomosarse tanto al hepático derecho como al

hepático común en distintas circunstancias. Las ventajas de conservar siempre la vesícula biliar en heridas traumáticas de las vías biliares pueden resumirse así: 1—puede servir de vía de drenaje alterna en caso de fracaso con las diversas anastomosis del colédoco. 2—sirve de vía alterna, cuando se hace simultáneamente con la anastomosis del colédoco una derivación vesicular. 3—puede hacer asintomática una obstrucción postquirúrgica de anastomosis del colédoco y eventualmente reemplazarla si se hace la derivación vesicular. 4—aún si la lesión compromete el colédoco y el cístico, la vesícula puede anastomosarse al hepático derecho o al hepático común. Aparte de estas consideraciones creemos que nuestra técnica puede ser la vía preferida en la anastomosis bilio-digestiva de los trasplantes hepáticos.

Es importante anotar que el catéter de drenaje del colédoco debe retirarse tan pronto se compruebe la función adecuada del conducto cístico, lo cual ocurrió en nuestros casos (dos).

SUMMARY

Two cases of a new operation to drain the biliary tract into the intestine are reported. This technic could be used when the common duct is injured below the cystic duct. A common duct-gallbladder anastomosis and then a gallbladder-intestine anastomosis are constructed. The advantages of saving the gallbladder in traumatic ruptures of the biliary tract are discussed.

REFERENCIA

1. Vargas, J.I., Restrepo, J. Lesiones y estenosis de las vías biliares. Presentación de 45 casos. *Antioquia Médica* 22:547, 1972.
2. Catell, R.B., and Braash, J. W. Strictures of the bile duct. *Surg. Clin. N. Amer.* 38: 645-657. Jun. 1958.
3. Catell, R.B., and Colcock, B.P. The mortality of common duct injury. *surg. Clin. N. Amer.* 38: 659-661. Jun. 1958.
4. Lahey, F.H., and Pyrtek, L.J.: Experience with operative management of 280 atrictures of the bile ducts, with a description of a new method and a complete follow-up study of and results in 229 of the cases. *Surg. Gynec. Obstet.* 91: 25-26. July 1950.
5. Lahey, F.H.: External and interna biliary fistulae following cholecystectomy. *Ann. Surg.* 92: 649-657. Oct. 1930.
6. Donald, J.W. y Donald, J.G. Complete severance of the common bile duct due to non penetrating trauma. *Ann. of Surgery* 148: 855. 1958. Mobile Alabama.
7. Mast, W.H., Oz. Complete severance of the common bile duct due to external blunt trauma to the abdomen. *J. Intern. Coll, of Surg.* 34: 726-730. Dic. 1960. Cleveland Ohio.
8. Stewart, J.H. Severance of the common bile duct due to external blunt trauma. *J. of the Louis. Med. Soc.* 113: 377,1961.
9. Rydell, W.B.: Complete transection of the common bile duct due to blunt abdominal trauma. *Arch. Surg.* 100: 724-728. 1970.
10. Wadell, W.R., and Grover, F.L. The gallbladder as a conduit between the liver and intestine. *Surgery* 74: 524, 1973.



PLEIOTROPISMO DE LAS CARACTERISTICAS HUMANAS

DETERMINACION SEMIOLOGICA DE NORMALIDAD

B. R. ELEJALDE S. M. D.

*Laboratorio de Genética.
Departamento de Patología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Antioquia
Medellín-Colombia.*

RESUMEN

Se hace un análisis de 4 parámetros estudiados en este Laboratorio: cromosomas, su variación numérica y estructural; variación morfológica de la oreja; variación morfológica de las extremidades; y variación química de la excreción de mucopolisacáridos en orina. Se hace comparación y discusión de los distintos tipos de variación conocida y su importancia semiológica, así como se dan normas para el establecimiento de normalidad y anormalidad ya que es de especial importancia el pleiotropismo de las características humanas que determinarán normalidad y anormalidad.

INTRODUCCION

El estudio de la clasificación de las enfermedades es ciencia. Según EINSTEIN, ciencia es: "Un intento para lograr que la diversidad caótica de nuestra experiencia sensorial corresponda a un sistema lógico uniforme de pensamiento". (1)

La ignorancia es una de las adquisiciones más grandes de la humanidad y el conocimiento de lo que se ignora, ha sido probablemente el progreso más importante de los últimos siglos. Según N. HACKERMAN (2) nuestra ignorancia y nuestro reconocimiento de ella, puede ser la mejor motivación para resolver problemas y

para la actividad creativa . “La explosión de “información” es una frase bien conocida pero que nunca está acompañada de su fase más importante: la comprensión de esa información”. “La comprensión permite que hechos anteriormente conocidos y observaciones adquiridas puedan ser retenidas y clasificadas no como un gran número de hechos individuales sino como una parte de un gran cuadro capaz de aceptar hechos adicionales y observaciones así como todas las teorías viables sin que puedan obscurecer y hacer sombra sobre los hechos reales del entendimiento. En efecto a lo que hemos llegado es a una explosión de ignorancia”.(2)

Tenemos pues que intentar la sistematización de los pocos conocimientos que poseemos y adquirimos y lograr penetrar en la ignorancia conociendo los fenómenos de la naturaleza de tal manera que nos permita mejorar la vida de los seres humanos. Uno de los valores difíciles de establecer en la humanidad, ha sido el término normal y anormal. El pleiotropismo de las características hereditarias adquiridas en la especie humana dificulta la sistematización de los conocimientos, razón por la cual ha sido necesario cuantificarlas y crear límites. Pleiotropia: tendencia de una disposición hereditaria a influir o afectar varias partes o funciones del organismo.

Cuando médicos de distintas especialidades tienen oportunidad de estudiar la misma entidad, cada uno hace hincapié sobre los hechos que caen dentro de sus intereses particulares y generalmente fallan para reconocer otros hechos de gran interés a otras áreas.

Por ejemplo, las líneas angioides para el Oftalmólogo y el pseudoxantoma elástico

para el Dermatólogo. WERNER describió un síndrome de Adenomatosis Familiar Endocrina en 1954; ZOLLINGER Y ELLISON descubrieron su síndrome en 1955; el reconocimiento de que ambos eran solamente un síndrome fué realizado un tiempo después (3).

Una de las formas más comunes de la sistematización del conocimiento médico, ha sido la utilización de síndromes. JONATHAN HUTCHINSON (4) uno de los pioneros de la sindromenología dice: “debemos analizar los componentes de la enfermedad”. La clasificación es una de las armas modernas de la ciencia, se basa en similitudes y diferencias y es así como se ha utilizado en la taxonomía de plantas y animales. Los Taxonomistas como los Nosologistas tienden a separar o a juntar. La principal pregunta para el Nosologista es saber si el síndrome A y el síndrome B son la misma entidad, ó diferentes. El Taxonomista de otra parte construye su clasificación ramificada, basada en la interpretación de la filogenia: los componentes en su clasificación tienen distintos grados de relación genética, basados en formas descendentes del antecesor primitivo. Sin embargo, las clasificaciones de las enfermedades en categorías particulares, por ejemplo: la clasificación de las anomalías de la mano, la clasificación de las anomalías del metabolismo de los glúcidos, sólo se compilan y se les dan formas nemotécnicas para recordarlas y los lazos para su clasificación o para su separación son sólo las relaciones artificiales de sus distintos componentes.

Uno de los grandes desafíos de la ciencia médica en el presente siglo, ha sido la definición de normal-anormal, conveniente-inconveniente, síntoma premonitorio y signos de mejoría y su cuantificación, que

permita reproducibilidad. Se ha obtenido un gran avance en el conocimiento logrando que la medicina sistematice sus conocimientos de tal manera que sean transmisibles y principalmente comprensibles y que nos preparen para sistematizar la ignorancia que adquirimos a medida que creemos conocer más.

El propósito de este trabajo, es presentar los resultados de los estudios realizados en el Laboratorio de Genética del Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia, en pacientes del Hospital San Vicente de Paúl, en quienes hemos estudiado la variación de diferentes características, especialmente las alteraciones físicas, lo que constituye una contribución importante al conocimiento semiológico de las entidades clínicas. Debido al acúmulo de nuevas enfermedades y síndromes, es preciso hacer una sistematización exacta del conocimiento nosológico médico. Para este trabajo analizaremos algunas de las características que han sido estudiadas en el Laboratorio dentro del análisis de los distintos síndromes congénitos o hereditarios. Se toman datos de otros autores, en los que se muestra la variación de características humanas y se hará un análisis y sistematización de conocimiento con el fin de ordenarlo en forma clara para establecer con mayor precisión las enfermedades.

MATERIALES Y METODOS

El material de este trabajo está compuesto por los pacientes que consultan al Laboratorio de Genética del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, en quienes se han seguido los procedimientos de diagnóstico de rutina en el Laboratorio,

que son: Historia clínica completa, historia concepcional, de embarazo y parto, examen físico al paciente, a los familiares y a los padres aunque éstos sean sanos, árbol genealógico completo en todas las generaciones posibles, exámenes de laboratorio que comprenden: cariotipo, dermatoglifos, examen urinario de aminoácidos, de mucopolisacáridos, cromatina sexual y otros según el caso. En este trabajo utilizaremos fotografías de pabellón auricular y de mano, los resultados de mucopolisacáridos en orina de los pacientes afectados por mucopolisacaridosis, así como los estudios cromosómicos en tumores humanos, en los cuales se ha seguido el curso clínico de la enfermedad y los cambios cromosómicos en 5 de ellos.

METODOS

Para el análisis del pabellón auricular, hemos tomado fotografías a los pacientes en el momento del examen clínico, todas en la misma posición y aproximadamente a la misma distancia, para obtener poca variabilidad debido a distintas fotografías las cuales se toman siempre en un plano o paralelo al plano de la oreja. El análisis del pabellón auricular se ha hecho mediante la interposición de un papel transparente y el trazo sobre él de las líneas que corresponden a los núcleos principales del pabellón auricular, como se ve en la figura No.1. La variabilidad en este caso se estudió siguiendo los métodos de la variación cuasi-continua (5). En el análisis de la mano se siguió el mismo método. En la determinación de mucopolisacáridos se siguió el método de la turbidez con cloruro de cetilpiridinio según la técnica de Mc.KUSICK (6).

El número de familias estudiadas entre 1970 y 1974 en el Laboratorio, es de 1.500 y sus resultados son los que se expresan en este trabajo.

Hemos hecho un análisis estadístico empleando sistemas simples para expresión matemática de los gráficos resultantes de la normalidad y la anormalidad. A todos los pacientes anteriores se les ha hecho estudio cromosómico, según el método de MOORHEAD (8), con tinción de los cromosomas mediante el colorante de GIEMSA, los que se han dibujado en un promedio de 20 mitosis a cada uno de los pacientes, estableciendo el genotipo siguiendo las convenciones de la conferencia de Denver (9), Chicago (10) y París (11).

Se han estudiado líquidos pleurales y peritoneales de 5 pacientes afectados dos de ellos por carcinoma broncogénico y tres por carcinoma de células germinales del ovario, siguiendo el método de concentración del líquido ascítico y tratamiento con colchicina en una cantidad de 0.04 microgramos por mililitro, con exposición a 0.02 microcuries de timidina radioactiva con el fin de hacer marcaje de las células que se encuentran en el ciclo. A cada uno de los pacientes se les contaron y dibujaron 500 mitosis, las cuales fueron procesadas mediante medida a mano de cada

una de las dimensiones que a continuación se enumeran, obteniendo mediante análisis de computador los datos acerca del número y variabilidad de la estructura y posición de los cromosomas: Longitud total, longitud de cada una de las ramas, área de las ramas, área total, posición del centrómero, posición del cromosoma con relación al centro de masa; posición del cromosoma con relación al centro no ponderado de la figura, posición de los cromosomas entre sí con relación a un cromosoma marcador periférico.

Los métodos en detalle de la clasificación de cromosomas serán descritos en otro artículo, así como el programa de computadores mediante el cual se analiza.

RESULTADOS

Pabellón Auricular.

Se han tomado fotografías del pabellón auricular a 512 pacientes, de ellas se ha seleccionado un mosaico en que muestran las distintas anormalidades, incluyendo ausencia completa de éste, como se aprecia en dichas fotografías. Entre ellas se encuentran todas las variaciones de la morfología del pabellón auricular. Hemos encontrado en los 512 pacientes la siguiente distribución:

ANATOMIA DEL PABELLON AURICULAR

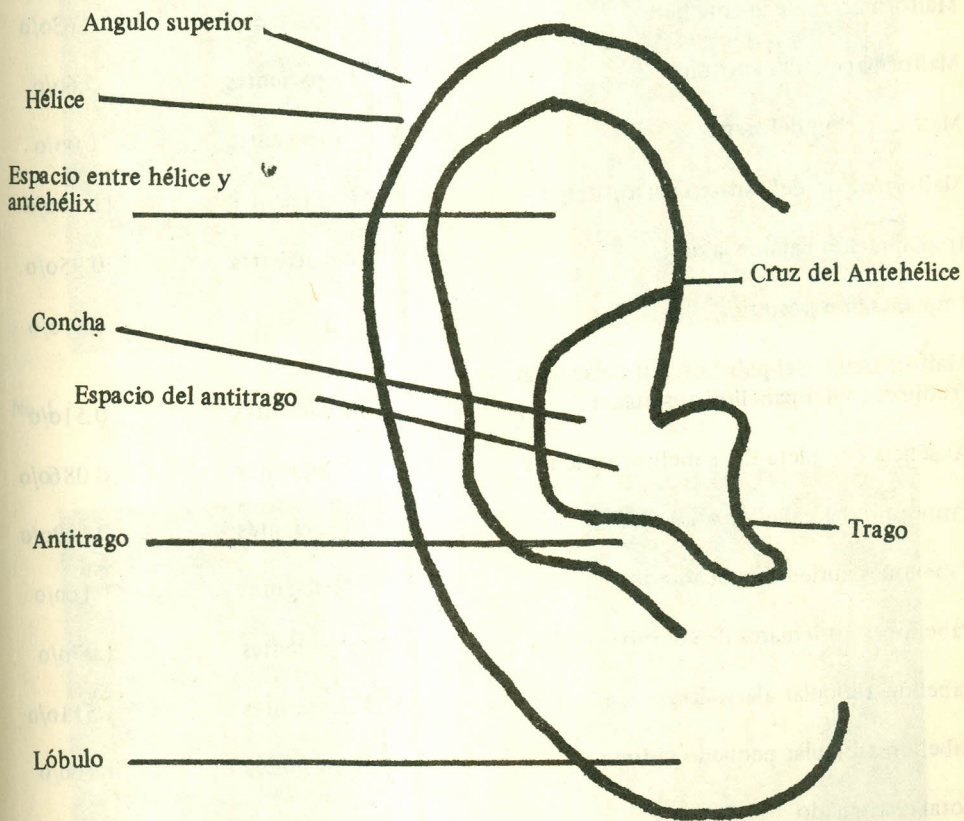


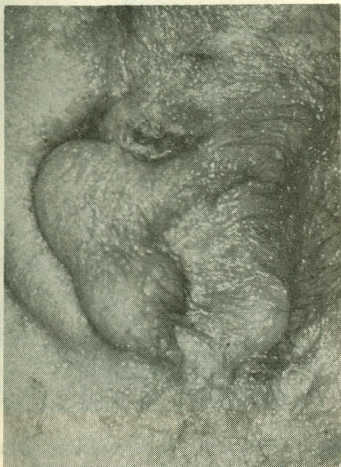
Figura No. 1

Malformación del Pabellón Auricular:

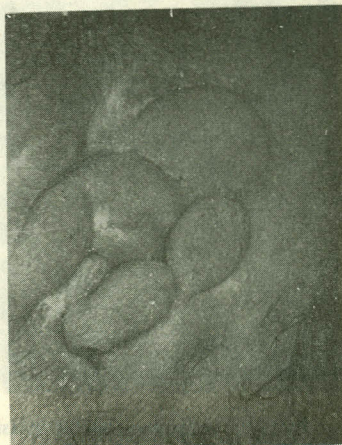
Malformación de la hélice superior	472 pacientes	20.38o/o
Ausencia de la crus del anthelix	315 pacientes	13.60o/o
Malformación del anthelix.	272 pacientes	11.74o/o
Malformación de la concha	385 pacientes	16.63o/o
Malformación del antitrago	14 pacientes	0.6o/o
Malformación del trago	25 pacientes	1.0o/o
Malformación del espacio del antitrago	271 pacientes	11.70o/o
Implantación baja de la oreja	485 pacientes	20.95o/o
Implantación posterior	12 pacientes	0.51o/o
Malformación del pabellón auricular total (rudimento del pabellón auricular)	12 pacientes	0.51o/o
Ausencia completa del pabellón auricular	2 pacientes	0.086o/o
Primordio del pabellón auricular	3 pacientes	0.129o/o
Pabellones auriculares cuadrados	27 pacientes	1.16o/o
Pabellones auriculares de gnomo	25 pacientes	1.07o/o
Pabellón auricular alargado grande	35 pacientes	1.511o/o
Pabellón auricular pequeño redondo	27 pacientes	1.16o/o
Total examinado	2.315 pacientes	

Nota: Los pacientes tienen varias malformaciones cada uno.

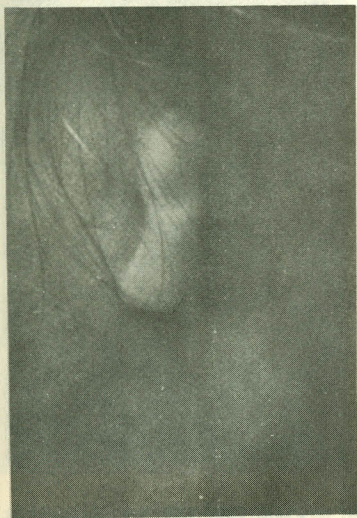
MALFORMACIONES DEL PABELLON AURICULAR



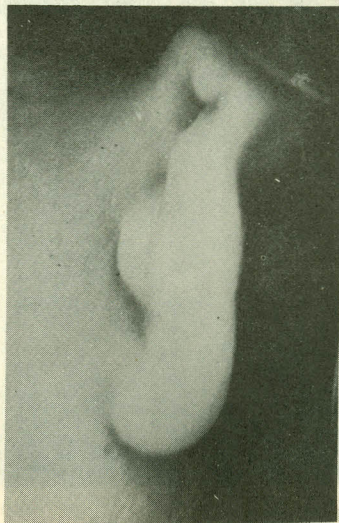
No. 1 Primordio del pabellón, rudimento de hélice.



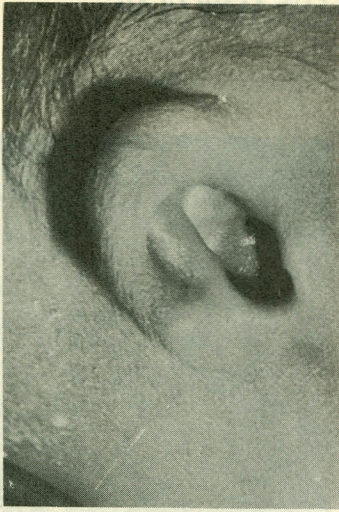
No. 2. Primordio del pabellón con rudimentos de hélice, antehélice, trago y anti-trago.



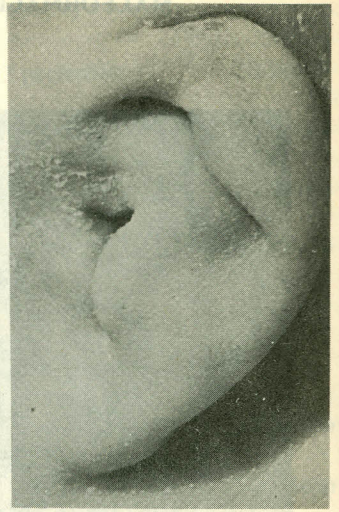
No. 3. Rudimento monocéntrico del pabellón.



No. 4. Desarrollo de la hélice normal con hipoplasia de la concha.



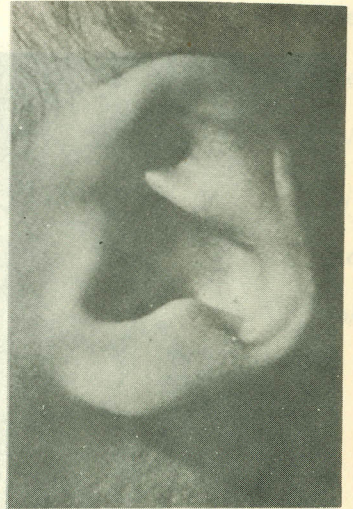
No. 5. Pabellón auricular con hipoplasia de hélice, concha, ausencia de la crus del antehélix, trago rudimentario, ausencia de lóbulo.



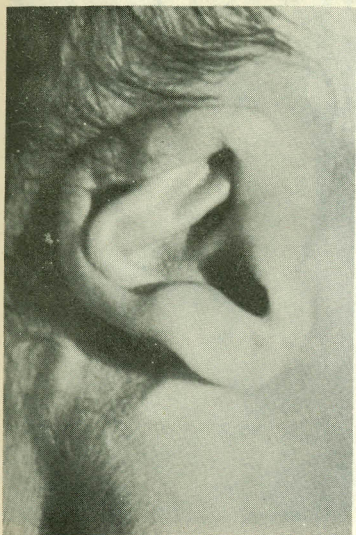
No. 6. Ausencia del trago, del antehélix, de la concha, de la crus del antehélix, raíz de la hélice hipoplásica.



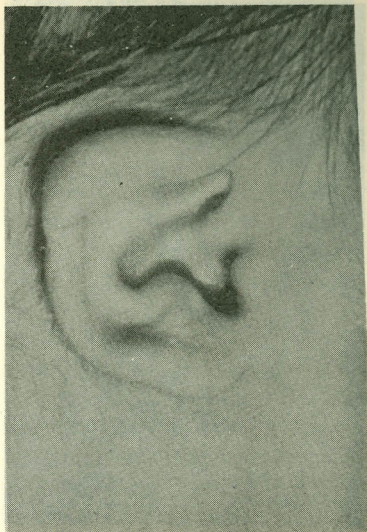
No. 7. Hipoplasia de hélice con doblamiento anormal, ausencia de la concha, deformación del espacio del trago.



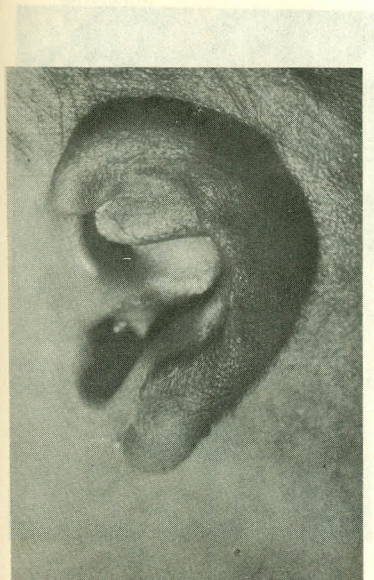
No. 8. Oreja cuadrada, con hipoplasia de la parte superior de la hélice, y deformación de la concha. Lóbulo rudimentario.



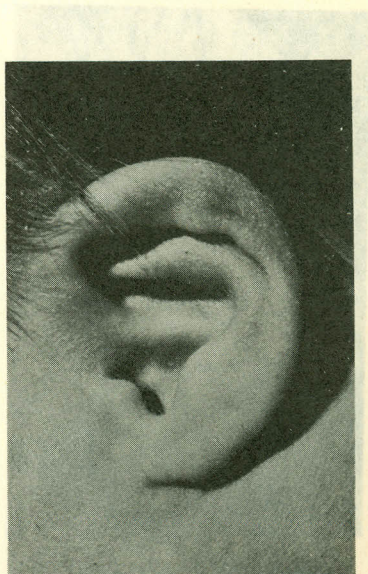
No. 9. Hipoplasia severa del espacio entre la concha y la hélice, formando una oreja triangular.



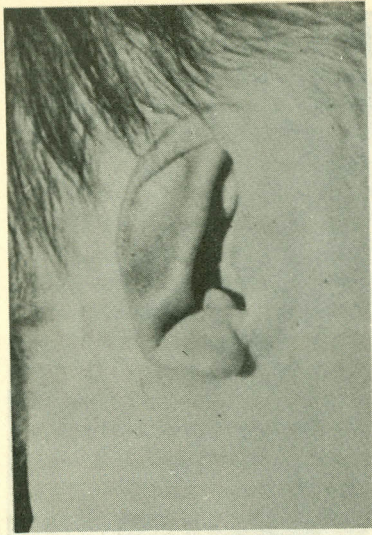
No. 10. Pabellón auricular cuadrado con hipoplasia de la parte descendente de la hélice y plegamiento anormal.



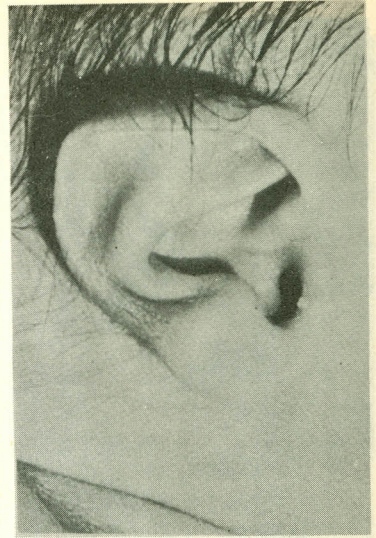
No. 11. Pabellón auricular anormal con hipoplasia del espacio entre la hélice y la concha con deformación de la parte posterior de la hélice.



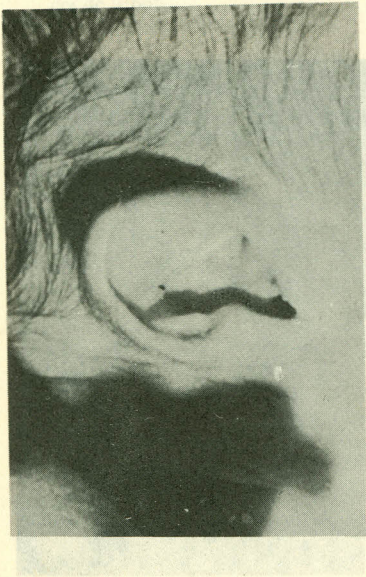
No. 12. Otra oreja con hipoplasia del espacio entre concha y hélice. En este caso solo en la parte superior.



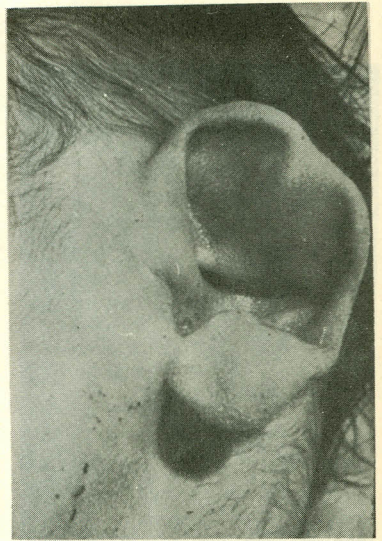
No. 13. Hipoplasia de la concha con deformación total.



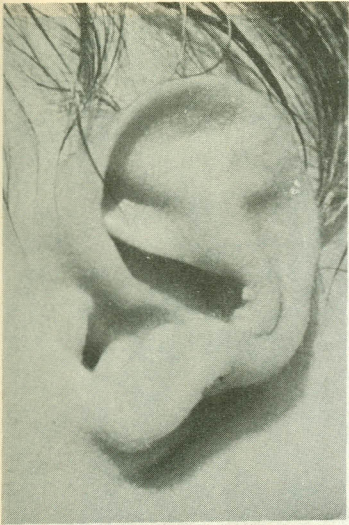
No. 14. Hipoplasia de la parte superior de la hélice con tracción; hiperdesarrollo de la parte posterior.



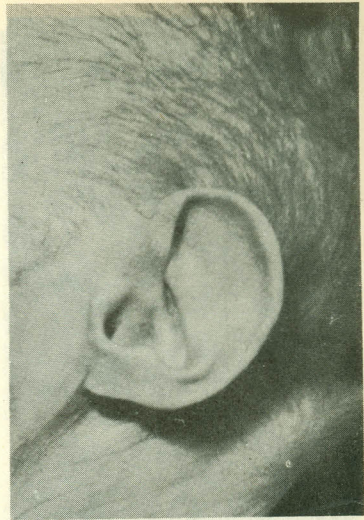
No. 15. Hipodesarrollo de la parte posterior de la hélice con desarrollo normal de la superior.



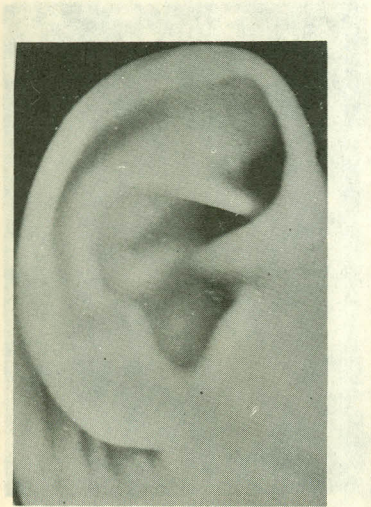
No. 16. Desarrollo exagerado del espacio superior de la hélice y la concha con desaparición casi completa de la última. Desplazamiento hacia abajo de la crus.



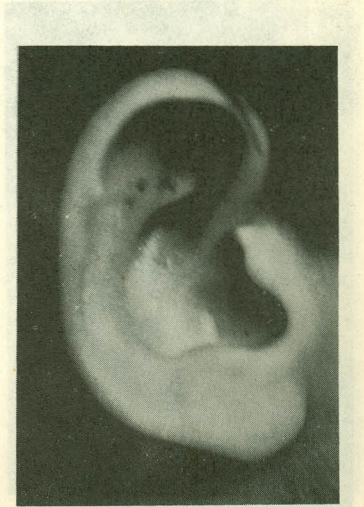
No. 17 Concha hipoplásica, hélice desdoblada, malformación del espacio del antitrago, deformación de la crus del antehélix.



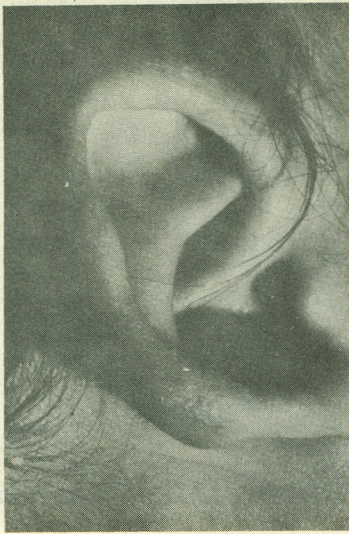
No. 18. Hipoplasia generalizada del pabellón, de la parte cartilaginosa y dérmica, hipoplasia de la concha.



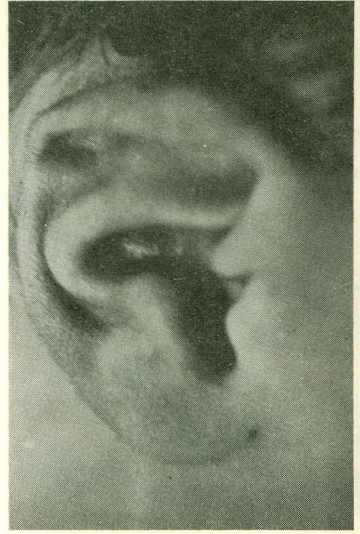
No. 19. Oreja en concha y lóbulo hipoplásico. Conversión de la crus del antehélix en X. Trago hipoplásico.



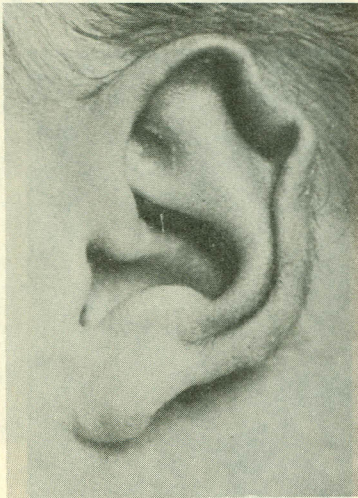
No. 20. Oreja en concha, casi normal, con tubérculo Darwiniano.



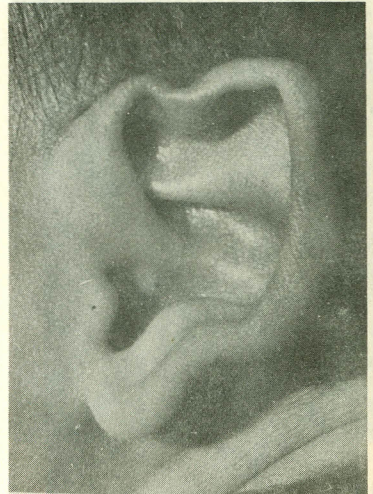
No. 21. Oreja de gnomo con hipoplasia de la parte inferior, con ausencia completa de lóbulo. Deformación de la raíz del antehélix.



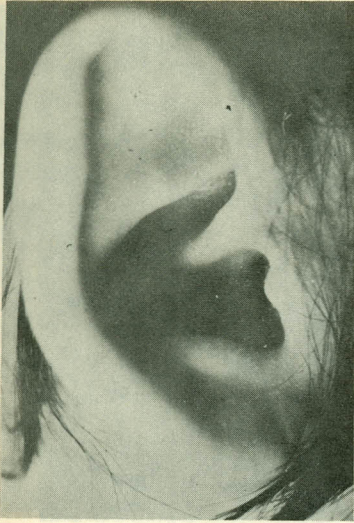
No. 22. Oreja de gnomo con hipoplasia de concha y del espacio del antitrago.



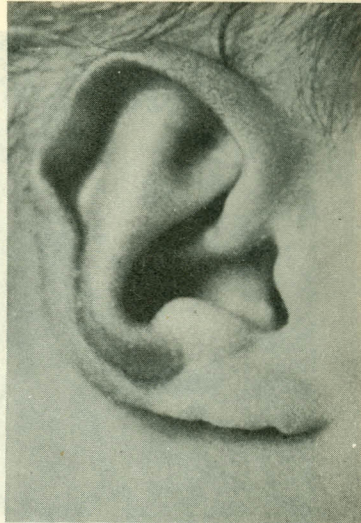
No. 23. Oreja de gnomo con deformación del ángulo superior de la hélice por hipoplasia cartilaginosa.



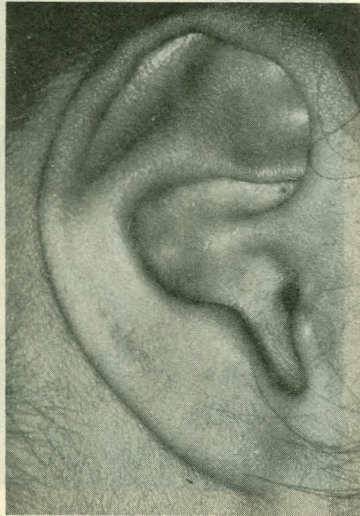
No. 24. Oreja de gnomo con hipoplasia del cartílago en la rama horizontal de la hélice.



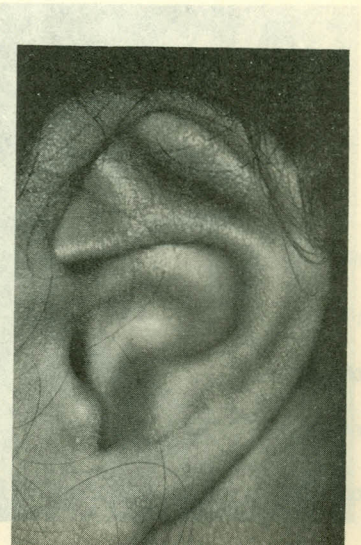
No. 25. Oreja de gnomo con deformación de la parte posterior y del ángulo de la hélice.



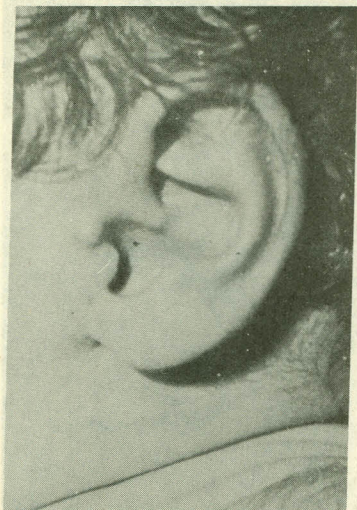
No. 26. Oreja de gnomo por hipertrofia del espacio entre la hélice y la concha.



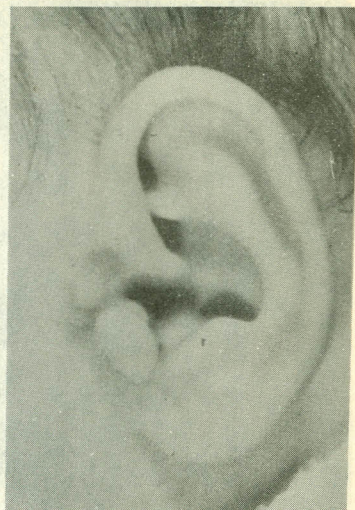
No. 27. Oreja con ausencia total del lóbulo. Lo demás normal.



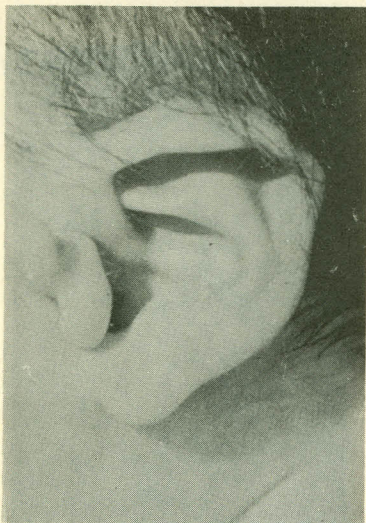
No. 28. Oreja con hipoplasia del lóbulo. Lo demás normal.



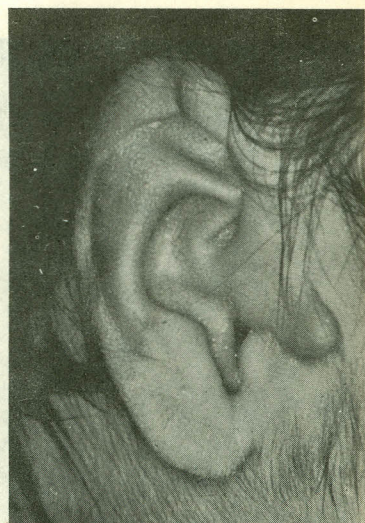
No. 29. Pabellón auricular con apéndice cutáneo cerca del trago. Lo demás normal.



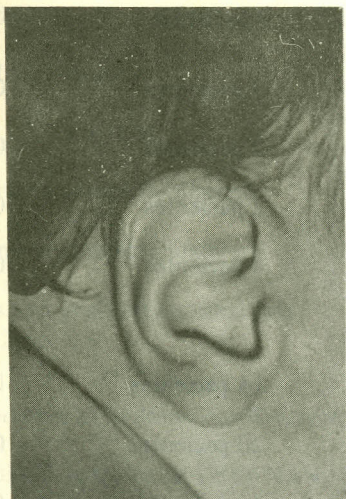
No. 30. Oreja con dos apéndices cutáneos cerca del trago. Lo demás normal.



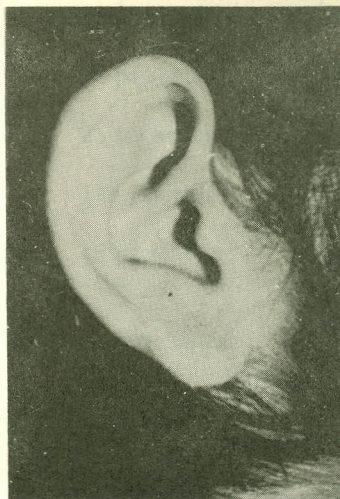
No. 31. Oreja cuadrada con apéndice cutáneo y deformación del trago.



No. 32. Oreja alargada con hipoplasia cartilaginosa de la parte superior de la hélice y apéndice cutáneo con deformación del trago.



No. 33. Pabellón auricular normal de un recién nacido.



No. 34. Oreja normal adulto.

Malformaciones de la Mano

Estas deformaciones se ilustran en el conjunto fotográfico y son:

Por Reducción

Adactilia	3 pacientes	0.129o/o
Agnesia de falanges	2 pacientes	0.086o/o
Braquidactilia tipo A 1	15 pacientes	0.64o/o
Braquidactilia tipo A 2	7 pacientes	0.30o/o
Braquidactilia tipo A 3	89 pacientes	3.84o/o
Síndrome del dedo pulgar ancho (RUBINSTEIN TAYBI)	5 pacientes	0.215o/o

Pérdida de parte de los dedos por bandas, amnióticas y malformación de ellos.	3 pacientes	0.129o/o
Microdactilia	3 pacientes	0.129o/o
Amelia	2 pacientes	0.086o/o
Peromelia	2 pacientes	0.086o/o
Ectrodactilia	4 pacientes	0.172o/o
<i>Por Adición</i>		
Polidactilia preaxial	15 pacientes	0.647o/o
Polidactilia postaxial	20 pacientes	0.863o/o
Postimia minimus	4 pacientes	0.172o/o
<i>Por Pérdida de la Organización Normal</i>		
Sindactilia	41 pacientes	1.77o/o
Por reducción del tamaño y forma del primer dedo	4 pacientes	0.172o/o
Clinodactilia del quinto dedo	90 pacientes	3.88o/o
Clinodactilia de otros dedos	15 pacientes	0.64o/o
Campodactilia	20 pacientes	0.85o/o
Malformaciones de las uñas: anoniquia	1 paciente	0.043o/o
Disqueratosis familiar	3 pacientes	0.129o/o
Díspiasis ungueales	15 pacientes	0.64o/o
<i>Anormalidades de los Metacarpianos</i>		
Síndrome de Turner	8 pacientes	0.345o/o
Osteocondrodistrofia hereditaria de Albright	2 pacientes	0.086o/o
Braquidactilia a expensas de los metacarpianos	4 pacientes	0.172o/o

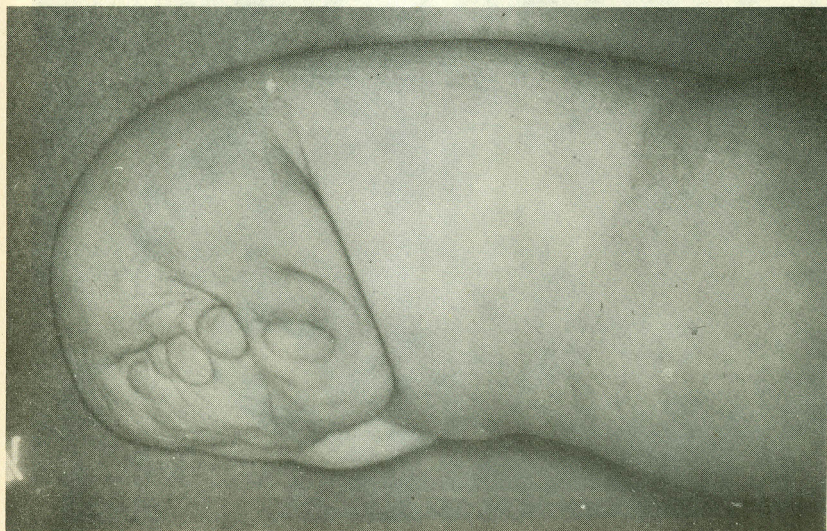
*Malformaciones de las líneas de Flexión
de la Mano.*

Línea Sidney bilateral	48 pacientes	2.073o/o
unilateral	25 pacientes	1.079.o/o
Línea Simiana completa bilateral	114 pacientes	4.92o/o
Línea Simiana completa unilateral	18 pacientes	0.76o/o
Trirradios t en posición anormal más alto del 12o/o	116 pacientes	5.010.o/o

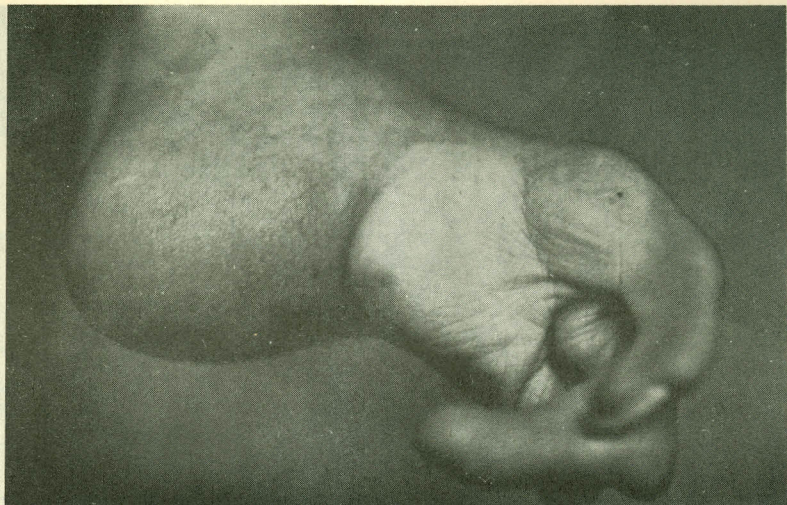
Malformaciones de la Mano con Relación a la Posición con el Antebrazo.

Mano equina (síndrome de FREEMAN—SHELDON)	7 pacientes	0.302o/o
---	-------------	----------

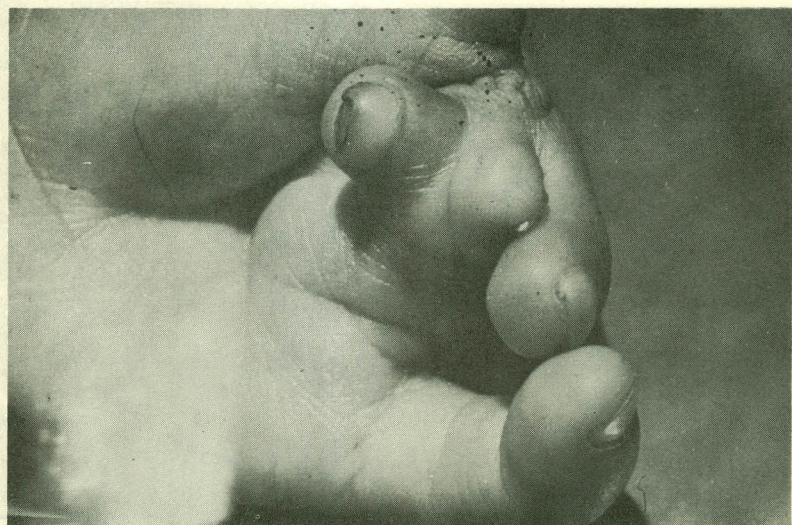
MALFORMACIONES DE LAS MANOS



No. 1 Micromelia con rudimento de todas
las estructuras normales.



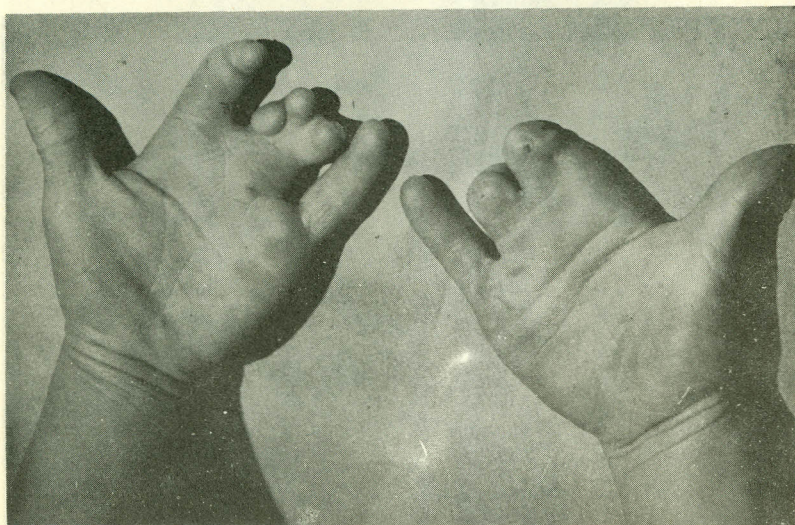
No. 4. Mano en garra con deformación del antebrazo y de todos los dedos y uñas.



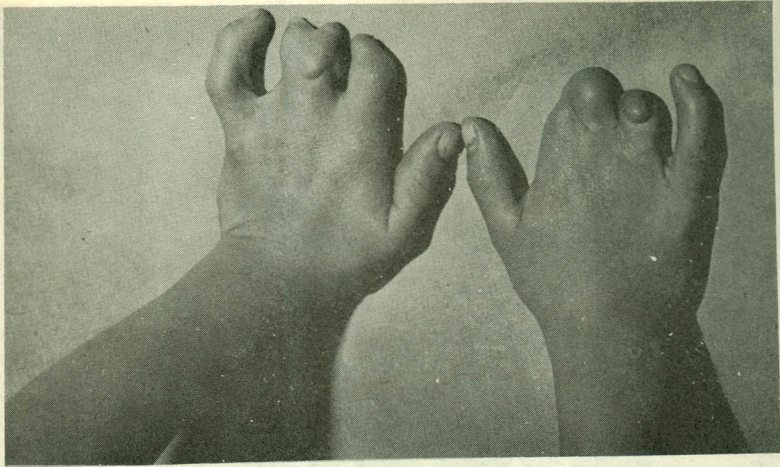
No. 5. Deformación de los dedos y fusión de ellos en desorden. Uñas normales.



No. 6. Fusión y amputación de los dedos debido a bridas de las membranas amnióticas, como se ve en dedo índice.



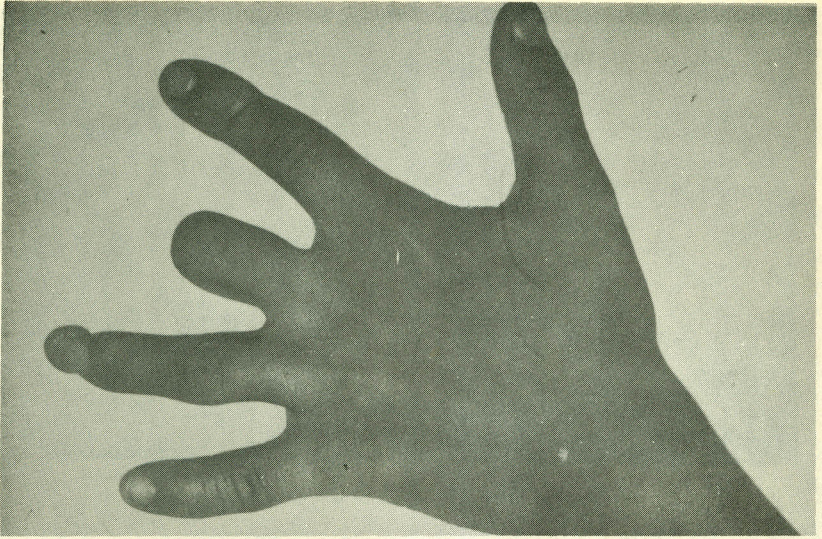
No. 7 Amputación y fusión de los dedos, sin evidencia de bridas amnióticas.



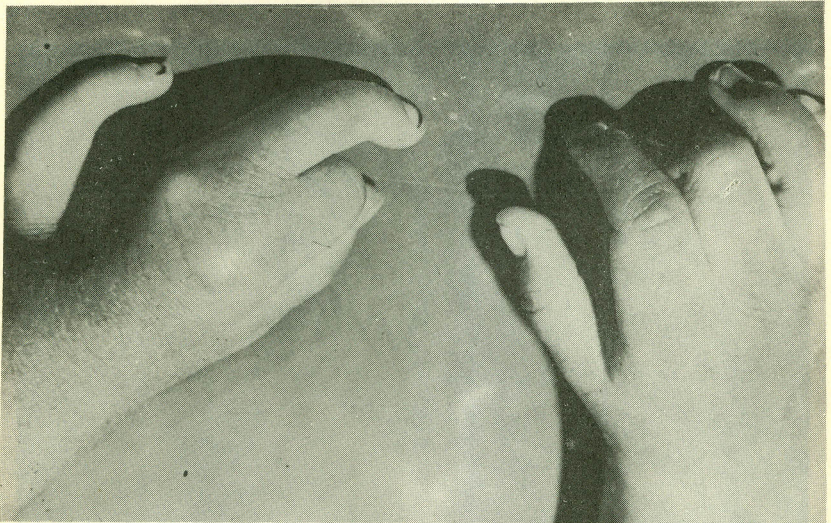
No. 8 Visión superior del anterior.



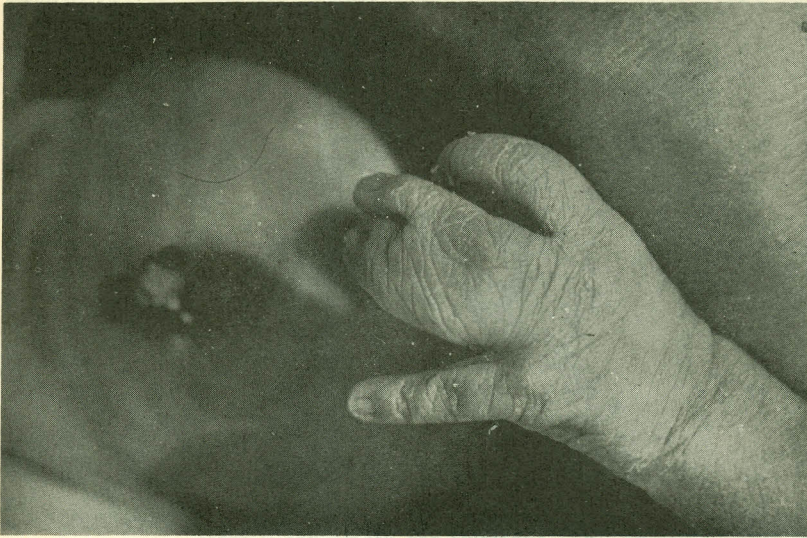
No. 9. Amputación del dedo índice y brida
amniótica en su base.



No. 10. Amputación de mitad del dedo medio y brida amniótica en falange distal de cuarto dedo.



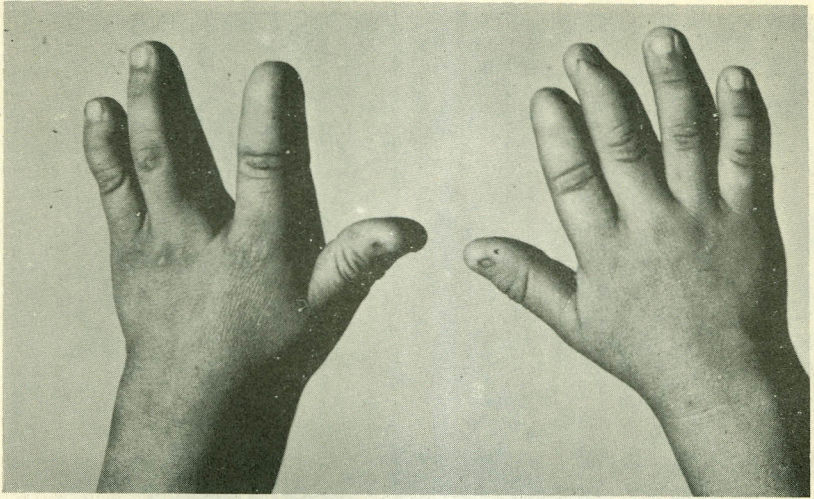
No. 11. Ectrodactilia de mano izquierda. Ausencia completa del dedo y falange con desplazamiento proximal del quinto dedo.



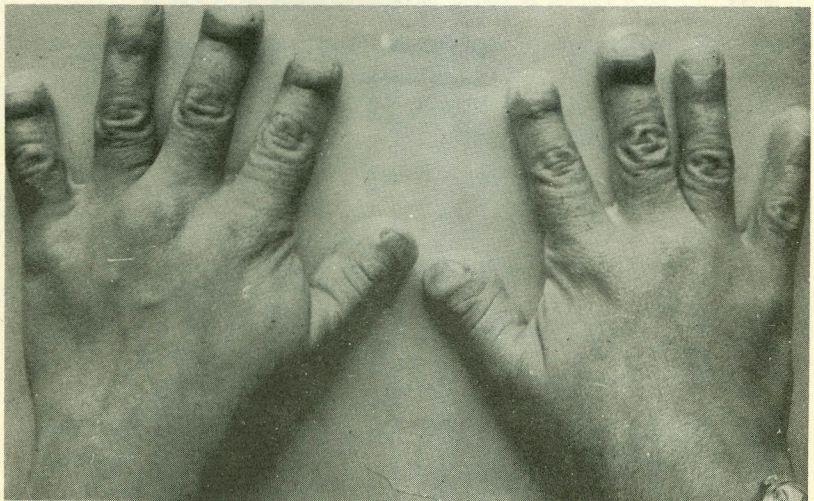
No. 12. Sindactilia de tercero y cuarto dedos en su primera y segunda falanges.



No. 13. Camptodactilia y clinodactilia en tres miembros de una familia.



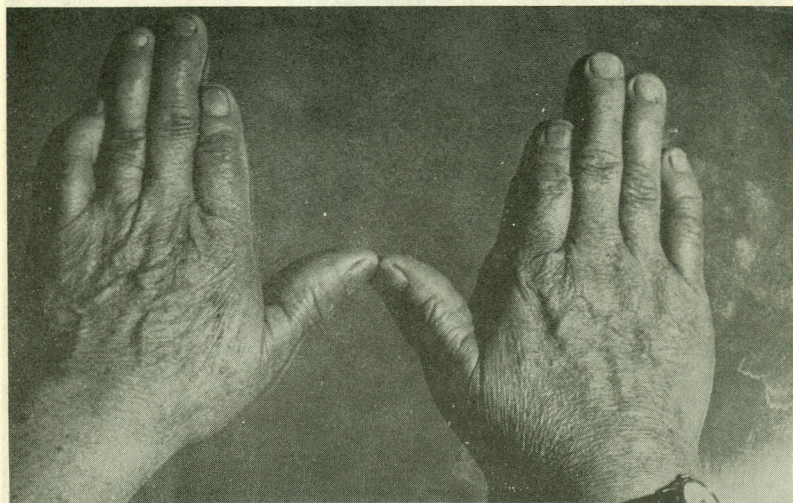
No. 14. Anoniquia con penetración y expresibilidad completa. Ausencia del tercer dedo y de parte de su falange.



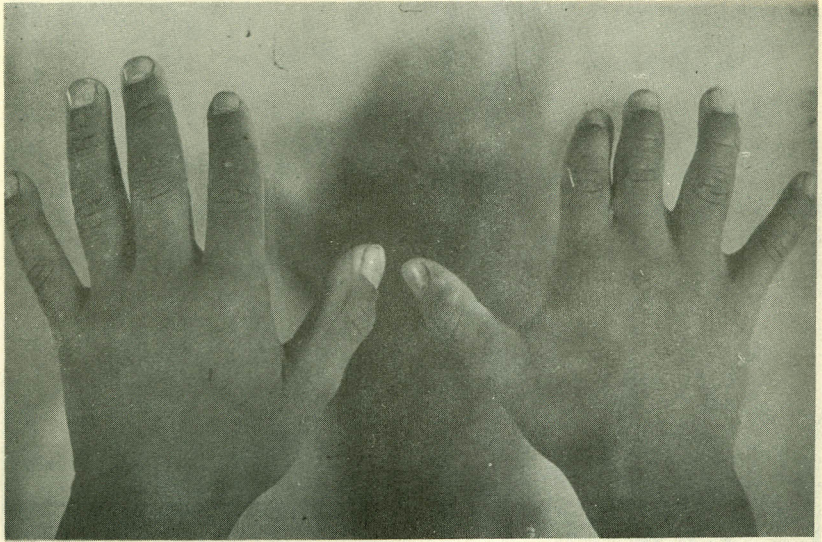
No. 15. Braquidactilia tipo A1 en un paciente afectado por el síndrome de Rubinstein Taybi (síndrome del dedo pulgar ancho y corto).



No. 16. Detalle del anterior.



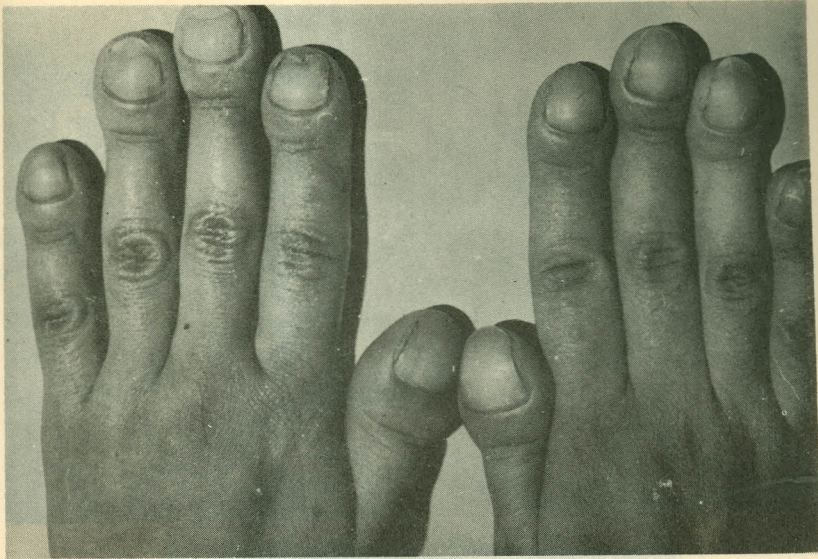
No. 17. Braquidactilia tipo A 2 y clinodactilia del quinto dedo.



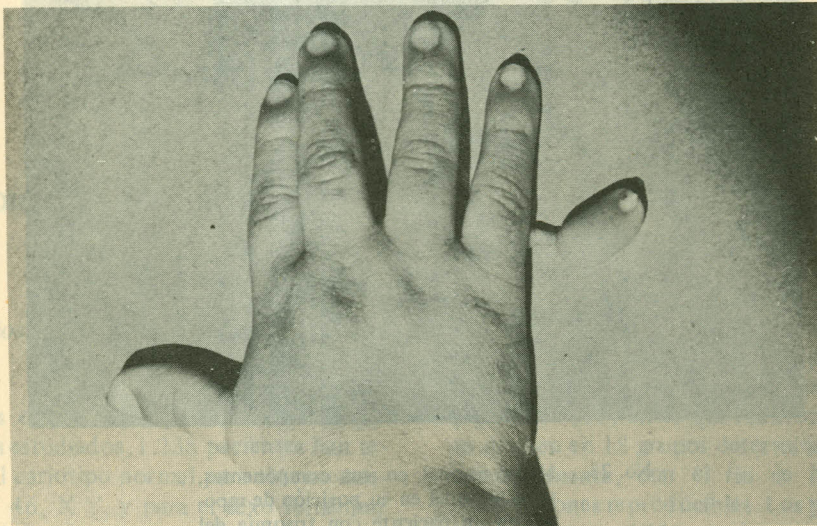
No. 18. Braquidactilia de una sola línea.



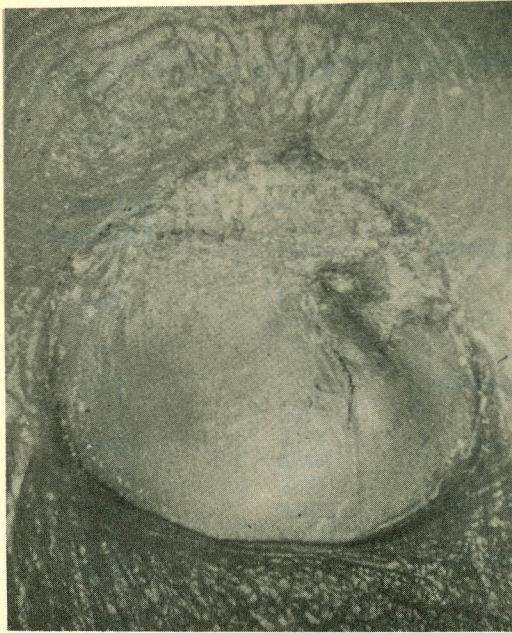
No. 19. Deformación del dedo pulgar, bilateral.



No. 20. Deformación de la falange terminal y de la uña acompañada de hiperhidrosis, en un paciente afectado por paquidermoperiostosis.



No. 21. Polidactilia post-axial tipo B. (Postímini).



No. 24. Malformación ungueal en una disqueratosis congénita.

ESTUDIOS CROMOSOMICOS

Estudios Cromosómicos en Pacientes Normales.

Hemos encontrado que entre 1.500 pacientes estudiados, 1.238 pacientes han tenido el cariotipo normal para el sexo masculino 46, X Y, y para el sexo femenino normal de 46, X X; no se han encontrado en estos pacientes evidencias de anomalías estructurales o numéricas.

En 169 pacientes se han encontrado anomalías cromosómicas según la tabla No. 1.

En el estudio cromosómico de los tumores se utilizó el método descrito por nosotros y utilizado en el artículo por Muldal y Elejalde (19) en el que los cromosomas se dividen en 18 grupos determinados matemáticamente, con el fin de hacer las observaciones reproducibles. Los pacientes Nos. 1866 y 1756 tenían carcinomas broncogénicos y el producto del estudio proviene de células de líquido pleural.

TABLA No. 1

No.	Diagnóstico	Del total Examinado o/o	Del total con Anormalidades Cromosómicas o/o
112	Mongólicos	7.96	66.0
8	Turner	0.56	4.7
20	Trisomías 18	1.42	11.83
5	Trisomías 13	0.35	2.95
3	Translocaciones 21/21	0.21	1.77
1	Translocación 21/13	0.071	0.59
1	Delección cromosoma No. 4	0.071	0.59
1	Delección cromosoma No. 5	0.071	0.59
1	Delección cromosoma No. 21	0.071	0.59
1	Delección cromosoma No. 18	0.071	0.59
2	Isocromosomas X	0.142	1.18
10	Mosaicos cromosómicos 46,XX/45,XO	0.71	5.9
5	Mosaicos 47, XX (21 +)/46 XX	0.35	2.95

Paciente No. 1866

Grupo de Cromosomas	No. de Cromosomas por Célula	o/o	No. de Cromosomas por célula.	o/o
	40-48		71-79	
mt-m	840	29.840	385	28.476
st-m	387	13.748	158	11.686
m-m	507	18.011	247	18.269
t-m	37	1.314	15	1.109
M-l	181	6.430	82	6.066
mt-l	179	6.359	86	6.361
m-l	140	4.973	46	3.402
M-m	311	11.048	176	13.018
st-s	44	1.563	10	0.740
mt-s	80	2.842	43	3.180
st-l	40	1.421	41	3.033
m-s	37	1.314	30	2.219
t-s	5	0.178	2	0.148
M-s	21	0.746	20	1.479
T-s	2	0.071	4	0.296
T-m	3	0.107	0	-
t-l	1	0.036	7	0.518
T-l	0	-	0	-
	<u>2815</u>		<u>1352</u>	

Paciente No. 1756

Grupo de Cromosomas	Número de Cromosomas por Célula.	o/o
	56-65	
mt-m	1.622	31.343
st-m	820	15.845
m-m	758	14.647
t-m	157	3.034
M-l	277	5.353
mt-l	201	3.884
m-l	214	4.135
M-m	490	9.469
st-s	77	1.488
mt-s	157	3.034
st-l	83	1.604
m-s	129	2.493
t-s	22	0.425
M-s	123	2.377
T-s	17	0.329
T-m	16	0.309
t-l	9	0.174
T-l	3	0.058
	<u>5175</u>	

Paciente No. 1815

Grupo de Cromosomas	No. de Cromosomas por Célula.					
	70-76	o/o	115-117	o/o	147-150	o/o
mt-m	491	19.240	142	20.373	165	22.267
st-m	431	16.889	99	14.204	115	15.520
m-m	337	13.205	75	10.760	81	10.931
t-m	153	5.995	47	6.743	44	5.938
M-l	158	6.191	35	5.022	40	5.398
mt-l	173	6.779	45	6.456	50	6.748
m-l	123	4.820	36	5.165	40	5.398
M-m	278	10.893	64	9.182	77	10.391
st-s	61	2.390	26	3.730	25	3.374
mt-s	84	3.292	32	4.591	22	2.969
st-l	92	3.605	30	4.304	32	4.318
m-s	40	1.567	30	4.304	16	2.159
t-s	42	1.646	9	1.291	8	1.080
M-s	45	1.763	12	1.722	14	1.889
T-s	9	0.353	3	0.430	5	0.675
T-m	6	0.235	4	0.574	2	0.270
t-l	28	1.097	7	1.004	4	0.540
T-l	<u>1</u>	<u>0.039</u>	<u>1</u>	<u>0.143</u>	<u>1</u>	<u>0.135</u>
	2552		697		741	

Los pacientes 1815 y 2062 tienen un adenocarcinoma de ovario, probablemente de células germinales.

Paciente No. 2062

Grupo de Cromosomas	No. de Cromosomas por Célula			
	43-48	o/o	59-67	o/o
mt-m	151	25.550	539	26.843
st-m	64	10.829	189	9.412
m-m	92	15.567	339	16.882
t-m	29	4.907	37	1.843
M-l	31	5.245	108	5.378
mt-l	37	6.261	99	4.930
m-l	29	4.907	83	4.133
M-m	60	10.152	266	13.247
st-s	24	4.061	52	2.590
mt-s	21	3.553	87	4.333
st-l	14	2.369	64	3.187
m-s	18	3.046	56	2.789
t-s	2	0.338	10	0.498
M-s	13	2.200	51	2.540
T-s	0	—	1	0.050
T-m	0	—	2	0.100
t-l	6	1.015	23	1.145
T-l	<u>0</u>	<u>—</u>	<u>2</u>	<u>0.100</u>
	591		2008	

En las tablas anteriores se observa la distribución de cromosomas en número absoluto y en porcentaje del total. Se encuentra la relación entre el grupo mt-m en el paciente 1866, tiene 29.84o/o y en el paciente 1756 tiene 31.34. En cambio en los pacientes 1815 y 2062 este número es de 20.363 para el mismo grupo y 25.550 para el grupo.

Debemos tomar en cuenta que se encontraron distintos números modales de cromosomas lo que hace que sean diferentes

el número de cromosomas, por esa razón se ha puesto el número de cromosomas de la célula y debajo el número de cromosomas encontrado en cada uno de ellos. Pero si se comparan cuidadosamente, se ve la similitud del patrón.

En las tablas siguientes del paciente 1960 y de normales, se puede comparar el patrón evolutivo con pérdida de cromosomas del tipo st-m y la ganancia del MM y mm progresivamente de acuerdo a la enfermedad.

**PORCENTAJE DE CROMOSOMAS POR GRUPOS, DEL TOTAL DE
CROMOSOMAS EN TODAS LAS MUESTRAS**

	Ms	Mm	Ml	ms	mm	ml	mts	mtm	mtl
Control	1.3587	5.5435	6.7391	1.8478	11.7391	6.0869	3.0435	25.0543	6.2517
Muestra 1	4.7696	15.6831	4.5675	5.0930	14.3492	4.8909	6.4268	16.8957	10.1859
Muestra 2 (2n)	1.0571	8.8795	6.7653	1.0571	16.4905	5.6025	2.7484	27.8013	7.2939
Muestra 2	2.9940	17.5495	4.2377	3.6389	15.4307	5.2971	4.1456	14.8779	11.8839
Muestra 3	1.6053	18.5200	3.9154	2.8974	15.5834	5.8340	4.6985	15.5051	10.1801
	sts	stm	stl	ts	tm	tl	Ts	Tm	Tl
Control	3.9674	13.0978	2.3913	1.4674	10.1086	.2717	.4348	.3261	.0000
Muestra 1	2.0614	8.1649	4.8100	.1617	1.4147	.2021	.1213	.0404	.1617
Muestra 2 (2n)	3.8055	13.8478	1.6913	.3171	2.5370	.0000	.0000	.1057	.0000
Muestra 2	2.6716	11.2391	3.0861	.4146	2.3031	.1842	.0000	.0461	.0000
Muestra 3	3.2890	10.2584	3.5239	.6656	3.0932	.3132	.0000	.1175	.0000

DISTRIBUCION DE LOS CROMOSOMAS POR GRUPOS EN CELULAS NORMALES

	o/o					
	M 50-45	m 45-39	mt 39-28	st 28-16	t 16-5	T 5-0
Grande 5.97	6.01	5.75	7.41	1.53	0	0
Mediano 5.97-2.44	5.88	12.91	27.49	11.76	9.07	1.02
Pequeño 2.44	1.15	1.66	1.27	4.98	1.91	.12

DISCUSION.

Cuando un fenómeno se observa en un grupo de individuos, aparecen sus variantes. Existen fenómenos invariables y cuya normalidad está dada por su invariabilidad. Uno de estos fenómenos es el número cromosómica, invariable en cantidad y estructura. Si bien el hecho es invariable, la apreciación suya varía dado que distintos observadores pueden hacer clasificaciones diferentes; para obviarlo fué necesario hacer una clasificación definida matemáticamente (19) y su propósito es el de lograr clasificaciones reproducibles, pudiéndose realizar en computador o por diferentes observadores con resultados iguales. Uno de los adelantos más importantes en el estudio de los cromosomas humanos, es el análisis de las bandas con coloración de GIEMSA, con lo que se ha probado el axioma de la invariabilidad estructural cromosómica, tanto a nivel intra-celular como inter-celular.

Como describe C.D. BURKHOLD en su estudio cromosómico durante la diferen-

ciación embrionaria: "Si bien el concepto de invariabilidad cariotípica se tenía desde hace varios años, no se encontraron anomalías en él, hasta el establecimiento de técnicas eficientes para el estudio de cromosomas en grandes grupos de pacientes, en este caso el concepto de normalidad es claro, dado que cualquier cambio no sólo en el número sino en las estructuras de los cromosomas se refleja en el fenotipo del afectado.

En 1959 J. LEJEUNE (14) y sus colaboradores introdujeron el concepto de anomalía en el cariotipo humano, dado que en ningún individuo se conocían alteraciones cromosómicas. La determinación en este caso de anomalía se debe a la pre-concepción de que la especie humana tiene necesariamente un genotipo invariable, dado el conocimiento adquirido en virus, bacterias y mamíferos inferiores y en los que no se ha encontrado evidencia de que dentro de la variación normal de los individuos sea permisible la variación del genotipo en número o en estructura, aún cuando sí se encuentran variaciones

en el tipo de genes que producen la diversidad de la especie.

Podemos decir pues, que dentro de los patrones normales del ser humano, no se admite ningún tipo de variación en el patrón cromosómico. Una de las primeras evidencias de aparición de anomalías cromosómicas en individuos aparentemente sanos fué hecha por NOWELL, quien en 1965 describió la importancia de estudios cromosómicos de médula ósea en el síndrome llamado de pre-leucemia (15). Esta observación trae a la atención médica las anomalías cromosómicas en individuos aparentemente sanos, en quienes exámenes de Laboratorio en médula ósea, son capaces de precisar anomalías en los individuos que más tarde desarrollaron leucemia. La descripción hecha por NOWELL y HUNGERFORD de un pequeño cromosoma en la leucemia mieloide crónica (16) muestra la primera anomalía humana al parecer adquirida, la leucemia mieloide crónica asociada a anomalías de una característica humana invariable como es el cariotipo. El establecimiento más tarde, de su presencia en el 95o/o de las leucemias mieloides crónicas, no solamente muestran la importancia del hallazgo cromosómico sino la invariabilidad que confiere la anomalía cromosómica a la leucemia mieloide crónica.

Las características invariables:

1) se distinguen porque todos los individuos, cuyo comportamiento y desarrollo es similar entre sí y que constituyen el mayor número de la población la poseen en el ciento por ciento; por ejemplo, todos los seres de la especie humana normales tienen 46 cromosomas, todos ellos

tienen un cerebro, todos ellos tienen un par de ojos. Esta es una característica invariable, ya que su ausencia o perturbación caracteriza la anomalía del paciente.

Existen muchas situaciones como la neoplasia en los seres humanos en las que características invariables tienen variabilidad. En el caso de la leucemia, como se mencionó anteriormente, esta variabilidad antecede la aparición de la enfermedad; en el caso del número de ojos, esta variabilidad es caracterizada por anomalías en el desarrollo.

Cuando las características empiezan a permitir variabilidad, ocurre un proceso evolutivo inverso, ya que como en el caso de los cromosomas, empiezan a aparecer variaciones que remedan la variación evolutiva de las especies.

En estudios realizados durante la evolución de tumores humanos, se ha encontrado que los cromosomas de estos tumores no se parecen a los normales, ni en número ni en forma (18).

En el mismo artículo se sugiere por primera vez que los cromosomas encontrados en forma anormal en los tumores, no corresponden a variaciones de los cromosomas humanos producidas al azar, sino que son el producto de un proceso programado y reproducible. Aparece otro tipo de variación, y el hecho invariable se convierte en un fenómeno cambiante, de acuerdo con las alternativas producidas del cambio neoplásico.

La variación en las características invariables siempre está asociada a una anomalía manifiesta del paciente, por ejemplo:

la ausencia de cerebro se llama anencefalia; la ausencia de los riñones es la agenesia renal, incompatible con la vida; la ausencia de una extremidad, o sea la amelia, incompatible con el desarrollo normal de las funciones y es una anomalía claramente visible y detectable.

Las anomalías cromosómicas son detectables por exámenes de laboratorio, al igual que las cardíacas y las renales. Las anomalías visibles de las extremidades son detectables a simple vista por cualquier observador.

En el caso de la característica invariable, el desplazamiento del ciento por ciento

$$f(x) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-1/2 \left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2} \quad \begin{array}{l} \mu = \text{media} \\ \sigma = \text{desv. stand.} \end{array}$$

y se ha presumido que ésta es la distribución de la mayor parte de las características de los seres humanos, sin embargo, esto no es absolutamente cierto. Un tipo de variación continua en la población general que sigue a la distribución de la campana de Gauss, es la altura, como se ve en la Gráfica No. 4, en la que la distribución es unimodal y la amplitud del modo dependerá del número de desviaciones standard que se consideren en la construcción de la curva.

En el caso de estatura, determinar normalidad es una de las situaciones más difíciles que se presentan en medicina, dado que existe variabilidad racial. Solamente se considera la estatura como un signo anormal, cuando por su exceso empieza a ser molesta para el comportamiento del paciente o por su defecto incapacitante.

de la característica, implica anomalías manifestadas en el paciente (Gráfica No. 2), convirtiéndolas en variable.

Los estudios clásicos han demostrado que algunas de las características humanas tienen la distribución normal; estas distribuciones normales como es expresado en la Gráfica No. 3, dependerán en su figura de la amplitud de la base y del número de desviaciones standard, que se consideran como se ilustra en el dibujo.

En la distribución normal, la función de densidad de probabilidad está dada por la fórmula (506):

Estos son casos extremos que ocurren en síndromes como el de Marfan o como en la acondroplasia o las displasias epifisiales artificiales múltiples con reducción dramática del tamaño total corporal de los individuos. Entonces en la determinación de anomalía en la estatura en una curva de variación continua normal, como la descrita anteriormente, el límite de normalidad y anomalía estará localizado tanto en la parte superior como en la inferior, ya que son tan anormales aquellos individuos en quienes la gran estatura les impide su desarrollo normal, como en los que la reducción causa los mismos efectos. La localización en este caso no es de tipo matemático, sino que es de tipo experimental, ya que como se hace en los mucopolisacáridos (Gráfica No. 5), aun cuando existan bajas cifras de densidad óptica en los pacientes, la anomalía

dad se determina por conjunto de signos y síntomas, no por la excreción de mucopolisacáridos o por la estatura en sí misma; en estos casos el punto difícil de delimitar cuando se presenta una entidad clínica, como por ejemplo una hipocondroplasia, saber cuando la estatura es suficientemente significativa como para decir que el paciente está afectado por la entidad; aquí se introduce otro elemento de juicio, que es la consideración del paciente como un total, como un individuo completo para poder hacer el diagnóstico. Esta es una llamada de atención para quienes pretenden hacer diagnósticos basándose solamente en la visión fría de un ángulo del paciente, por Rayos X, por exámenes de laboratorio, por medidas antropométricas, por el examen físico o por la historia clínica de cada uno de ellos, aisladamente. Es necesario hacer la determinación de anormalidad o normalidad. El determinar el lugar a partir del cual empiezan a manifestarse los signos y síntomas resulta de considerar la superposición de curvas para saber la labilidad que tienen los pacientes a sufrir una situación anormal. (Gráfica No. 7). Para considerar un ejemplo, tomemos una población en que se hace determinación de excreción de mucopolisacáridos curva A, y que esta excreción de mucopolisacáridos es progresivamente ascendente, encontrándose en la última parte los pacientes, quienes tienen signos de enfermedad; superponemos la curva B, de individuos con baja estatura y suponemos que son ellos los que presentan signos y síntomas de mucopolisacaridosis, la zona C compuesta por individuos afectados por enfermedades en las que había reducción de la altura y a la vez excreción alta de mucopolisacáridos; este es un grupo de enfermedades llamado Mucopolisacarido-

sis y que se caracteriza por las dos circunstancias anteriores.

La variación continua es dependiente de frecuencias cuando como en el caso de la estatura, se estudian las distintas medidas de seres humanos y el número de individuos con cada una de las variantes de la característica pero también puede ser ilimitada, lineal o limitada lineal; un ejemplo es la característica de la respuesta del organismo a diferentes dosis de drogas (Gráfica No.7). Para calcular los extremos lábiles superior e inferior debemos establecer el concepto de síntoma mínimo o premonitor, ya que es en este lugar donde debe trazarse la limitante. Un problema grave en este caso, radica en que la mayor parte de los estudios en que identifican prodromos son retrospectivos y se basan en la memoria del paciente, pero sobre todo en lo que el paciente esté capacitado para reconocer y destacar como anormal.

En términos matemáticos debemos utilizar la fórmula 1 para limitar $f(x)$. En ambos extremos es necesario en un estudio de pacientes establecer el número de "sanos" con algunos síntomas menores, por ejemplo el cromosoma ph1 en "asintomáticos".

Si tenemos h y k el número de afectos por la enfermedad y H, K el número correspondiente en el control, tenemos:

$$V(h) = V(k) = \frac{hk}{n}$$

$$\text{covariancia (h, k)} = \frac{-hk}{n}$$

las expresiones H y K son similares, la covariancia para h (o k) y H x (o K) es cero, ya que pertenecen a dos muestras separadas. El riesgo relativo estimado es:

$$X = \frac{h}{k} \cdot \frac{K}{H}$$

El muestreo de X está sometido a la capacidad del observador, si hacemos una transformación logarítmica el problema se simplifica. Entonces, si tomamos el logaritmo natural:

(1)

$$y = \text{Log } X = (\log h - \log k) + (\log K - \log H)$$

denotamos $(\log h - \log k)$ por y^1 debemos calcular

$$dy^1 = \frac{dn}{n} - \frac{dk}{k} \quad (2)$$

(3)

$$V(y^1) = \frac{V(h)}{h^2} + \frac{V(k)}{k^2} - \frac{2 \text{cov}(h, k)}{h k}$$

sustituyendo:

$$V(y^1) = \frac{hk}{h^2 n} + \frac{hk}{k^2 n} + \frac{2 hk}{hkn} \quad (4)$$

$$= \frac{(h+h)^2}{(h+k)hk} = \frac{1}{h} + \frac{1}{k} \quad (5)$$

Si Wilson (20).

$$V(y) = \frac{1}{h} + \frac{1}{k} + \frac{1}{H} + \frac{1}{K} \quad (6)$$

podemos utilizar la ecuación 6 para cálculo de la variancia. Como la variación es heterogénea, es necesario calcularla y debe hacerse su estimado (y) y correlacionarse con la variación:

$$\bar{y} = \frac{\sum wy}{\sum w} \quad V(\bar{y}) = \frac{1}{\sum w} \quad (7)$$

El antilogaritmo de y se toma como la combinación del estimado y la rata de X y su significancia se examina en:

$$X^2 = \frac{\bar{y}^2}{V(\bar{y})} = \frac{(\sum wy)^2}{\sum w} = \bar{y}^2 \sum w \quad (8)$$

Un ejemplo de aplicación de lo anterior es el estudio de AIRD (21) sobre la asociación de úlcera péptica y grupos A B O para cálculo del riesgo relativo lo que sería el pródromo: "El riesgo matemático", en quienes son asintomáticos.

En Londres, Manchester y New Castle, encontró un riesgo mayor para los individuos con grupo O.

Lo anterior es un intento matemático de determinar el punto absoluto de iniciación de anormalidad, que puede combinarse con $f(x)$ para determinar la densidad del grupo afectado que pasa de asintomático a sintomático.

La determinación del punto inicial es de importancia clínica ya que estos pacientes tienen mayor riesgo y por lo tanto el médico debe estar alerta, para establecer tratamiento precoz o para iniciar la prevención de la enfermedad.

Esta última parte tiene que ver con el ejercicio de la medicina a nivel individual, ya que es la aplicación del conocimiento adquirido mediante el análisis general (particularización de la generalidad). La generalización da la pauta de riesgo, y el médico la aplica al paciente; esa aplicación depende de lo alerta que esté el médico, tanto al conocer, suficiente para detectar como para asociar un fenómeno a otro; p.ej: grupo O a úlcera péptica, así como a otras variables.

El planteamiento anterior nos hace considerar el análisis multivariable y la posibilidad de modificación del riesgo, no cambiando el síntoma anormal sino previniendo su aparición al variar las causas que lo producen.

En la Gráfica No. 7, se ve la respuesta de un sujeto a quien se proporcionaron dosis que variaron en 35 y 1.500 miligramos (22) de warfarina sódica y la respuesta en actividad de protrombina, es un tipo de variación continua lineal en la que puede ocurrir paralelismo en la respuesta, siendo mayor o menor de acuerdo con las características de cada individuo. Este es el tipo clásico de variación en las personas y en él aparecen por primera vez dos parámetros, la intensidad de la respuesta, el tiempo que tarda en aparecer y desaparecer la respuesta.

Se puede dividir en : A) Variabilidad Lineal Convergente, cuando un fenómeno en su parte inicial es más distinto del control que en su parte terminal. B) Divergentes, como los que ocurren en la variación de los cromosomas dentro del proceso neoplásico, cuando el fenómeno experimental se aleja cada vez más de la línea base.

La determinación de los límites de la normalidad en la variación lineal, cualquiera

de sus tipos se hará siempre por la fórmula $C = \frac{a}{\text{seno}}$ que sirve para calcular el

segmento de la línea de progresión ocupado por personas no afectadas por signos o síntomas de una enfermedad o por características reconocibles como diferentes del promedio de su especie.

En este tipo de variación lineal, es de especial importancia la variación en cuanto a la dirección de la línea de progresión y además el área que cubre a lado y lado en valores superiores e inferiores y esto es lo que se hace al hacer la línea de regresión para calcular los límites de tolerancia, o sea, la construcción de la elipse.

Esta construcción de la elipse en una variación lineal (Gráfica No. 8) es la determinación matemática de normalidad dado que los puntos para construcción de la elipse son producto de la heterogeneidad de los fenómenos y de hitos que marcan la variación de anormalidad.

Estos ciclos de determinación de anormalidad son los que se han conocido mediante la experiencia de la observación del fenómeno y que deben ser corregidos matemáticamente a causa de la variación natural del mismo fenómeno debida al azar.

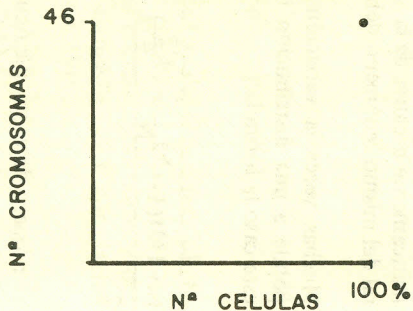
Muchas veces la variación lineal corresponde a una distribución binomial y en este caso la fórmula:

$$P_1, P_r = \frac{x \mp 1/2 + \frac{C^2}{2} \mp C / \sqrt{(x \mp 1/2)(1 - \frac{x \mp 1/2}{N} + \frac{C^2}{4})}}{N + C^2}$$

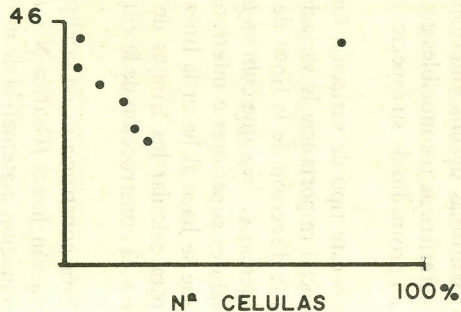
donde P es el límite de confianza, = Confianza

X = número de veces que ocurre el hecho E.
N = número de ensayos.

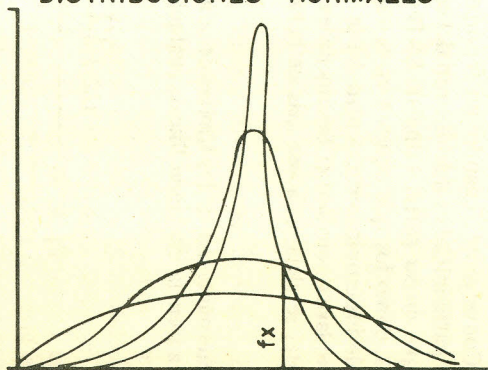
GRAFICA Nº1
INVARIABLE



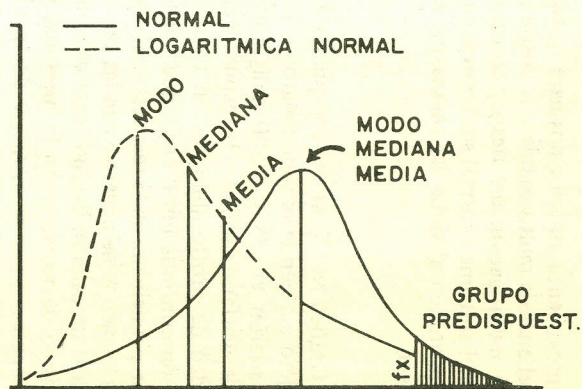
GRAFICA Nº2
DEZPLAZAMIENTO DE LO INVARIABLE



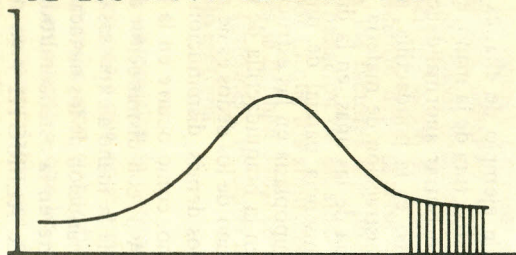
GRAFICA Nº3
DISTRIBUCIONES NORMALES



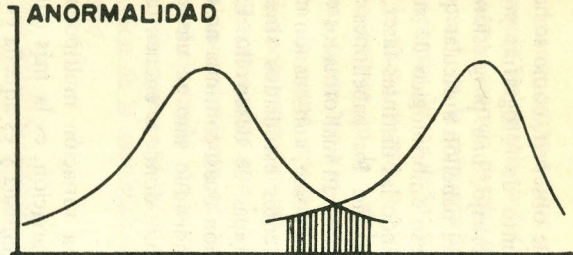
GRAFICA Nº4



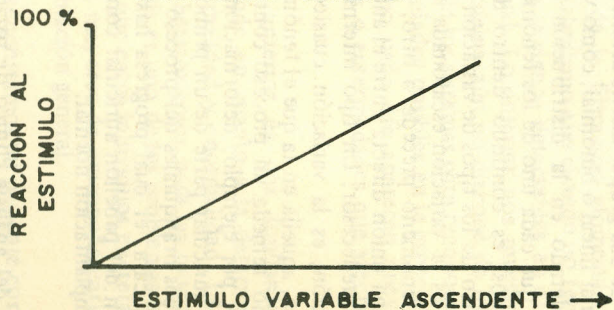
GRAFICA Nº 5
TURBIDEZ EN DENSIDAD OPTICA
DE LOS MUCOPOLISACARIDOS



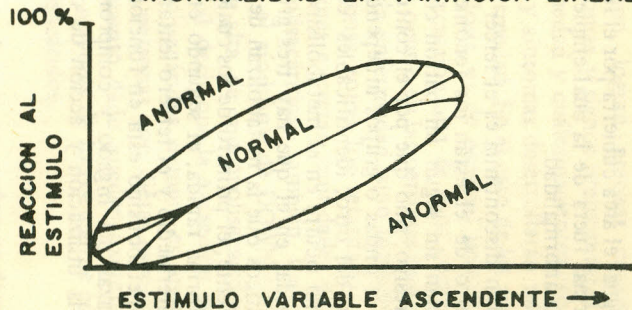
GRAFICA Nº 6
SUPERPOSICION DE DOS CARACTERIST.
SUBNORMALES PARA DAR LA ZONA DE
ANORMALIDAD



GRAFICA Nº 7
VARIACION LINEAL



GRAFICA Nº 8
DETERMINACION DE LA ELIPSE DE
ANORMALIDAD EN VARIACION LINEAL



Para averiguar el área cubierta por el fenómeno normal fuera de la cual empieza a aparecer la anomalía.

La variación discontinua es el tercer grupo y dentro de él están los fenómenos que cambian sin seguir un patrón continuo progresivo, sino que por el contrario obedecen a ondas o grupos independientes el uno del otro, identificables como tales, como ocurre en el metabolismo de la Isoniazida, en el que hay tres grupos característicos que la metabolizan de manera diferente, el primero de los cuales lo hace en forma rápida, el segundo en un tiempo intermedio y el tercero lentamente. Este metabolismo está en función de las acetilazas del hígado y compromete también la utilización y acción de otras drogas.

La variación discontinua, debe seguir en cada uno de sus grupos distribuciones del tipo normal lineal o binomial, como ya se ha considerado en la distribución continua, ya que cada uno de los fenómenos discontinuos, es continuo dentro de sí mismo. Otro de los tipos de variación discontinua es la variación escalonada en la cual un fenómeno precede a otro, pero no hay una unión directa entre el antecesor y el predecesor. Un tipo intermedio de variación, es la variación cuasicontinua, o sea, aquella en la que el fenómeno en estudio remeda un proceso continuo conocido, por ejemplo: deformación del pabellón auricular parte de un primordio de los arcos branquiales del proceso lateral de la cara, el cual progresa hasta la formación del pabellón auricular completo y su implantación normal.

A través del análisis clínico de pacientes con malformaciones congénitas, es posi-

ble observar, como se ha hecho en el conjunto de fotografías presentadas en este trabajo, una progresión de la formación del pabellón auricular que remeda el proceso embriológico de su desarrollo simulando las distintas fases, con la excepción de que los pabellones auriculares se encuentran malformados en el paciente que los posee, aun cuando en el grupo de pacientes estudiados simulen las distintas etapas de desarrollo. Este tipo de variación cuasi-continua no ocurre en un solo individuo sino en un conjunto de individuos donde se encuentra completo.

La variación multipolar es otro tipo de variación, es la más común en la especie humana y es aquella en la que el observador percibe las variaciones o los cambios en un patrón de desarrollo causados no solo por un tipo de influjo, sino por múltiples influjos.

Un ejemplo de ella, es la variación de la estructura de la mano, en la cual podemos encontrar anomalías por adición, como es la polidactilia, anomalías por sustracción de materia, como es la agenesia de las uñas, en la distrofia ungueal, la ausencia parcial de una extremidad por hipoplasia en las estructuras como ocurre en la braquidactilia de tipo A 2, en la que uno de los dedos es de menor tamaño que los demás, disminución del total de la mano, como ocurre en la braquidactilia tipo A 3, con disminución de todos los dedos de la mano a expensas de las falanges, disminución de los metacarpianos como ocurre en la osteocondrodistrofia hereditaria de ALBRIGTH y en uno de ellos como ocurre en el síndrome de TURNER, o disminución en el tamaño de los huesecillos de la mano como ocurre en el retardo pondero estatural severo; ausencia de una

padres tienen excreción alta de mucopolisacáridos, necesariamente serán portadores, pero si encontramos individuos en la población general, con hijos sanos con el mismo nivel de mucopolisacáridos, no podemos afirmar que ellos sean portadores y que la anomalía no se ha manifestado en su descendencia, como tampoco podemos afirmar que sean completamente normales.

Esta frontera del conocimiento médico limita la capacidad diagnóstica y de la clasificación de los pacientes y es por esta razón por la cual ha sido necesario la determinación de galactosidasa (25) en pacientes en quienes se sospechan mucopolisacaridosis con el fin de establecer la homocigosidad y la heterocigosidad y también la determinación de α hiduronidasa en ellos mismos con el fin de establecer las diversas variantes de la entidad (26). Nosotros hemos tenido oportunidad de identificar distintos tipos de las mucopolisacaridosis, muchos de ellos clasificados como individuos normales, por ejemplo el paciente afectado por la enfermedad de SCHEIE, quien pasó durante largo tiempo como una persona normal con dificultad de la visión. Esta dificultad de la visión está determinada por el depósito de mucopolisacáridos en la cámara anterior del ojo con formación de un anillo.

Hemos encontrado también la enfermedad de Morquio en una niña con todos sus signos y síntomas y con padres portadores. Sin embargo, en miembros de la familia no se encontró evidencia de que fueran portadores o para clasificarlos como tales.

La determinación matemática de anomalía aplicando las fórmulas anteriores (7) nos daría un estimado, ya que tener una

mucopolisacaridosis sigue las leyes de una variación multipolar y la excreción de mucopolisacáridos es una variación lineal independiente.

Estos pacientes son difíciles de clasificar ya que la clasificación no puede hacerse por la concepción de un solo parámetro y entonces hay que establecer el análisis multivariable considerando, como una figura de múltiples dimensiones la representación geométrica de la enfermedad.

Cuando a un paciente de baja estatura en quien no se encuentran opacificación de la cornea ni anomalías óseas, se le dosifica una excreción alta de mucopolisacáridos a los 3 ó 4 años de edad, el diagnóstico es imposible de establecer, así como su clasificación de sub-normalidad. Aparece otra dificultad en el diagnóstico y en el establecimiento de normalidad y es el hecho de que tenemos que considerar no solo las distintas variables, sino la historia natural de la enfermedad para poder hacer el diagnóstico. En este caso debe tenerse presente que los signos y síntomas de la enfermedad aparecerán a medida que progresa el tiempo y que van a depender de las circunstancias ambientales limitando la posibilidad del diagnóstico a la edad en que los signos y síntomas pueden aparecer, introduciendo la variable tiempo en la definición matemática de variación.

Si consideramos dos factores que se sobreponen (talla y excreción alta de mucopolisacáridos) encontramos que como se ve en la Gráfica No. 6, un área que corresponde al área de riesgo, por la superposición de caracteres, sin embargo todos los individuos que caen en él no están afectados por la entidad, por lo menos al mo-

mento del examen, es posible que la desarrollen más tarde y que métodos más refinados permitan establecerla con certeza.

Sin embargo el mayor número de afectados se encuentra en esta zona.

En cuanto a las malformaciones corporales como las del pabellón auricular se debe considerar la gran variación encontrada en ellas, como se ve en las fotografías. En este caso la anomalía de por sí se caracteriza y el establecimiento de anomalía depende solo de los parámetros que utilice el observador para cuyo reconocimiento ha sido entrenado. Hemos hecho ensayos al mostrar el mosaico del pabellón auricular. Hay personas para quienes solamente la agenesia o la malformación franca de las orejas son clasificables como tales, sin embargo malformaciones menores de la hélice, de la antehelix, de la concha, del antitrago no han sido consideradas anormales para muchos de los pacientes y ellas son parte de un síndrome completo de anomalías en el individuo. Así ocurre con otras anomalías de las extremidades, de las cuales son francamente reconocibles la polidactilia, la sindactilia, pero que la clinodactilia y la campodactilia no son reconocidas.

En los cromosomas cualquier anomalía produce variación que se acompaña de un patrón conocido. Variaciones en él harán que existan variaciones en el fenotipo que concuerdan con el patrón de evolución cromosómica como ya se ha mencionado anteriormente y que estarán incidiendo sobre el pronóstico del paciente; muchas veces debe considerarse que una anomalía cromosómica de por sí determinará la anomalía completa de varios sistemas del organismo.

En el desarrollo neoplásico una característica importante son los cambios en los cromosomas. Existen dos tipos de variación: Una variación prevista producida por patrones de desarrollo establecidos que corresponden al tipo del tumor (18-27) y otro tipo de variación al azar no esperada (19), como las anomalías de los cromosomas representadas en la Gráfica No. 10. Hay una variación al azar como las que ocurrieron en el genotipo durante la evolución; estas variaciones son no predecibles.

Existen otros tipos de variables en los que la determinación de normalidad es difícil, como por ejemplo en la hipersolestolemia por sí misma, ya que asociada a hipertensión determina una tasa del 17.95 (28) veces de riesgo mayor de infarto del miocardio. Sin embargo, si esta hipercolestolemia está asociada sólo a obesidad del 5.35, si está asociada a diabetes mellitus es del 6.71, si está asociada a fumar cigarrillo es del 7.20 y si tiene historia familiar de la enfermedad es del 9.38. Esto indica que tener hipercolestolemia por sí misma no es un riesgo de infarto, sino que está condicionado por factores ambientales como fumar cigarrillo y por factores hereditarios como una historia familiar y diabetes mellitus, las cuales producen riesgos progresivamente mayores de infarto. No podemos decir que un individuo con hipercolestolemia en uno o varios exámenes de laboratorio sea francamente anormal, pero la persistencia del síntoma y la asociación a otros signos hará que la clasificación de este paciente se convierta en francamente anormal y estará incluido en el área de los gráficos anteriores, con una variación continua dependiente multipolar, de distintos factores que irán a producir una enfermedad compleja que como la isquemia del miocardio

causa la muerte de un número grande de individuos. El reconocimiento de los pró-dromos, historia familiar, fumar cigarrillo, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia, harán que el pronóstico del paciente sea mejor (28) por ejemplo: el hecho de fumar cigarrillo y una historia familiar de infarto, solamente aumentará el riesgo al 1.76 siendo el riesgo mayor que en la población que no fuma y no tiene historia, sin embargo, hijos de familia con infarto qué son fumadores son considerados como normales. Si utilizamos el criterio de densidad de incidencia (número de fumadores en la población general) debería considerarse como normal, lo que en efecto se hace en algunas sociedades.

El hecho de tener obesidad y diabetes mellitus aumenta el riesgo a 1.83 y si tiene diabetes mellitus y fuma cigarrillo, el riesgo es de 1.93 un poco más alto que el de la población general. Si tiene historia familiar de obesidad es de 2.05, si tiene obesidad y fuma cigarrillo es de 2.18 y si tiene hipertensión y obesidad, de 2.48, si tiene diabetes mellitus e historia familiar, es de 2.67, si fuma cigarrillo y tiene hipertensión es de 3.24, si tiene diabetes mellitus e hipertensión es de 3.22 y así sucesivamente, de manera que es la acción de múltiples influencias la que produce el riesgo en aumento de tener un infarto del miocardio.

Cada uno de los factores: hipercolesterolemia, obesidad, diabetes mellitus, fumar, historia familiar, deberá considerarse en la parte superior de la curva donde están individuos con riesgo mayor de la población general como se ve en la Gráfica No. 5, a la derecha de la superposición de estas características resultará el área de riesgo como se ve en la Gráfica No. 6.

La normalidad en estos casos se debe a la determinación del riesgo que conlleva el aumento en uno de los factores mencionados, por ejemplo hipercolestemia, la que es una decisión relativa al grado de colesterol en la sangre de un individuo, y la tienen quienes han tenido cifras de colesterol persistentes por encima de 250 miligramos, más o menos 40 dependiendo de la variación de la técnica; sin embargo esta determinación se debe a que individuos con menores concentraciones de colesterol, no han presentado la misma frecuencia de signos y síntomas, es decir que el hecho de tener 250 miligramos de colesterol, tampoco es una descripción de que el paciente sea absolutamente normal, solamente su riesgo no es tan alto como quien tiene cifras persistentes mayores. De manera que aún en los individuos considerados como con cifras normales pueden presentarse anomalías del mismo metabolismo, esto dependerá de la susceptibilidad de cada individuo para la enfermedad y para el compuesto del cual se trata.

CONCLUSIONES

- 1o. La determinación de Anormalidad. Anormalidad es uno de los puntos cruciales de la medicina de hoy, debido a la necesidad de su conocimiento claro para la determinación de signos premonitores de la enfermedad.
- 2o. La determinación de Normalidad, varía de acuerdo con el tiempo y continuará variando a medida que las técnicas médicas sean más refinadas y permitan el conocimiento mediante la extensión de la capacidad de los sentidos para apreciar

signos y síntomas hoy no reconocidos o reconocidos como normales.

definitiva en ellos y las consecuencias en la vida futura.

30. Debe tenerse en cuenta que la determinación de normalidad ha sido hasta el momento arbitraria, basada en observaciones hechas con los elementos de que disponemos, la mejora de sistema de detección aumentará el número de anomalías.

70. Anormalidades en características invariables como el cariotipo llevarán siempre a la anomalía definitiva que se manifestará en el genotipo, como ocurre en el síndrome de DOWN desde el momento del nacimiento, o en la leucemia mieloide crónica, con el cromosoma ph1 desde su adquisición.

40. La determinación matemática de normalidad y anomalía dentro de la distribución de las características es absoluta en cuanto a que todos los anormales caen dentro de ella, es relativa en cuanto a que un alto porcentaje de ellos son reconocibles por los métodos actuales como anormales y puede ser absoluta ya que con la mejora de los sistemas diagnósticos todos los individuos que se encuentren dentro de ella tendrán anomalía.

80. La determinación de anomalía es de especial importancia en medicina ya que ella coloca al paciente dentro de un grupo especial de alto riesgo en el que la medicina deberá aumentar sus esfuerzos con el fin de prevenir las enfermedades que estos individuos desarrollan y prolongar su vida.

50. Es necesario el estudio sistemático y detallado como se ha hecho en este caso del pabellón auricular, de las malformaciones de la mano, de la excreción de mucopolisacáridos y de los cromosomas con el fin de obtener resultados de muchas observaciones para poder determinar normalidad y anomalía.

An analysis is made of the 4 parameters used in this laboratory for the study of genetic deficiencies, namely, chromosomes and their numerical and structural variation, morphological variation of the ears, morphological variation of the extremities, and chemical variation of the mucopolysaccharides excreted in the urine.

60. Es necesario el seguimiento de pequeños signos y síntomas de subnormalidad, con el fin de determinar su historia natural y los cambios durante la vida de estos pacientes para estimar la tasa de anomalía

Comparisons and discussion of the known types of variation and of their semiological importance are made in the text. Rules are given for the establishment of normality and abnormality as the pleiotrophism of the human characteres is of special importance.

SYNOPSIS

BIBLIOGRAFIA

1. MCKUSICK V.A. On Lumpers and Splitters or Nosology of Genetic Disease. Birth Defects Original Series 5:23, 1969.
2. HACKERMAN N. Ignorance as a Driving Force. Science 183:907, 1974.
3. LULU D.J., CORCORAN I.E., ANDRE M., Familial Endocrine Adenomatosis with Associated Zollinger Ellison Syndrome. Werner Syndrome. Amer. J. Surg. 115:695, 1968.
4. MCKUSICK V.A. The Clinical Observation of Jonathan Hutchinson. Amer. J. of Syph. 36:101, 1952.
5. WARKANY J., Cuasi-continues Variation, en: Congenital Malformations. Year Book Medical Publishers, Chicago, Primera Edición, 1971.
6. THOMAS G.H., HEWELL R.R., Mucopolysacarides: Turbidity and Spot Tests. In Selected Screening Test For Genetics Metabolic Diseases. pp 36-41. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1973.
7. BARR. M.D., BERTRAM E.G., A Morphological Distincion Between Neurones of the Male and Female, and the Behavior of the Nucleolar Satellite during accelerated Nucleoprotein Synthesis. Nature 163:676, 1949.
8. MOORHEAD P.S., NOWELL P.C., MELLMAN W.J., BATTIPS D.M., HUNGER FORD D.A., Chromosome Preparations of Leukocytes cultured from Human Peripheral Blood. Exptl. Cel. Res. 20:613, 1960.
9. EDITORIAL COMMENT TO THE REPORT OF THE DENVER CONFERENCE, 1960.
10. CHICAGO CONFERENCE. Standarization in Human Cytogenetics. Birth Defects Original Article Series, Vol. 2, No. 2., 1966.
11. PARIS CONFERENCE (1971). Standarization in Human Cytogenetics. Birth Defects Original Article Series, Vol. 8, No. 7, 1972.
12. CASSPERSON T., ZECH L., WAGH W., MODEST E.J., SIMSOM E., DNA Binding Fluorochrome for the Study of the Organization of the metaphase Nucleous. Exp. Cell Res. 58:141, 1969.
13. BURKHOLDER G.D., COMMINGS D.E., Do the Giemsa Banding Patterns Change During Embrionic Development. Exp. Cell, Res. 95:269, 1972.
14. LEJEUNE J., GAUTIER M., TURPIN R., Etudes des Chromosomes Somatiques de Enfants Mongoliens. C.R. Acad. Sci (París) 248:1721, 1959.
15. NEWELL P.C., HUNGERFORD D.A., Value of the Marrow Chromosome Study in Human Preleukemia. Arch. Patol. 89:205, 1965.
16. NEWELL P.C., HUNGERFORD D.A., A Minute Chromosome in Human Chronic Granulocytic Leukemia. Science 132:1497, 1960.

17. KEMP N.H., STAFFORD J.L., TANNER R., Chromosome Studies During early And Terminal Chronic Myeloid Leukemia Brit. Med. J., 1:1010, 1964.
18. LEVAN A.L., Non Random Representation of Chromosome Types in Human Tumor Stem Line. Hereditas 55:28, 1966.
19. MULDAL S., ELEJALDE R., HARVEY P.W. Specific Chromosome Anomaly Associated with Autonomous and Cancerous Development in Man. Nature, 229:48, 1971.
20. WILSON E.B., Note on Association of Attributes. Proc. Natl. Acad. Sci. 37:696, 1951.
21. AIRD I., BENTHALL H.H., MEHIGEN J.A., ROBERTS J.A.F., The Blood Groups in Relation to Peptic Ulceration and Carcinoma Colo, Rect. umbreast, and Bronchus: Association Between ABO Blood Groups and Peptic Ulceration, Brit. Med. J. 2:315, 1954.
22. O'REALLY HOAG M.S., LEONG L.S., KROPATKIM M.L., Human Response to Sodium Warfarin in Humans. New Eng. J. Med. 271:809, 1954.
23. McDONALD T.P., LOZZIO C., LOTKIN M.T., Rappid Detection and Identification of Mucopolisacharides in Urine. Clin. Pediat. 9:272, 1970.
24. SPRANGER J., The Genetic Mucopolisacharidosis. Birth Defects. Original Article Series 5:45, 1969.
25. ROUKEMA P.A., ODERKERK C.H., VAND DENBERG G., Gargoylsm (Mucopolisacharidosis Type II) Accumulation of Gycosaminoglycans, Gangliosides and glycoproteins and activity of some related Glycolitic Enzymes in Liver, Spleen and Brain. Clínica Chimica Acta 44:277, 1973.
26. McKUSICK V.A., HOWELL R., HUSSELS I., NEUFELD E.F., STEVENSON R.E., Allelism, Non Allelism and Genetic Compounds among Mucopolisacharidosis. Lancet 1:993, 1972.
27. KATE R., Chromosomal Studies on Carcinoma genesis in the Chinese Hamster. PhD. Thesis. Publicado por Berlingska Boktrycheriet, Lund. 1968.
28. YAMAZAKI N., Effects Of Hereditary and Environmental Factors on Development of Myocardial Infraction. Jap. Circ. J. 37:69, 1973.