

ANTIOQUIA MEDICA

VOLUMEN 13 — MEDELLIN, AGOSTO 1963 — N° 7

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín. — Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". — Tarifa Postal reducida. Lic. N° 1.896 del Ministerio de Comunicaciones.

Dr. Oriol Arango Mejía
Decano de la Facultad

Dr. Alberto Robledo Clavijo
Presidente de la Academia

EDITOR:

Dr. Alberto Robledo Clavijo

CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Héctor Abad Gómez
Dr. Iván Jiménez
Dr. Alfredo Correa Henao

Dr. César Bravo R.
Dr. David Botero R.
Srta. Melva Aristizábal

Srta. Margarita Hernández B.
Administradora

CONTENIDO:

EDITORIAL

Palabras del Dr. Oriol Arango en la graduación de 64 médicos de la Universidad de Antioquia 491

MEMORIAS CIENTIFICAS ORIGINALES

Pseudoxanthoma Elasticum (PXE). — Presentación de 6 casos.—Dres. Max Hernández y Javier Builes 494

Un nuevo método de electroforesis en Gel de Agar para la separación de las hemoglobinas y en especial para la hemoglobina A2.—Dr. Alberto Echavarría R. y Srta. Consuelo Molina V. 507

Estudio sobre parasitismo intestinal y tratamiento de amibiasis.—Dres. Arturo Pineda G. y José Rodríguez T. 520

Tratamiento de la amibiasis intestinal con clorofenoxamida.—Sr. Eduardo Leiderman, Dr. William Rojas M. y Dr. Hernán Vélez A. 529

"Eritrodermia ictiosiforme congénita".—Dres. Flavio Gómez V., Iván Rendón P. y Alonso Cortés C. 539

ACTIVIDADES DE LA FACULTAD

Boletín de la Facultad de Medicina 546

**PALABRAS DEL Dr. ORIOL ARANGO EN LA GRADUACION DE 64 MEDICOS
DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

En esta memorable ocasión para quienes culminan su carrera profesional, así como para aquellos que hicieron posible la formación de este grupo de Médicos, voy a permitirme hacer algunas consideraciones sobre la noble profesión de la Medicina.

Dice Hipócrates: "Quien quiera adquirir exacto conocimiento del arte Médico, debe poseer una disposición natural, una buena escuela, debe instruirse desde la infancia, tener la voluntad de trabajar y tiempo para dedicar al estudio".

Siguiendo el derrotero trazado por el sabio de Cos, nuestra Facultad de Medicina, ha venido siendo cada vez más celosa en la escogencia del personal que se dedicará al ministerio de aliviar y curar las dolencias de sus semejantes y ello explica el por qué ha tomado una serie de medidas como las de selección y limitación en la admisión y otras de carácter disciplinario, las cuales en más de una ocasión han sido motivo de severa crítica, pero que no tienen objetivo distinto al de buscar que los mejores sean quienes logren llegar a la cima del triunfo.

La Facultad por sí sola no es suficiente para darle a la sociedad Médicos capaces. Es necesario que quienes se dediquen a esta profesión, tengan vocación definida, o sea el deseo y aptitud de adquirir una serie de conocimientos para ponerlos luego al servicio del prójimo, mediante el ejercicio ético de la misma.

Durante los años que el estudiante tiene el privilegio de pasar por los claustros universitarios, recibe sabias enseñanzas y se hace

a una disciplina que lo capacita más tarde para ejercer a conciencia su profesión. Igualmente recibe ejemplos de ética y comportamiento, que son al menos tan útiles como los conocimientos científicos. Adquiere el hábito del estudio y de la búsqueda de la verdad, dos cosas fundamentales para el médico, ya que la medicina, más que ninguna otra ciencia, evoluciona con rapidez vertiginosa hasta dejar a inmensas distancias, a veces insalvables, a aquellos que se contentan con lo aprendido en los bancos estudiantiles y creen que su labor ha terminado con la obtención de un cartón, que no es otra cosa que la constancia de haber cumplido la etapa inicial de la carrera. Quien desee continuarla, necesitará disposición para permanecer fiel al estudio y tener como mira permanente la superación.

La Facultad suministra las enseñanzas y el estudiante las aprovecha hasta llegar a ser docto en la materia. Sin embargo, esto solo no es lo que hace al médico, quien debe tener una conducta intachable en todos sus actos y una estricta moral. Su ejercicio debe desenvolverse dentro de las más altas normas de cultura y urbanidad, ya que solamente así logrará la confianza de la sociedad a la cual está destinado a **servir**.

El médico tiene que ser respetuoso con los demás, pero de manera especial con sus maestros, con quienes tiene adquirida una perenne deuda de gratitud. Sus relaciones con los colegas serán cordiales, sinceras y tendrá para ellos lealtad dentro de una franca amistad.

Para Hipócrates, "El Médico que al mismo tiempo es filósofo, es semejante a los dioses. No hay una gran diferencia entre la medicina y la filosofía, porque todas las cualidades del buen filósofo deben encontrarse también en el médico: desinterés, celo, aspecto digno, seriedad, juicio tranquilo, serenidad, decisión, pureza de vida, hábito de sentencias, conocimiento de lo que en la vida es útil y necesario, reprobación de las cosas malas, ánimo libre de sospechas, devoción a la Divinidad".

Jamás el médico atentará contra la vida de sus semejantes, no solamente porque su misión es la de conservarla, sino primordialmente porque el derecho a darla y a quitarla es potestativo de Dios.

El médico está en la obligación de empaparse cada día más y más sobre el difícil tema de la Deontología Médica, para no pesar en determinado momento por ignorancia. La Facultad da al futuro profesional las normas morales más importantes e indispensables, pero

es necesario que él mismo amplíe luego sus conocimientos en materia tan trascendental para un ejercicio honesto y fecundo. Unas bases morales sólidas impedirán que la ciencia se convierta en instrumento para el mal y por consiguiente se desvirtúe el fin para el cual se conquistó.

Los vicios, el odio y la envidia le están vedados al médico. El amor, el desprendimiento y la caridad deben ser la base en la cual se apoye su ejercicio. Amar al prójimo es un mandato Divino y a veces el amor al que sufre hace que se le trate más humanamente y que se logre en forma más eficiente la curación de sus quebrantos o darle al incurable un consuelo que le hará menos cruel la existencia que le quede. La misión del consuelo es una de las más nobles en la profesión médica.

La caridad es indispensable en el médico y será ella tan valiosa que el Señor ofreció recompensar el ciento por uno a quien la practique.

El ejercicio profesional le permitirá al médico afianzar sus conocimientos mediante el estudio permanente y a veces le dará ocasión de rectificar errores a que la juventud y la inexperiencia lo hayan llevado.

Reciban los graduados la más calurosa felicitación y acepten nuestros deseos porque tengan una práctica llena de triunfos.

Deseo recordarles que según Paracelso, "Al maestro y al doctor lo hacen su obra, y no el Emperador, ni el Papa, ni la Facultad, pues lo que hace a un médico está fuera de ellos".

PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM (PXE)

Presentación de seis casos.

Dr. Max Hernández B. y
Dr. Javier Builes H. *

El Pseudoxanthoma Elástico es una entidad clínica y morfológicamente reconocible con facilidad, que se asocia, ordinariamente, con lesiones de importancia en los sistemas oftalmológico, cardiovascular, gastrointestinal y en la piel (2). Debido al extenso compromiso de las arterias, se pueden ver síntomas hemorrágicos referibles virtualmente a todos los órganos (14). Probablemente es una enfermedad hereditaria, más común en las mujeres, de carácter autosómico recesivo. Usualmente aparece después de la segunda década de la vida (1). Más comunes son las manifestaciones dérmicas. La ocurrencia de estrías angioides en la retina, en asociación con el Pseudoxanthoma, constituye el síndrome de Grömbblad - Stramberg, en el cual los progresivos cambios retinales, pueden conducir a un serio compromiso de la visión, incluso ceguera completa. Se pueden producir hemorragias gastrointestinales como resultado de los cambios vasculares en el mesenterio, con compromiso secundario de la mucosa, a cualquier nivel gastrointestinal. Las lesiones vasculares periféricas, producen el hallazgo de pulsos débiles, alteraciones oscilométricas y calcificaciones intravasculares, comprobables en las películas radiográficas de las extremidades, principalmente. Aunque las

* Profesores Asociados de Medicina Interna. Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia - Medellín - Colombia.

lesiones de la retina y de la piel atrajeron por mucho tiempo la atención de oftalmólogos y dermatólogos, las manifestaciones sistémicas no recibieron atención suficiente de los internistas y posiblemente muchos casos no fueron diagnosticados (2).

Los cambios clínicos e histológicos fueron descritos por Balzer en 1884. Darier, en 1886, definió la enfermedad como entidad separada y sugirió el nombre de pseudoxanthoma elásticum o elastorrexis. La ocurrencia de estrías angioides en la retina fue descrita por Grömlad y Stramberg en 1929, de donde el nombre del síndrome. Se han informado más de 200 casos en la literatura universal. Chauffard notó la presencia de PXE en un enfermo con hemorragia gastrointestinal masiva en 1889. Desde entonces se han demostrado muchos casos similares. Aunque en algunos se hallaron lesiones demostrables como origen de la hemorragia, se cree que la base común es la enfermedad vascular. En 1903 Hallopeau y Laffitte, en el paciente de Chauffard, quien desarrolló ambliopía, informaron "coriorretinitis de la región central, con compromiso de la mácula y atrofia secundaria del disco". Pero no fue hasta 1929 cuando Gromblad y Stramberg establecieron la relación de las estrías angioides con el PXE. En 1917 Kofler sugirió que las lesiones del fundus eran debidas a distorsión de la membrana de Bruch. La duda de que esta enfermedad se deba más a una anormalidad de las fibras colágenas que de las elásticas, se puede atribuir a Hannay (1 - 14). El nombre de PXE es discutible porque se refiere únicamente al aspecto cutáneo, hace posible el equívoco con las xantomatosis y conlleva la impresión de que el tejido elástico es el único comprometido, lo que es muy discutido.

CUADRO CLINICO E HISTOLOGICO

Como antes se insinuó, los cambios de la piel, por los cuales se han hecho la mayoría de los diagnósticos por ser los más visibles son los más frecuentes y aparecen generalmente después de la segunda década de la vida. Están constituídos por lesiones amarillas, de aspecto xantomatoso, finalmente agrupadas en formas papulares y en veces granulares, y poligonales, sobre una piel engrosada aunque elástica. Por su aspecto y por ocupar primordialmente los pliegues de la nuca han recibido los nombres de "Cutis rhomboidalis nuchae". y de "peau citreín". Pero son lugares de elección, también, la cara, los pliegues axilares, cubitales, inguinales, área periumbilical y menos frecuente las mucosas oral, vaginal y rectal (10, 14).

Estos cambios macroscópicos se traducen histológicamente por

piel delgada, enrollada, fragmentada y reticulada, con cambios más característicos en las capas profundas y en la zona media del corion donde se encuentran grandes aglomeraciones de material con las propiedades tintoriales de las fibras elásticas cuya mayor parte es granular; pero hay lugares en donde se encuentran estructuras en forma de bastones más parecidas a los haces colágenos fragmentados. Células gigantes y cambios tuberculoides se presentan en las partes degeneradas. Ocasionalmente calcificaciones (10, 14).

En segundo lugar es de importancia la apreciación del fundus en que aparecen las llamadas estrías angioides, por semejar seudovasos y seguir ordinariamente el curso de éstos, como marcas de coloración parda y gris azulosa o apizarrada, de cuatro a cinco veces más diámetro que las venas. Pueden haber cambios proliferativos en su sitio de origen, hemorragias espontáneas en los vasos retinales, con las consecuentes secuelas para la visión; áreas de cicatrización, blancas o amarillas y en veces lesiones de coriorretinitis con abundante pigmento. En la vecindad del disco se aprecian en ocasiones cuerpos coloides llamados de Drüsen. Estos cambios generalmente no están presentes al nacimiento y como las lesiones de la piel, comienzan a verificarse en la segunda década. Un buen modo de diferenciar las estrías con los vasos venosos es que aquellas no se dividen de un modo dicotómico como éstos (4, 2, 14).

Los cambios histológicos en el ojo, muestran basofilia y desgarradura de la membrana de Bruch. Muchos observadores encontraron también cambios escleróticos en los vasos coroidales. Cuando hay desgarradura, las áreas de cicatrización tienden a colocarse por debajo del epitelio pigmentado (2, 4, 14, 13).

Para el internista, constituyen el principal problema las hemorragias de predominio gastrointestinal, precedidas por largo tiempo de toda clase de trastornos digestivos que simulan cualquiera entidad de este tipo, como úlceras demostrables radiológicamente, pero probablemente debidas a las lesiones vasculares. Pueden presentarse hemorragias subaracnoideas, retinianas, uterinas, renales, vesicales y articulares.

Los principales cambios anatomopatológicos gastrointestinales son: edema de mucosa y submucosa, friabilidad, erosión y aún necrosis de la mucosa; dilatación de venas y capilares de la misma y degeneración elástica de los vasos de mediano y pequeño tamaño, de la pared gástrica y del omento. La lámina elástica interna es la principalmente afectada y son frecuentes los microaneurismas (7, 8, 9, 10, 14).

En el aparato cardiovascular se encuentran cambios periféricos y centrales: pulso débil, anormalidades oscilométricas; hipertensión en muchos; cardiomegalia; ensanchamientos de la aorta, aneurismas; calcificaciones apreciables a los RX. Los anteriores hallazgos tienen correlación sintomática con claudicación intermitente; fenómenos anginosos; insuficiencia cardíaca de grados variables y accidentes cerebrovasculares. Pueden encontrarse cambios también en las venas, como debilidad de sus paredes. Los cambios patológicos en éstas situaciones son similares a los ya descritos (2, 4, 14).

Hallazgos menos frecuentes: psicosis y asociación con hipertiroidismo. En éste último caso, se asignó el trastorno a los cambios vasculares en la glándula (2, 10).

CASO N° 1

A. M. H. (Historia N° 462 ICSS). Paciente quien a su entrada a la clínica en abril del 59, tenía 25 años, raza mestiza, color moreno, colorado. Su historia general, daba como antecedentes, dolores que calificaba de reumáticos, paludismo, sarampión y amigdalitis. Sin otros antecedentes familiares ni personales de importancia. En Abril del 55, aparece su primera consulta, por malestar general, cefalea y trastornos vagos digestivos. Se comprobó la presencia de una amibiasis crónica y de strongyloidiasis. Anemia normocítica hipercrónica y la presencia de una trama broncovascular aumentada al Abreu, que exigió la práctica de exámenes complementarios. La radiografía tomada por esta razón demostró prominencia del ventrículo izquierdo, moderada, y prominencia también de la trama broncovascular, lo que indicó una revisión cardiológica que se hizo en Mayo del 55 con el siguiente resultado:

Arterias y venas normales en miembros superiores e inferiores. Pulso regular, hemocroto 75 m. P. A. 120/70.

Corazón: inspección normal. PMI en quinto espacio con línea medioclavicular. Percusión dentro de lo normal. A la auscultación ritmo de 75 por minuto. Sobre focos de la base P2 mayor que A2. Sobre foco mitral soplo merosistólico muy suave y 2° ruido intenso. En decúbito izquierdo y después de espiración forzada se logra evidenciar chasquido de apertura y retumbo diastólico discreto.

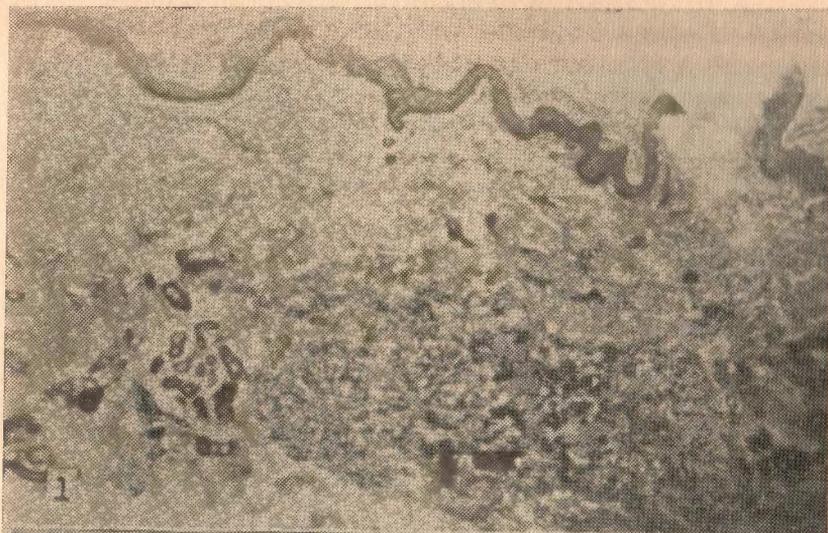
Fluoroscopia: corazón globuloso con cardiomegalia grado I, aparentemente debida a hipertrofia ventricular izquierda. En OAD con bario, discreta indentación esofágica por dilatación auricular izquierda. Por lo demás, fluoroscopia dentro de lo normal. Electrocardio-

grama ritmo sinusal regular 70/min. Corazón en posición eléctrica normal vertical. Trazo anormal. Sugiere crecimiento auricular izquierdo e indica hipertrofia y sobrecarga ventricular izquierda, moderada. Opinión: Endomiocarditis reumática crónica, tipo doble lesión mitral, bien compensada, sin signos actuales de evolutividad.

No se requiere tratamiento. Solo observación. Hasta Septiembre del 55 continúa quejándose de malestar general, cefaleas y dolores abdominales vagos, mareos. Se le hace un estudio gastroenterológico que vuelve a mostrar estrongiloides, unas pruebas hepáticas normales y una deformación de tipo ulceroso, aunque sin nicho, del bulbo duodenal.

Persistencia de los síntomas digestivos, en veces con ocasionales diarreas, a pesar del tratamiento, hasta agosto del 57, cuando vuelve a quejarse de síntomas del lado cardiovascular; sensaciones de picadas, palpitaciones y disnea de grandes esfuerzos. Esta vez se encontró, sobre la confrontación cardiológica anterior, un típico bloqueo incompleto de la rama izquierda del haz de His. Posteriormente consultó por trastornos visuales clasificados como astigmatismo hipermetrópico. Hasta Abril del 59, continuó quejándose de la misma sintomatología atribuible al aparato cardiovascular, sin que se encontrara avances en los hallazgos objetivos. En Abril del 59, entra a la clínica con un cuadro franco de infarto pulmonar. Mientras es tratado para esto se estudia el aspecto cardíaco incluso búsqueda de tripanosomiasis, por examen directo cultivo, inoculación y xenodiagnóstico, con resultados negativos. Cuando estuvo mejor, se le dio de alta con el diagnóstico de Miocarditis de causa desconocida. (Entre los interrogantes Friedler y Chagas). En Junio del 59 regresa a la consulta de Cardiología con una insuficiencia cardíaca irreversible. En esta ocasión se encuentra en el ECG: disociación A-V completa; ritmo idioventricular con morfología de bloqueo completo de rama izquierda, con una frecuencia ventricular de 40 por minuto.

De nuevo entrado a la clínica, se comienza a más del tratamiento, nueva evaluación y es entonces cuando se encuentra en piel de cuello, de los pliegues axilar e inguinal y alrededor del ombligo, lesiones xantomatosas que hacen entrar en la sospecha de un Pseudoxantoma elástico reforzada por la presencia de estrías angioides en el fondo del ojo. Comprobando el diagnóstico con Biopsia (Figura 1). El estudio radiológico demostró una calcificación en las arterias de los miembros inferiores. A poco el enfermo murió en desfallecimiento cardíaco y la familia no permitió la autopsia. Entre los familiares que



1



2

- Fig. Nº 1 — El epitelio no presenta lesión. En el dermis medio en una amplia banda se encontraron las masas calcificadas de tejido elástico fragmentado, tan características de pseudoxantoma elástico. El componente inflamatorio es muy escaso (M 55838).
- Fig. Nº 2 — En epitelio hiperqueratosis e hiperpigmentación de la basal; en el corion discretos infiltrados focales multinucleares linfocitos, más en el corion superficial y en las zonas perivasculares. Depósitos de calcio con degeneración de fibras colágenas. Diagnóstico: P. Seudoxantoma elástico. (M. 77363).

fueron observados, una hermana de 12 años, tenía las lesiones de la piel iniciales, pero tampoco permitió el estudio.

CASO N° 2

M. N. D. (Historia N° 20519 ICSS) Paciente casada, 34 años. Sin antecedentes personales ni familiares de importancia. Se ha quejado antes de trastornos digestivos vagos y epigastralgia; quebrantamiento general, enflaquecimiento y gripas frecuentes. Decía que había sido tratada para hipertensión, pero no se comprobó. Su primera admisión en Agosto 14 del 61, la hace por cuadro agudo de hematemesis y melenas, que siguió a un período de un mes en que presentó dolor abdominal y fatiga epigástrica. El estado clínico era el de una paciente francamente anémica, con un pulso de 120, un hematocrito de 18 y una presión arterial de 11, 7. Fue tratada como ulcerosa, a pesar de que el informe radiológico solo demostró al final gastroduodenitis. Fue dada de alta por mejoría, tres semanas más tarde.

Mes y medio después (Octubre 21) es admitida de nuevo en la clínica. Quince días antes había tenido aborto infectado. Cuatro días antes vista por un médico domiciliario, presentó disnea de reposo y ortópnea. Edema de miembros inferiores y tos seca, por primera vez. Al examen se encontró una paciente pálida, con soplo sistólico principalmente aórtico, dolor en epigastrio. Sin viseromegalia. Edema moderado de miembros inferiores. La piel del cuello, de las axilas y de las flexuras de los codos. (Figura 3) de ambas regiones inguinales, presentaba estrías amarillas, arrugadas y papulosas, cuya evolución fue incapaz de conocer la paciente. Tampoco supo si había otros en la familia con ese tipo de lesiones. El fondo de ojo demostró estrías angioides con la impresión de Seudoxantoma elástico. (Figura N° 2). En esta ocasión el ECG mostró ondas T. de bajo voltaje y modificaciones que sugerían cambios en la repolarización ventricular. Hubo nuevo episodio de hematemesis.

El estudio posterior demostró además: calcificaciones en todo el trayecto de aorta torácica. Controles radiológicos de estómago y duodeno, tránsito intestinal y colon enema, urografía excretora normales. Es de anotar que también tuvo hematuria franca. Tratada sintomáticamente, sale muy mejorada en Diciembre 16/61. Hasta el momento del último control en la consulta, persistía estado general aceptable, moderada anemia y hematuria microscópica.

CASO N° 3

O. C. (Historia N° 145896 HUSVP) Paciente de sexo femenino de

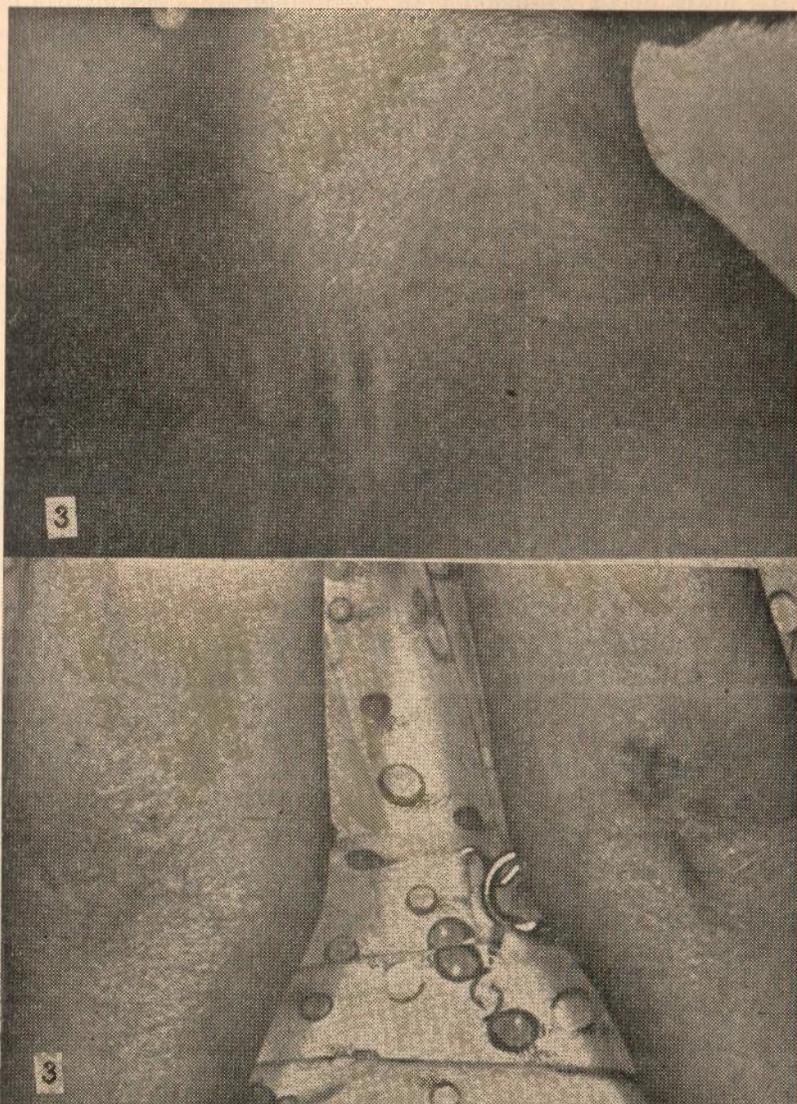


Fig. Nº 3 — Pueden apreciarse las lesiones en el cuello y en los pliegues cubitales.

34 años, sin antecedentes personales de importancia fuera de cefalea. Grávida 14, para a término 7. Primera consulta, Febrero del 60. Un año antes de su admisión notó crecimiento de cuerpo tiroides, y luego gradualmente, se desarrolla el cortejo sintomático del hipertiroidismo, incluso diarrea y trastornos de la conducta. Al examen clínico se apreció una enferma hipertiroidea con eretismo cardíaco. En la piel del cuello, de las flexuras de los codos y del ombligo, se encontraron estrías amarillentas que hicieron pensar en la posibilidad de PXE, presunción que fue confirmada con el resultado anatomopatológico. Dentro del estudio practicado para buscar calcificaciones vasculares periféricas fue negativo; pero el estudio del aparato cardiovascular indicó una cardiomegalia grado I a expensas del ventrículo derecho y ECG que sugería la presencia de una hipertrofia de ventrículo derecho, crecimiento auricular del mismo lado.

Tratada hasta conseguir un estado eutiroideo, fue sometida a intervención. Adjunto va estudio anatomopatológico de piel. (fig. 4). Es de anotar que en el de tiroides se encontró un cuadro de tiroiditis de etiología dudosa entre tuberculosa y la del de Quervain. Sin embargo especulando sobre lo ya anotado, es muy probable que el cuadro anatomopatológico de la glándula, correspondiera al mismo trastorno sistémico.

Los casos cuyas historias corresponden a los Nros. 185582, 247902 y 186618 del H. U. S. V. presentaron solo lesiones cutáneas confirmadas por biopsia (cuadro N° 1).

DISCUSION

El primer paciente fue un hombre joven, quien por largo tiempo, presentó trastornos digestivos de tipo ulceroso y otros cardiovasculars, en un principio calificados de entidad reumática, tipo doble lesión mitral inactiva. Posteriormente, cuando demostró signos de insuficiencia, con infarto pulmonar, hubo la duda en cuanto a la etiología y se pensó en una alteración miocárdica cuyo origen no se determinó. Se investigó primero un Chagas, pero todas las pruebas fueron negativas. La conclusión que no resultó tal, fue una miocarditis de tipo Friedler. Solo en la última hospitalización vinieron a observarse las lesiones de la piel, y por éstas, las del fondo de ojo. Practicada la biopsia de la piel, se comprobó la sospecha de PXE. Como otras manifestaciones, tuvo: hemorragia gastrointestinal y calcificaciones en las arterias periféricas. Murió en franco desfallecimiento congestivo y no permitió la necropsia. Una hermana suya tenía lesiones cutáneas incipientes a los 12 años.

El segundo caso demostrativo, es el de una mujer, también joven, quien presentó igualmente hemorragias gastrointestinales severas, tras largos padecimientos digestivos, atribuidos en un comienzo a un proceso ulceroso duodenal, aunque no se comprobó nicho. En un principio se habló de hipertensión pero luego las cifras tensionales se normalizaron. Al final hubo insuficiencia de grado moderado. Las hemorragias se manifestaron en el árbol urinario; y fueron aparentes en las películas, calcificaciones en la aorta abdominal. Como en el primer paciente se sospechó el diagnóstico por las lesiones de la piel; se reforzó por la presencia de estrías angioides en el fundus y se comprobó con la biopsia de piel. En el último control practicado a la enferma se halló en buenas condiciones aunque persistían hematurias microscópicas.

La tercera paciente acudió a la consulta en un estado de hipertiroidismo franco; con insuficiencia cardíaca incipiente y con las lesiones características incipientes en la piel, que dieron base para sospechar la entidad. La anatomía patológica del tiroides indicó cambios que muy bien pueden achacarse a los del PXE en la glándula. Salió mejorada y aún no se observaron alteraciones en el fondo de ojo.

En total, se revisaron seis casos. En los tres cuyas historias antecedan, intervinieron directamente los autores de este trabajo. Las



Fig. Nº 4 — El tejido elástico localizado en la parte media presenta fragmentación y abultamiento de sus fibras. Además, presenta una coloración basófila. No presenta calcificaciones, cambio que es muy característico en esta entidad. Sin embargo los cambios del tejido elástico nos hacen pensar en seudoxantoma. (Biopsia 60209).

tres restantes fueron reseñadas del archivo de Patología del Hospital de San Vicente; se enumera únicamente en grupo por haber sido diagnosticadas por las lesiones de la piel exclusivamente. Sin embargo, una de las pacientes presentó, además, un cuadro de esferocitosis hereditaria, con colelitiasis: se le practicó esplenectomía y calecistectomía (cuadro 1).

En resumen se tuvo un grupo de seis pacientes: un hombre y cinco mujeres, de los cuales el varón y dos de las mujeres presentaron trastornos sistémicos. Los tres restantes solo las alteraciones cutáneas. En dos, hombre y mujer, las estrías angioides. Los trastornos sistémicos se manifestaron así: hemorragia gastrointestinal en dos; trastornos cardiovasculares en tres, en uno insuficiencia cardíaca congestiva y desfallecimiento que lo llevó a la muerte con el agravante de un infarto pulmonar; en las dos restantes, la primera presentó insuficiencia moderada e hipertensión temporal, y la segunda insuficiencia cardíaca apenas incipiente (atribuible en parte a un problema hipertiroides).

Hemorragia de tracto urinario en una. Calcificaciones arteriales en dos (hombre y mujer); asociación o complicación con hipertiroidismo en una, y con anemia hemolítica y esferocitosis familiar en otra.

RESUMEN

Se hace una breve reseña histórica, clínica y anatomopatológica sobre el PXE. Se revisan seis casos, tres con repercusión sistémica, y los restantes con lesiones cutáneas únicamente. Se hace breve discusión sobre los hallazgos y se presenta un cuadro sinóptico de lo encontrado en este grupo.

SYNOPSIS

Six cases of Pseudoxanthoma elasticum (PXE) are presented; three showed systemic manifestations: gastrointestinal bleeding and cardiovascular symptoms (cardiac failure and arterial calcifications); there cases had only skin lesions.

A brief review of the historic, clinical and pathologic aspects of Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is presented.

AGRADECIMIENTO

Reconocimiento para el Dr. Fabio Arango C. quien cedió uno de los casos y para el Servicio de Patología del Hospital de San Vicente por su colaboración.

CUADRO I SINOPTICO DE 6 CASOS

Caso N° N°	Sexo y edad	Lesiones cutáneas	Hemorragias		Estrías angioides	Trastornos Cardiovasculares			Trastor- nos aso- ciados o depen- dientes	PXE EN FAMILIA
			Gastroin- testinales	Uri- narias		Trastor. cardiac.	Calcif. Arteriales	Hiper- tensión		
1	M. 25	+	+	-	+	Insu. grav.	+	-	Infarto pulm.	+
2	F. 34	+	+	+	+	Insu. leve	+	+	-	-
3	F. 34	+	-	-	-	Incipiente	-	-	Hiperti- roidismo Esferoci- tosis	-
4	F. 43	+	-	-	-	-	-	-	-	-
5	F. 52	+	-	-	-	-	-	-	-	-
6	F. 48	+	-	-	-	-	-	-	TBC. Cor. pulm.	-

REFERENCIAS

- 1 — Revell, S. T. R. Jr.; Carey, N.—Pseudoxanthoma elástico as disseminated disease. *South. M. J.* 41: 782, 1948.
- 2 — Robertson, M. G.; Schoroeder, J. S.—Pseudoxanthoma elástico. A systemic disorder. *Amer. J. Med.* 27: 433, 1959.
- 3 — Loria, P. R.; Kennedy, C. B.; Freman, J. A.; Henington, V. M.—Pseudoxanthoma elástico (Gromblad - Stramberg Syndrome) A clinical Light and Electromicroscopic Study. *Arch. Derm.* 76: 609, 1957.
- 4 — Garlborg, W.; Ejrup, B.; Groblad, E.; Lund, G.—Vascular Studies in Pseudoxanthoma elástico and angioid Streaks With a series of color Photographs of the eyeground lesions. *Acta Med. Scand (Supp 350)* 166: 1, 1959.
- 5 — Mc Kusick, V. A.—Heritable disorders of connective tissue: Pseudoxanthoma elástico. *J. Chron. Dis.* 3: 263, 1956.
- 6 — Kaplan, I.; Martman, S. W.—Elastica disease, case of Gromblad-Strandberg Syndrome With gastrointestinal Hemorrhage. *Arch Intern Med.* 94: 489, 1954.
- 7 — Manley, K. A. Slyring, A. P.—Some Heritable cause of gastrointestinal diseases; especial reference to hemorrhage. *Arch. Intern Med.* 107: 182, 1961.
- 8 — Woo, J. C. Jr.; Chandler, F. W.—Pseudoxanthoma elástico with gastric hemorrhage report of a case: *Am. Intern. Med.* 49: 215, 1958.
- 9 — Mc. Caughey, R. S.; Alexander, L. C.; Morrish, J. A.—Gromblad Strandberg syndrome: a report of three cases presenting with massive gastrointestinal hemorrhage during pregnancy. *Gastroenterology* 31: 156, 1956.
- 10 — Shaffer, V.; Copelan, H. W.; Beerman, H.—Pseudoxanthoma elástico a cutaneous manifestation of systemic disease; report of a case of paget disease and a case of calcinosis with arteriosclerosis and manifestation of this syndrome *Arch. Dermat. Syph.* 76: 622, 1957.
- 11 — Woodcock, C. W.—Pseudoxanthoma elástico, angioid streaks of retina, and osteitis de formans; *Society Transactions, Cleveland Dermatological Society Arch. Derm. Syph* 65: 623, 1952.
- 12 — Whitcomb, F. F. Jr.; Brown C. H.—Pseudoxanthoma elástico. Report of Twelve cases: Massive Gastrointestinal Hemorrhage in one patient. *Ann Intern. Med.* 56: 834, June, 1962.
- 13 — Schie, H. G.; Hogan, T. F. Jr.—Angioid Streaks and Generalized arterial disease *Arch. Ophthal.* 57: 855, 1957.
- 14 — Mc Kusick, V. A.—Hereditary disorders of Connective Tissue. Second edition. The C. V. Mosby Company. St. Louis. 1960.

UN NUEVO METODO DE ELECTROFORESIS EN GEL DE AGAR PARA LA SEPARACION DE LAS HEMOGLOBINAS Y EN ESPECIAL PARA LA HEMOGLOBINA A2.

Alberto Echavarría R., M. D. *
Consuelo Molina V. *

La hemoglobina A2, descrita en 1955 por Kunkel y col. (1) se encuentra en la sangre de los individuos normales en proporciones menores de 5% y aun en casos de talasemia menor su proporción fluctúa en proporciones ligeramente mayores, es decir entre 5 y 10%, y constituye junto con la microcitosis los dos signos mínimos para el diagnóstico del rango talasémico (10).

Debido a esta particularidad, la dosificación de la hemoglobina A2, exige un método que permita medirla y separarla completamente de las demás fracciones hemoglobínicas con la mayor exactitud posible. (2)

Desde los trabajos originales de Kunkel y Wallenius, el método de elección ha sido la electroforesis en capa de almidón. Este método tiene la ventaja de la exactitud y productibilidad; pero es un sistema lento que requiere un personal especializado y con el cual solamente pueden hacerse un número limitado de muestras en un laboratorio pequeño. Sin embargo, debido a su exactitud sigue siendo el método de elección para la dosificación de la hemoglobina A2.

En 1955, Smithies (3) introdujo la electroforesis en gel del almidón que produce una excelente resolución de las proteínas del plasma, y que fue utilizado por Goldberg para la separación de las hemoglobinas mayores y menores. (4) Posteriormente, el mismo autor introdujo un nuevo sistema de buffer, en el cual se usan dos tipos de

* Hospital Infantil "Manuel José Caicedo, Medellín, Colombia.

soluciones diferentes y que él denominó sistema discontinuo, porque en los vasos se usa una sustancia distinta a la del puente; en este sistema, utilizó el buffer Tris-Edta-Borato descrito anteriormente por Aaronson y Cronwall (5).

En 1960, Yakulis y col. (6) descubrieron un método rápido para la separación de la hemoglobina A2 en gel de agar en lugar de almidón, e introducen la idea de buffer discontinuo en cuanto se refiere a la molaridad pues utilizan una fuerza iónica inferior en el puente y mayor en los vasos.

Basándonos en los métodos arriba mencionados, especialmente en los métodos de Yakulis y col. y en los sistemas de buffer discontinuos de Goldberg, hemos desarrollado una técnica de electroforesis en agar gel para la separación de las hemoglobinas, que es el objeto de la presente publicación.

MATERIALES Y METODO:

1) Electrodo de platino de 5 cms. de largo. 2) Dos cubetas plásticas de Plexiglass de 20 cms. de largo, $5\frac{1}{2}$ cms. de ancho y 6 cms.

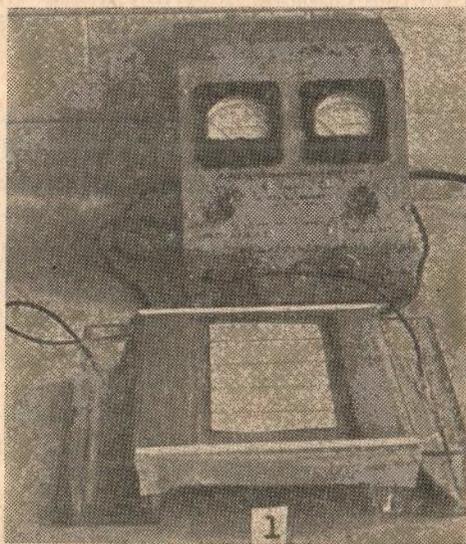


Fig. N° 1 — Aparato empleado para la electroforesis de hemoglobina en agar-gel. La celda, está formada por dos cubetas plásticas a los lados de un puente intermedio de madera, sobre el cual descansan las esponjas de acetato. En el centro pueden observarse las láminas de vidrio con el agar. Sobre las esponjas y las láminas puede verse la cubierta de vidrio, fijada por dos tiras de esparadrapo. Al fondo, la fuente de corriente directa, que conecta los 2 electrodos de platino, a las cubetas del buffer.

de alto (dimensiones interiores) 3) Un bloque de madera de 15 cms. de ancho y 20 cms. de largo y 5 cms. de alto, utilizado para colocar las láminas de agar entre las dos cubetas de buffer. 4) Dos esponjas de acetato Wetex o Dupont de 18 cms. de largo por 9 cms. de ancho, con un espesor de 4 a 5 cms. 5) Dos tiras de esponjas Wetex, de 1 cms. de ancho y 18 cms. de largo, para colocar en los extremos del puente de madera. 6) Un vidrio de 20 cms. de ancho por 20 cms. de largo y 5 mms. de espesor. 7) Láminas de vidrio de 12 cms. de largo por 3 cms. de ancho y 1 mm. de espesor. 8) Una fuente de poder electrónica de las usadas para electroforesis de papel. (Arthur H. Thomas, Spinco Dostat). 9) Horno de temperatura constante. 10) Analitrol Spinco o un densitómetro adecuado para analizar las láminas de vidrio.

Soluciones buffer:

Buffer Borato alcalino pH. 8. 8.: Pesar exactamente 7.10 gramos de Acido Bórico C. P. y 1.84 gramos de Hidróxido de Sodio C. P. Disolver hasta 2. 500 cc. con agua destilada. Este buffer se usa solamente para llenar las cubetas.

Buffer Tris-Edta-Borato (TEB), de acuerdo con la fórmula descrita por Goldberg (7): Tris (hidróxi) metil aminometano, 6.05 gms.; Edta (disodium etilendiamin tetraacetato, 0,780 gms.; ácido bórico C. P., 0.460 gms. Completar con agua destilada hasta 500 cc. El pH debe ser de 9.1 y la potencia iónica de 0.12.

Preparación del agar-buffer: (TEBOR). Colocar en un Erlenmeyer 400 mgms. de agar Difco Certificado; 10 cc. de buffer alcalino pH 8. 8. y 20 cc. de agua destilada. Calentar hasta la ebullición asegurándose que las partículas de agar estén bien disueltas. Preparar diariamente.

Procedimiento de la electroforesis: Diluir el buffer borato pH 8.8 al doble con agua destilada (300 cc. buffer y 300 cc. agua destilada) y llenar las cubetas. Colocar el puente de madera entre las dos cubetas, humedecer las esponjas de acetato en el buffer y colocarlas en los extremos del bloque de madera cerca de las cubetas. Sumergir luego las esponjas grandes en las cubetas hasta que se inicie la prueba. Colóquese 4 cc. de agar buffer (TEBOR) en cada lámina de vidrio de 12 por 3 cms. Por lo general se usan 5 o 6 láminas en cada prueba las cuales se dejan durante 10 minutos en posición horizontal. Se hace la siembra de la hemoglobina, con una pipeta capilar (aproximadamente 2 λ s), colocándola en una incisión hecha en el agar, a 5 cms. del extremo de la lámina; la incisión se hace con un trozo de cuchilla de afeitar de 2 cms. de longitud, montada en el extremo

de una pinza, la cual se inclina en un ángulo de 45 grados para abrir el agar y poder depositar la solución de hemoglobina. Las láminas sembradas se colocan sobre el puente del aparato, de tal manera que los extremos descansen sobre las esponjas de 1 cm. de ancho. En seguida se cubren los extremos de las láminas con las esponjas grandes, dejándolas caer suavemente sobre el agar. Colocar sobre las esponjas, el vidrio con dos bandas de esparadrapo adheridas de antemano a cada lado. Sellar la cámara formada, ajustando los esparadrapos al puente de madera. Colocar el polo positivo en el lado más cercano a la hemoglobina. (ver figura 1). Aplicar 175 voltios durante 50-60 minutos. Al final de la prueba, retirar el vidrio superior y las esponjas. Colocar las láminas en un horno previamente calentado a 80-100 grados centígrados o secar con lámpara infrarroja. Colorear las láminas con Amido Negro 10B, durante 10 minutos. La solución colorante se prepara así: 1 gramo de Amido Negro 10B, alcohol metílico 10 cc., agua destilada 100 cc. y ácido acético glacial 10 cc. Decolorar el fondo con ácido acético al 5% y secar las láminas.

Solución de oxi-hemoglobina: Se toman 5 cc. de sangre con anticoagulante (oxalato, citrato, heparina). Se centrifuga para separar las células rojas; estas son lavadas tres veces consecutivas con solución salina normal. Un volumen de glóbulos rojos lavados, se hemoliza con dos volúmenes de agua destilada, y luego se agrega un volumen de cloroformo. Se agita fuertemente durante 2 minutos y se centrifuga a 2.500-3.000 r. p. m. durante quince minutos. La capa superior contiene la hemoglobina que se separa por decantación cuidadosa. Si esta solución es turbia, se centrifuga de nuevo para clarificarla hasta que sea transparente. Si es necesario se añade otra porción de cloroformo y se repite la operación. Inmediatamente, antes de hacer la electroforesis centrifugar en tubos capilares en una centrifuga micro-capilar a 18.000 r. p. m. durante 15 minutos. Guardar la solución restante en el refrigerador.

Lectura cuantitativa. Se usa el Analitrol Spinco Modelo RB. Para acomodar la lámina de vidrio en la ranura de la celda fotoeléctrica, se aflojan un poco los tornillos que sostienen el mecanismo automático que hace correr el papel, hasta que la lámina de vidrio pase de un lado a otro suavemente. Hacer el análisis de las bandas por el método acostumbrado para las tiras de papel. El punto cero, debe quedar bien ajustado sobre una zona de la lámina que no tenga coloración. El porcentaje de la hemoglobina A2, se saca del recuento total y parcial de la gráfica del integrador. Se puede minimizar el error,

haciendo varias lecturas consecutivas, de las cuales se toma el promedio.

MATERIAL CLINICO:

Para evaluar la separación de las distintas hemoglobinas, fueron utilizadas soluciones de oxi-hemoglobina provenientes de individuos adultos sanos. Se estudiaron también pacientes con hemoglobinopatías conocidas y previamente estudiadas por los métodos clásicos de electroforesis de papel. En este grupo se analizaron: 1) Rasgos falciformes. (A+S). 2) Anemias falciformes (S+S). 3) Rasgo (A+C). 4) Hemoglobinopatía (S+C). 5) Hemoglobinopatía (S+C), que había recibido transfusión antes del examen. (A + S + C). 6) Rasgo A + D, identificado por medio de electroforesis ácida y alcalina y por las pruebas de solubilidad y ciclaje negativo. 7) Sangre de cordón umbilical, que se extrajo de niños sanos en el momento del nacimiento. También se estudiaron dos casos de rasgo talasémico y un caso talasemia-hemoglobina S.

RESULTADOS:

Por el método anteriormente descrito, la separación de las distintas hemoglobinas se hace en sentido inverso al de los métodos convencionales de la electroforesis de papel. Las hemoglobinas con carga eléctrica más positiva emigran con mayor rapidez hacia el polo negativo. De esta manera, la hemoglobina A normal del adulto emigra 5 o 6 mms. hacia el polo negativo, mientras que las hemoglobinas anormales y las fracciones menores se desplazan ampliamente hacia el mismo polo.

Al final de la prueba la posición de las hemoglobinas es semejante a la obtenida por los métodos convencionales de papel y gel de almidón (Ver figura 2), con la particularidad especial de que la separación se hace en el sentido del polo negativo como en el método de Shibata y Iuchi (8).

El fenómeno de emigración a la inversa es posiblemente el resultado de la acción combinada de un movimiento electroforético y de una contra-corriente osmótica, que se origina en el sentido contrario a la emigración y hace retroceder hacia el polo negativo todas las fracciones hemoglobínicas, mientras se van separando por electroforesis. La electro-ósmosis en los medios gelificados y en los bloques de almidón ha sido ya descrita (9). En el caso de nuestra técnica, creemos

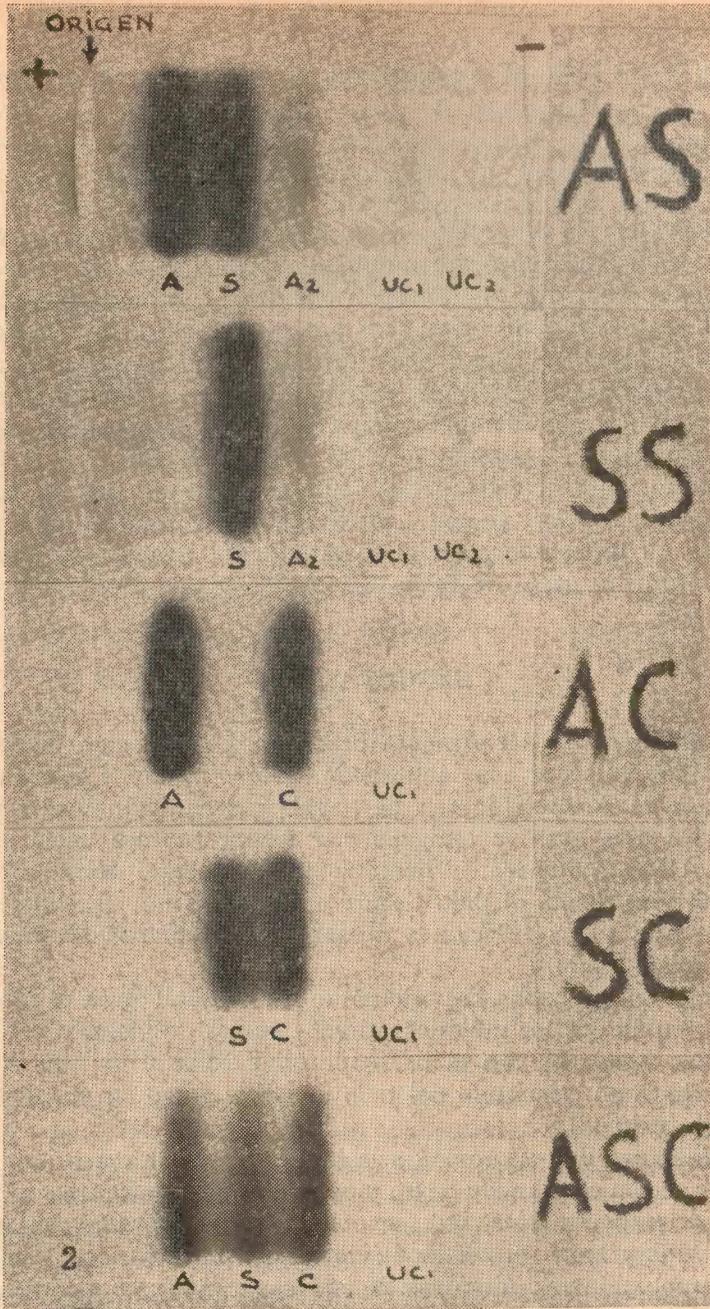


Fig. Nº 2 — Electroforesis de Hemoglobinas en Agar-Gel alcalino.

AS. Rasgo falciforme.

SS. Anemia falciforme.

AC. Rasgo de Hemoglobina C.

SC. Hemoglobinopatía S + C.

ASC. Hemoglobinopatía S + C. después de varias transfusiones.

que las condiciones producidas por la corta longitud del puente de agar, el potencial eléctrico elevado y la evaporación por el calentamiento, son suficientes para provocar electro-ósmosis, la cual ayuda a separar los componentes menores de la hemoglobina. La separación hacia el polo negativo obtenida por el presente método indica que la fuerza electro-osmótica, es mayor que la fuerza electroforética, y a este hecho contribuye la potencia iónica de la solución buffer del puente de agar, que es menor que la solución buffer de los vasos.

Poder de resolución: Transcurren solamente 10 a 15 minutos desde el momento de la iniciación de la prueba hasta que se aprecia la separación neta de dos o más bandas de hemoglobinas mayores. La separación de A y C, es la más precoz; las hemoglobinas S y D se separan posteriormente. La banda de A2, es solo visible en casos en los cuales se encuentra aumentada. La coloración con el Amino Negro 10B, pone de presente la banda de A2 y los componentes menores UC1 y UC2.

En un buen trazado, la separación de A, S y C es completa (Ver figura 2); normalmente hay una separación de 4 a 6 milímetros entre una y otra banda. La hemoglobina A2 se separa totalmente de la hemoglobina A1 y entre ambas no se observa sino un ligero fondo azul, cuando las soluciones de hemoglobina son frescas y están bien purificadas. Esta particularidad hace posible una lectura densimétrica muy exacta ya que se obtienen dos diagramas perfectamente separados. (Ver figura 3). La banda A2 se sitúa en una posición cercana a la de la hemoglobina C, con la cual se confunde en los casos en que ésta existe.

En casos de rasgo falciforme y de hemoglobina S homocigote se obtiene una separación satisfactoria de A2 y S, lo que permite la valoración de la primera en casos de talasemia-hemoglobina S. El método usual de bloque de almidón y el gel de almidón utilizados para esta separación son mucho más lentos (de 6 a 24 horas) y exigen un trabajo mucho mayor. (10).

Detrás de la banda de A2, se observan siempre dos pequeñas bandas que corresponden a las observadas por el método de Yakulis y col. (6). Son fracciones no hemoglobínicas del estroma denominadas UC1 (componente desconocido 1) y UC2 (Componente desconocido 2), como se puede apreciar en la figura número 2. La primera de estas fracciones se ha encontrado aumentada en casos de talasemia, por los autores antes anotados (6).

La hemoglobina del cordón umbilical, sometida a este método de separación, fue casi homogénea. No se obtiene separación completa

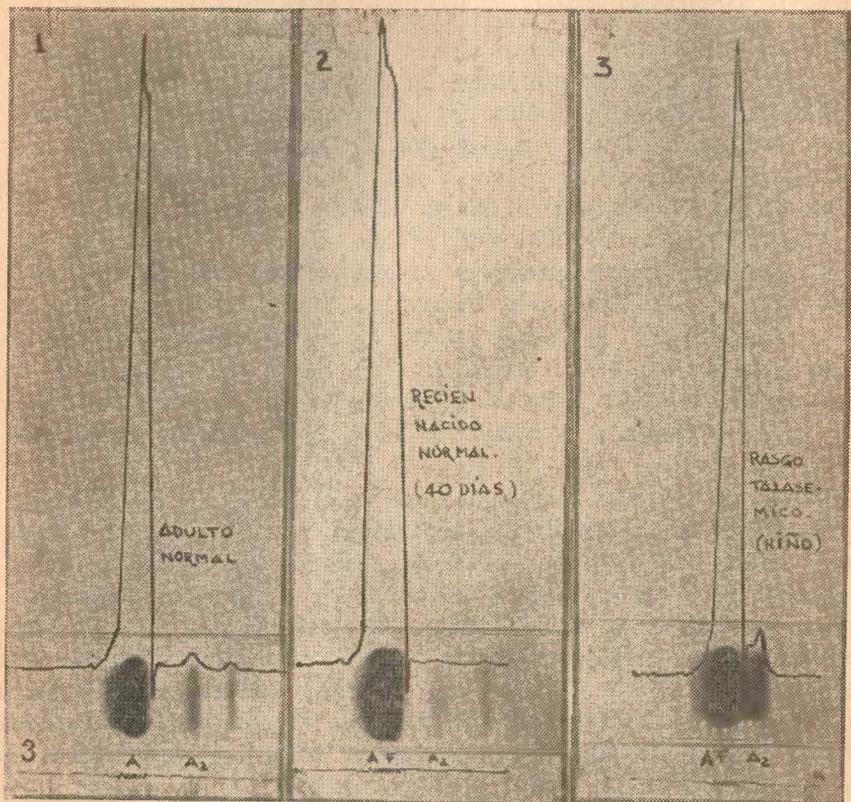


Fig. Nº 3 — Curvas electroforéticas de distintos tipos de hemoglobinas obtenidas en el Analytrol.
 Nº 1. Hemoglobina de adulto normal. Separación del A1, A2 y componentes Uc1 y Uc2.
 Nº 2 Niño pequeño de 40 días de nacido. Se aprecia el alto contenido de hemoglobina fetal y la aparición de una banda pequeña de A2, Uc1 y Uc2, que no se observan en sangre de cordón umbilical.
 Nº 3. Rasgo talasémico en un niño de 3 meses. Aumento de hemoglobina fetal y sobre todo aumento de la hemoglobina A2.

entre A y F, (ver figura número 3) pero es notorio el ensanchamiento de la banda. Tampoco se observan bandas posteriores correspondientes a A2 o a los componentes UC1 y UC2, en la mayoría de los casos. A veces fue visible una pequeña banda de A2, en sangres de cordón umbilical provenientes de niños con eritoblastosis fetal y por lo general se apreció también el mismo fenómeno en sangres de ni-

ños lactantes de varias semanas de edad, como puede apreciarse en la figura 3.

Efectos producidos por la sangre envejecida: Se demostraron cambios en los patrones electroforéticos producidos posiblemente por la desnaturalización de la hemoglobina, los cuales eran permanentes y no fue posible suprimirlos purificando las soluciones por medio de centrifugación alta, filtración o tratamiento con cloroformo. Este mis-

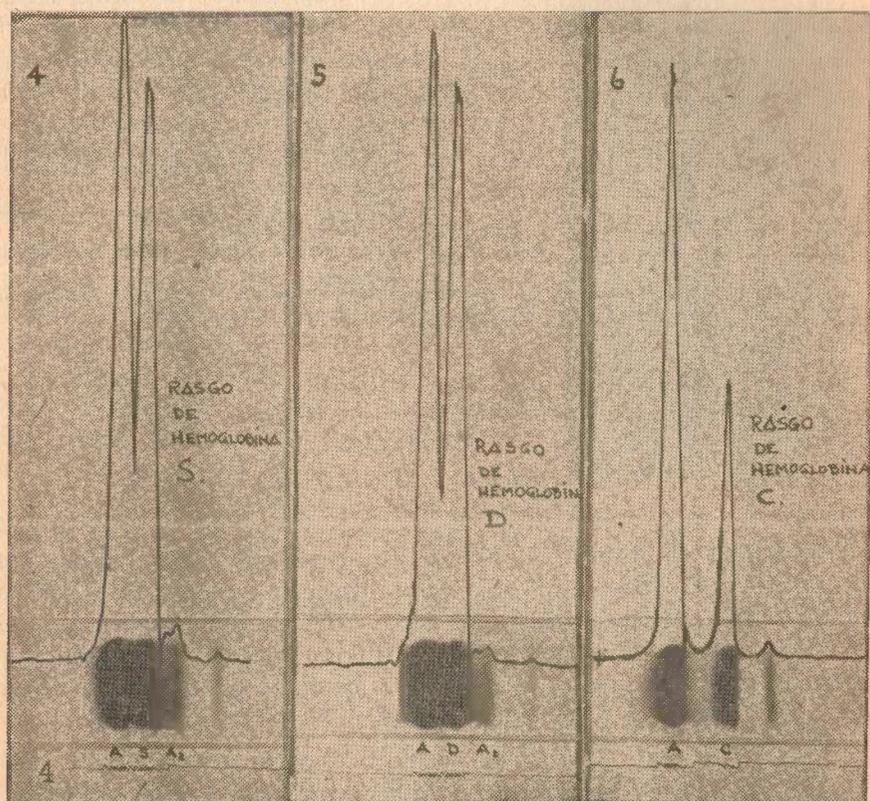


Fig. Nº 4 — Curvas electroforéticas de hemoglobinas anormales obtenidas en el Analytrol.

Nº 4. Rasgo falciforme. Hemoglobinas A y S. Nótese la separación de la hemoglobina A2 de la S.

Nº 5. Rasgo de hemoglobina D. Hemoglobinas A y D, con separación de la A2.

Nº 6. Rasgo de hemoglobina C. Hemoglobinas A y C. La Hemoglobina A2, ocupa la misma posición de C, con la cual se confunde.

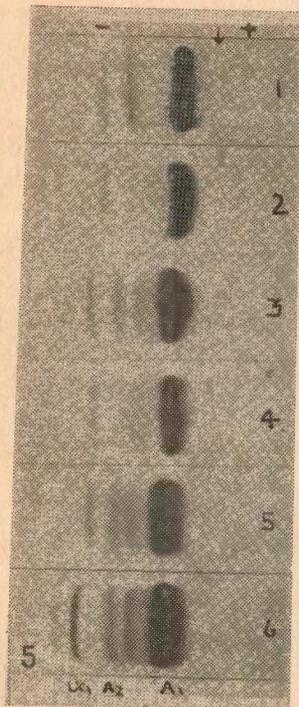


Fig. N° 5 — Modificaciones observadas en el diagrama electroforético y consecutivas al envejecimiento de las soluciones de hemoglobina.

La fotografía presenta la electroforesis de la sangre de un individuo normal (J. A. M.) en las siguientes condiciones:

- 1.—Solución de hemoglobina fresca.
- 2.—Solución de hemoglobina refrigerada.
- 3.—Solución de Hemoglobina congelada, durante 12 horas.
- 4.—Solución de hemoglobina congelada, durante 48 horas.
- 5.—Solución de hemoglobina congelada, durante 8 días.
- 6.—Solución de hemoglobina refrigerada durante 3 semanas.

mo fenómeno se observó cuando las soluciones de hemoglobinas parcialmente purificadas, se congelaron durante varios días. Cambios similares han sido descritos en los bloques de almidón por Kunkel (11) los cuales producen artefactos que semejan pseudo-hemoglobinas anormales (12). En nuestra técnica, estos cambios son un poco diferentes, por lo cual nos permitimos anotarlos en la figura 5.

Los autores proponen la utilización de soluciones de hemoglobina fresca, para evitar artefactos, pues el método es muy sensible a la alteración de las soluciones de oxihemoglobina.

La congelación y la refrigeración prolongadas también producen artefactos, como puede verse en la figura 5; la duplicación de la banda de A2 se presenta de manera proporcional al tiempo de la congelación.

Efectos del almidón: Cuando se observaron dobles bandas de A2, se repitieron las pruebas electroforéticas agregándole almidón soluble al 1% al puente de agar, y se observó que ya no aparecía doble

banda si una sola en la misma posición de A2 pero un poco más ensanchada.

COMENTARIOS •

El método de electroforesis propuesto en este artículo difiere básicamente de los demás métodos de separación de hemoglobina A2 en su sistema de buffer, en la longitud del puente de agar, en el potencial eléctrico aplicado y en el tiempo usado para la separación. El sistema de buffer es en nuestra opinión lo esencial del método. Originalmente utilizamos el método de Yakulis, que usa buffer de barbital, con la particularidad de aplicar menos potencia iónica en el puente que en los vasos; es pues un método continuo en cuanto al tipo de buffer, pero discontinuo en molaridad. Nosotros utilizamos un sistema discontinuo, con dos tipos de buffer y de molaridad distinta, utilizando como base el buffer preconizado por Goldberg, para papel de filtro y para gel de almidón de papa. Este buffer de Tris-Edta-Borato en el puente y boratos en los vasos, lo hemos modificado rebajándoles la potencia iónica y cambiando las proporciones de los reactivos en el buffer-agar. •

El método de Goldberg, utiliza almidón gel, que no es transparente y la lectura cuantitativa tiene que hacerse mediante fotografía y análisis de la imagen fotográfica; en nuestro caso la lectura se hace sobre la misma placa de agar que es transparente. Asimismo, en el método de Yakulis y col., y en el de Shibita y Iuchi, se utilizan láminas de microscopio para el puente de agar. Nosotros hemos aumentado la longitud de 7.5 a 12 cms., lo cual permite mejor separación, pero tampoco utilizamos la longitud de 25 cms., como en los métodos originales de Robinson o de Marden y Conley. Estos últimos utilizan citrato ácido como buffer. (13, 14).

Una de las mayores ventajas de este método es la simplicidad, que permite utilizarlos en medios técnicamente limitados como el nuestro. La facilidad con que se ejecuta, la sencillez de los aparatos y reactivos, el bajo costo de operación y la rapidez con que se obtienen los resultados, hace de él un método de trabajo para ser utilizado en la rutina de los estudios hematológicos y especialmente para la revisión en masa de la composición hemoglobínica de poblaciones o grupos etnológicos.

Para este último fin, es necesario un sistema que permita separar las hemoglobinas mayores de las menores y los estudios basados en el clásico método de Kunkel y Wallenius con bloque de almidón, son lentos. Otra ventaja del método, es la que se deriva de la facili-

dad de la coloración directa con Negro de Amido 10B, como lo preconiza Yakulis y col., y que permite obtener diagramas de color estable que pueden archivar-se indefinidamente. Hemos guardado placas por más de dos años sin deterioro apreciable.

La evaluación cuantitativa densitométrica se hace de manera fácil, tanto para las hemoglobinas mayores como para al A2, la cual se puede calcular con mucha aproximación y constituye una de las ventajas más notorias de este método. Asimismo, la separación de la hemoglobina A2 en los casos de rasgo falciforme y personas homocigotes para la hemoglobina S (anemia falciforme) representa otra de las ventajas, porque permite el reconocimiento de casos de talasemia-hemoglobina S.

La limitación mayor se encontró en los resultados obtenidos con sangre guardada en las modificaciones que se observan en el diagrama electroforético cuando no se usa una solución de hemoglobina muy purificada. Hemos encontrado, que se necesita trabajar con soluciones de hemoglobina fresca o guardada en refrigeración después de haberlas purificado lo mejor posible. El uso de soluciones de carbo-monoxi-hemoglobina ó cianmetemoglobina no ha sido intentado pero es posible que ellas permitan un resultado mejor en sangres conservadas por largo tiempo.

RESUMEN

Se presenta un método de electroforesis en agar-gel, que produce una separación muy clara de los componentes hemoglobínicos, especialmente la hemoglobina A2. Utiliza un sistema discontinuo de bufferes (Tris-Edta- Borato y Borato) y permite obtener separaciones electroforéticas en una hora aproximadamente.

Las ventajas de la técnica son la sencillez de los aparatos y reactivos empleados, el corto tiempo utilizado, y la facilidad con que se puede procesar un gran número de muestras en un período de tiempo corto.

La hemoglobina A2 puede ser separada nítidamente de la hemoglobina A1 y de la hemoglobina S, lo que permite el reconocimiento de portadores de rasgo talasémico y de individuos con talasemia-hemoglobina S.

La lectura densimétrica de las hemoglobinas coloreadas se hace de una manera fácil, obteniéndose un resultado cuantitativo, cuando sea necesario.

Se considera que esta técnica puede ser aplicada en estudios globales de poblaciones para buscar incidencia de hemoglobinas anormales y de talasemia, con fines etnológicos o genéticos.

SYNOPSIS

A method for the separation of the hemoglobin and specially A2 by Agar Gel electrophoresis is presented. The use of buffer borate and Tris Edta borate in discontinuous system and use of a short bridge permits the separation in about one hour.

The advantage of the method, is the sharp resolution of the hemoglobin obtained with a simple procedure wich require few apparatus and reagents and the short perior of time necessary to process a serie of samples.

The hemoglobina A2, can be separated clearly from hemoglobin A1, and from hemoglobin S and D. This finding permits the identification of Thalassemia and thalassemia Hgb S patients.

Quantitatives values can be obtained from the colored slides with the aid of a densitometer.

The autor considered the application of this thechnique for the survey of communitis with abnormal hemoglobins or Thalassemia.

REFERENCIAS

- 1 — Kunkell, H. G.; Wallenius, G.—New Hemoglobin in normal adult blood Science, 122-288, 1955.
- 2 — Goldeberg, C. A. J.; Ross, A. C.—Improved Method for the determination of Hemoglobin A2 by starch gel electrophoresis. Clin. Chem. 6, 254, 1960.
- 3 — Smithies, O.—Biochemistry Journal, 61, 629, 1955.
- 4 — Goldeberg, C. A. J.—A new method for starch gel electrophoreses of human hemoglobins with special reference to the determination of hemoglobin A2. Clin. Chem. 4, 484, 1958.
- 5 — Aaronson, T.; Cronwall, A. J. Lab. Clin. Invest. 9, 338, 1957.
- 6 — Yakulis, V.; Heller, P.; Josephson, A. and Lily Singer.—Rapid demonstration of A2 hemoglobin by means of agar gel electrophoresis. Am. J. Clin. Path. 34, 28, 1960.
- 7 — Goldeberg, C. A. J.—A discontinuous buffer system for paper electrophoresis of human hemoglobins. Clin. Chem. 5, 446, 1959.
- 8 — Shibata, S. and Iuchi, I.—A simple technique of agar gel electrophoresis for separation of hemoglobins. Acta. Hemat. Jap. 24, 51, 1961.
- 9 — Masri, M. S.; Josephson, A. M. and Singer, K.—Starch Block electrophoretic studies of human hemoglobin solutions. Blood, 13, 533, 1958.
- 10 — Gerald, P. S. and Diamond, L.—Diagnosis of Thalassemia trait by Starch bolck electrophoresis of the hemoglobin. Blood, 13, 61, 1958.
- 11 — Kunkel, H. C.; Cepellini, R.; Muller-Eberhard, V. and Wolf, J.—Observation of the minor basic hemoglobin components in the blood of normal individuals and patients with thalassemia. J. Clin. Invest. 26, 1615, 1957.
- 12 — Pearson, H. A.; McCoo, J. V.; Leitkin, S. L.—Pseudo-abnormal hemoglobins. Blood. 17, 758, 1961.
- 13 — Robinson, A. R.; Robson, M.; Harrison, A. P. and Zuelzer, W.—A new Technique for differentiation of the hemoglobins. J. Lab. Clin. Med. 50, 745, 1957.
- 14 — Marden, V. J.; Conley, C. C.—Electrophoresis of the Hemoglobin on agar gel. Bull. John Hopkins Hosp. 105, 77, 1959.

ESTUDIO SOBRE PARASITISMO INTESTINAL Y TRATAMIENTO DE AMIBIASIS

Dr. Arturo Pineda G. *

Dr. José Rodríguez T. **

El problema médico social de la parasitosis intestinal continúa siendo muy importante entre nosotros, tanto en lo que se refiere a la cantidad como a la variedad de parásitos que se pueden encontrar en un mismo individuo. Una de las causas y específicamente la que se refiere a la amibiasis es la falta de una droga efectiva. Hemos venido investigando con algunas de ellas aprovechando el material humano de la Consulta Externa del Hospital Universitario San Vicente de Paúl para tratar de sacar una conclusión y posible solución. Este es sin embargo apenas una fase del problema y talvez el más sencillo, la terapéutica, quedando vivo el problema médico social originado en las continuas reinfecciones, que creemos sea el más importante y difícil de controlar (1). Es de mucha importancia la diversa sintomatología (2) que presentan los parasitados y los errores de diagnóstico que frecuentemente se cometen en esta clase de pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron un total de 121 pacientes parasitados, enviados al servicio de desparasitación, entre enero de 1962 y febrero de 1963,

* Profesor de Gastroenterología, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

** Residente de Medicina Interna.

a cada uno de los cuales se le hizo historia clínica general y se llenó un cuadro especial especificando la edad, oficio, residencia, examen coprológico inicial y sus controles que incluían además cultivo, concentración, coloración, sigmoidoscopia, etc., se anotaba el tratamiento recibido y en otro cuadro se especificaron los síntomas y signos clínicos y los diagnósticos iniciales de impresión.

De los 121 pacientes tratados 20 lo fueron con clorofenoxamida ***, 36 con Clorofenoxamida complex ****, 20 con yodoclorooxiquinoleína y el resto con un tratamiento combinado de yodoclorooxiquinoleína, carbarzone y emetina. Los helmintos se trataron con solución de piperazina al 10% y tetraquen ****, las dosis se especificarán más adelante. Así mismo fueron clasificados fuera de los 121 pacientes tratados otros 105 casos cuya historia y controles no fueron satisfactorios.

RESULTADO

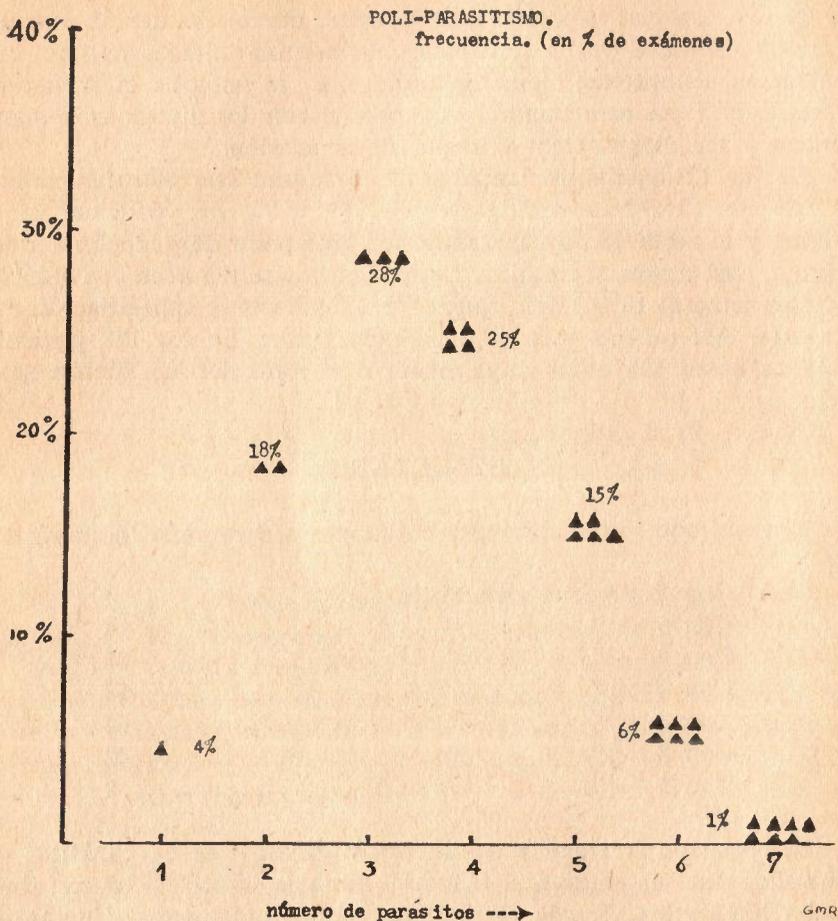
El resultado fue el siguiente en cuanto a diversidad de parásitos:

Con 7 especies diferentes	4
Con 6 " "	14
Con 5 " "	35
Con 4 " "	58
Con 3 " "	64
Con 2 " "	42
Con 1 " "	9

El orden de frecuencia de las distintas especies de parásitos encontrados fue el siguiente: *Ascaris lumbricoides*, *Trichiura*, *Entamoeba histolytica*, *E. coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba*, *Uncinarias*, *Strongyloides stercoralis*, *Enterovius vermicularis*, *Trichomonas hominis*, *Giardia lamblia*, *Chilomastix mesnili* y *Tenias*.

Este orden es semejante al encontrado por Albornoz et al (3). La edad de los pacientes varió entre los 12 y los 60 años. Hubo predominio de parásitos entre los 12 y los 30 años. En cuanto a sexo se estudiaron 76 hombres y 150 mujeres, la mayoría de los cuales residían en zonas urbanas, en éstos el porcentaje mayor de infestación lo encontramos con protozoarios, en cambio en los rurales predominaron

*** Mebinol y Mebinol Complex son nombres registrados de los Laboratorios Carlo Erba, quienes suministraron la droga.
 **** Tetraquen: Tetracloroetileno y quenopodio de los Laboratorios Salomón.



los *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura*. En relación con la profesión, en 88 fue el de oficios domésticos, 13 agricultores y el resto distribuidos entre obreros, negociantes y estudiantes.

Síntomas y Signos.—El cuadro se caracterizó por dolor abdominal epigástrico, intermitente, tipo úlcus gástrico o duodenal; en otros dolor difuso abdominal, fatiga y vómitos. Diarrea en 42 de ellos y constipación en 40; la diarrea fue variable en cuanto a la cantidad y color. En 50% apareció anorexia y astenia y en algunos de ellos cambios apreciables de carácter. En otros la sintomatología no era tan ruidosa, limitándose a llenuras, agrieras y náuseas, o un cuadro muy

semejante al definido por la Escuela Norteamericana (4) en las amibiasis. Solamente hubo 8 pacientes con cuadro agudo de disentería amibiana entre los 121 clasificados lo que da un porcentaje de 6.5%. En trabajo similar se encontró en 81 pacientes estudiados 13 con amibiasis aguda, es decir un porcentaje de 10.53% (5).

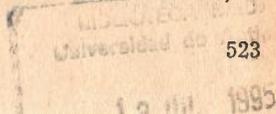
El diagnóstico clínico correcto fue hecho en un 75% de los casos, en el 20% se confundió con ulcus duodenal, colecistopatías, neos o enfermedad psicósomática; en el 5% hubo coexistencia de otras entidades como úlceras, neos y colelitiasis, que fueron comprobadas con radiografías. Según Radke, durante la primera guerra mundial los diagnósticos clínicos fueron errados en 88% de los 68 casos de amibiasis estudiados (6).

Tratamiento.—Nos referimos únicamente a la amibiasis por estar lo suficientemente especificado el tratamiento de los restantes parásitos en las revistas y libros de texto, y con los cuales nuestros resultados estuvieron más o meno de acuerdo. Se trataron primero los metazoarios coincidiendo con las experiencias de los doctores W. Rojas, H. Vélez y E. Leiderman (7) quienes encontraron que uno de los factores que impiden la negativización de los pacientes con amibas es el de la asociación de **Trichuris**, los cuales producen pequeñas lesiones intestinales donde se ocultan las amibas. Hoare hace mención de las pequeñas ulceraciones pero no especificando las producidas por este parásito (8).

En un primer grupo el tratamiento llamado triconjugado por nosotros se practicó en 46 pacientes y consistió en 5 ampollas de emetina de 0,05 gms. para aplicar una diaria subcutánea o intramuscular; carbarzone, 750 mgs. por día, repartidos por tres dosis en 5 días y 0.65 gms. de yodoclorooxiquinoleina 6 veces por día durante 10 días, encima de los alimentos para evitar las gastritis y permitir una mezcla más homogénea con el bolo alimenticio. Este tratamiento fue simultáneo; si el resultado del coprológico era positivo se repetía el tratamiento en igual forma y si era negativo se continuaba controlando hasta un total de tres exámenes lo cual se practicó también para los otros tratamientos. Con este método de tratamiento el resultado fue la negativización en todos los casos con los tres controles.

En un segundo grupo de veinte pacientes se usó yodoclorooxiquinoleina solamente, dando dos tabletas de 0.65 gm. c/u. 3 veces al día, por 10 días. Los resultados fueron: en el primer control 16 pacientes positivos y 4 negativos, segundo control 13 positivos y 7 negativos, tercer control 8 positivos y 12 negativos.

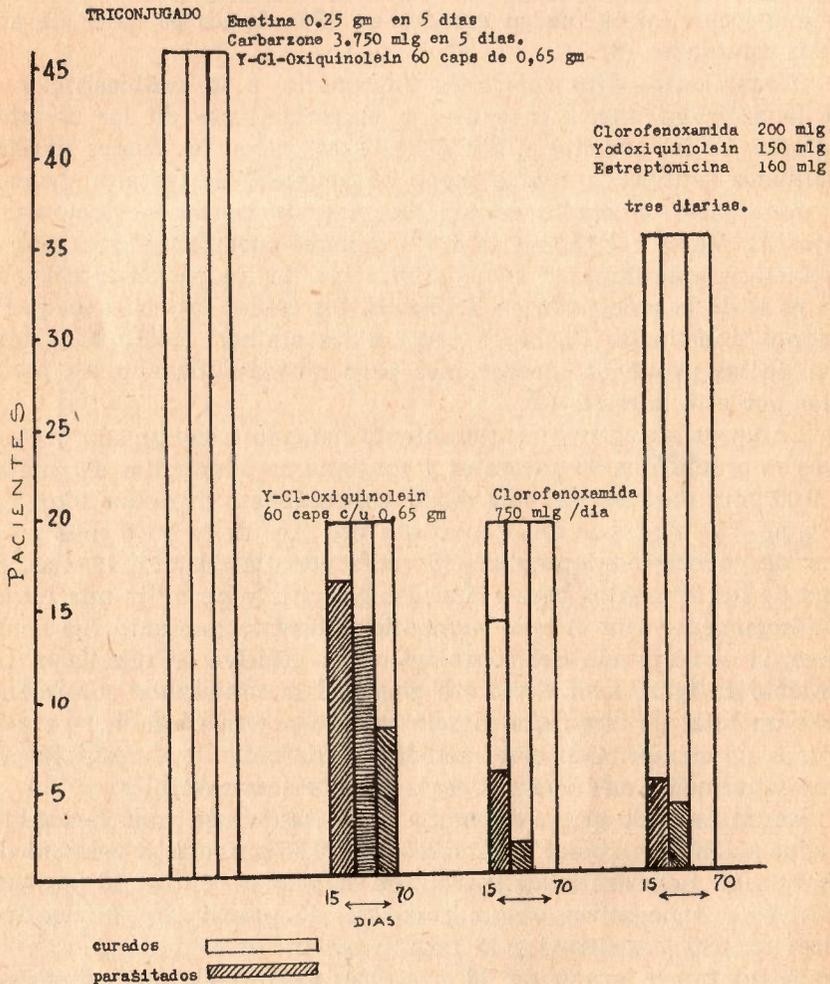
En el tercer grupo de 20 pacientes se usó clorofenoxamida, 6



tabletas de 2.50 mgm| repartidas en 3 dosis por diez días. Resultados: primer control 6 positivos 14 negativos, segundo control 2 positivos 18 negativos, tercer control 0 positivos 20 negativos.

En el cuarto grupo se usó clorofenoxamida complex en 36 pacientes en dosis iguales al anterior.

Primer control coprológico 6 positivos 30 negativos; segundo 4 positivos 32 negativos; tercer control 0 positivos 36 negativos. Para todos en general el tiempo comprendido entre uno y otro examen coprológico varió entre 15 y 25 días.



COMENTARIOS

La Clorofenoxamida es una droga antiamebiana que no contiene yodo ni arsénico; es el (N-beta-Oxythil) -N- (p-phenoxy - (4' nitro) -benzy) dicloramida. Es una droga prácticamente atóxica ya que se requieren más de 500 mg./kg. por vía oral en ratones para producir la muerte. Se considera que es 10 veces más activa que la emetina en las tres cepas de **E. histolytica** en las cuales se han hecho pruebas de laboratorio. Así mismo se considera que no crea cepas resistentes (9). Mata las amibas después de un contacto por 24 horas con las dosis diarias usuales, teniendo cuidado de administrarla con constipantes en caso de presentar diarrea el paciente para evitar una eliminación demasiado rápida que impida una concentración adecuada de la droga (10). Su absorción por la mucosa intestinal es mínima; de una tableta de 250 mlgms. ingerida por vía oral solo el 8% se encuentra en la orina, no afecta las pruebas hepáticas (11), ni modifica la rata de sedimentación, glicemia y colesterol. La clorofenoxamida no tiene acción sobre las bacterias. La clorofenoxamida complex es una mezcla de Clorofenoxamida 200 mgs., yodoclorooxiquinoleina 150 mgs. y estreptomycinina 160 mgs., en cuya asociación se ha querido buscar una acción sinérgica no solo contra los protozoarios sino contra las bacterias. Se ha usado por vía rectal en casos de amibiasis aguda.

Desde el punto de vista epidemiológico es importante el que los protozoarios y más frecuentemente las amibas se encuentran entre las personas que se ocupan en oficios domésticos, demostrando que una de las principales vías de contaminación es la manipulación de los alimentos. Sería muy conveniente una campaña en este sentido, tratando profilácticamente aquellas personas que puedan contaminar por este medio. También sería de investigar el por qué del bajo porcentaje de las formas agudas. Podríamos aducir las dos teorías: la de la alimentación rica en farináceos (10-13-14); o la de que por una razón cualquiera la amiba rompe su ritmo biológico y se orienta hacia la mutación que se abre a la fase patológica (15).

La sintomatología que presentaron estos pacientes parece no variar mucho entre los parasitados con siete especies diferentes que con una sola. Las diarreas o la constipación y el dolor caracterizan el cuadro digestivo de estos pacientes. La úlcera gástrica o duodenal es la entidad que más se asemeja en su sintomatología pero observamos que cuadros al parecer ulcerosos, en pacientes parasitados con poco tiempo de evolución, sean debidos únicamente a parásitos, pero

que si a éstos se agrega un tiempo de evolución largo, lo más probable es que halla asociación de úlcera y de parásitos.

No parece que los parásitos tengan una acción etiológica franca en la producción de ulcus duodenal dado el porcentaje tan bajo de ulcerosos en los parasitados estudiados (5%), pero sí de duodenitis francas clínica y radiológicamente y que son las que provocan la sintomatología semejante a la de la úlcera duodenal. En cuanto a la anemia es difícil valorar por ser pacientes todos mal alimentados. Como intolerancia a las drogas solo encontramos mareos y náuseas en los tratados con carbarzone, las otras drogas fueron bien toleradas, lo que está de acuerdo con otros autores (16-17).

En cuanto a la efectividad de las drogas clorofenoxamida y clorofenoxamida complex el número de casos no es suficiente para sacar una conclusión definitiva, pero si comparamos por ejemplo con los de yodoclorooxiquinoleina sola se muestran muy superiores. También hay que tener en cuenta que en los casos negativos el solo coprológico y en ocasiones el coprológico por concentración pueden mostrarse negativos en pacientes con amibiasis que luego son comprobadas con rectosigmoidoscopia y no a todos los que tratamos se les practicó este examen endoscópico. En cuanto a la profilaxia es prematuro con este trabajo sacar alguna conclusión y sería objeto de un estudio que para nuestro medio es indispensable por lo dicho al principio de este trabajo.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se clasificaron 226 exámenes coprológicos y se encontró un porcentaje alto de protozoarios. Hubo cuatro parasitados con 7 especies diferentes de parásitos y el menor número correspondió a los parasitados de una sola especie.

Clínicamente se estudiaron 121 pacientes. La sintomatología no varió esencialmente entre los parasitados con una sola y con varias especies. Los síntomas más comunes fueron dolor epigástrico o abdominal difuso, diarreas o constipación, anorexia y astenia.

Se obtuvo alto porcentaje de negatividad con tratamiento triconjugado (emetina, carbarzone y diodoquin) simultáneamente. También con la clorofenoxamida y clorofenoxamida complex. La tolerancia con estas dos últimas drogas fue muy satisfactoria y solo se presentó en algunos pacientes meteorismo.

Resultado casi nulo con el diyodoclorooxiquinolein solo.

Es necesario un estudio más dirigido hacia la profilaxis y trata-

miento de sostenimiento de la amibiasis para sacar una conclusión y con ella una posible solución al problema médico social de la amibiasis.

SYNOPSIS

Two hundreds and twenty six stool samples were examined. Amibae were found in a high percentage of these cases. Four patients were infested by seven different species of parasites. A small number of cases were parasitized by only one type of parasite.

One hundred and twenty one patients were examined clinically. There were no differences in symptomatology between those infested with several or only one type of parasites. The most common symptoms were epigastric or diffuse abdominal pain, diarrhea, constipation and asthenia.

A high percentage of curability was obtained when using 1- a combination of emetin, carbarsona and diodoquin simultaneamente and 2- clorofenoxamida and clorofenoxamida complex alone. Tolerance to the drugs was satisfactory. Only few cases complained of meteorism.

Bad results were obtained with diyodoclorooxiquinolin alone.

It is necessary to make a study of the prophylaxis and follow up treatment of amibiasis in order to draw conclusions and possible solutions to the medical and social problems of amibiasis.

REFERENCIAS

- 1 — BOTERO, DAVID.—Tratamiento de la Amibiasis Intestinal Crónica con Furoato de Entomide. *Antioquia Médica*, 12: 43-51, 1962.
- 2 — FAUST, E. C.—Amebiasis, Charles C. Thomas, Springfield, 215A, 1954.
- 3 — ALBORNOZ-PLATA. ALBERTO, et al.—Temas escogidos de Gastroenterología. Pág. 331, *Omnial*, Bogotá, Colombia, 1962.
- 4 — FAUST, E. C., RUSSEL, P. F. Craig and Fust's *Clinical Parasitology* 6ª ed. H. Kimton, London, 1957.
- 5 — ACOSTA CANEDO JUAN.—Valoración Clínica de la Clorofenoxamida en la amibiasis intestinal. *El Gráfico Editores Ltda.*, México, sin fecha.
- 6 — RADKE, R. A.—The Military Significance of Amebiasis. *Mil Surg.* 112: 18-31, 1953.
- 7 — ROJAS, W., VELEZ, H. y LEIDERMAN, E.—Tratamiento de la Amibiasis Intestinal con Clorofenoxamida. Estudio en 38 familias pobres de un barrio de Medellín. Sin publicar.
- 8 — HOARE, C. A.—Public Health Hazards of Amoebiasis in the Light of its Host-parasite Relation. *R. Soc. Health J.* 78: 681-684, 1958.

- 9 — DE CARNERI, I.—Quimioprofilaxis de la Amebiasis. Con un suplemento sobre el Uso del Mebinol, Nuevo Derivado de la Dicloroacetamida. Instituto "Carlo Erba" de Investigaciones Terapéuticas. 1960.
- 10 — FAUST, E. C., RUSSEL, P. F. Craig and Fust's Clinical Parasitology 6ª ed. H. Kimpton, London.
- 11 — GUIDICINI, F., SPREMOLLA, G.—Treatment of Intestinal Amoebiasis with N-(beta-xyethyl-N (p-phenoxy-(4'-nitro)-benzyl)-dichloro acetamida or Chlorofenoxamide. Clinical Observations. Gazzetta Sanitaria. Engl. Edit.
- 12 — CANEDO A., JUAN.—Valoración Clínica de la Clorofenoxamida en la Amibiasis Intestinal. Rev. Gastroenterol. de México, 25: 197, Mayo-Junio de 1960.
- 13 — DIAZ GRANADOS, ARMANDO; OSPINA, JULIO.—Consideraciones sobre Amebiasis. Tribuna Médica. Bogotá, 1: 3-10, Octubre 1961.
- 14 — THOMPSON, P. E.—Conference at sixth International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Lisbon, 1958.
- 15 — ANDRE, F.; MAURICE, BESSEIGE, H.—Vers un nouveau concept de la Maladie Amibienne. La Press Medicale, 69: 1023, Mai 1961.
- 16 — ABDALLAH, A., SAIF.—Chlorophenoxamide in the treatment of acute Intestinal Amoebiasis. J. Egyptian Med. Ass., 43: 292-296, 1960.
- 17 — VALENTE - B - EDMOR.—La clorofenoxamida en la amebiasis intestinal Tribuna Médica. Bogotá, 1: 3-7, Febrero, 1962

Señor Ex-alumno:

Las publicaciones de la Universidad de Antioquia las consigue más fácilmente a través de la Asociación de Antiguos Alumnos. Afíliese Ud.

Informes: Teléfono 229-15.

TRATAMIENTO DE LA AMIBIASIS INTESTINAL CON CLOROFENOXAMIDA +

Estudio en 38 familias de un Barrio Pobre de la Ciudad de Medellín.

Sr. Eduardo Leiderman **

Dr. William Rojas ***

Dr. Hernán Vélez ****

La alta incidencia de amibiasis en Colombia: 53.7%, 40.3%, 60%, 67.4%, 73%, 61%, según diversos autores (1 - 6), hace imperativo el buscar un tratamiento efectivo, económico y atóxico. En otras partes el problema no tiene la magnitud con que se presenta en nuestro medio. Así en Europa como en Estados Unidos la incidencia es de 10% (7 - 8).

El deseo de valorar el efecto terapéutico de los distintos amebicidas existentes en el comercio, nos llevó a emplear en un grupo de familias, la clorofenoxamida en la amibiasis intestinal aguda y crónica. Varios trabajos, entre otros el de los Doctores Duque y Zuluaga (4), insinuaron con muy buenas bases el que la amibiasis es una enfermedad familiar y que como tal debe ser tratada.

En relación con la clorofenoxamida los trabajos de Carneri y colaboradores (9) encontraron que la L. D. 50 en el ratón es de más de

* Se empleó clorofenoxamida con el nombre comercial de MEBINOL suministrado por los Laboratorios "Carlo Erba", el cual sufragó gentilmente los gastos ocasionados por el presente trabajo.

** Estudiante de 6º año. Instructor del Departamento de Parasitología.

*** Coordinador del Departamento de Medicina Interna.

**** Jefe del Servicio de Nutrición del Departamento de Medicina Interna.

5.000 mgm. por kg. No tiene según ellos efecto sobre la flora bacteriana intestinal. Su absorción es únicamente el 8% de las dosis ingeridas. In vitro es, según Barbarian y colaboradores (10), más efectiva que la emetina y cura la amibiasis en hamsters infectados.

En estudios clínicos realizados en diferentes partes se informa de efectos terapéuticos satisfactorios. Así Wilmont y colaboradores (11) dando 1.8 gm. por día durante 10 días, obtuvieron éxito completo en 19 de 31 pacientes (61%); en 10 pacientes continuaron encontrando parásitos y en 2 pacientes continuaron los síntomas pero con coprológico negativo. Guzmán y colaboradores (12) trataron 22 niños en edades comprendidas entre los 40 días y los 13 años con dosis de 750 mgms. por día durante 10 días. De 16 pacientes que lograron controlar parasitológicamente encontraron negativización en 15. Acevedo y colaboradores en México (13) trataron 100 personas con 25 mgm./kilo día por 15 días y obtuvieron 90,8% de curaciones. Canedo Acosta (14) trató 68 casos de amibiasis crónica con curación en 92% de ellos. En Egipto, Abdallah (15) trató 23 pacientes con 1.500 mgm. al día y en 18 obtuvo curación. Fernández Pontes, en Brasil (16) empleó la droga en 25 pacientes, 21 de los cuales se curaron con el primer tratamiento a razón de 1.5 gm. al día. Los restantes continuaron siendo positivos y requirieron tratamiento adicional. Salem y colaboradores (17) trataron 27 casos y obtuvieron una curación parasitológica del 100% según controles efectuados entre 4 y 12 semanas después. En algunos casos de los tratados por estos autores se siguió presentando sintomatología. Los resultados de otros investigadores como Velasco García y colaboradores (18) son difíciles de valorar por el reducido número de casos y lo variable de la dosis empleada.

MATERIAL Y METODOS

Para el presente estudio se escogieron 38 familias que suman 310 personas de uno de los barrios más pobres de la ciudad de Medellín, el cual está situado en el sector noroeste de la ciudad y hace parte del Barrio Castilla. Las 38 familias residen en casas construidas por el esfuerzo mutuo con colaboración de una fundación particular. Trabajadoras sociales hicieron cuidadosamente la escogencia de las familias de acuerdo con las mayores necesidades, la constitución y los ingresos. Casi en su totalidad vivían anteriormente, hasta 1 o 2 años, en tugurios. Las viviendas construidas por ellos mismos, a base de préstamos para los materiales, son buenas, pero aún insuficientes por el limitado número de cuartos, y solamente en la ac-

tualidad, después de terminado el presente trabajo, empiezan a tener servicios de agua y alcantarillado. Durante todo el tiempo del trabajo en cuestión tomaban el agua de una pila pública situada en la vecindad. El trabajo se inició en 21 familias (grupo 1), se extendió luego al resto de las familias de este sector abarcando entonces 17 más, que llamaremos grupo II.

A cada una de las 310 personas estudiadas se les efectuó una historia clínica general con los datos de sexo, edad, constitución de familia, sintomatología y hallazgos gastrointestinales principales. Se tomó además peso, estatura y se hizo un examen en coprológico directo en solución salina y en lugol. Creemos de gran importancia para la valoración de los resultados obtenidos en el trabajo, el hecho de que los exámenes fueron leídos siempre por la misma persona. (E. L.) Para cada familia se confeccionó un cuadro en el cual se anotaron los resultados de examen directo (ver cuadro I que representa una familia modelo).

Una vez efectuado el tratamiento antiamibiano se hicieron exámenes coprológicos a los 8 y 20 días después de terminado éste. Los exámenes de control fueron encontrados tanto por examen directo como por concentración de Ritchie (19). En los exámenes coprológicos del grupo II además se hizo recuento de huevos según el método de Beaver modificado (20). El primer grupo recibió clorofenoxamida bajo el siguiente esquema de dosificación: de 1 a 3 años 375 mgm.; de 3 a 7 años 750 mgm.; de 7 a 15 años 1.125 mgs.; de 15 en adelante 1.500 mgm. repartidos en 3 dosis diarias durante 10 días.

El segundo grupo previo al tratamiento de su amibiasis, recibió un tratamiento contra helmintos a base de tetracloroetileno mezclado con un poco de quenopodio (tetraquen) y piperazina en la siguiente forma: 1.5 cc. de tetracloroetileno en perlas (quenopodio) y 2 gramos de piperazina base en jarabe al 10%, a mañana y noche durante 3 días; en niños una dosis diaria proporcional y con la misma duración. Una vez efectuado el tratamiento de las helmintiasis se inició el de la amibiasis dando un 50% más de la dosis empleada en el grupo I. En éste como en el grupo I se hicieron controles parasitológicos iguales a los anteriores a los 8 y 20 días después de terminado el tratamiento.

Las muestras de materia fecal eran transportadas diariamente del barrio en cuestión, a la Facultad de Medicina distante unos 20 minutos en bus y procesadas para su estudio en un lapso variable entre 2 y 6 horas después de su toma.

RESULTADOS

En el cuadro II se pueden apreciar los resultados parasitológicos generales.

La valoración clínica de las personas estudiadas demostró síntomas gastrointestinales en gran número de ellas, según aparece en el cuadro III. Diarrea y dolor abdominal fueron los sobresalientes. Cuarenta y seis personas de las 183 del grupo I, y cincuenta de las 127 del grupo II, presentaban un cuadro franco de diarrea antes de iniciar el tratamiento.

En el grupo I el 36.06% de los pacientes tenían trofozoitos o quistes de *E. histolytica*, como puede verse en el cuadro IV. En el grupo II el 55.10% presentaban quistes o trofozoitos de amiba (ver cuadro V).

CUADRO II

Hallazgos parasitológicos en las 210 personas examinadas.

Parásitos	Casos positivos	Porcent. Positiv.
<i>Ascaris lumbricoides</i>	129	41.65%
<i>Trichiuris trichiura</i>	155	50.00%
Uncinarias	16	5.17%
<i>Strongyloides stercoralis</i>	10	3.23%
Tenias	1	0.32%
Oxiuros <i>Enterovius vermic.</i>	0	0 %
<i>E. histolítica</i>	136	43.87%
<i>E. coli</i>	107	34.57%
<i>Endolimax nana</i>	92	29.67%
<i>Iodamoeba bustchlii</i>	35	11.32%
<i>Giardia lamblia</i>	63	20.32%
<i>Chilomastix mesnili</i>	30	9.67%
<i>Trichomonas hominis</i>	38	12.25%
<i>Balantidium coli</i>	0	0 %

CUADRO III

Número de personas que presentaban los diferentes síntomas anotados.

Síntomas	Grupo I (183 personas)	Grupo II (127 personas)
Diarrea	46 (25%)	50 (39%)
Dolor abdominal	33 (18%)	32 (26%)
Diarrea con sangre	11 (6%)	30 (23%)
Diarrea con moco	11 (6%)	38 (30%)
Pujo	10 (5%)	27 (21%)
Tenesmo	11 (6%)	26 (20%)
Meteorismo	1 (0.6%)	0 (0%)
Vómito	1 (0.6%)	0 (0%)

CUADRO IV

Hallazgos de amibiasis, tricocefaliosis y sus relaciones en las 183 personas del grupo I

(Fue posible controlar 65) No se hizo recuento de huevos

	Ex. previo	1er control	2º control
Amibiasis Casos positivos	66	30	29
Únicamente con quistes	42	24	27
Únicamente con trofozoitos	8	0	0
Con quistes y trofozoitos	16	1	2
Tricocefalosis Casos positivos	99	39	44
Amibiasis con tricocefaliosis	46	27	26
Amibiasis sin tricocefaliosis	20	3	3

CUADRO V

Hallazgos de amibiasis, tricocefaliosis y sus relaciones en las 127 personas del grupo II

(Se examinaron 54 en el primer control y 52 en el segundo)

	Ex. previo	1er control	2º control
Amibiasis Casos positivos	54	10	3
Unicamente con quistes	46	8	3
Unicamente con trofozoitos	5	1	0
Con quistes y trofozoitos	19	1	0
Tricocefaliosis Casos positivos	83	36	34
Prom. huevos por gm. en pers. con tric.	4000/g.	1200/g.	745/g.
Amibas con tricocefaliosis	50	8	3
Amibas sin tricocefaliosis	20	3	0

De las 38 familias estudiadas solo una, no presentaba amibiasis en ninguno de sus miembros. En tres familias la amibiasis se encontró en una sola persona de cada una de ellas, en una familia 8 de los 9 miembros presentaban amibiasis al examen coprológico y en la mayoría de las familias estudiadas, de una composición aproximada de 8 miembros por familia, 4 o más miembros presentaban amibiasis. En solo 7 en las que hubo más de 2 casos de amibiasis, la madre no la presentaba. En las restantes coincidió siempre la presencia de amibiasis en la madre y en varios de los miembros de la familia. Este dato concuerda con la observación anotada anteriormente por Duque y Zuluaga (4) de que la amibiasis es una enfermedad familiar y que si la persona que prepara los alimentos en la casa está infectada con amibiasis las probabilidades de que los demás miembros también lo estén son muy altas.

Una de las familias del barrio, caso muy peculiar, parece confirmar más aún esta hipótesis, se trata de una familia de 8 personas en la cual el padre cuida de los niños y prepara los alimentos, la madre excepcionalmente come en la casa. En esta familia el padre estaba fuertemente parasitado de amibiasis, así como 5 de sus 7 hijos. En cambio la madre no presentaba amibiasis ni al examen directo ni por concentración.

En el grupo I, 30 de 64 casos tratados para amibiasis continuaron presentando quistes o trofozoitos al primer control, según puede verse en el cuadro IV. Estos resultados con una droga a la que varios informes de la literatura médica mundial consideran como satisfactoria en el tratamiento de las amibiasis tanto aguda como crónica, nos hicieron recapacitar sobre las posibles causas presentadas en este grupo y que explican los resultados relativamente poco satisfactorios. Se nos ocurrió entonces que la presencia de tricocéfalos, al crear múltiples microúlceras a todo lo largo del intestino grueso podría ser la responsable de que en ellas anidara más fácil la amiba y fuera más difícil su erradicación. El estudio de los casos que presentaban amibiasis con tricocéfalos antes del tratamiento, y los que presentaban amibiasis y tricocéfalos en el primero y segundo control parecía confirmar esta hipótesis (estas relaciones pueden encontrarse en el cuadro IV).

Resolvimos hacer en el segundo grupo, en el cual había 70 personas con amibiasis, de las cuales 53 presentaban concomitantemente tricocefalosis, un tratamiento anti-helmíntico con miras a disminuir la infección por tricocéfalos. Los controles efectuados en este grupo, mostraron que la reducción en la incidencia de amibiasis aguda y crónica era bastante más satisfactoria que en el primer grupo, obteniéndose un porcentaje de negativización de 96.2% contra un 53.2% en el primer grupo.

De los enfermos que presentaban tricocefalosis en el grupo segundo y tratados para ello, solo se negativizaron 18 casos, pero en las demás hubo una disminución apreciable de huevos: de un promedio de 4.000 huevos por gramo de materias fecales y por paciente, en el examen previo, disminuyó a 747 por gramo y por paciente, en el segundo control, como puede apreciarse en el cuadro V. El tratamiento de las tricocefalosis no fue pues muy satisfactorio en cuanto a su negativización completa pero sí en cuanto a la disminución de huevos que lógicamente debe tener relación con la disminución en el número de parásitos.

En cuanto a efectos secundarios del tratamiento encontramos que en el grupo I, seis de las personas que presentaban diarrea antes del tratamiento tuvieron agudización de ella con el tratamiento. Entre las personas que no presentaban sintomatología disentérica apareció con el tratamiento diarrea en 7, dolor abdominal en 3 y constipación en 2.

Otros resultados generales de nuestro estudio que puedan tener

alguna importancia son aquellos relacionados con la incidencia de amibiasis según la edad. (Ver cuadro VI).

La clorofenoxamida demostró tener efecto contra otros protozoos. Hubo una apreciable disminución de *E. coli*. En el grupo I apreciamos un efecto marcado contra *G. lamblia*, lo cual hizo que pusiéramos especial atención sobre este particular al estudiar el grupo II. No obstante, los resultados en el 2º estudio a este respecto son poco concluyentes. En relación con *E. nana* vale la pena llamar la atención sobre el hallazgo notorio para el cual no tenemos explicación especial, consistente en que los trofozoitos desaparecieron pero el porcentaje de las formas quísticas aumentó considerablemente. así las 19 personas con trofozoitos dejaron de presentarlos, pero el porcentaje de positividad para quistes subió un 29.2% a un 58.6%.

COMENTARIOS

En el presente estudio se pone en evidencia una vez más la alta incidencia de amibiasis intestinal en nuestro medio y especialmente en las clases menos favorecidas económicamente. Es importante recalcar el hecho de que el número de casos positivos, se obtuvo por medio de un único examen coprológico inicial, directo, sin acudir a ninguno de los métodos de concentración. Por esta razón es de suponer que la incidencia de amibiasis en el grupo estudiado fue realmente mayor, ya que según estudio de Duque y Zuluaga (4), dos exámenes coprológicos directos adicionales al previo, aumenta el porcentaje de positividad en un 17% aproximadamente y un examen de concentración aumenta esta misma positividad en un 25%. Queremos anotar sí, que los exámenes de control se hicieron por concentración.

El estudio de incidencia de amibiasis en cada familia, puso de manifiesto una franca tendencia familiar sobre todo en aquellos casos en los cuales la persona encargada de preparar los alimentos estaba infectada con amibas.

Los resultados deficientes en el tratamiento de la amibiasis, en aquellos pacientes que presentaban concomitantemente tricocefalosis, nos hacen suponer que esta parasitosis sea un factor agravante de la amibiasis, y obstaculice el adecuado tratamiento del mismo. Esta observación concuerda por lo anotado por Jung y Beaver (21). Posiblemente la explicación es la de que los Tricocefalos al colonizar a lo largo del colon y penetrar profundamente en la mucosa, producen múltiples ulceraciones que podrían facilitar ampliamente la proliferación de la amibiasis, a la vez que protegerla contra las drogas

que obran por contacto. Parece pues altamente aconsejable el tratamiento de la tricocefaliosis, cuando se requiere tratar una amibiasis.

Los mejores resultados obtenidos en el tratamiento del grupo II no pueden ser imputados únicamente al aumento de la dosis de clorofenoxamida, pues como se puede observar en el cuadro IV, las personas del grupo I con amibiasis intestinal, y sin tricocefaliosis respondieron muy satisfactoramente al tratamiento, no así aquellas que presentaban la infección concomitante de amibas y tricocéfalos.

Las parasitosis múltiples, podrían tener alguna importancia en la tolerancia al tratamiento de amibiasis. Los efectos de intolerancia demostrados durante el tratamiento en nuestro estudio, y observados frecuentemente en el tratamiento de la amibiasis intestinal cuando se emplean otras drogas, podrían tener su explicación por una irritación de los helmintos ocasionada por el amebicida.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se estudiaron 38 familias con un total de 310 personas, de las cuales 136 presentaron amibiasis intestinal aguda o crónica. El tratamiento de la amibiasis se hizo en dos grupos; en el primero se empleó únicamente clorofenoxamida, a dosis de 6 tabletas diarias para un adulto, por 10 días, y en el segundo previo al tratamiento con ésta, usada en dosis mayor se hizo una desparasitación de helmintos con miras a disminuir la incidencia de Tricocéfalos. La negativización del coprológico en el primer grupo de un 53% y en el segundo de 96.2%. El tratamiento de la tricocefaliosis previo al de la amibiasis parece tener gran utilidad práctica. La tolerancia a los tratamientos fue bastante satisfactoria.

SYNOPSIS

We studied 310 persons in 38 families by stool examinations and found that 43.87% were positive for *E. histolytica*. One group of these patients was treated with chlorophenoxamide for 10 days and the rest received the same drug using higher dosage and previous anthelmintic treatment. The negativization of the stools for *E. histolytica* was 53% in the first group and 96.2% in the rest. We believe the differences in the results could be attributed not only to the higher dose of the amebicide but also to the previous elimination of helminths, mainly *Trichuris trichiura*, in the rest of the people studied.

REFERENCIAS

- 1 — Kofoid, C. A.; Swesy, L. and Bayers, S. M.—“A report and on investigation of intestinal protozoan infection at Santa Marta, Colombia, in the hospital of the United Fruit Company, with special reference to the incidence of amoebiasis. United Fruit Company, Med. 14th annual report 140-153, 1926.
- 2 — Faust, E. C.—Parasitological survey in Cali, Depto. del Valle, Colombia, Incidence and morphological characteristics of strains of *E. histolytica*. Amer. J. Trop. Med. 17 (1): 4-11, 1958.
- 3 — Duque, O., Arcila, G., Zuluaga, H.—Estudio comparativo de la infección por *Entamoeba histolytica* y otros parásitos intestinales en indios y blancos del Chocó (Colombia). Antioquia Méd. 9 (9): 365-385, 1959.
- 4 — Duque, J., Zuluaga, H.—Estudio de la amibiasis y otras parasitosis intestinales en relación con el medio familiar y socio económico en Santo Domingo (Antioquia). Antioquia Méd. 12 (5): 243-322, 1962.
- 5 — Arango, J. L. y Robledo, A.—Parasitosis y condiciones económicas. Análisis de 800 casos del I. C. S. S. Trabajo presentado a la Cátedra de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina, U. de A. Medellín, Colombia, 1961.
- 6 — Botero, D.; Rojas, W. y Vélez I.—Tratamiento de la amibiasis intestinal crónica con paromomicina. Antioquia Médica. 12 (7): 423-438, 1962.
- 7 — De Carneri, I.—Les bases biologiques de la prophylaxie des amibiasis. Bull. World Health Org. 23: 103-11, 1960.
- 8 — Faust, E. C.—The amibiasis problem. Antibiotic Med. 1 (11): 566-602, 1955.
- 9 — De Carneri, I.; Coppi, G.; Almirante, L.; Logemann, W.—Amebicidal drugs I. clorofenoxamide an amebicide for chemotherapy and chemoprophylaxis Antibiotics and Chemotherapy 10 (10): 263-636, 1960.
- 10 — Berberian, D. A.; Slighter, R. G. and Dennis E. W. N. N.-bis (Dichloroacetyl) Diamines as amebicidal agentes Am. J. Trop. Med. and Hyg. 10 (4): 503-9, 1961
- 11 — Wilmont, A. G.; Powell, S. J.; Meleod, I.; Elsdon Dew, R.—Some newer amoebicides in acute amoebic dysentery. Trans Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. 56 (1): 85-90, 1962.
- 12 — Guzmán, J. R. Díaz, R.—Breve estudio clínico sobre el tratamiento de la amibiasis intestinal en niños con clorofenoxamida. Rev. Mex. Ped. XXIX (5): 171-174, 1960.
- 13 — Acevedo, O. A.; Biagi, I. I.; Acevedo, O. G.; Abevedo, C. V.; Santoyo, J.—Panorama amibiano. Rev. Med. General XXIII (5): 199-204, 1960.
- 14 — Canedo Acosta, J. C.—Valoración clínica de la clorofenoxamida en la amibiasis intestinal. Rev. Gastroent. Mex. 25: 197-204, 1960.
- 15 — Abdallah, A., Sa, f. M.—Clorophenoxamide in the treatment of acute intestinal amoebiasis. J. Egyptian Med. Ass. 43 (5): 293-297, 1960.
- 16 — Fernández Pontes, J.; Kusminsky, N.; Podolosky, W.—Tratamiento de la amebiasis intestinal por un derivado de la dicloroacetamida (Clorofenoxamida). Rev. Bras. Gastroent. 11 (5): 177-182, 1959.
- 17 — Salem, H. H. and Marcos, W. M.—Preliminary clinical trials with clorophenoxamide in intestinal amoebiasis. Alexandria Med. J. 6 (6): 634-40, 1960.
- 18 — Velasco García, F.; Gómez, N. H.; García, V. M.—Un nuevo estudio sobre el tratamiento de la amibiasis intestinal con el N (Beta-oxietil)-N Fenoxibencil (4-Nitro) Dicloroacetamida. La Prens. Med. Mex. XXIV (10): 437-438, 1959.
- 19 — Ritchie, L. S.—An Ether sedimentation technic for routine stool examinations. Bull. U. S. Army Med. Dept. 8: 326, 1948.

" ERITRODERMIA ICTIOSIFORME CONGENITA "

- * Dr. Flavio Gómez V.
- * Dr. Iván Rendón P.
- * Dr. Alonso Cortés C.

Presentación de cinco casos, tres de ellos asociados a Diplejía Espástica y Oligofrenia

Recientemente hemos tenido oportunidad de observar cinco casos de Eritrodermia Ictiosiforme Congénita, tres de ellos hermanos entre sí, con asociación de Diplejía Espástica y Oligofrenia; los dos restantes también hermanos. Dada la poca frecuencia con que se presenta esta dermatosis y especialmente motivados por la interesante asociación del trastorno neurológico al cual hemos hecho referencia, nos hemos decidido a presentar este trabajo.

INTRODUCCION: Con el objeto de dar una más clara idea de la dermatosis que nos ocupa, empezaremos por hacer la clasificación de la Ictiosis y luego la descripción de la Eritrodermia Ictiosiforme Congénita.

De acuerdo con J. Gay Prieto (1) las agrupamos así:

1) Ictiosis Congénita

- a) Fetal, Queratoma Maligno Difuso (Darier), o Feto Arlequín
- b) Tardía, Eritrodermia Congénita Ictiosiforme con Hiperepidermotrofia (Brocq) o Eritrodermia Ictiosiforme Congénita.
- c) Localizada.

* Departamento de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

2) Ictiosis Vulgar.

Ictiosis Congénita Tardía o Eritrodermia Congénita Ictiosiforme con Hiperepidermotrofia o Eritrodermia Ictiosiforme Congénita:

Comienza a los pocos días, a veces años, después del nacimiento por lesiones hiperqueratósicas, proliferantes, verrucosas, secas, separadas por surcos, a nivel de los pliegues (cuello, axila, antecubitales, poplíteos, etc) y en el resto de la superficie cutánea por lesiones descamativas secas, sobre fondo eritematoso el cual es a veces imperceptible. Se acompaña de secreción sebácea y sudoral muchas veces aumentada; crecimiento exagerado de pelo y uñas, palmas y plantas casi siempre queratodérmicas. Hay gran diferencia de unos casos a otros en la intensidad de las producciones hiperqueratósicas. Es muy frecuente la asociación con lesiones ampollosas las cuales aparecen incesantemente en distintas partes de la superficie cutánea.

Las formas más graves ocasionan muchos sufrimientos por impedir la flexión normal de la piel. En las regiones articulares, las comisuras bucales, etc. se forman grietas sumamente dolorosas. Muchos casos con los años sufren una agravación progresiva, aunque en general hay tendencia a la atenuación de las manifestaciones clínicas. Las complicaciones eczematosas y piógenas son frecuentes.

Histología: En la epidermis están hipertrofiadas todas las capas, sobre todo la capa córnea y la granulosa (2). Las prolongaciones interpapilares son siempre más acusadas que la normal. Las glándulas sudoríparas y sebáceas son muy numerosas, algunas claramente hipertrofiadas. La dermis o es normal o muestra algunas dilataciones vasculares y una insignificante proliferación de células conjuntivas.

Etiología y Patogenia: Es indudablemente una dermatosis hereditaria; W. Siemens ha comprobado la gran frecuencia de la consanguinidad entre los padres de estos enfermos, veintinueve veces en 200 casos. Por ello admite que se trata de un carácter hereditario recesivo.

Diagnóstico: La forma fetal hay que diferenciarla de la Ictiosis Sebácea o Seborrea Oleosa Neonatorum, cuyos síntomas son muy parecidos al nacer el niño, pero en la cual a los pocos días comienzan desprenderse escamas, normalizándose así en semanas la piel del enfermito. No es pues la Seborrea Oleosa más que una exageración de un fenómeno fisiológico.

Las formas tardías son a veces muy difíciles de distinguir de la Ictiosis Vulgar, aún hay casos intermedios de imposible clasificación. Las diferencias entre una y otra son:

Ictiosis Vulgar

- 1) Aparición años después del nacimiento
- 2) Carácter hereditario dominante
- 3) Localización preferente en caras de extensión de los miembros.
- 4) Falta de eritema
- 5) Palmas y plantas secas, no hiperqueratósicas.
- 6) Disminución o ausencia de secreción sudoral y sebácea.
- 7) Vello escaso y poco desarrollado.

Ictiosis Compénita

- 1) Aparición en gran número de casos estrictamente congénita
- 2) Carácter hereditario recesivo
- 3) Preferencia por los pliegues articulares
- 4) Eritema más o menos acusado
- 5) Queratodermia palmoplantar general
- 6) Hiperhidrosis y aumento de secreción sebácea.
- 7) Crecimiento exagerado de pelos y vellos.

Pronóstico: Es enfermedad incurable que acompaña al paciente durante toda la vida pero afortunadamente existen métodos de tratamiento que permiten a los pacientes, al menos a muchos de ellos, llevar la vida sin muchos sufrimientos.

Tratamiento: Algunos casos mejoran con la opoterapia tiroidea o pluriglandular. Muchos autores recomiendan el tratamiento con vitamina A. Los baños generales frecuentes, agregándoles una grasa indiferente a la que se incorpora ácido salicílico del 2 al 5%. Igualmente la solución de cloruro de sodio al 20% en vaselina ha dado resultados buenos. (3).

PRESENTACION DE CASOS

CASO 1º: G. de J. M.- Hist. N° 190180. 7 años de edad. Femenino. Natural de la Floresta (Yolombó). Producto del 4º embarazo, a término, parto normal. No ha sido vacunada. Antecedentes: Catarros, peso: 18 Kgrs. Talla: 103 Cm. Temperatura 37º

Enfermedad Actual: Desde el nacimiento presenta lesiones descamativas de la piel, especialmente en los pliegues y sin compromiso de la cara. Caminó hasta los 2 años, cuando empezó a presentar impotencia para la marcha, retraso en sus funciones psíquicas, disartria y prurito difuso intenso.

Examen Físico: Desarrollo pondo-estatural aceptable. Psiquismo: niña apática, indiferente, no responde a las preguntas; permanece en la posición que se le da, clínicamente se le diagnostica un retraso mental oligofrénica. Boca: Focos sépticos dentarios; faringe congestiva; amígdalas

crípticas e hipertróficas. Cuello, card'opulmonar, abdomen, C. N. Ganglionar: Adenopatías bilaterales, móviles, duras. Pie!: Presenta piel seca, hiperqueratósica con descamación fina. En los grandes pliegues se aprecia hiperqueratosis marcada de color negrusco y con tendencia a presentar fisuras. Sistema Nervioso: Hipertonía de miembros inferiores, tendencia al equinismo en pie derecho y franco equinismo en el izquierdo. Hiprrreflexia patelar y aquiliana bilateral. Clonus bilateral del pie. Babinsky bilateral. La sensibilidad está disminuida. Exámenes de Laboratorio: L. C. R.: Aspecto normal. Proteínas 17 gms., globulinas negativas, glucosa 41, cloruros 132, eritrocitos escasos. Orina: Densidad 1020, color C. N., PH 7, leucocitos+ Copro'ogico: Ascaris++. anquilostomas+, tricocéfalos +. Leucocitos 12.000, N. 70, E 1, L. 29, Hb 11.36, Hcto. 34, Sedimentación 4. Biopsia: Hiperqueratosis, ausencia del estrato de células granulosas, papilomatosis del epitelio, en el cor'ion superficial hay infiltrado mononuclear formando bandas paralelas al epitelio.

Diagnóstico: 1) Eritrodermia Ictiosiforme Congénita. 2) Diplejía Espástica. 3) Oligofrenia. 4) Parasitosis.

Tratamiento: Solución saturada de cloruro de sodio al 20% en vaselina aplicada 2 veces al día. Vitamina A 300.000 U. diaria intramuscular durante 10 días y luego 100.000 U. diarias por vía oral 2 semanas de cada mes, con mejoría aceptable.

CASO 2º: D. A. M. (esta paciente es hermana de la anterior) Hist. Nº 190810. 3 años de edad. Sexo femenino. Natural de la Floresta (Yolombó). 5º embarazo, a término, normal. Caminó a los 13 meses, alimentación materna hasta los 6 meses cada 4 horas. Antecedentes: No ha sido vacunada, sufrió diarreas y catarros. Peso 9½ kilos. Talla 87 Cm. Temperatura 35-8º.

Enfermedad Actual: Desde el nacimiento presentó piel con descamación franca y fisurada. Caminaba difícilmente; ya solo gatea.

Examen Físico: Desarrollo pondo-estatural aceptable. Psiquismo: niña apática, indiferente, no habla, permanece en la posición que se le da, clínicamente se le diagnostica un retraso mental, oligofrénica. Boca: amígdalas hipertróficas, dentadura en aceptables condiciones. Ojos, oídos, nariz cardiopulmonar, genitales: C. N.

Piel: Presenta una piel paquidérmica con aumento del cuadrículado, seca, descamante especialmente en los pliegues de flexión, respeta la cara.

Nervioso: Hipertonía e hiperextensión de miembros inferiores, tendencia al equinismo, hiperreflexia patelar y aquiliana bilateral, Babinsky bilateral. Presencia de clonus. Sensibilidad disminuida.

Biopsia: Hiperqueratosis, reticulada, ligera papilomatosis de la epi-

dermis estrato granuloso delgado. En el corion superior se ve discreta infiltración leucocitaria y focos pequeños de pigmento.

Diagnóstico: 1) Eritrodermia Ictiosiforme Congénita. 2) Diplejia Espástica. Oligofrenia.

Tratamiento: Solución saturada de cloruro de sodio al 20% en vaselina aplicada 2 veces al día. Vitamina A 300.000 U. diaria intramuscular durante 10 días y luego 100.000 U. diarias por vía oral 2 semanas de cada mes, con mejoría aceptable.

CASO 3º: C. M. M. Hermana de las dos anteriores pacientes. Hist. Nº 190809, 18 meses de edad, sexo femenino. 6º embarazo con una duración de 9 meses, atendida por comadrona. Estado al nacer bueno, camino a los 12 meses, no ha sido vacunada. Peso $8\frac{1}{2}$ Kgms. Talla 76 Cm. Antecedentes: Diarrea y catarros.

Examen Físico: Niña en estado aceptable de desarrollo y nutrición. Boca: Dentadura en buenas condiciones, faringe enrojecida, amígdalas hipertróficas. Ojos, oídos, nariz, cardiopulmonar, abdomen: C. N.

Piel: Presenta una piel paquidérmica con aumento del cuadrículado, seca, descamante especialmente en los pliegues de flexión, respeta la cara.

Nervioso: Miembros inferiores con tendencia a hipertonía, hiperreflexia patelar y aquiliana, Babinsky bilateral.

Biopsia: Hiperqueratosis y papilomatosis con atrofia, casi ausencia de estrato granuloso en la epidermis. No se aprecian cambios del corion.

Diagnóstico: 1) Eritrodermia Ictiosiforme Congénita. 2- Diplejia Espástica.

Tratamiento: Solución saturada de cloruro de sodio al 20% en vaselina aplicada 2 veces al día. Vitamina A. 300.000 U. diaria intramuscular durante 10 días y luego 100.000 U. diarias por vía oral, 2 semanas de cada mes con mejoría aceptable.

CASO 4º: A. M. T. Paciente de 7 años, sexo femenino, correspondiente al 5º embarazo que tuvo 8 meses de duración, el parto fué normal. Desde el nacimiento la madre notó arrugamiento de la piel, que a los 2 años se manifestó en todo el cuerpo y de un modo franco; afecta las palmas y las plantas, respeta la cara. La piel es hiperqueratósica, áspera, con aumento del cuadrículado y estas lesiones se exageran en los pliegues de flexión, las palmas y las plantas. En el cuero cabelludo hay descamación pitiriasiforme; la cara no presenta lesiones, el pelo y las uñas son normales, suda únicamente en cara.

Al examen físico sólo se encuentran como datos los antes mencionados.

Biopsia: Hiperqueratosis y papilomatosis con atrofia, casi ausencia de estrato granuloso en la epidermis. No se aprecian cambios del corion.

Diagnóstico: Eritrodermia Ictiosiforme Congénita.

Tratamiento: Solución saturada de cloruro de sodio al 20% en vaselina aplicada 2 veces al día. Vitamina A. 300.000 U. diaria intramuscular durante 10 días y luego 100.000 U. diarias por vía oral 2 semanas de cada mes, con mejoría aceptable.

CASO 5º: J. M. T. Paciente de 7 meses de edad (hermano del anterior) sexo masculino, correspondiente al 6º embarazo, parto normal y a término.

Al nacimiento, la madre lo notó discreto arrugamiento de la piel especialmente de nuca, axila, palmas y plantas. Posteriormente también en abdomen y espalda; por eso lo trae a consulta.

Al examen físico se encuentra una piel seca, rugosa, descamante en toda la superficie cutánea excepto la cara. En los pliegues hay marcada rugosidad e hiperqueratosis. El resto del examen físico está dentro de los límites normales.

Biopsia: Hiperqueratosis y papilomatosis con atrofia, casi ausencia de estrato granuloso en la epidermis. No se aprecian cambios del corion.

Diagnóstico: Eritrodermia Ictiosiforme Congénita.

Tratamiento: Solución saturada de cloruro de sodio al 20% en vaselina aplicada 2 veces al día. Vitamina A. 300.000 U. diaria intramuscular durante 10 días y luego 100.000 U. diarias por vía oral 2 semanas de cada mes, con mejoría aceptable.

COMENTARIOS

En los casos anteriormente descritos queremos hacer resaltar la asociación de Diplegia espástica, oligofrenia y Eritrodermia Ictiosiforme Congénita que se presenta en los tres primeros casos, asociación esta ya descrita en la literatura (4, 5, 6). Además llama la atención que se trata de tres niñas, la 4ª, la 5ª y la 6ª de una familia de 7 hijos de padres consanguíneos (primos) siendo el resto de los niños completamente normales.

Desde el punto de vista histológico queremos hacer notar que en todos los casos observamos una capa granulosa delgada o ausente, lo que estaría más en favor del diagnóstico de ictiosis vulgar, pero dada las características clínicas tan definidas de Eritrodermia Ictiosiforme Congénita, más bien creemos que los cambios de la granulosa, adelgazamiento o ausencia en la ictiosis vulgar y engrosamiento en la Eritrodermia ictiosiforme congénita descritos por Lever (2) como tan característicos para estas afecciones, no son tan definidas y merecen aún mayor estudio.

RESUMEN

Se hace una breve descripción de la Eritrodermia Ictiosiforme Congénita. Se presentan cinco casos de esta afección, tres de ellos asociados a Diplejía Espástica y Oligofrenia (Sjogren - Larson) en hijos de padres consanguíneos. Se discute el valor de los trastornos de la capa granulosa en el diagnóstico de las dermatosis ictiosiformes. Se comprueba el valor benéfico de la asociación de solución saturada de cloruro de sodio al 20% en vaselina, con la administración de Vitamina A. en el tratamiento de la Eritrodermia Ictiosiforme Congénita.

SYNOPSIS

A brief description of Congenital Ichthyosiform Erythroderm is made. Five cases of this disease entity are presented, three of them in association with Spastic Diplegia and Olygophrenia (Sjopren - Larson), children of consanguineous parents. The importance of the changes of the granular layer are discussed. The beneficial effects of the association of 20% saturated solution of sodium chloride in petrolatum plus the administration of vitamin A in the treatment of Congenital Ichthysiform Erythroderm is verified.

REFERENCIAS

- 1 — GAY PRIETO J.—Dermatología 4ª ed. Barcelona - Científico-Médica, 1957. págs. 621-628.
- 2 — LEVER, W.—Histopathology of the skin, 3rd. ed. Philadelphia, J. P. Lippincott Company, 1961 págs. 48-51.
- 3 — LUBOWE, I. I.; MANDEL, E. H.—Ichthyosis, Result of treatment with C 10% sodium chloride ointment. Arch. Dermat. 79: 108, Jan 1959.
- 4 — SJOGREN, T. and LARSON, T.—Oligophremia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders; a clinical and genetic study. Acta Psychiat et Nevrol Scandinav Vol. 32, Suppl. 113, 1957. pág. 112.
- 5 — BROOKE WILLIAMS, R. D. and LING TANG, I.—Mental Defect, Quadriplegia, and Ichtyosis. Am. J. Dis. Child. 100: 924-929, Dec. 1960.
- 6 — GREITHER, A.—Über das syndrom schwachinn und spastische storungen vom typ der Littlescher krankheit Der. Hautarzt 10 (9): 403, 1959.

La Asociación de Antiguos Alumnos de la Universidad de Antioquia busca aglutinar el mayor número posible de egresados en torno del Alma Mater, para fortalecer así la tradición y la mística del Claustro.

Afíliese solicitando informes al teléfono 229-15

ACTIVIDADES DE LA FACULTAD

BOLETIN DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Agosto de 1963

GRADUACION DE NUEVOS MEDICOS

El día 5 de Julio pasado recibieron grado de Médicos los siguientes egresados de nuestra Facultad:

Alberto Agudelo Botero
Rafael Aguilar Quijano
Luis Alfonso Arango F.
Dario Arboleda Gaviria
Rodrigo Arias Unrea
Jaime Barona Gaviria
Jaime Bedoya Restrepo
Julio C. Bolívar Ramírez
Fernando Bustamante L.
Eduardo Cano Gaviria
José Luis Cossio Cossio
Antonio Chemás Chemás
Hernando Díaz Acosta
Eduardo Escorcia Ramírez
Ricardo Garcés Mesa
Eutimio García Mejía
Gabriel Gaviria Restrepo
Bernardo Giraldo Neira
Ramiro Giraldo Congote
Flavio Gómez Vargas
Gabriela Gómez Uribe
José Miguel Guzmán Vélez

Orlando Maya Yepes
Fernando Medina Medina
Luciano Mejía Mejía
Colombia Méndez Contreras
Ofelia Méndez Contreras
Jairo Mesa Cock
Guillermo Misas Urreta
Benjamín Orozco Paredes
Antonio Posada Gaviria
Mario Rendón Cardona
Axel Restrepo Restrepo
Marcos Restrepo Isaza
Ricardo Restrepo Arbeláez
Diego Rodríguez Escobar
Armando Ruíz Escobar
Hernando Santos Gaviria
Abel Serrano Acosta
Fernando Tirado Villegas
Benjamín Trujillo Vargas
Juan Roberto Uribe Posada
Fernando Urrego Mejía
Mabel Vallejo Márquez

Norman Harry Hinéstrosa
Vicente Jaramillo Monsalve
Berny Kreutz Roider
Oscar Lema Tapias
Rodrigo Lema Calle
Darío Lince Rendón
Aldemar Londoño García
Roberto López Mesa
Gonzalo Marín Marín
Rubén Alvarez Sánchez

Virgilio Vargas Pino
Adolfo León Vásquez Cancino
Alvaro Velásquez Ospina
Augusto Velásquez Toro
Juan Pedro Velásquez B.
César Villegas Navarro
Antonio Yepes Parra
Antonio J. Yepes Brand
Humberto Zabala Orozco
Saturio Zapata Ibarra

Los Doctores Carlos Vera y Carlos Agualimpia que terminaron todos sus estudios médicos se graduarán posteriormente por cuanto adelantan trabajo especial de tesis.

SEMINARIO SOBRE ORGANIZACION DE ESCUELAS DE MEDICINA

El Doctor Héctor Abad Gómez, Profesor Jefe del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública fue nombrado por la Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para las Américas, como consultor para un Seminario sobre Organización de Escuelas de Medicina que se llevará a cabo del 28 de Octubre al 15 de Noviembre, una semana en nuestra Escuela, aquí en Medellín, una semana en la Escuela de Medicina de la Universidad del Salvador, San Salvador y la última semana en la Escuela de Medicina de la Universidad de Nuevo León, Monterrey, México. Con el fin de hacer los preparativos previos a este importante Seminario, el Dr. Abad viajó durante las primeras semanas del mes de Julio a Washington, sede de la Organización que auspicia este Seminario, a Monterrey, a ciudad de México, a Guatemala y al Salvador. En los lugares visitados estudió el funcionamiento de varias escuelas de Medicina y sostuvo entrevistas con sus directores y la mayoría de su profesorado.

La escogencia de nuestra Facultad como sede inicial de este Seminario y el haber sido encargado de la coordinación del mismo Dr. Abad, es honor destacado para la Universidad de Antioquia y un reconocimiento a los adelantos y orientación de su Facultad de Medicina.

DR. JAIME SANIN ECHEVERRI

El Sr. Rector de la Universidad ha sido encargado de la dirección de la Asociación Colombiana de Universidades. Aun cuando este nom-

bramiento es un honor para nuestra Universidad, esperamos que la estadía del Dr. Sanín en Bogotá no sea permanente como se rumora en círculos bien informados, y pueda por lo tanto continuar al frente de nuestra Universidad.

ESTUDIANTES DE LA UNIVERSIDAD DE HARVARD

Desde hace ya seis semanas tenemos entre nosotros tres estudiantes de la Universidad de Harvard que fueron enviados a esta Facultad para adelantar algunos proyectos de investigación durante su tiempo de vacaciones.

Son ellos los señores Mike Roath, Jeff Riker y Doug Stewardt.

Los trabajos que ellos han venido adelantando sobre malabsorción intestinal, cultivo de amibas, y encuestas en nutrición y epidemiología en Medicina Preventiva han sido motivo de gran interés para ellos como lo demuestra el gran entusiasmo y consagración que han puesto en esta actividad.

Esperamos que el mes que les resta de estadía entre nosotros sea para ellos interesante y agradable.

FONDOS DE SOLIDARIDAD

En reunión tenida el 29 de Julio con el Consejo Estudiantil se acordó la creación de un fondo que permita hacer préstamos a los estudiantes de nuestra Facultad más necesitados económicamente.

Se espera hacer préstamos de \$ 100.00 mensuales con un máximo de \$ 1.000.00 al año para ser pagados en cuotas mensuales de \$ 50.00, contando a partir de un año después de haber terminado el internado.

La escogencia de los candidatos a préstamos será hecha en cada curso por los representantes al Consejo Estudiantil y con colaboración del Dr. Mario Robledo quien estará encargado de controlar el manejo de los dineros.

El Consejo estudiantil acordó solicitar a todos los estudiantes de la Facultad una cuota mensual de \$ 1.00, que empezará a recogerse el mes de Agosto y que para el año de 1964 deberá ser entregada en el momento de la matrícula, (\$ 10.00 por los 10 meses escolares).

El tesorero del Consejo Estudiantil llevará las cuentas correspondientes, pasará para su firma mensualmente los cheques de préstamo al Dr. Mario Robledo y entregará al finalizar cada año los libros de cuentas y chequeras al Director de la Facultad quien los revisará y pondrá un visto bueno con el sello de la Facultad si encuentra todo correcto.

Confiamos en que los señores profesores de la Facultad colaborarán con una cuota mensual para la financiación de este interesante programa en el cual el Dr. Oriol Arango, Decano de la Facultad y el Consejo Estudiantil han puesto tanto interés.

Existen ya \$ 10.000.00 para este fondo, que serán entregados únicamente en partidas iguales a las colectadas entre estudiantes y profesores. Desde luego que si algún médico egresado de esta Facultad pero no vinculado a ella académicamente, desea vincularse a este programa, su colaboración será muy bien recibida.

CLUB DE MUSICA

En desarrollo del programa del establecimiento de actividades culturales dentro de nuestra Facultad el Consejo Estudiantil acordó nombrar Directora del Club de Música a la Srta. Margarita Schwarz, con quien esperamos se pongan en contacto los estudiantes y profesores interesados en esta actividad.

CLUB DE PINTURA

El viernes 2 de agosto a las 8 p. m. tendrá lugar en el Auditorio de la Facultad la tercera reunión del Club de Pintura. Tema: Van Gogh.

La cartelera de arte, colocada en la Facultad está ahora a cargo del señor Luis Miguel Botero, miembro del Club de Pintura.

BECAS PARA ESTUDIO EN ALEMANIA

Objetivos: Dentro del programa de ayuda para los países en desarrollo, el Senado de Berlín organizará un curso de un año para diez (10) médicos procedentes de países Latinoamericanos, cuyo objetivo principal será la lucha antituberculosa.

Lugar: Se adelantará el curso en hospitales, preventivos antituberculosos, centros de rayos X y en otras instituciones de Sanidad Pública de la Ciudad de Berlín.

Condiciones de las becas: Durante el período del curso, los participantes recibirán DM 1.260 mensuales, además de atención médica, en caso de enfermedad y se les ayudará en la consecución de alojamiento adecuado: los gastos de viaje correrán por cuenta del Gobierno de Berlín. Tan pronto se hubiere preparado en Berlín la lista definitiva de participantes recibirán éstos informaciones directas y da-

tos precisos sobre el viaje, época de presentación e iniciación de estudios.

Requisitos de los aspirantes: Deberán ser médicos graduados con buenos conocimientos de francés e inglés.

Duración: Tres meses para el curso previo del idioma alemán y posteriormente un año de especialización.

Es conveniente que las solicitudes sean presentadas a la mayor brevedad.

Los formularios de solicitud podrán obtenerse en el ICETEX, Carrera 7ª N° 14-28, piso décimo. Apartado Aéreo 5735 de Bogotá.

CONGRESO DE DERMATOLOGIA EN CALI

Los Dres. Gonzalo Calle V., Alonso Cortés C. y Víctor Cárdenas J., asistieron a fines del pasado mes de Julio al Congreso Nacional de Dermatología que tuvo lugar en la ciudad de Cali.

Sus trabajos fueron motivo de numerosos elogios y comentarios y llamó poderosamente la atención la presentación relacionada con la campaña dermatológica que con auspicios del Gobierno Departamental viene adelantando en el Departamento de Antioquia la cátedra de Dermatología de esta Facultad.

CONDOLENCIAS

Queremos hacer llegar nuestras manifestaciones de duelo a los Dres. Alberto Uribe, Juan Bautista Fernández Cadavid y Gonzalo Botero Díaz por sus recientes duelos familiares.

FE DE ERRATAS

Carcinoma del cuello Uterino. Antioquia Médica. Vol 13. N° 3.
Dr. Miguel Márquez V. y no Miguel Vásquez.

La Asociación de Antiguos Alumnos de la Universidad de Antioquia quiere vincular a los ex-alumnos de la Dirección del Alma Mater

Universidad de Antioquia - Ed. Central - 2º piso

"CATEDRA DAVID VELASQUEZ"

A \$ 125.510.00 ascienden las donaciones hechas hasta el 29 de Julio a las 11 a. m., por:

Bernardo Villa	Tulio Ospina Pérez
Bernardo Ospina Villa	Jorge Hincapié
Pedro Nel Ospina	Hernán Vélez Atehortúa
Gonzalo Restrepo Jaramillo	César Bravo Restrepo
Alvaro Restrepo Vélez	Iván Molina Vélez
Tulía Mejía de Villa	Jaime Tobón Villegas
Eduardo Restrepo P.	Jaime Borrero
Aureliano Vélez V.	Francisco Rojas
Eloy Campillo	Francisco Ospina Pérez
José Luis Restrepo V.	Emilio Restrepo A.
María Eugenia Restrepo V.	Jorge Gärtner
Rafael Londoño Mejía	Jaime Botero
Jorge Pérez Vásquez	Guillermo Isaza Calle y Sra.
Rafael Posada	Miguel Guzmán
Darío Múnera Arango	Gilberto Londoño
Luis Isaza Gaviria	Oscar Londoño M.
Compañía Colombiana de Tabaco	Dionicio Arango F.
Santiago Mejía Olarte	Aurelio Blanck y Blanca de Blanck
Alejandro Unibe Escobar	Ignacio Vélez Escobar
Jesús Escobar A.	Elkin Echavarría
Cipriano Restrepo Jaramillo	Clínica Soma
Lucía Echavarría de Villa	Henry Mondragón
Tarsicio Gallego	Darío Londoño Villa
Arturo Cifuentes	Manuel Ospina Vásquez
Tejidos Leticia	Diego Restrepo Jaramillo
Darío Sierra Londoño	Luis Carlos Ochoa
Jorge Rodríguez Arbeláez	Roberto Vélez y Eugenia Angel de V.
Inspección Colombiana de M ^a Aux.	Jorge L. de Bedout
William Rojas	Bernardo López Correa
Javier Buelles	Droguerías Aliadas
Max Hernández	Teresa Gómez de Estrada

ACTIVIDADES EN LA CONSULTA EXTERNA

Reunión de Endocrinología en general

Reunión de Diabetología particular

Reunión del caso de la semana

Sábados de 7 a 10 a. m.

Viernes de 7 a 8½ a. m.