

# ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 19 Nro. 4 — 1969 — ANTIOQUIA MEDICA — MEDELLIN - COLOMBIA

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

Dr. Jorge Emilio Restrepo G.  
Decano de la Facultad

Dr. Antonio Osorio Isaza  
Presidente de la Academia

## EDITOR :

Alberto Robledo Clavijo

## CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Hernán Vélez A.  
Dr. Iván Jiménez  
Dr. Oscar Duque H.  
Dr. William Rojas M.

Dr. Mario Robledo V.  
Dr. David Botero R.  
Srta. Melva Aristizábal  
Dr. Juan Antonio Montoya O.  
Dr. Alfredo Naranjo V.

Margarita Hernández B., Administradora

## CONTENIDO

### EDITORIAL

- El papel de la conferencia clínico-patológica en la educación médica colombiana. *Dr. Carlos Restrepo A.* ..... 293
- Polineuropatía urémica - Estudio Clínico-Patológico de 14 casos.  
*Drs. Néstor Solarte, Edgar Sanclemente P., Federico López G., Iván Jiménez R. e Ignacio Escobar M.* ..... 299
- Cromatina sexual - Bases para el diagnóstico citogenético II  
*Dr. Jairo Bustamante B.* ..... 315
- Efecto inhibitorio del líquido amniótico sobre la inducción causada por la hidrocortisona en los niveles de actividad de la oxigenasa del triptófano.  
*Drs. Fernando Arias y Fabio Castrillón* ..... 327
- Polineuropatías periféricas agudas - Informe sobre su ocurrencia en forma epidémica. *Drs. Pelayo Correa V., Carlos A. García, Julie Sulianti, Antonio Quiroga* ..... 335
- Respuesta de la presión arterial en diferentes estados hipertensivos al glucagón, en normales y en otras entidades. Su valor en el diagnóstico del feocromocitoma. *Drs. Arturo Orrego M., Iván Molina V., Stella Prada de C., Leonardo Arango A.* ..... 351

## EL PAPEL DE LA CONFERENCIA CLINICO-PATOLOGICA EN LA EDUCACION MEDICA COLOMBIANA

CARLOS RESTREPO A., M. D.  
Depto. de Patología  
U. de A.

El 24 de Febrero de 1944 se presentó por primera vez una Conferencia Clínico-patológica (C.P.C.) en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. El Dr. Alfredo Correa Henao, tuvo el mérito de haber lanzado la iniciativa de estas conferencias. El establecimiento de estos ejercicios despertó una actitud inicial de rechazo por parte de algunos miembros del personal docente de esa época que creyeron ver en los C.P.C. una amenaza a su prestigio profesional, actitud que fue superada prontamente y se transformó en franco entusiasmo y apoyo. Los estudiantes de ese entonces supieron apreciar el beneficio de la conferencia clínico-patológica, que se convirtió rápidamente en la actividad docente más concurrida de la Facultad. Desde entonces vienen realizándose semanalmente estos ejercicios, que por espacio de 25 años han sembrado inquietudes y dado muchas lecciones de lógica a las generaciones que en ese lapso pasaron por las aulas de nuestra Escuela.

Ese C.P.C. realizado hace 25 años fue además el primer ejercicio de esta índole que se realizaba en el país. Esta práctica se extendió en forma paulatina a otras Facultades de Medicina de Colombia. El autor tuvo la fortuna de iniciar la práctica de los C.P.C. en la Facultad de Medicina de la U. del Valle a principios del año de 1954. En la actualidad se realiza una conferencia clínico-patológica en forma periódica en todas las Escuelas de Medicina Colombianas y en varios Hospitales no universitarios. En la mayoría de estos sitios la conferencia versa sobre un paciente visto y estudiado en el mismo hospital, pero en varios se utili-

zan casos estudiados en el exterior y que se distribuyen ampliamente en las instituciones médicas gracias a un programa auspiciado por la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina.

Con motivo del vigésimo quinto aniversario de la presentación del primer C.P.C. en Colombia queremos recordar la forma como se originaron, los objetivos que persiguen y a la vez indicar la manera de utilizarlos efectivamente en la enseñanza médica. La conferencia clínico-patológica es un ejercicio didáctico que aprovecha la historia clínica de un paciente cuya enfermedad es comprobada con el diagnóstico patológico post-mortem o después de una intervención quirúrgica. El caso se presenta como un problema que se debe resolver únicamente a base de la información clínica recabada en el curso de la hospitalización. Tales ejercicios de diagnóstico comenzaron a utilizarse en Boston en 1900.

La paternidad de la innovación, según Castleman, se debe a William B. Cannon y a Richard C. Cabot (1, 2). El primero propuso la adopción de un método de análisis de casos con el fin de "integrar conocimientos de anatomía, fisiología, patología, microbiología y de otras ciencias, que existen aislados en la mente del alumno, dentro de un sistema único que añada interés y resalte su importancia en la enseñanza de la medicina". (3). Tal propuesta fue presentada por Cannon en una reunión convocada en Boston para considerar la forma de mejorar la enseñanza de la medicina, y es significativo que en aquella época él era todavía estudiante de medicina en Harvard. El análisis de casos como método de enseñanza estaba ya vigente en la escuela de derecho de la misma Universidad. Por la misma época Richard C. Cabot, prestigioso médico de Boston y a la vez profesor de la Escuela de Harvard, comenzó informalmente a hacer ejercicios con un grupo de internos y médicos jóvenes, utilizando una serie de historias de casos con problemas de diagnóstico que se esclarecían con la evolución clínica ulterior. Tales casos eran presentados al grupo como problema y al final del ejercicio el Dr. Cabot relataba la solución correcta. Estos ejercicios continuaron en los años siguientes utilizando la colección de casos interesantes que Cabot había reunido cuidadosamente con ese propósito. Hasta el año de 1910 se realizaron en Boston sin la colaboración del patólogo, cuando Cabot observó algunos casos cuyos diagnósticos clínico y patológico eran completamente diferentes, e invitó al entonces patólogo del Hospital General de Massachusetts, James Homer Wright, a colaborar en ellos. En ese momento nacieron las conferencias clínico-patológicas tal como las conocemos en la actualidad, y tal como se transcriben en el "New England Journal Of Medicine" desde 1924.

Los objetivos principales de ellas son integrar conocimientos básicos con su aplicación clínica, establecer una correlación clínico-patológica y agudizar el sentido de análisis deductivo de los datos clínicos de un caso. En tales ejercicios los estudiantes de medicina pueden apreciar prácticamente la forma como los profesores abordan el estudio de un caso y pueden seguir el raciocinio del profesor hasta llegar a un diagnóstico que son significativos en un paciente determinado para sentar una hipótesis de diagnóstico y sobre las pruebas de laboratorio que son de valor para comprobarla. Permite ilustrar además la repercusión de un diagnóstico correcto sobre el tratamiento y la evaluación de la enfermedad. Finalmente, es una demostración de los beneficios que acarrea en la práctica de la medicina hospitalaria la ejecución sistemática de los estudios post-mortem completos.

Para lograr estos objetivos se requieren la selección de casos adecuados. Generalmente es el patólogo quien hace la escogencia y para ello debe tener en cuenta algunos requisitos esenciales. En primer lugar ha de plantear un problema de diagnóstico, de tal manera que no sea demasiado obvio ni tampoco completamente insoluble desde el punto de vista clínico. En segundo lugar debe tener una buena historia clínica de tal manera que sea posible hacer el diagnóstico acertado solamente con el análisis detenido de sus datos. Finalmente se requiere que la entidad nosológica representada sea un problema clínico corriente y no excepcionalmente raro. A veces es imposible encontrar disponible un caso que reúna todos los requisitos y ha de escogerse aquel que esté más cerca del ideal que describimos. En algunas partes se utilizan únicamente casos con estudio post-mortem, mientras que en otros sitios se utilizan además ejemplos con diagnósticos quirúrgico y patológico.

Para la presentación del caso seleccionado se debe proceder a hacer un resumen de la historia clínica que incluya toda la información importante sin omisiones ni enmiendas. Tal resumen puede ser preparado por el residente del servicio hospitalario donde se atendió al paciente, y debe ser distribuido entre los médicos y estudiantes que asistan al ejercicio.

Papel muy importante juega en la conferencia el clínico que ha de discutir el caso. Es preferible que no tenga un conocimiento previo del paciente ni que lo haya atendido durante su estancia hospitalaria, puesto que de esta manera estará en igualdad de condiciones con los médicos y estudiantes asistentes. Deberá recibir la información clínica pertinente con varios días de anticipación. Ha de analizarla cuidadosamente, indicando cuáles signos y síntomas son claves para deducir un diag-

nóstico y explicar claramente los fundamentos de su raciocinio. Debe igualmente pesar el valor de las pruebas de laboratorio que comprueben su hipótesis de diagnóstico. Este proceso es similar al método científico que se basa en la concatenación de observaciones que generan a su vez hipótesis que luego deben ser comprobadas o modificadas hasta llegar al establecimiento de la verdad. Algunos clínicos utilizan en estos ejercicios un método exhaustivo y consideran todas las entidades que se caracterizan por un grupo de signos o síntomas, proceso que además de ser inelegante es dispendioso de tiempo y monótono para los asistentes. Condición esencial del buen expositor clínico es la de presentar su razonamiento sin temor a equivocarse hasta llegar a una conclusión diagnóstica, con plena conciencia de que lo más importante es la forma como se deduce un diagnóstico, y no su total acierto. La presentación ha de ser breve y dirigida esencialmente al análisis clínico sin hacer demasiado hincapié en los aspectos descriptivos de signos y síntomas.

La intervención del patólogo es también de importancia; debe presentar los hallazgos patológicos haciendo hincapié en aquellos que son verdaderamente significativos y evitando minuciosidad exagerada en la demostración de los aspectos microscópicos del caso. La presentación de estos hallazgos debe hacerse preferiblemente con ilustraciones fotográficas y proyecciones microscópicas. Es indispensable hacer además la correlación clínico y patológica, explicando los signos y síntomas cardinales a la luz de los hallazgos anatómicos, y discutir los mecanismos patogénicos que operan en el desarrollo de las lesiones encontradas. Debe analizar globalmente el caso con el fin de reconstruir, hasta donde sea posible, la historia natural del proceso estipulando las circunstancias de su iniciación, evolución, y terminación, y señalar además las bases del diagnóstico correcto del caso, para que el ejercicio sea más eficiente en el aspecto didáctico.

Buena parte de la calidad de la conferencia depende de la participación activa de los médicos asistentes, y en especial del radiólogo que puede contribuir mucho presentando y explicando los hallazgos radiológicos. El auditorio debe hacer otro tanto, lo cual exige que en forma individual se estudie y analice el resumen de la historia clínica y se proponga una hipótesis de diagnóstico. Es recomendable consignar por escrito estos diagnósticos para tabularlos y discutirlos en el momento de la reunión. Gran servicio prestan los asistentes que insisten en pedir aclaración de los puntos que sirven de apoyo para raciocinio y que llaman la atención sobre omisiones francas en el proceso de diagnóstico diferencial. Es naturalmente imposible que todos los asistentes expresen

oralmente sus puntos de vista pero los beneficios que reciben dependen del interés personal en analizar privadamente el caso más bien que de su asistencia como espectadores pasivos de la conferencia.

Los estudiantes que ya han iniciado contacto con los pacientes hospitalarios y que empiezan a apreciar los problemas de la práctica de la medicina, son quizás los que encuentran mayor provecho en estas prácticas. Además de la oportunidad de ver la aplicación de conocimientos básicos en el análisis y diagnóstico de un paciente aprenden muchas otras cosas no menos valiosas. Una de las más importante es la de tener siempre presente que "Equivocarse es humano", lo que además de infundir una buena dosis de humildad realza la necesidad de fundamentar los juicios de raciocinio con observaciones objetivas. En tal forma estas conferencias constituyen en realidad un curso práctico sobre la forma de pensar, de analizar y de raciocinar, instrumentos tan preciados para el buen médico.

Consideramos que el C.P.C. no debe convertirse en juicio de responsabilidades del personal encargado de la atención médica del paciente y debe mantenerse como un ejercicio en el arte de hacer un diagnóstico acertado. Tampoco se debe convertir en competencia abierta entre el patólogo y el clínico, sino que debe ser un ejemplo de lo que se puede alcanzar cuando ambos se proponen como fin único esclarecer la verdad que en última instancia redundará en bien de las personas que requieran atención médica en el futuro.

Es justo anotar aquí que a pesar de sus ventajas y beneficios, los C.P.C. tienen también serias limitaciones. En primer lugar, los casos seleccionados son necesariamente aquellos que terminan fatalmente o que requieren una intervención quirúrgica, que a su vez son solo una fracción de los que reciben atención hospitalaria y una porción mínima de los que acuden a los centros de salud o a los consultorios particulares. Por tal motivo no se debe pensar que el material presentado en estas conferencias es representativo del que va a observar el estudiante en el ejercicio de la profesión o del que se tabula en encuestas de morbilidad humana. Por otra parte, la índole del C.P.C. no permite la presentación de casos con procesos funcionales que no se manifiestan por lesión morfológica alguna como ocurre en pacientes psiquiátricos y otras entidades. Finalmente se debe mencionar que este ejercicio hace demasiado hincapié sobre la forma de hacer un diagnóstico acertado y no se presta para tratar profundamente los problemas de tratamiento y de cuidados médicos que los pacientes requieren.

Hemos utilizado este método de análisis de casos en la enseñanza de patología a estudiantes de medicina desde hace 14 años con resultados halagadores. El ejercicio se hace sobre un paciente fallecido en el hospital y cuya necropsia es realizada por tres estudiantes bajo la supervisión y la responsabilidad de un residente. Los alumnos estudian y resumen la historia clínica y hacen el estudio patológico correspondiente bajo la orientación del residente encargado. Una vez completado el estudio anatómico, se presenta el caso a una conferencia plasmada en el modelo de los C.P.C., pero en el cual los mismos estudiantes se encargan de hacer las presentaciones pertinentes. La discusión clínica se hace con la participación de los demás alumnos y orientados por uno de los profesores. Este ejercicio tiene la ventaja de demostrar a los alumnos la aplicación práctica que pueden tener unas bases sólidas de patología para el ejercicio de una medicina buena y racional. Los resultados de tal práctica bastan para recomendar su amplio uso en la enseñanza de patología en todas las Facultades de Medicina Colombianas.

Es recomendable también que periódicamente se realicen ejercicios de esta clase en los hospitales colombianos no afiliados a Universidades aunque carezcan de los servicios de un patólogo. Se requeriría la transcripción y publicación de las discusiones y su distribución a las instituciones y grupos médicos que los soliciten. Con este material un grupo de médicos podrían realizar estos ejercicios bajo la dirección de un coordinador que se encargaría de dar lectura a los hallazgos y comentarios patológicos, después de que se haya discutido y analizado los datos clínicos del caso. Tal proyecto sería de realización fácil con una erogación no muy alta y debería ser auspiciado por la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina.

#### REFERENCIAS

- 1) Castleman, B. The Clinicopathological Conferencia, Proceedings of the First World Conference on Medical Education, London, 1953. Oxford University Pres, London, 1954. pp. 435-443.
- 2) Castleman, B. y Dudley, H. R. Clinicopathological Conferences of the Massachusetts General Hospital. Selected medical cases. Little Brown Co., Boston and Toronto, 1960. p. vii-ix.
- 3) Cannon, W. B. The case method of teaching systematic medicine. Boston Med. & Surg. 142: 31-36, 1900. (Citado por Castleman 2).

## POLINEUROPATIA UREMICA

ESTUDIO CLINICO-PATOLOGICO DE 14 CASOS.

Dres.: Néstor Solarte \*  
Edgar Sanclemente P. \*  
Federico López G. \*\*  
Iván Jiménez R. \*\*\*  
I. E. Ignacio Escobar M. \*\*\*

### INTRODUCCION

La Neuropatía asociada a Insuficiencia Renal Crónica, IRC, es poco conocida, a pesar de haber sido descrita por Osler desde 1892 (1). Solamente en la última década los estudios de Locke, Merrill y Tyler (2) en 1961 y los de Asbury, Víctor y Adams en 1963 (3 - 4), abrieron la investigación sobre su patogenia, frecuencia, formas de manifestación y posibilidades terapéuticas con diálisis a repetición y trasplantes renales (5 - 6).

Estudios de mayor número de pacientes, en distintos estados de insuficiencia renal, como los de Funk-Brentano y col. (7), Versaci y col. (8), y los más recientes, de Tenkhoff y col. (6 - 9) y Konotey Ahulu y col. (5), en pacientes tratados con hemodiálisis crónica controlados neurológicamente, han permitido confirmar que la neuropatía urémica es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica. Los sínto-

\* Departamento de Medicina Interna,

\*\* Servicio de Neurología y Neurocirugía.

\*\*\* Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina U. de A.

mas y signos más frecuentemente encontrados fueron: Sensación de quemadura plantar, adormecimiento y pérdida del sentido vibratorio. Progresivamente la neuropatía afecta el sistema motor, con arreflexia, debilidad muscular hasta la parálisis y atrofiás (7).

## MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio prospectivo de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica del Servicio de Nefrología del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Antioquia, con el propósito de averiguar la incidencia de neuropatía periférica, su tipo y grado de lesión, desde el punto de vista clínico, por biopsia muscular y por medida de la velocidad de conducción motora, para relacionarlos con la severidad y duración de la insuficiencia renal.

Se estudiaron 14 pacientes con I.R.C., 8 hombres y 6 mujeres, cuyas edades fluctuaban entre los 18 y los 46 años. Se excluyeron pacientes mayores de 50 años para evitar causas de error en la interpretación de los hallazgos neurológicos (10 - 11).

El diagnóstico de Insuficiencia Renal se estableció con base a las cifras de urea, creatinina y depuración de creatinina. El diagnóstico etiológico de la I.R.C. se definió por biopsia renal en 10 casos, por autopsia en 3 y por cultivo de orina en un paciente con TBC renal y urocultivo positivo para BK.

Se adoptó como criterio de Insuficiencia Renal la depuración de creatinina inferior a 40 ml/min. Se descartaron los pacientes con insuficiencia renal crónica asociada a diabetes, amiloidosis, colagenosis (lupus eritematoso diseminado), mieloma múltiple y enfermedad neurológica primaria, lo mismo que cuando había historia de ingestión de nitrofurantoina en los últimos dos meses.

Todos los pacientes se estudiaron desde el punto de vista neurológico con interrogatorio cuidadoso sobre síntomas sensitivos, motores, tróficos, esfinterianos, del sistema nervioso autónomo, de pares craneanos, marcha, equilibrio y alteraciones gastrointestinales. En el examen físico efectuado personalmente por uno de los autores se hizo especial énfasis en estado mental, pares craneanos, fuerza segmentaria, tono muscular, movimientos involuntarios, atrofiás, fasciculaciones, coordinación, reflejos superficiales y osteotendinosos y exploración minuciosa de la sensibilidad. La determinación de la fuerza segmentaria se hizo siguiendo la clasificación internacional de 5/5 para flexión y extensión del segmento corporal en cuestión.

Se complementó el estudio con la medida de la velocidad de conducción motora en el nervio peroneal estimulándolo eléctricamente a nivel de la cabeza del peroné y registrando la respuesta muscular por medio de electrodos de aguja implantados en el músculo pedio, siguiendo la técnica habitual. Se consideró como velocidad de conducción normal,  $55 \pm 5$  mts/seg.

A 10 pacientes se les practicó biopsia muscular bajo anestesia local con xilocaína; el espécimen se tomó en todos los casos del músculo peroneo menor según la técnica de Coërs y Woolf (12); después de reparar el músculo se procedió a seccionarlo entre dos ligaduras con el fin de obtener un espécimen siquiera de 15 x 5 mm. de diámetro. Una vez seccionado el fragmento se dejaba retraer uniformemente, colocándolo sobre material absorbente por varios minutos antes de fijarlo en solución de formalina al 10% (13 - 14). Solamente al terminar el proceso de imbibición en parafina se hacían los cortes transversales y longitudinales de los fragmentos, para orientarlos cuidadosamente en los bloques buscando superficies uniformes de sección. Se obtenían cortes de 3 - 4 micras, los que se colorearon con H.E.; a cada espécimen se le asignó un número independiente de los hallazgos clínicos y sólo al final del trabajo se hizo la correlación anatomo-clínica (15).

En los 3 casos de autopsia se hicieron coloraciones especiales para medula espinal y nervios periféricos.

Con el objeto de facilitar la correlación entre los hallazgos neurológicos y el grado de insuficiencia renal, se clasificaron las neuropatías siguiendo los criterios de Konotey Ahulu y Col. (5) en 4 grupos, así:

Grado 0: Sin evidencia clínica de Neuropatía.

Grado I: *Neuropatía Leve* - Pacientes con síntomas sensitivos y discreta debilidad muscular, pero con reflejos osteotendinosos, sensibilidad y trofismo normales.

Grado II: *Neuropatía Moderada* - Pacientes con síntomas sensitivos, debilidad muscular más acentuada, hiporreflexia, hipotonía y alteraciones objetivas de la sensibilidad pero con trofismo normal.

Grado III: *Neuropatía Severa* - Pacientes que además de los signos motores y sensitivos del grupo II, presentaban alteraciones tróficas.

El compromiso renal fue valorado por la alteración de los niveles de urea (Técnica de Van Slyke-Cullen) (16), creatinina (Técnica de

Jaffé) (17), depuración de creatinina (Técnica de Brod-Serota (18). Se determinó además la glicemia (Folin - Wu) (16), por ser frecuente la hiperglicemia en pacientes urémicos (19 - 20 - 21).

La insuficiencia renal se clasificó según la depuración de creatinina en 4 grados, así:

Moderada:	+	Depuración de creatinina, mayor de 21 ml/min.
Grave	++	Depuración de creatinina de 10 - 20 ml/min.
Severa:	+++	Depuración de creatinina entre 5 - 9 ml/min.
Muy severa:	++++	Depuración de creatinina menor de 5 ml/min.

Se tomó en cuenta además el tiempo de evolución de la enfermedad a partir de los primeros síntomas renales para relacionarlo con los hallazgos neurológicos.

## R E S U L T A D O S

I - Función Renal. - La depuración de creatinina, en todos menor de 40 ml/min. tuvo un valor mínimo de 1.4 ml/min, y máximo de 37.5 ml/min. con una depuración promedio de 9.47 ml/min. Siguiendo la clasificación explicada anteriormente, encontramos que tenían I.R. Muy severa (++++) 8 pacientes (57.14%). Severa (++++) 2 (14.28%). Grave (++) 2 (14.28%) y Moderada (+) 2 (14.28%). Las cifras de urea oscilaron entre 72 y 625 mgs. con un nivel promedio de 257 mgs/100 cc. Las de creatinina entre 2 y 8 mgs. con valor promedio de 11.20 mgs./100 cc. Encontramos hiperglicemia en 4 pacientes. La glicemia en los casos estudiados varió entre 92 y 142 mgs.% con valor promedio de 115 mgs.%.

La duración de la enfermedad renal, a juzgar por los primeros síntomas renales, varió entre 6 y 48 meses, con un promedio de 26.6 meses. Fue imposible una correlación exacta entre la evolución de la sintomatología renal y neurológica porque ésta sólo pudo determinarse en 5 de los 14 pacientes.

Las causas más frecuentes de las lesiones renales fueron pielonefritis y glomerulonefritis crónicas.

## NEUROPATIA UREMICA

## ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

Pielonefritis Crónica	4	28.56%
Glomerulonefritis Crónica	3	21.42%
Glomerulonefritis y Pielonefritis Crónica	2	14.28%
Nefroesclerosis	2	14.28%
Nefroesclerosis y Pielonefritis	1	7.14%
TBC Renal	1	7.14%
Necrosis Cortical	1	7.14%

## II - Hallazgos Neurológicos.

A) Alteraciones Sensitivas: El síntoma más constante fue parestesias, en forma de "entumecimiento" en 11 de los 14 pacientes (78.54%) y "calambres" en 10 pacientes (71.40%), ambos en miembros inferiores y desencadenados por el ejercicio muscular. Se encontró además "hormigueo" en 6 pacientes (42.84%), "quemadura plantar" en 3 pacientes (21.42%), anestesia en las arterias mayores, en 1 paciente. Dos pacientes no manifestaron síntomas sensitivos (14.28%).

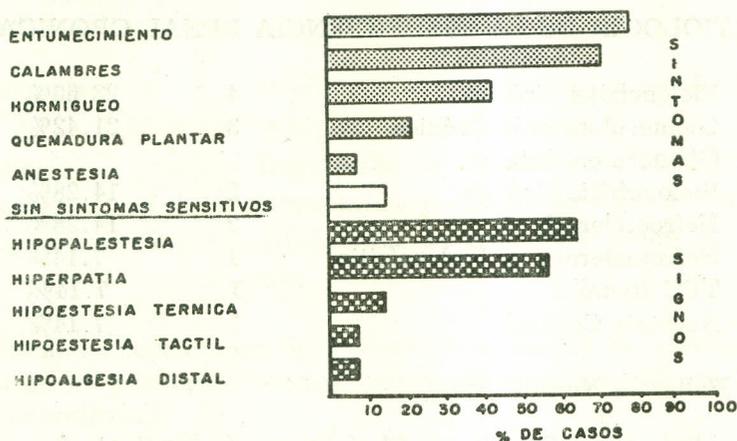
Al examen, el hallazgo más frecuente fue la disminución de la sensibilidad vibratoria distal (hipopalestesia), predominante en miembros inferiores, simétrica y bilateral en 9 de los 14 pacientes (64.26%). En 8 de ellos se encontró dolor a la palpación de las masas musculares (57.12%). Otros hallazgos fueron hipoalgesia distal en 1 paciente, hipoestesia táctil e hipoestesia térmica en otros dos, (Gráfica N° 1).

B) Alteraciones Motoras: El síntoma predominante fue la debilidad muscular, generalizada para pequeños y grandes esfuerzos que se encontró en 11 de los 14 pacientes (78.54%). Esta debilidad fue muy severa en 4, moderada en 6 y leve en 1 paciente; todos se quejaban de fatigabilidad durante la marcha. Seis de ellos presentaron temblor con los movimientos (42.84%).

Al examen físico, se observaron cambios en la fuerza segmentaria, el tono muscular, los reflejos profundos, la marcha y temblor.

1) Fuerza Segmentaria: Se encontró disminuída en 11 pacientes (78.54%), con distribución simétrica, predominantemente distal tanto en extremidades superiores como inferiores. En ningún caso se encon-

GRAFICA N° 1  
NEUROPATIA UREMICA  
SINTOMAS Y SIGNOS SENSITIVOS



tró disminución de fuerza por debajo de 3/3, que es lo convencionalmente aceptado para la fuerza que permite sostener un segmento corporal contra la fuerza de gravedad.

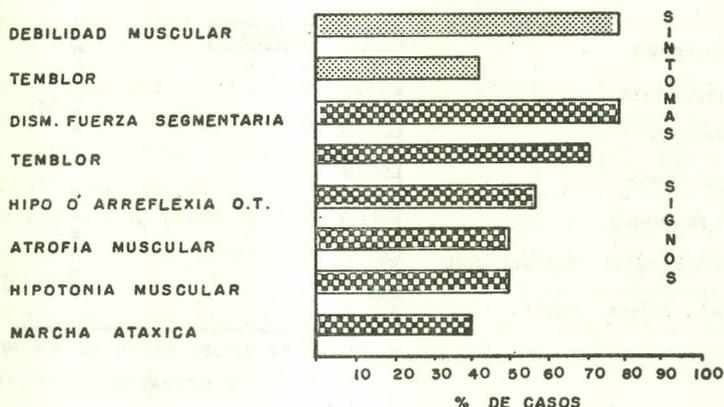
2) Tono Muscular: Estuvo alterado en 7 pacientes (50%) con disminución global en 2 pacientes; de predominio distal en miembros inferiores en 4 pacientes y en 1 caso hipotonía solamente de miembros superiores.

3) Reflejos Profundos: La anormalidad más frecuente fue la disminución o abolición simétrica de los reflejos patelar y aquiliano observada en 8 pacientes (57.12%). Había abolición aislada de los reflejos aquilianos en 4 pacientes y de los patelares en 2 pacientes. En ningún caso se encontró abolición de los reflejos profundos en miembros inferiores. En 5 pacientes, los reflejos fueron normales. La hipo o arreflexia distal fue siempre más marcada en miembros inferiores, simétrica, bilateral y de predominio distal. En uno de los 14 pacientes los reflejos profundos estaban exaltados (++++) con clonus patelar y aquilia no inagotable.

4) Marcha Atáxica: De base amplia de sustentación, se encontró en 6 pacientes.

5) Trofismo Muscular: Se demostró atrofia muscular en 7 casos (50%), más marcada en miembros inferiores, simétrica, distal y bilateral. En 1 caso se demostró atrofia de músculos interóseos de manos (Gráfica N° 2).

GRAFICA N° 2  
NEUROPATIA UREMICA  
SINTOMAS Y SIGNOS DE ALTERACION MOTORA



6) Coordinación: No se observó disimetría con las pruebas de coordinación dedo-nariz y talón-rodilla.

Se encontró temblor en miembros superiores en 10 pacientes (71-40%). Era fino, irregular y distal que se agravaba con los movimientos.

En 2 pacientes el signo de Romberg fue positivo.

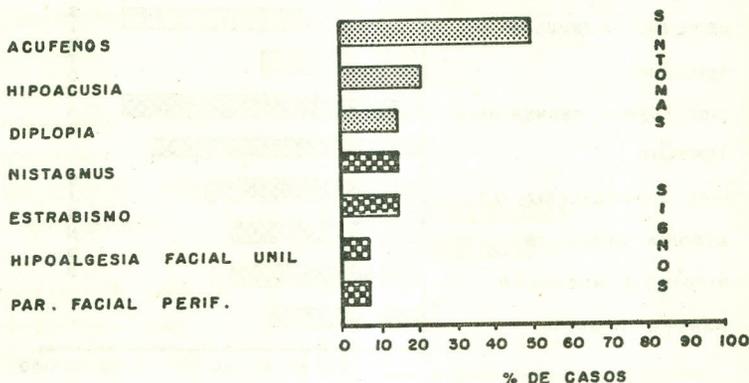
C) Alteración de Pares: El síntoma más frecuente fue acúfenos, en la mitad de los pacientes (50%). Se quejaban de hipoacusia 3 (21.42%). Diplopia con esfuerzos de fijación en 2 (14.28%) y disminución de la agudeza visual 6 pacientes (42.84%).

Los hallazgos al examen físico demostraron nistagmus horizontal de I grado, en 2 pacientes; estrabismo con esfuerzos de fijación, en 2; hipotalgesia facial unilateral, en 1 y parálisis facial periférica, en 1. Debe anotarse que 8 de los 14 pacientes presentaban retinopatía hipertensiva de I a IV grado, sin neuropatía del nervio óptico.

No se hicieron pruebas audiométricas en los 3 pacientes con hipoacusia (Gráfica N° 3).

D) Otros hallazgos Neurológicos: Se encontraron alteraciones vasomotoras con hipohidrosis en 3 pacientes; fasciculaciones en 3 pacientes. Un paciente presentó espasmos musculares desencadenados por el ejercicio que desaparecían con el reposo. Se encontró además disminución de la libido en 7 de los 8 hombres e impotencia en 3 de ellos, que había coincidido con la aparición de la sintomatología de la insuficiencia renal.

**GRAFICA N° 3**  
**NEUROPATIA UREMICA**  
**ALTERACION DE PARES CRANEANOS**



Con base en los anteriores hallazgos neurológicos, pudimos clasificar el grado de neuropatía en los 14 pacientes en la siguiente forma:

Grado 0:	3 pacientes	(11, 12, 14)	(21.47%)
Grado I:	2 pacientes	(6, 7)	(14.28%)
Grado II:	6 pacientes	(4, 5, 8, 9, 10, 13)	(42.84%)
Grado III:	3 pacientes	(1, 2, 3)	(21.42%)

### III - VELOCIDAD DE CONDUCCION MOTORA:

La velocidad de conducción motora en el nervio peroneal realizada en 11 de los 14 pacientes, estuvo disminuida en todos, menos en uno. Los valores obtenidos oscilaron entre 18 y 43 mts/seg. y hubo un caso en el cual la severidad de la neuropatía no permitió una respuesta al estímulo eléctrico. La velocidad de conducción motora promedio fue de 31.23 mts/seg.

No se encontró relación entre el grado de neuropatía y la velocidad de conducción motora. Por ejemplo en los pacientes 1 y 3, con neuropatía periférica grado III, la velocidad de conducción motora estaba disminuída, 36 y 30 m/s, respectivamente, pero sin guardar proporción con los datos neurológicos. Igualmente sucedió en los casos 11, 12 y 14 quienes sin tener evidencia de neuropatía, presentaban disminución de la velocidad de conducción motora que en estos casos constituía el único indicio de daño neurológico. Un análisis semejante de todos los casos nos



Los 5 casos de atrofia muscular de denervación, (pacientes 1, 2, 3, 4, y 10) correspondían, 3 a neuropatías grado III y 2 a neuropatía grado II, lo que daba una correlación clínico patológica muy satisfactoria entre atrofia muscular y neuropatía moderada y severa. Los 2 casos con diagnóstico histológico de atrofia muscular simple (pacientes 7 y 8) presentaron neuropatía grado II. En ellos el tiempo de evolución de la enfermedad renal fue de 4 y 2 años respectivamente.

En ninguno de los casos de Neuropatía grado 0 o I se encontraron alteraciones patológicas. En un caso (paciente 5) con Neuropatía grado II la biopsia fue normal.

*Nervio Ciático* - Se hizo estudio post-mortem del N. Ciático en un caso (paciente 2). Los cortes de congelación, coloreados por el Sudán IV y los cortes en parafina coloreados con H.E. no mostraron alteración. Esto está de acuerdo con la opinión de Asbury y Adams (4) de que la Neuropatía Urémica compromete las porciones más distales de los nervios periféricos.

*Autopsias*. - Se estudiaron 2 casos de autopsias.

*Caso N° 9:* (Autopsia 4268) - El diagnóstico final fue: Pielonefritis crónica activa. Nefroesclerosis arteriolar, hipertrofia y dilatación cardíacas, pericarditis serofibrinosa. S.N.C.: en encéfalo y medula cervical no se demostraron lesiones patológicas.

*Caso N° 13:* (Autopsia 4381). - El diagnóstico final fue: Nefroesclerosis arteriolar, pielonefritis crónica, cardiomegalia con hipertrofia y dilatación, arterioesclerosis generalizada, traqueitis, bronco-neumonía por aspiración, moniliasis pulmonar. S.N.C.: el encéfalo sin lesiones, medula espinal: se estudiaron fragmentos representativos coloreados con H.E. Nissl y Loyez. No se encontraron alteraciones en las motoneuronas del asta anterior ni en los cordones posteriores. En las raíces espinales tampoco se demostró alteración.

#### V - CORRELACION DE LA NEUROPATIA CON: A) LA FUNCION RENAL. - B) LA VELOCIDAD DE CONDUCCION MOTORA. C) EL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD.

A) Correlacionamos la severidad de la neuropatía con la función renal basados en los promedios de creatinina, depuración de creatinina y urea.

Como se observa en el cuadro N° 3 el promedio de creatinina es el único dato de función renal que guarda relación directa con la severidad de la neuropatía: el promedio de creatinina es de 3.50 gms. en pacientes sin evidencia clínica de neuropatía y sube a valores de 11, 13 y

15 mgs. respectivamente en las neuropatías de I, II y III grado. esto puede representarse esquemáticamente en la gráfica N° 4.

### CUADRO N° 3.

#### CORRELACION DE LA NEUROPATIA CON LA FUNCION RENAL. VELOCIDAD DE CONDUCCION MOTORA Y TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD RENAL.

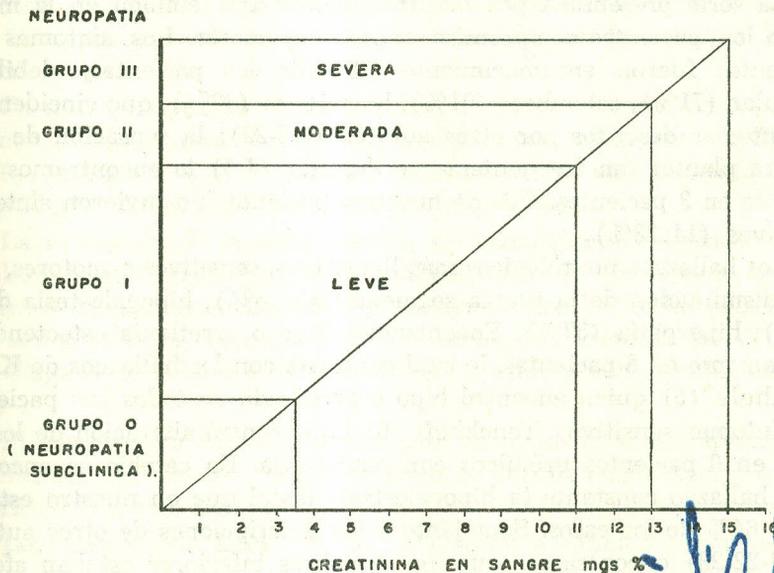
Neuropatía Grado	Promedio Creatinina Mgs.	Promedio Dep. Creat. ml/min.	Promedio Urea Mgs%	Promedio Vel. Cond. Mts/seg.	Promedio duración Enfermedad en Meses
0	3.50	25.55	94	35.86	30
I	11.25	2.85	275	31	28
II	13.06	3.42	342.50	27.80	24½
III	15.10	4.50	245.67	33	26

Los promedios de depuración de creatinina y urea, aunque no guardaron relación definida con el grado de neuropatía, sí nos permiten sacar algunas conclusiones:

#### GRAFICA N° 4

#### NEUROPATIA UREMICA

RELACION DE LA NEUROPATIA CON LOS NIVELES DE CREATININA SANGUINEA



1) La depuración de creatinina fue siempre mayor de 16 ml/min. (Con un promedio de 25.55 ml/min.) en ausencia de signos clínicos de neuropatía y siempre menor de 10 ml/min. en los distintos grados de alteración neurológica.

2) El promedio de urea fue de 94 gms. en ausencia de hallazgos clínicos y se elevó a 342 mgs. en los grados más severos de neuropatía, pero sin guardar relación con su grado de intensidad.

B) La velocidad de conducción motora estaba disminuída en 10 de los 11 pacientes estudiados. El promedio de velocidad de conducción motora estaba bajo, pero más cerca de lo normal ( $55 \pm 5$  m/s) en el grado O. En los demás su disminución no guardaba proporción con el grado de neuropatía.

C) Finalmente podemos observar en el Cuadro N° 3 que la neuropatía tampoco pudo correlacionarse con el promedio de duración de la enfermedad renal.

## COMENTARIOS

La Neuropatía urémica fue definida por Asbury y col. (4) como una neuropatía múltiple mixta y simétrica, consistente en "sensación de quemadura plantar, entumecimiento lento y progresivo y debilidad, y los pies y piernas estaban más afectados que las manos y antebrazos y los segmentos distales más que los proximales".

La serie presentada por nosotros, demuestra también en la mayoría de los pacientes compromiso sensitivo y motor. Los síntomas más frecuentes fueron entumecimiento (78% de los pacientes), debilidad muscular (71%), calambres (71%), hormigueo (42%), que coinciden con los síntomas descritos por otros autores (4-5-22); la sensación de quemadura plantar tan frecuentemente descrita (4-5) la encontramos únicamente en 3 pacientes. Dos de nuestros pacientes no tuvieron síntomas sensitivos (14.28%).

Los hallazgos neurológicos más llamativos, sensitivos y motores, fueron: disminución de la fuerza segmentaria (78%), hipopalestesia distal (64%), hiperpatía (57%). Encontramos hipo o arreflexia osteotendinosa solamente en 8 pacientes, lo cual contrasta con los hallazgos de Konotey Ahulu (5) quien encontró hipo o arreflexia en todos sus pacientes con síntomas sensitivos. Tenckhoff (6) no encontró alteración de los reflejos en 6 pacientes urémicos con neuropatía. En cambio se encontró como hallazgo constante la hipopalestesia distal que en nuestro estudio es del 64% de los casos. Semejante a las descripciones de otros autores (5-6-8-22-23) encontramos que los miembros inferiores estaban afecta-

dos primero y más severamente, aunque en algunos pacientes los síntomas aparecieron simultáneamente en las manos y pies.

La disminución de la fuerza segmentaria, así como la atrofia y la hipotonía muscular fueron hallazgos frecuentes en nuestro estudio y que han merecido poca atención en otras comunicaciones, ya que se describían sólo esporádicamente como complicación de casos severos asociados a estados irreversibles de insuficiencia renal (5). Aunque Asbury (4) describió pacientes con signos de debilidad muscular, hipotonía, flacidez, etc., los demás informes ponen poco énfasis en este aspecto, describiendo como principales alteraciones las sensitivo-motoras periféricas. En nuestro estudio encontramos disminución de fuerza segmentaria en un alto porcentaje de casos (78%), que en ninguno rebasó los límites de Flex/Ext. de 3/3. Coincidió con varios estados clínicos de neuropatía (grado II o III generalmente) y no necesariamente en los casos más severos de insuficiencia renal, lo cual nos ha hecho especular sobre la mayor frecuencia de este signo de compromiso motor que no ha sido investigado adecuadamente. La atrofia muscular y la hipotonía la encontramos en un 50%, no siempre coincidente con casos irreversibles de uremia.

Otro hallazgo frecuente poco comentado fue la marcha atáxica encontrada en 6 de los 14 pacientes.

Las comunicaciones sobre compromiso de pares craneanos en neuropatía urémica han sido escasas. Tenckhoff (6) hace énfasis en que en contraste a la polineuropatía diabética, los pares craneanos son respetados. El compromiso de pares en uremia aguda fue descrito por Locke, Merrill y Tyler (2).

En nuestro material el compromiso de pares se caracterizó por: acúfenos (50%), hipoacusia (21%), diplopía con esfuerzos de fijación (14%), nistagmus (14%), parálisis facial periférica en 1 paciente (7%), e hipoalgesia facial unilateral en 1 paciente (7%).

La asociación de marcha atáxica, sin otros signos del síndrome cerebeloso, la ausencia del signo de Romberg y la alta incidencia en estos pacientes de acúfenos, hipoacusia y nistagmus nos ha hecho pensar que esta sintomatología corresponde a una neuronitis urémica del VIII par. Este diagnóstico deberá confirmarse con un estudio neuro-otológico completo.

El compromiso del sistema nervioso en la Insuficiencia Renal tiene manifestaciones distintas según se trate de Insuficiencia Aguda o de la Insuficiencia Renal Crónica.

Los trabajos de Locke y Col. (2) sobre alteraciones neurológicas

en insuficiencia renal aguda reflejan las alteraciones típicas de una encefalopatía metabólica. En la insuficiencia renal crónica las alteraciones afectan predominantemente el sistema nervioso periférico.

Estas diferencias entre neuropatía y encefalopatía por insuficiencia renal crónica y aguda, nos permiten definir aún más el cuadro neurológico de la uremia de larga evolución como una polineuropatía mixta (sensitivo-motora) de predominio distal, simétrica, bilateral, de evolución crónica, que afecta en mayor proporción los miembros inferiores, así como los nervios craneanos octavo, facial, oculo-motores.

La correlación de la neuropatía con el grado de lesión renal, el tiempo de evolución y la edad del paciente no es clara. Encontramos correlación entre el grado de neuropatía y los niveles de creatinina sanguíneos, pero no fue posible con los niveles de urea y las depuraciones de creatinina. Tenckhoff (6) en 5 pacientes con creatinina por debajo de 5 mgs. no encontró evidencia de neuropatía clínica ni alteraciones de la velocidad de conducción motora, lo cual contrasta con nuestros hallazgos de normalidad clínica con disminución en la velocidad de conducción.

Este autor (6) opina que aunque las cifras de creatinina no guardan relación con la neuropatía, ésta debe investigarse cuando los niveles sanguíneos sobrepasan de los 5 mgs/100 cc. Preswick (24), quien realizó estudios de velocidad de conducción sensitiva y motora en 20 pacientes con Insuficiencia Renal de variada severidad sin evidencia de neuropatía encontró la velocidad de conducción disminuída en todos, recomienda este procedimiento para la determinación de casos de polineuropatía subclínica, similar a la descrita en diabetes y alcoholismo (8-24-25).

Respecto a la relación neuropatía y edad, Asbury (3-4) la encontró con más frecuencia en jóvenes con historia de enfermedad renal de varios años de evolución. Otros autores (6) consideran que es mayor la incidencia de neuropatía en personas de mayor edad. Nuestro estudio, por el reducido número de casos y la amplia variación en la edad en todos los grupos, no permite en este sentido resultados concluyentes.

No pudimos correlacionar el tiempo de evolución de la enfermedad renal y la neuropatía, por dificultades para precisar la iniciación de la enfermedad renal y el momento en que el paciente se hizo urémico, ya que nuestros pacientes llegaron al servicio en avanzado estado de Insuficiencia Renal.

Desde el punto de vista patológico, las lesiones en medula y nervios periféricos consisten en una destrucción de las fibras medulares, más de la mielina que del cilindro eje, (4). Estos cambios se asociaron

con cromatolisis de las células de los cuernos del asta anterior, del tipo descrito como reacción axonal (5). En los casos fatales no había signos de regeneración. En concordancia con el cuadro clínico, las porciones distales de las fibras nerviosas eran las más comprometidas, mientras que las proximales de los nervios, las raíces ventrales y dorsales y los ganglios simpáticos, estaban totalmente respetados.

Tenckhoff opina que la lesión no es completamente reversible y que la recuperación puede tomar muchos meses o años (14). Nuestros hallazgos en medula fueron negativos y los hallazgos en la biopsia muscular permitieron confirmar la neuropatía, con atrofia de denervación en 5 casos. Ninguno de los pacientes con neuropatía subclínica o leve presentaron alteraciones histológicas.

Respecto a la patogénesis de la polineuropatía urémica se han planteado muchas teorías. Asbury (4) opina que la inadecuada nutrición es un factor de importancia por cuanto los pacientes urémicos, generalmente anoréxicos, con vómito, presentan estados de marcada desnutrición. Es concebible que un avanzado estado urémico resulte en una inadecuada utilización de vitaminas del grupo B, así que por una u otra causa el estado urémico deprivaría los nervios periféricos de alguna sustancia esencial. Los tratamientos intensivos con Tiamina en varios pacientes, no han demostrado utilidad terapéutica.

Linder, Hiller y Van Slyke (19) demostraron que en los estados de severa insuficiencia renal se encuentran niveles altos y persistentes de azúcar sanguíneo y que en los estados terminales se encuentra hiperglicemia aún en ayuno. Más tarde, Jarvis y Hegstrom (20) y Shreimer (21) confirmaron esta alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, suponiéndose que éste puede ser un factor coadyudante en la génesis de la neuropatía (4). Pero estos grados de neuropatía con debilidad muscular, hiperestesia, atrofia, etc., son poco comunes en diabetes subclínica, por lo que se ha considerado que la hiperglicemia más bien que un factor desencadenante de la neuropatía, es un elemento asociado de la insuficiencia renal.

Otros factores asociados a la uremia, como el estado comatoso, neumonía y otras infecciones, anemia, caquexia y administración de algunas drogas potencialmente neurotóxicas (como algunos antibióticos) se presume juegan un papel importante en la intensidad y agravación de la neuropatía. La agravación de los hallazgos neurológicos en el período inmediato por deficiencia de vitaminas dialinizables, aunque la experiencia de otros autores (7) está en contra de esta posibilidad.

La mejoría de la neuropatía periférica con diálisis (5-6-9) ha hecho pensar a Hegstrom y col. (23) que su causa sea un metabolito dializa-

ble. Konotey-Ahulu (5) y Tenckhoff (6) coinciden en esta apreciación.

Las posibilidades terapéuticas actuales comprenden la diálisis crónica y el trasplante renal que corrigen tanto el problema neurológico como las manifestaciones de uremia. La aparición de compromiso motor de la neuropatía indica urgencia de diálisis: su agravación es explicable por "diálisis inadecuada" (9) y es posible detener su evolución por tratamiento dialítico más intenso (6-9). Los estudios de Konotey-Ahulu en 15 pacientes con neuropatía, sometidos a un programa de diálisis crónica, indican mejoría de los síntomas y signos neurológicos en 12 de ellos.

Dos pacientes reportados por Tenckhoff y col. (6) a quienes se les practicó trasplante renal de un gemelo idéntico, experimentaron mejoría de la neuropatía y de la velocidad de conducción, de 6 a 9 meses después del trasplante. Este es un hecho más que convincente de la "reversibilidad de la lesión neurológica" y una mejoría más rápida que la ocurrida en los pacientes solamente dializados (9).

Jebsen y col. (9) demostraron mejoría de la neuropatía en 20 pacientes urémicos sometidos a diálisis intermitente por más de un año, con mejoría de la velocidad de conducción motora. Según ellos, el término "diálisis adecuada" se define como el número de diálisis necesarias para detener o prevenir el desarrollo de neuropatía periférica, puesto que la progresión de las lesiones neurológicas indican diálisis inadecuada. Por ello, las determinaciones frecuentes de la velocidad de conducción motora, son una guía sensible de lo adecuado del tratamiento dialítico.

## RESUMEN

Se hizo un estudio prospectivo de 14 pacientes con Insuficiencia Renal Crónica desde el punto de vista clínico, neurológico y de laboratorio. Como estudios especiales se emplearon la biopsia muscular en 10 casos, la velocidad de conducción motora en 11 y se hizo autopsia en 2 casos.

Se encontró polineuropatía mixta, sensitivo-motora, en 11 de los 14 pacientes (78%), con variaciones de intensidad así: Neuropatía subclínica (Grado 0) en 21%; Leve (Grado I) en 14%; Moderada (Grado II) en 42% y Severa (Grado III) en 21%.

La velocidad de conducción motora estuvo disminuída en 10 de los 11 pacientes estudiados, incluso en 3 (21%) sin evidencia clínica de neuropatía, que son los considerados como casos de neuropatía subclínica.

La biopsia muscular permitió confirmar la presencia de neuropatía

en 5 casos, 3 de ellos con Neuropatía Grado III, y en 2 con Neuropatía Grado II. Además en ninguno de los pacientes con neuropatía subclínica o leve se presentaron alteraciones histológicas.

Los estudios Neuropatológicos de encéfalo, medula espinal y raíces espinales no mostraron cambios patológicos.

La correlación entre la Polineuropatía Urémica y la Insuficiencia Renal Crónica pudo establecerse solamente con los valores de creatinina sanguínea: Todos los pacientes con neuropatía tuvieron una creatinina por encima de 5 mg/100 cc. La depuración de creatinina estuvo por debajo de 10 ml/min. en todos los pacientes con polineuropatía demostrable clínicamente.

No fue posible establecer ningún tipo de correlación de la neuropatía con la etiología de la Insuficiencia Renal, el tiempo de evolución de la misma, o la edad del paciente.

### SYNOPSIS

A prospective study of 14 patients with Chronic Renal Failure was done in order to evaluate the frequency, type and severity of peripheral neuropathy.

A mixed, sensory-motor type of polyneuropathy was found in 78% of the patients, ranging in severity from Grade 0 (Subclinical) in 21%; Grade I (Mild) in 14%; Grade II (Moderate) in 42% to Grade III (Severe) in 21%.

Nerve Motor conduction velocity was diminished in 10 of the 11 patients, including 3 without clinical evidence of neuropathy, and hence classified as subclenic neuropathy.

All the patients with polyneuropathy exhibited serum creatinine values above 5 mgs.% and creatinine clearance below 10 ml/min. These two were the only laboratory findings that could be correlated between Renal Insufficiency and polyneuropathy.

### REFERENCIAS

- 1 Osler, W.: The principles and practice of Medicine. 1892, p. 737.
- 2 Locke, S., Merrill, J. P., Tyler, R. H.: Neurologic Complications of Acute Uremia. Archives Intern. Med. 108: 519-530, 1961.
- 3 Arbury, A. K., Víctor, M., and Adams, R. D.: Uremic Polyneurapathy. Trans Amer. Neurol. Assoc. 87: 100-103, 1962.
- 4 Asbury, A. K., Víctor, M., and Adams, R. D.: Uremic Polyneuropathy. Arch. Neurol. 8: 413-428 (April) 1963.
- 5 Konotey Ahulu, F. L., Baillod, R. A., Comty, C. M. et als: Effect of periodic dialysis on the peripehral neuropathy of End - Etage Renal Failure. Brit. M. J. 2: 1212-1215, 1965.

- 6 Tenckhorff, H. A. Boen, F. S. T., Jebsen, R. H. Spicaler, J. H.: Polyneuropathy in renal insufficiency. *JAMA* 192: 1121-1125, 1965.
- 7 Funck - Brentano, J. L., and Vantelon, J.: Les polyneurites des uremies chroniques traitees par hemodialysis repetees. *Excerpta Med. Proc. 2nd. Congress of Nephrology, Prague, 1963*, pp. 173-175.
- 8 Versaci, A. A.: Uremic polyneuropathy and Motor nerve conduction velocities. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs.* 10: 328 - 330, 1964.
- 9 Jebsen, R. H., Tenckhoff, H., and Honet, J. C.: Uremic polyneuropathy and Effects of Dialysis. *New England Journal of Medicine* 277: 327 - 333, 1967.
- 10 Cosh, John A.: Studies on the nature of vibration sense. *Clin. Science*, 12: 131-151, 1953.
- 11 Howell, T. H.: "Senile deterioration of the central nervous system". *Brit. J. Med.* 1: 56 - 58, 1949.
- 12 Cöers, C., Woolf, A. L.: *The innervation of Muscle, A biopsy study* Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1ra. Ed. 1959, pág. 2 - 5.
- 13 Adams, R. D., Deryn-Brown, D., Pearson, C.: *Diseases of muscle.* 2ª Ed. Harper Brothers, New York, 1962, p. 594.
- 14 Greenfield, J. G., Shy G. M.: *An Atlas of muscle Pathology in Neuromuscular Diseases.* E. & S. Livingstone Ltd. Edinburg and London, 1957, p. 97.
- 15 Orrego, A. Sanclemente, P. E., López, F., Jiménez, I., Escobar, I.: Miopatía Tirotóxica Crónica. *Ant. Med.* 16: 5, 361 - 383, 1966.
- 16 Kolmer, J. A., Spaulding, E. H., Robinson, H. N.: *Métodos de Laboratorio. Determinación de Glicemia.* Traducción de la 5ª edición inglesa. Ed. Interamericana, S. A., 1955, p. 957.
- 17 Bonsnes, R. W., Taussky, H. H.: "On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction. *J. Biol. Chem.* 158: 581, 591, 1945.
- 18 Brod, J., Serota, J. H.: "The renal clearance of endogenous creatinine in man". *J. Clin. Invest.* 27: 645 - 654, 1948.
- 19 Linder, G. C., Hiller, A., Van Slyke, D. D.: *Carbohydrate Metabolism in Nephritis*, *J. Clin. Invest.* 1: 247, 1925.
- 20 Jarvis, D. B., Hergstrom, R. M.: *Glucose Metabolism in Patients with chronic uremia receiving periodic dialysis.* *Clin. Res.* 10: 94, 1962.
- 21 Schrenier, G. E., Maher, J. E.: *Uremia, Biochemistry, Pathogenesis and Treatment.* Springfield, Ill. Charles, C. Thomas, Publisher, 1961.
- 22 *Clinico-Pathological Conference: Neuropathy in Chronic Renal Failure.* *New England, J. Med.* 266: 1378 - 1379, (June), 1962.
- 23 Hergstrom, R. M., et al: Two years experience with periodic hemodialysis in treatment of chronic uremia. *Trnas. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs.* 8: 266-275, 1962.
- 24 Preswick, G., Jeremy, D.: *Subclinical polyneuropathy in renal insufficiency.* *The Lancet*, 7362: 731 - 732 (Oct.), 1964.
- 25 Lindholm, D. D., Burnell, J. M., Murray, S. J.: *Experiences in Treatment of chronic uremia in outpatient community hemodialysis.* *Center, Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs.* 9: 3 - 10, 1963.

## CROMATINA SEXUAL

### BASES PARA EL DIAGNOSTICO CITOGENETICO II

*Dr. Jairo Bustamante B. \**

En 1949 Murry L., Barr y Ewart G. Bertran (1) encuentran una pequeña masa nuclear, que describen como un "satélite nuclear", en células del núcleo del hipogloso de la gata y anotan su ausencia en individuos masculinos. Este hallazgo es luego ampliado a células de otros tejidos y a otras especies, incluso la humana, siempre en individuos femeninos, por lo cual fue bautizada "cromatina sexual". Barr y Bertran (1) explicaron su presencia solo en este sexo considerándola derivada de porciones heterocromáticas de ambos cromosomas X de la hembra, asimilando este hallazgo a hechos conocidos en algunas especies (*Drosophila*). Tal interpretación sin embargo ha sufrido una interesante evolución con base a las consideraciones citológicas y hereditarias que entramos a resumir.

Cuando la célula no está en período de división (interfase), los cromosomas se desespirilizan, alargan y adelgazan y forman un largo hilo de ADN de solo unas pocas unidades angstrom de espesor, de tal manera que no es posible su identificación con el microscopio de luz; su subs-

\* Departamento de Morfología - Facultad de Medicina - Medellín - Colombia S. A.

tancia así "dispersa" recibe el nombre de *euromatina*. Algunas partes sin embargo del cromosoma pueden persistir sin desespirilizar, densas y tingibles y reciben el nombre de *heterocromatina*.

Durante la interfase se llevan en el núcleo mecanismos de la mayor importancia hereditaria; por una parte, el cromosoma resultante de una mitosis, formado por una sola cromátide, sintetiza una cromátide complementaria con lo cual las células pueden entrar nuevamente en división. Por otra parte, el ADN constitutivo del cromosoma ejerce su acción genética, esto es, sirve como molde sobre el que el ARN mensajero toma su información para ordenar la síntesis proteica, lo que en última instancia configurará el fenotipo celular. Es de anotar que las porciones heterocromáticas, no desespirilizadas de los cromosomas, se consideran inactivas en su actividad genética.

Fue Ohno S. C., en 1959 (2 - 3) quien demostró la correspondencia de la cromatina sexual con solo un cromosoma X, contrario a la suposición inicial de Barr. Este hallazgo es luego corroborado por Grumbach y Morishima (4). Según esto puede considerarse que el cromosoma X origen de la cromatina sexual es inactivo desde el punto de vista genético y que la inactivación solo se produce cuando hay 2 o más cromosomas X en la célula.

La masa de cromatina sexual ha sido observada desde muy temprano en el desarrollo del ser, desde los períodos finales del estadio del blastociste en el hombre y en varias especies animales (5-6-7).

La correlación del hallazgo de más de dos cromosomas sexuales con un número igualmente superior de masas de cromatina sexual, da un apoyo mayor a la interpretación del origen de la masa de cromatina sexual a partir de un cromosoma X y a la teoría de su inactivación temprana. En este sentido se ha encontrado que hay tantas masas de cromatina cuantos cromosomas X tenga la célula menos uno, lo que implica que solo uno de los cromosomas X presente es activo genéticamente.

Una última evidencia de la mayor importancia citológica se ha observado con el uso de marcadores radioactivos (timidina tritiada) que permiten observar la incorporación de tal sustancia en los organelos y partes celulares. Se ha reconocido así que los distintos cromosomas tienen un diferente orden temporal para la síntesis de su cadena complementaria (8), constatándose que en la célula femenina normal (XX) uno de los cromosomas X muestra una duplicación tardía con relación a todos los demás cromosomas (9 - 10). De igual manera cuando hay más de dos cromosomas X, los cromosomas excesivos son igualmente retardados en su duplicación (11).

A continuación presentamos los resultados de nuestros estudios tendientes a ilustrar varios de los puntos enunciados.

La (figura 1 a) que corresponde a un cultivo de linfocitos al cual se ha agregado timidina tritiada un poco antes de su procesamiento mues-

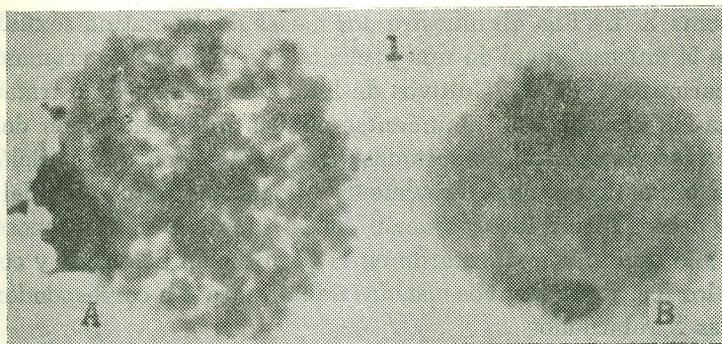


Fig. 1 - Cromatina sexual-autorradiografía  
a: 1 positiva                      b: 2 positiva.

tra en una célula interfásica un solo foco de radioactividad con la posición característica de la cromatina sexual. En la Fig. 2 que corresponde a una célula en un período inicial de la mitosis (prometáfase) se a-

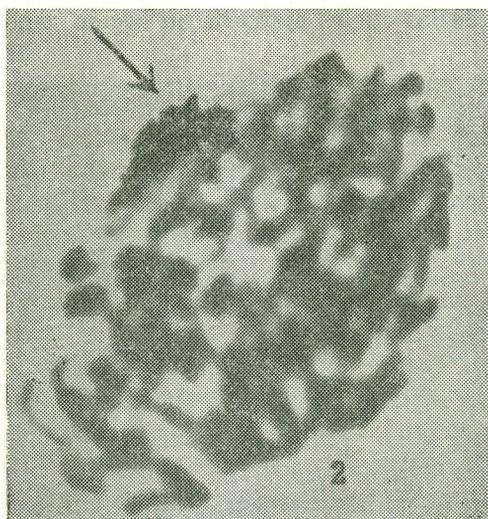


Fig. 2 - Cromosoma X radioactivo.

precia cómo solo uno de los cromosomas es radioactivo y ocupa la posición marginal característica de la cromatina sexual. La figura 3 muestra los cromosomas de una célula femenina humana de un cultivo tratado igualmente con timidina tritiada. Se nota en ella que solo un cromosoma ha incorporado el material radioactivo identificándose por tanto como el cromosoma X. La Fig. 4b muestra dos masas de cromatina sexual en células de la mucosa yugal de una paciente que demostró 3 cromosomas X en su cariotipo (Fig. 5). Cultivos de linfocitos de este caso tratados con timidina-H3 demostraron abundantes células interfásicas con dos zonas radioactivas claramente delimitadas (Fig. 1-b) y con una posición similar a la cromatina sexual. Igualmente idiogramas de células del mismo cultivo demostraron incorporación de la timidina en 2 cromosomas X (Fig. 5) lo que indica su retardo en la duplicación del ADN y comprueba que los focos radioactivos aislados de la figura 1-b corresponden a cromosomas X retardados.

#### *Consideraciones hereditarias - Hipótesis de Lyon*

Mary Lyon (12 - 13) en 1961 observó en los ratones hembras, especie en que el color del pelo es una característica ligada al sexo (cromosoma X), que el estado heterocigote presenta un mosaicismo fenotípico, lo cual solo podría explicarse por la existencia de varias colonias celulares en cada una de las cuales ejercería su acción genética un diferente



Fig. 3 - Demostración selectiva del cromosoma X retardado.

cromosoma X. Con estas bases y con las consideraciones citológicas evidenciadas por Ohno (2-3), Lyon expuso los siguientes postulados:

a) En las células con dos o más cromosomas X, solo uno es genéticamente activo. El cromosoma X heteropícnótico es inactivo y generalmente forma la masa de "cromatina sexual".

b) La inactivación se hace muy precozmente en el embrión. El cromosoma X inactivo puede ser, en las distintas células, indistintamente el materno o el paterno.

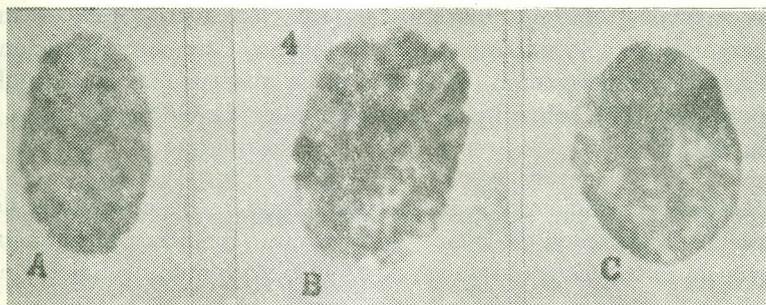


Fig. 4 - A: Cromatina 1 - positiva. — B: Cromatina 2 - positiva  
C: Cromatina grande.

c) La inactivación de este cromosoma X se hace al azar, pero persiste durante toda la vida para las células derivadas de aquellas que hicieron la inactivación inicial.

La consecuencia obvia de esta interpretación es que la hembra manifiesta un mosaicismo referente a las características transmitidas por el cromosoma X, hecho demostrable tanto en animales como en el hombre.

La inactivación de un cromosoma X en la hembra constituye un mecanismo regulador de la manifestación hereditaria celular, conocido clásicamente por los genetistas como "balance de dosis", según el cual se regula cuantitativamente cierta acción genética en casos en que existan varios genes capaces de manifestar separadamente la misma acción. El mejor ejemplo de este mecanismo en la especie humana nos lo da el estudio de la concentración de la enzima glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) de los eritrocitos, en distintas situaciones hereditarias. Gross, Hurwitz y Marks (14) describieron la acción de esta enzima y de su observación en casos mutantes la consideraron como una característica ligada al cromosoma X. En 1959 Marks y Gross (15) notaron, en un amplio estudio de la condición, que no existe diferencia de concentración de enzima entre los dos sexos, lo cual sugiere la existencia de un meca-

nismo de balance de dosis en el sexo femenino que tiene dos X. En 1962, Beutler E., y colaboradores (16) estudian una mujer heterocigote para la deficiencia de la enzima y logran reconocer dos poblaciones de eritrocitos, una activa y otra inactiva con relación a la enzima. Estos hallazgos son solo explicables si se considera que los eritrocitos provienen de dos tipos de eritroblastos, ambos heterocigotes para la condición, pero en los cuales ha ocurrido la inactivación de un diferente cromosoma X. Tal interpretación ha sido claramente confirmada por los trabajos de Davidson, Notosky y Childs (17) quienes pudieron aislar colonias de células activas y colonias inactivas en relación a la G6PD, en mujeres heterocigotes para la existencia de la enzima. Otra corroboración de la hipótesis de la inactivación del X nos da la observación de Grumbach y colaboradores (18) sobre los normales niveles de G6PD en casos de polisomía del X.

Debido al paralelismo de interpretación de las observaciones de Beutler con los postulados de Lyon, es frecuente encontrar el enunciado de la teoría de la inactivación de un X en el sexo femenino bajo el nombre

de postulado o teoría de Lyon-Beutler.

La evidencia de la inactivación de un X da pie a nuevas consideraciones e interpretaciones del fenómeno. En primer lugar cabe preguntar sobre la razón de la notoria diferencia entre la mujer normal con un cromosoma X inactivado y los individuos hemizigóticos XO. Dos alteraciones son probables para explicar el hecho: a) que la actividad de los dos cromosomas X es solo indispensable en los primeros estados de desarrollo embrionario; en apoyo de esta explicación hemos mencionado que en la especie humana la cromatina sexual aparece el día 18 de la gestación, lo que hace presumir que ambos cromosomas son activos hasta este período. b) Que no todo el cromosoma X es inactivo. Una serie de datos basados en la comprobación de diferencias fenotípicas de individuos con distintas alteraciones del cromosoma X (selectivamente inactivados) tienden a favorecer esta hipótesis (19). Igualmente estudios genéticos del comportamiento del grupo sanguíneo Xga, cuyo locus se encuentra en el cromosoma X (20), lo mismo que el locus determinante de la G6PD, parecen indicar que al menos la porción del cromosoma donde tal determinante se encuentra, y más específicamente su rama menor, no participa en la inactivación (21). El mecanismo de balance de dosis no existiría entonces para genes de la porción no inactivada. Otros estudios sin embargo para la demostración de este antígeno en mujeres heterocigotes en relación a este grupo sanguíneo no han sido influyentes (22). La ex-

Handwritten characters 1, 2, 3

1

2

3

Handwritten characters 4, 5

4

5

Handwritten characters 6, 7, 8, 9

6

7

8

9

Handwritten characters 10, 11, 12

10

11

12

Handwritten characters 13, 14, 15

13

14

15

Handwritten characters 16, 17, 18

16

17

18

Handwritten characters 19, 20

19

20

Handwritten characters 21, 22

21

22

Handwritten characters 23, 24

SEXUALES

fig 5

plicación por lo tanto de la diferencia fenotípica de estos individuos XX y XO no esta definitivamente esclarecida.

*Frecuencia de la cromatina sexual.* - Teóricamente todas las células somáticas femeninas tienen un cromosoma X inactivo manifiesto como una masa de "cromatina sexual". Su demostración no es posible en todos los casos por los métodos habituales. La frecuencia de su aparición varía con distintos autores y según los distintos tejidos y las técnicas utilizadas. En células epidérmicas la positividad de un hallazgo puede ascender hasta el 85% (23). Con métodos más accesibles, como el estudio de las células de la mucosa yugal introducido por Moore y Barr (24) la positividad fluctúa alrededor del 30%; cifras consistentemente por debajo de un 20% en la mujer son sospechosas de mosaicismo y deben someterse al estudio cromosómico para su elucidación. Extendidos en células de la mucosa vaginal dan cifras un poco más altas que las de la mucosa yugal y probablemente con menos causas de error en el diagnóstico (26 - 26). Cifras consistentemente un poco más bajas se han descrito en niñas durante los tres primeros días siguientes al nacimiento. (27 - 28).

*Cromatina Sexual en el Hombre.* - En ocasiones se encuentran en extendidos de células masculinas, de individuos aparentemente normales, masas heterocromáticas similares a la Cromatina Sexual. Hasta donde corresponden ellas a un cromosoma X inactivo, es algo difícil de afirmar. De todas maneras la incidencia de este hallazgo es bastante baja, generalmente alrededor sólo una en quinientas células. Cifras más altas hacen ciertamente sospechar alguna anomalía cromosómica.

*Tipos de cromatina sexual.* - De acuerdo al tamaño y al número, la cromatina sexual puede presentar variaciones de la mayor importancia en la interpretación del número y tamaño del cromosoma X. Hasta el presente se pueden describir siete estados de la célula con relación a la cromatina sexual.

1. *Cromatina sexual negativa.* - Indica la existencia de solo un cromosoma X en la célula. Puede por lo tanto corresponder al XY del hombre normal, a un complejo XYY o a la combinación XO de la disgenesia gonadal. Es de importancia para el diagnóstico del síndrome de Del Castillo, del síndrome de la feminización testicular y de una variedad de disgenesia gonadal pura.

2. *Cromatina sexual 1-positiva* - Indica la existencia en la célula de dos cromosomas X. Corresponde al cariotipo femenino normal. Puede indicar, en individuos fenotípicamente masculinos, una disgenesia testicular (síndrome de Klinefelter). Su demostración es de gran ayuda para el

diagnóstico del pseudohermafroditismo femenino, como en el síndrome adrenogenital. También evidencia el diagnóstico de una variedad de disgenesia gonadal pura.

3. *Cromatina sexual 2-positiva*. - Indica la existencia de tres cromosomas X en la célula y puede corresponder a un síndrome triplo X (29--30-31) o a un complejo XXXY, variedad del síndrome de Klinefelter (32).

4. *Cromatina sexual 3-positiva* - Se han descrito varios casos de ella y corresponde a la existencia de cuatro cromosomas X o a cuatro X y un Y. (33).

5. *Cromatina sexual 4-positiva* - Solo un caso ha sido descrito de esta variedad y corresponde a la existencia de cinco cromosomas X (11).

6. *Cromatina sexual de gran tamaño* - Corresponde a un cromosoma de mayor tamaño que el normal, como el resultante de la formación de un isocromosoma de la rama mayor del X (34).

7. *Cromatina sexual pequeña* - Corresponde a casos en que hay un cromosoma X más pequeño que el normal, como resultado de la formación de un isocromosoma de la rama menor del X, o por la delección de partes del X (19). Shoval (36) ha encontrado disminución del tamaño de la masa de cromatina sexual en mujeres tratadas con antibióticos.

Se comprende por las anteriores anotaciones la importancia del correcto estudio de la cromatina sexual y de su significación como auxiliar valioso en el estudio y clasificación correcta de una numerosa variedad de pacientes.

## R E S U M E N

Se presentan brevemente las consideraciones genéticas y citológicas sobre el origen y significado de la "cromatina sexual".

Se presentan resultados de estudios autoradiográficos que evidencian el origen de la cromatina sexual de un solo cromosoma X.

Se hace una mención sobre el interés médico del estudio de la cromatina sexual.

## S Y N O P S I S

The cytological and genetic considerations on the origin of the "sex chromatin" are briefly reviewed.

Autoradiographic studies and presented which evidence the origin of the "sex chromatin" from a single X-chromosome.

Mention is made on the medical interest in the study of the "sex chromatin".

R E F E R E N C I A S

- 1) BARR M. L., BERTRAN E. G. - A morphological distinction between neurones of the male and female and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature (Lond)*, 163:676 - (1949).
- 2) OHNO S., KAPLAN W. D., KINOSITA R. - Formation of the sex chromatin by a single X-chromosome in liver cells of *rattus novegicus*. *Exp. Cell. Res.*, 18:415 (1959).
- 3) OHNO S., MAKINO S. - The single -X nature of sex chromatin in man. *Lancet*: 1:78 (1961).
- 4) GRUMBACH M. M., MORISHIMA A. - Sex chromatin and the sex chromosomes on the origin of sex chromatin from a single X chromosome. *Acta Cytol.*, 6:47 (1962).
- 5) AUSTIN C. R. - Sex chromatin in embryonic and fetal tissues. *Acta Cytol. (Philad.)*, 6:61 - (1962).
- 6) PARK W. W. - The occurrence of sex chromatin in early human and macaque embryos. *J. Anat. (Lond.)*, 91:369 - (1957).
- 7) WITSCHI E. - Sex chromatin and sex differentiation in human embryos. *Science*, 126: 128 (1957).
- 8) GILBERT C. W., MULDAL S., LAJTHA E. G., ROWLEY J. - Time sequence of human chromosome replication. *Nature (Lond.)*, 195:869 - (1962).
- 9) GERMAN J. - The pattern of DNA synthesis in the chromosomes of human blood cells. *J. Cell. Biol.*, 20:37 - (1964).
- 10) GIANELLI F. - The pattern of X-chromosome deoxyribonucleic acid synthesis in two women with abnormal sex-chromosome complements. *Lancet*, 1:863 - (1963).
- 11) GRUMBACH M. M., MORISHIMA A., TAYLOR J. H. - Human sex chromosome abnormalities in relation to DNA replication and heterochromatization. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash)*, 49:581 - (1963).
- 12) LYON M. P. - Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus*) *Nature (Lond.)*, 190:372 - (1961).
- 13) LYON M. P. - Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Amer. J. Hum. Genet.*, 14:135 - (1962).
- 14) GROSS R. I., HURWITZ R. E., MARKS P. A. - An hereditary enzymatic defect in erythrocyte metabolism: glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. *J. Clin. Invest.*, 37:1176 - (1958).
- 15) MARKZ P. A., GROSS R. T. - Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: evidence of difference between negroes and caucasians with respect to this genetically determined trait. *J. Clin. Invest.*, 37:2253 - (1959).
- 16) BEUTLER E., YEH M., FAIRBANKS V. F. - The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the gene for -G-6-PD deficiency as a marker. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash)*, 48:9 - (1962).
- 17) DAVIDSON R. G., NITOWSKY H. M., CHILDS B. - Demonstration of two populations of cells in the human heterozygous for glucose-6 phosphate dehydrogenase variants. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash)*, 50:481 - (1963).
- 18) GRUMBACH M. M., MARKS P. A., MORISHIMA A. - Erythrocyte glucose 6 phosphate deshydrogenase activity and X chromosome polysomy. *Lancet.*, 1:1330 (1962).
- 19) FERGUSON SMITH H. A. - Karyotype - phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *I. Med. Genet.*, 2:142 - (1965).
- 20) MANN J. D. CAHAN A., GELB A. G., FISHER N., HAMPER J., TIPPETT P., SANGER R., RACE R. R. - A sex linked blood group. *Lancet*, 1:8 - (1962).
- 21) GORMAN J. G., DIRE J., TREACY A. M., CAHAN A. - The application of Xga antiserum to the question of the cell mosaicism in females heterozygotes. *J. Lab. Clin. Med.*, 61:642 - (1963).
- 22) REED T. F. - Fluorescent antibody technique and the Lyon hypothesis. *Lancet*. 1:1392 - (1964).

- 23) MOORE K. L., GRAHAM M. A., BARR M. L. - The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from skin biopsy. *Surg. Gynec. Obstet.*, 96:614 - (1953).
- 24) MOORE K. L., BARR M. L. - Smears from the oral mucosa in the detection of chromosomal sex. *Lancet*, 2:57 - (1955).
- 25) CARPENTIER P. J., STOLTE L. A. M., VISSCHERS G. P. - Sexing nuclei. *Lancet*, 2:874 - (1955).
- 26) RISS P., PILGAARD E. - Cellular sex determination in urogenital smears. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 39:385 - (1956).
- 27) SMITH D. W., MARDEN P. M., MACDONALD M. J., SPECKHARD M. - Lower incidence of sex chromatin in buccal smears of newborn females. *Pediatrics*, 30:707 - (1962).
- 28) TAYLOR A. I. - Sex chromatin in the newborn. *Lancet*, 1:912 - (1963).
- 29) DAY R. W., LARSON W., WRIGHT S. W. - Clinical and cytogenetic studies on a group of females with XXX sex chromosome complement. *J. Pediat.*, 64:24 - (1964).
- 30) JACOBS P. A., BAIKIE A. G., COURT BROWN W. W., MACGREGOR T. M., MACLEAN M., HARDEN D. G. - Evidence for the existence of human superfemale. *Lancet*, 2:423 - (1959).
- 31) JOHNSTON A. W., FERGUSON - SMITH M. A., HANDMARKER S. D., JONES H. W., JONES G. S. - The triplo X syndrome. Clinical, pathological and chromosomal studies in three mentally retarded cases. *Brit. Med. J.*, 2:1046 (1961).
- 32) CARR D. H., BARR M. L., PLUNKETT E. R., GRUMBACH M. M., MORISHIMA A., CHU E. H. Y. - An XXXY sex chromosome complex in klinefelter subjects with duplicated sex chromatin. *J. Clin. Endoc.*, 21:491 - (1961).
- 33) CARR D. H., BARR M. L., PLUNKETT E. R. - An XXXX sex chromosome complex in two mentally defective females. *Canad. Med. Ass. J.*, 84:131 - (1961).
- 34) BLANK C. B., GORDON R. R., BISHOP A. - Atypical Turner's syndrome. *Lancet*, 1:947 - (1961).
- 35) JACOBS P. A., HARDEN D. G., COURT BROWN W. M., KING M. J., MCBRIDE J. A., MACGREGOR T. M., MALEAN N. - Cytogenetic studies in primary amenorrhea. *Lancet*, 1:1183 - (1961).
- 36) SHOVAL A. R., CASSELMAN W. G. - Alteration on size of nuclear sex chromatin (Barr body) induced by antibiotics, 2:1386 - (1961).

# EFFECTO INHIBITORIO DEL LIQUIDO AMNIOTICO SOBRE LA INDUCCION CAUSADA POR LA HIDROCORTISONA EN LOS NIVELES DE ACTIVIDAD DE LA OXIGENASA DEL TRIPTOFANO

Por *Fernando Arias y Fabio Castrillón*  
Departamento de Bioquímica y Nutrición  
Facultad de Medicina  
Universidad de Antioquia

## INTRODUCCION

La administración de hidrocortisona a ratas intactas o adrenalectomizadas aumenta los niveles basales de actividad de la oxigenasa del triptofano (L-triptofano: oxígeno oxidoreductasa, EC 1. 13. 1. 12), por medio de un proceso que corresponde a un estímulo en la síntesis "de novo" de la enzima. El efecto del glucocorticoide es sensitivo a la puroicina y la actinomicina. (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Este efecto inductor de la hidrocortisona sobre la enzima se puede obtener únicamente en animales adultos, sin que sea posible lograr un fenómeno similar durante el período fetal, época en la cual no existen niveles detectables de actividad enzimática, la cual solo es aparente varios días después del nacimiento (7, 8, 9). Estas peculiaridades en el desarrollo de la enzima permanecen sin explicación hasta el momento pre-

sente, pero las observaciones de Nemeth (10) parecen sugerir que la actividad enzimática está suprimida durante la vida intrauterina gracias a la acción de un agente humoral o placentario.

El presente trabajo se acometió con el propósito de determinar la naturaleza de la inhibición en la expresión de la actividad enzimática durante la vida intrauterina. Al hacerlo, se partió de la hipótesis formulada por Greengard (11) que "la acumulación de enzimas en el animal en desarrollo puede ser regulada por mecanismos similares a aquellos que están comprometidos en la regulación de la misma enzima en el adulto". Por lo tanto, parecía lógico asumir que algún factor capaz de inhibir la aparición e inducción de la enzima en el hígado fetal, operaría inhibiendo también la inducción enzimática en los animales adultos. Por otra parte, parecía lógico iniciar la búsqueda del inhibidor por el fluido amniótico debido a la localización de éste dentro de la cavidad uterina, a su relación muy cercana con el feto y a su riqueza en contenido hormonal.

## MATERIALES Y METODOS

Se usaron ratas Wistar machos, adultos, de 200 a 250 g. de peso que fueron inyectadas intraperitonealmente con 2.5 mg. de succinato sódico de hidrocortisona (Solu-Cortef, Upjohn) por cada 100 gs. de peso corporal. Los animales se sacrificaron después de cuatro horas de inyectados, el hígado se extrajo, se pesó y se convirtió en un homogeneizado al 30% por medio de un homogeneizador de teflón de Potter-Elvehjem, usando buffer de fosfato de sodio 0.02 M, de pH 7.0 y conteniendo 0.14 M. de KCl. Para el ensayo se usó la enzima existente en el sobrenadante obtenido después de centrifugar a 75,000 x g. durante 50 minutos en un rotor 40 de una centrífuga Spinco modelo L. La actividad enzimática se determinó por el método descrito por Greengard y colaboradores (5), usando una cantidad equivalente de fracción mitocondrial en la mezcla de incubación. La actividad se expresó en micromoles de kinurenina formados por hora y por gramo de hígado. Se definió como unidad de actividad a la cantidad de enzima capaz de producir 10 uM de kinurenina por gramo de hígado y por hora.

El líquido amniótico que se usó en estos experimentos se tomó de un "pool" de varias muestras obtenidas de mujeres embarazadas durante el proceso del parto, en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Antioquia. Cada muestra se filtró a través de un filtro bacteriológico de Zeitz antes de adicionarse al "pool". La concentración de proteínas del líquido amniótico, determinada por el método del biuret, fue de 12.86 mgs. por mililitro.

En algunos experimentos el líquido amniótico se fraccionó en dos partes por medio de filtración a través de una columna de Sephadex G-25, de 10 x 250 m.m., equilibrada previamente con agua destilada. El perfil de la elución se siguió midiendo la densidad óptica a 2.800 Å.

La diálisis del líquido amniótico se hizo contra agua destilada, en tubos de celulosa, a 0-5 grados centígrados, durante una semana, con cambios de agua cada 12 horas.

FIGURE 1

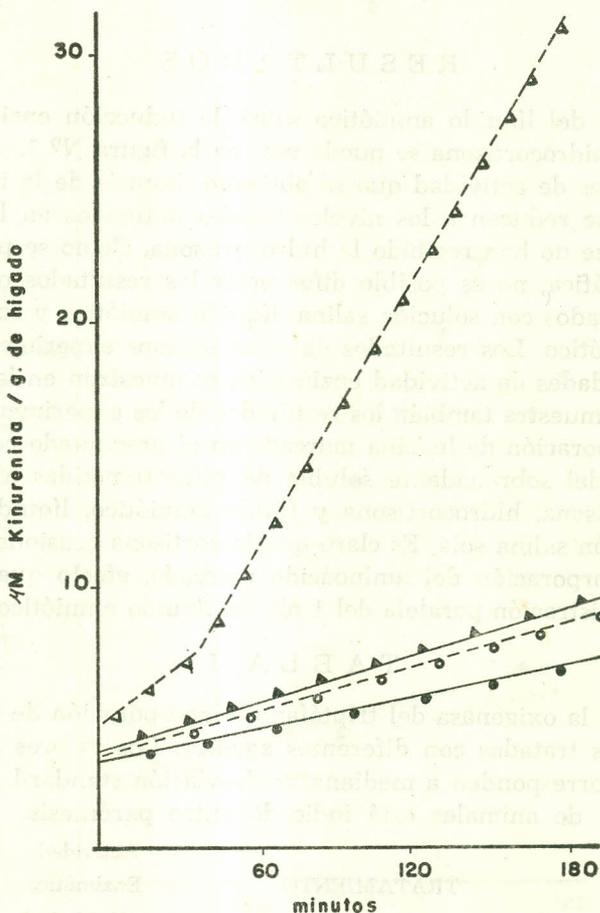


Fig. Nº 1 - Velocidad de la reacción catalizada por la oxigenasa del triptofano, cuatro horas después de la inyección de hidrocortisona (A), solución salina (A), líquido amniótico (O), y hidrocortisona más líquido amniótico (O).

La L-leucina marcada en el carbono N<sup>o</sup> 1 con C<sup>14</sup> se obtuvo de la casa New England Nuclear Corporation y tenía una actividad específica de 120 mC. por m. mole. Cuando fue necesario se disolvieron 10 uC. en solución salina al 0.9% y se aplicaron intraperitonealmente al animal de experimentación. El precipitado obtenido con TCA a partir del sobrenadante de 75,000 x.g. se disolvió en ácido fórmico al 60%, se aplicó en planchetas de acero y se contó la radioactividad a delgadez infinita en un aparato Geiger de flujo de gas con ventana terminal, que tenía un "background" de 10 a 20 c.p.m., dentro de una reproductibilidad del 5%.

## RESULTADOS

El efecto del líquido amniótico sobre la inducción enzimática causada por la hidrocortisona se puede ver en la figura N<sup>o</sup> 1. Es aparente que los niveles de actividad que se obtienen después de la inyección de la hormona se reducen a los niveles basales obtenidos en los animales de control que no han recibido la hidrocortisona. Como se puede observar en la gráfica, no es posible diferenciar los resultados obtenidos en animales tratados con solución salina, líquido amniótico y cortisona más líquido amniótico. Los resultados de estos mismos experimentos, expresados en unidades de actividad enzimática se muestran en la tabla I. La misma tabla muestra también los resultados de los experimentos que miden la incorporación de leucina marcada en el precipitado con ácido tricloroacético del sobrenadante soluble de ratas sometidas a inyecciones de hidrocortisona, hidrocortisona y fluido amniótico, líquido amniótico solo y solución salina sola. Es claro que la cortisona ocasiona un aumento en la incorporación del aminoácido marcado, efecto que desaparece con la administración paralela del 1 ml. de líquido amniótico.

### T A B L A I

Actividad de la oxigenasa del triptófano e incorporación de <sup>14</sup>C - I - Leucina en ratas tratadas con diferentes agentes. Los valores de actividad enzimática corresponden a mediana  $\pm$  desviación standard y el número de animales está indicado entre paréntesis.

TRATAMIENTO	Actividad Enzimática (Unidades)	Incorporac. 14-C-I-Leuc. (C.P.M.)
Solución Salina (10)	3.07 $\pm$ 2.06	19.600
Hidrocortisona (10)	13.70 $\pm$ 3.12	28.443
Líquido Amniótico ( 5)	2.10 $\pm$ 1.80	20.100
Líquido Amniótico + Hidrocortisona (5)	3.00 $\pm$ 2.05	20.110

Las fracciones que se obtuvieron después de la filtración a través de un gel de Sephadex G-25 se ensayaron también para observar su efecto inhibitorio sobre la inducción causada por la hormona. La figura N° 2 muestra cómo los niveles de la oxigenasa del triptófano se deprimen hasta igualar los niveles basales cuando el animal es inyectado con 20 mgs. de la proteína excluida por el Sephadex. La misma gráfica muestra también un efecto inhibitorio parcial causado por el material de pequeño peso molecular separado por el gel.

FIGURA 2

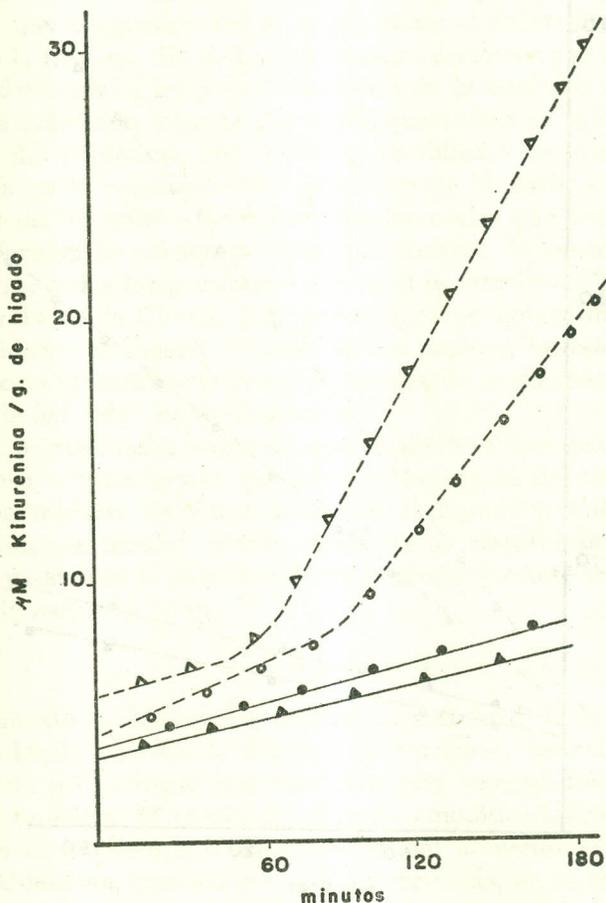


Fig. N° 2 - Velocidad de la reacción catalizada por la oxigenasa del triptófano después de la inyección de hidrocortisona (A), solución salina (A), componentes dializables del líquido amniótico (O), y componentes no dializables del líquido amniótico (O).

Los resultados obtenidos con el Sephadex se repitieron al utilizar la dialisis como un medio de fraccionar el líquido amniótico. En efecto, 20 mgs. de la proteína que permaneció en el interior de la bolsa de diálisis fueron capaces de producir inhibición de la inducción hormonal a los niveles basales de actividad enzimática. Lo mismo que en el caso anterior, la fracción de pequeño peso molecular produjo un efecto inhibitorio parcial sobre la actividad de la hormona.

FIGURA 3

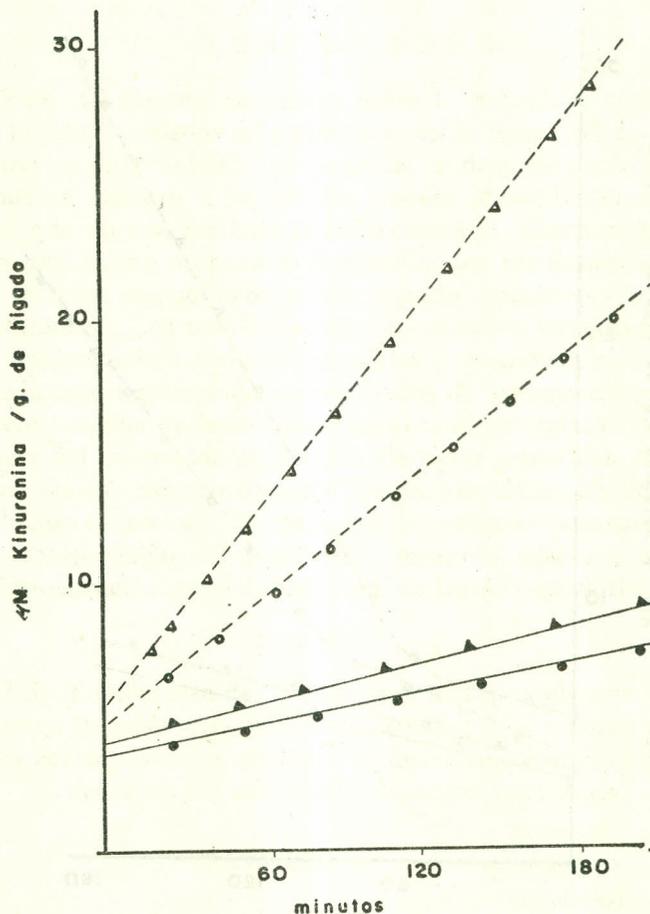


Fig. Nº 3 - Velocidad de la reacción catalizada por la oxigenasa del triptófano después de la inyección de hidrocortisona (A), solución salina (A) componentes del líquido amniótico excluidos por el Sephadex G-25 (O) y componentes del líquido amniótico no excluidos por el Sephadex G-25 (O).

## DISCUSION

La naturaleza de la inhibición existente durante la vida intrauterina en la expresión de la información genética para la oxigenasa del triptófano no ha sido aclarada. Grossman y Mavrides (12) sugirieron que durante la inducción de la transaminasa de la tirosina por la hidrocortisona se sintetizaba un represor y que para la síntesis de este inactivador se requería la presencia de un factor hipofisiario no identificado. La aplicabilidad de esta hipótesis al caso de la oxigenasa del triptófano ha disminuído debido al establecimiento definitivo por Greengard y Dewey (13) del papel regulatorio del glucagon sobre el desarrollo de la transaminasa de la tirosina. Sin embargo, estudios recientes por Labrie y Korner (14) demuestran un papel inhibitorio de la hormona del crecimiento sobre la inducción causada por la hidrocortisona en la actividad de la oxigenasa del triptófano, renovando la posibilidad de una intervención hipofisiaria en la regulación del desarrollo de la enzima. Carecemos, a pesar de todo, de suficientes datos experimentales que permitan establecer con claridad la existencia de un mecanismo de control hipofisiario que explique todas las peculiaridades en el desarrollo de la oxigenasa.

Los trabajos de Chytil, (15) por otra parte, abren una serie nueva de posibilidades al sugerir el papel de las purinas, la oxidasa xantínica y el peróxido de hidrógeno como elementos de importancia en la regulación de la actividad de la oxigenasa.

Nuestros resultados sugieren que cualquiera que sea la naturaleza del agente o agentes represores sobre la oxigenasa del triptófano, estos parecen acumularse fisiológicamente en el líquido amniótico. Sólo investigaciones adicionales podrán clarificar su naturaleza y mecanismo de acción y explicar la persistencia de su efecto durante los días siguientes al nacimiento del animal.

## RESUMEN

El aumento en los niveles basales de actividad de la oxigenasa del triptófano hepática, causado por la hidrocortisona, desaparece si el animal se trata previamente con una inyección intraperitoneal de líquido amniótico humano. El efecto del líquido amniótico sobre la inducción enzimática es paralelo a la desaparición del aumento en la incorporación de  $^{14}\text{C}$ -leucina, causado por la hidrocortisona, en el precipitado producido por el ácido tricloroacético en la fracción soluble de las células hepáticas.

Algunos experimentos en que se usaron fracciones obtenidas con Sephadex G-25 y con diálisis muestran que la inhibición de la acción

de la hidrocortisona sobre la enzima parece corresponder a una molécula de alto peso molecular, sin que sea posible descartar un efecto combinado de moléculas pequeñas y grandes.

## SYNOPSIS

The increase in the basal level of activity of rat liver tryptophan pyrrolase caused by hydrocortisone disappears if the animal is previously treated with an intraperitoneal injection of human amniotic fluid. The effect of amniotic fluid on the enzyme induction is parallel to the disappearance of the increase in the incorporation of  $^{14}\text{C}$ -leucine caused by hydrocortisone in the TCA precipitate of the soluble liver fraction. Experiments using Sephadex-G-25 and dialysis fractions show that the main cause of the inhibition seems to correspond to a rather large molecular weight molecule, without being possible to discard a combined effect of small and large molecules.

## REFERENCIAS

- 1 Lin, E. C. C., and Knox, W. E.: Adaptation of the rat liver Tyrosine-Alpha-Ketoglutarate Transaminase. *Biochem. Biophys. Acta.* 26:85. (1957).
- 2 Civen, M., and Knox, W. E.: The independence of hydrocortisone and Tryptophan inductions of Tryptophan pyrrolase. *J. Biol. Chem.* 234:1787 (1959).
- 3 Knox, W. E., Piras, M. N., and Tokuyama, K.: Tryptophan pyrrolase of liver. I. Activation and assay in soluble extracts of rat liver. *J. Biol. Chem.* 241:297 (1966).
- 4 Greengard, O., Smith, M. A., and Acs, G.: Relation of cortisone and synthesis of ribonucleic acid to induced and developmental enzyme formation. *J. Biol. Chem.* 238: 1548 (1963).
- 5 Greengard, O., Mendelsohn, N., and Acs, G.: Effect of cytoplasmic particles on tryptophan pyrrolase activity of rat liver. *J. Biol. Chem.* 241: 304 (1966).
- 6 Schimke, R. T., Sweeney, E. W., and Berlin, C. M.: The rate of synthesis and degradation in the control of rat liver tryptophan pyrrolase. *J. Biol. Chem.* 240: 322 (1965).
- 7 Nemeth, A. M. and Nachmias, V. T.: Changes in tryptophan peroxidase activity in developing liver. *Science.* 128:1085 (1958).
- 8 Auebarch, V. H., and Waisman, H. A.: Tryptophan peroxidase-oxidase, histidase, and Transaminase activity in the liver of the developing rat. *J. Biol. Chem.* 234: 304 (1959).
- 9 Franz, J. M. and Knox, W. E.: The effect of development and hydrocortisone on tryptophan oxygenase, formamidase and tyrosine aminotransferase in the liver of young rats. *Biochemistry.* 6: 3464 (1967).
- 10 Nemeth, A. M.: Mechanisms controlling changes in tryptophan peroxidase activity in developing mammalian liver. *J. Biol. Chem.* 234: 2921 (1959).
- 11 Greengard O.: The role of coenzymes, cortisone, and RNA in the control of liver enzyme levels. *Advance, Enzyme. Ragult.* 1:61 (1963).
- 12 Grossman, A., and Mavrides, C.: Studies on the regulation of Tyrosine Aminotransferase in Rats. *J. Biol. Chem.* 242: 1398 (1967).
- 13 Greengard O., and Dewey, H. K.: Initiation by glucagon of the premature development of tyrosine aminotransferase, serine dehydratase, and glucose-6-phosphatase in fetal rat liver. *J. Biol. Chem.* 242 : 2986 (1967).
- 14 Labrie, F. and Korner, A.: Growth hormone inhibition of hydrocortisone induction of tyrosine transaminase and tryptophan pyrrolase and its reversal by amino acids. *J. Biol. Chem.* 243: 1120 (1968).
- 15 Chytil, F.: Activation of liver tryptophan oxygenase by adenosine  $3^1$   $5^1$  phosphate and by other purine derivatives. *J. Biol. Chem.* 243: 893 (1968).

## POLINEUROPATIAS PERIFERICAS AGUDAS

### Informe sobre su ocurrencia en forma epidémica \*

Pelayo Correa, M. D. (1) Carlos A. García, M. D. (2)  
Julie Sulianti, M. D. (3) Antonio Quiroga, M. D.

En 1966 y 1967 se observaron en el Hospital Universitario del Valle (Cali) una serie de casos de polineuropatía de características clínicas y epidemiológicas peculiares. En estos casos se hizo un diagnóstico clínico de síndrome de Guillain-Barré-Strohl. Estas neuropatías habían sido observadas en la clientela hospitalaria de Cali de manera infrecuente y por lo tanto la acumulación de estos casos se consideró como un brote epidémico digno de investigación especial. Los esfuerzos hechos para aclarar su etiología no llevaron a conclusiones claras. Debido a que se sospecha que la causa puede ser múltiple y a la posible presencia de un agente tóxico, como factor etiológico o predisponente, se considera de importancia informarlos al cuerpo médico del país, en la esperanza de que ello motive investigaciones etiológicas que puedan servir de base a medidas profilácticas y terapéuticas.

1 - Profesor de Patología, Universidad del Valle.

2 - Profesor auxiliar de Patología (Neuropatólogo). Universidad de Valle, Cali.

3 - División de Epidemiología, Universidad de Tulane. New Orleans, U.S.A.

\* Trabajo presentado en el XI Congreso Colombiano de Patología efectuado del 4 al 7 de Diciembre de 1968 en Medellín, Colombia.

*Datos Epidemiológicos* - Para establecer si se trataba en realidad de una acumulación anormal de casos en el tiempo, se investigaron los archivos del Hospital Universitario desde 1957 hasta 1967 y se revisaron todas las historias que tuvieran diagnóstico de polineuropatía o síndrome de Guillain-Barré. La tabla número 1 muestra los casos del síndrome encontrados cada año, así como el número de muertes por esta causa. Es evidente como a partir de 1964 existe un aumento del número de

TABLA N° 3

POLINEUROPATIAS PERIFERICAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
DEL VALLE  
DISTRIBUCION DE NUMERO DE CASOS Y NUMERO DE MUERTES POR AÑO

AÑO	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	Tot.
No. Total	2	4	3	4	5	1	1	19	28	44	36	147
N° Muertes	2	1	0	0	2	0	1	5	6	4	9	30

pacientes que consultan por esta enfermedad y del número de muertes debidas a esta causa. La tabla N° 2 hace referencia a la procedencia de estos pacientes y en él se puede observar que la mayoría de ellos residían en Cali o Palmira, (99 casos) pero también se presentaron numerosos casos procedentes de otras localidades (48 casos), especialmente de Zarzal, Buga, Florida, y otras poblaciones del Valle.

La edad en la cual se presentaron con mayor frecuencia los síndromes puede observarse en los cuadros mencionados. La mayoría se presenta en las tres primeras décadas y predomina en el sexo masculino.

La tabla N° 3 muestra la distribución mensual de los casos de 1966 y 1967. La mayor concentración se inició en el mes de junio de 1966 y se mantuvo hasta el mes de marzo de 1967. Durante los últimos meses de 1966 se observó una concentración de casos de poliomielitis. Este brote epidémico de poliomielitis también se observó en general en la ciudad de Cali. Aunque podría pensarse que una sola enfermedad explicará la presencia de ambos grupos de casos, existen diferencias clínicas importantes entre ambos síndromes, y en las autopsias hechas en pacientes que murieron con diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré, no se encontró ninguna lesión encefalomielítica ni se pudo demostrar el virus del polio en material nervioso obtenido post-mortem.

El criterio empleado para la selección de los casos fue el de una enfermedad neurológica manifestada por parálisis o paresia de comienzo relativamente agudo y evolución progresiva, que puede afectar los

T A B L A N º 2

POLINEUROPATIAS PERIFERICAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
 NUMERO DE CASOS DE ENERO DE 1959 A DICIEMBRE DE 1967  
 POR RESIDENCIA, SEXO, EDAD Y AÑO

Año de hospitalización	CALI PALMIRA								OTROS SITIOS							
	Hombres				Mujeres				Hombres				Mujeres			
	1-15	16-35	35+	Total	1-15	16-35	35+	Total	1-15	16-35	35+	Total	1-15	16-35	35+	Total
1957				0		1		1				0		1		1
1958	1	1		2		1		1				0	1			1
1959	2			2				0				0	1			1
1960	1			1				0		1	2	3				0
1961			1	1		1		1		1	1	2		1		1
1962				0				0			1	1				0
1963				0	1			1				0				0
1964	9	3		12	2	1		3			1	1	1	2		3
1965	3	5	1	9	7	5	1	13	2	1		3	2	1		3
1965	11	7	1	19	6	4		10	5	4	1	10	5			5
1967	9	3	3	15	5	3		8		2	1	3	6	2	2	10
TOTAL	36	19	6	61	21	16	1	38	7	9	7	23	16	7	2	25

músculos respiratorios y que se asocia con disminución del tono y disminución o abolición de los reflejos osteotendinosos; que puede comprometer pares craneanos motores y que raramente se acompañan de fenómenos sensitivos. La simetría del cuadro clínico y la reversibilidad de la sintomatología también fueron factores de selección. En los casos autopsiados se tuvo en cuenta la comprobación histológica de cambios en la mielina de nervios periféricos o reacción axonal en neuromas motoras, sin lesión inflamatoria de la médula espinal.

TABLA N° 1

POLINEUROPATIAS PERIFERICAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE

DISTRIBUCION DE NUMERO DE CASOS POR MESES DE 1966 - 1967

Meses	Enero	Febr.	Marzo	Abril	Mayo	Jun.	Jul.	Agost.	Seppure.	Oct.	Nov.	Dic.	Total
1966	2	3	1	1	2	4	9	4	4	2	7	5	44
1967	6	8	5	2	4	3	0	2	3	1	1	1	36

*Datos Clínicos.* - Se encontraron 80 casos de polineuropatías al revisar las historias clínicas de los años 1966 y 1967. La tabla N° 4 muestra el predominio de esta entidad en las dos primeras décadas de la vida y la ligera preponderancia del sexo masculino. Todos los pacientes presentaron en algún momento de su enfermedad una cuadriparesia flácida con arreflexia osteotendinosa y sin reflejos patológicos. La parálisis fue siempre de comienzo distal con progresión centrípeta y compromiso bulbar en algunos casos. Solamente 14 pacientes presentaron compromiso sensitivo, con abolición de todas las modalidades en la porción distal de las extremidades, a manera de guantes y botas, y con recuperación gradual en sentido proximal; 27 pacientes tuvieron síntomas subjetivos de parestesias sin poder encontrarse signos objetivos de déficit sensitivo. En 23 pacientes hubo compromiso de pares craneanos motores con predilección por los pares bulbares como lo muestra la tabla N° 5. Al examen de líquido cefalo-raquídeo se encontró disociación albúmino-citológica solamente en 32 pacientes (menos de 10 linfocitos y más de 50 mgs. de proteínas). En 7 pacientes las punciones lumbares fueron técnicamente imposibles de efectuar debido a sus problemas respiratorios. En varios pacientes el examen del líquido cefalo-raquídeo fue normal en la fase aguda y no se repitió este examen posteriormente. Exceptuando los casos fatales debido a parálisis respiratoria, la evolución fue lenta pero progresiva hacia la recuperación. La gran mayoría de los

TABLA N° 4

POLINEUROPATIAS PERIFERICAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO 1966 - 1967

E D A D	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
1—4	7	5	12
5—9	6	10	16
10—14	10	7	17
15—19	8	2	10
20—24	4	1	5
25—29	3	3	6
30—34	2	3	5
35—39	3	1	4
40—44	0	0	0
45—49	3	1	4
50—54	1	0	1
TOTAL	47	33	80

TABLA N° 5

POLINEUROPATIAS PERIFERICAS EN EL HOSPITAL DEPARTAMENTAL  
UNIVERSITARIO - CALI - VALLE.

COMPROMISO DE PARES CRANEANOS EN 23 CASOS.

1966 - 1967

NERVIOS CRANEANOS	FRECUENCIA
III Oculomotor	1
IV Troclear	1
V Trigemino (motor)	4
VI Abductor	1
VII Facial	10
IX Glossofaríngeo	11
X Vago	14
XI Espinal	12
XIII Hipogloso	5

pacientes no han regresado a la consulta externa para control posterior.

Los estudios para virus fueron efectuados en el laboratorio de Virología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle bajo la

dirección de los Drs. Carlos Sanmartín y Alvaro Dueñas. Las muestras recibidas se inocularon en células de cultivo primario de riñón humano y en ratones lactantes. Solamente se enviaron muestras de líquido cefalo-raquídeo y materias fecales en el 25% de los pacientes y los resultados fueron negativos exceptuando una paciente de 11 años en quien se aisló un poliovirus tipo I de materias fecales pero varios estudios para poliovirus de líquido cefalo-raquídeo y sangre fueron negativos y la paciente se recuperó sin déficit. En otro paciente de 13 años se aisló un virus de materia fecal que no se pudo identificar. En los pacientes autopsiados se enviaron muestras frescas sin fijar de corteza fontal, tallo cerebral, asta de amón y cerebelo. Estas muestras también se inocularon en células de cultivos primarios de riñón humano y en ratones lactantes siendo negativos los resultados.

Todos los casos fatales presentaron compromiso bulbar con déficit respiratorio severo.

*Datos de Autopsia.* - Trece de los 80 pacientes murieron pero solamente en 6 casos se efectuaron autopsias. De los 6 casos autopsiados 4 presentaron bronconeumonía como episodio terminal, uno presentó edema pulmonar y el 6º sangró y aspiró del sitio de la traqueostomía. Tres de los pacientes tenían multiparasitismo intestinal y una paciente de 30 años tenía una tiroiditis inespecífica como hallazgo incidental a la autopsia. En los 6 casos se examinó el sistema nervioso central incluyendo la Médula Espinal, pero solamente en 3 casos se examinaron fragmentos de nervios periféricos de flejo braquial y lumbar y ganglios simpáticos dorsales. En todos los casos se examinaron secciones de corteza frontal, asta de Amón, ganglios basales, protuberancia, bulbo, cerebelo y muestras cervicales, dorsales y lumbares de médula espinal. En todas las secciones se hicieron coloraciones de H. E. Luxol, Fast Blue y Bodian. Los hallazgos macroscópicos constantes fueron una congestión vascular leptomeníngea y edema cerebral moderado a severo manifestado por aplanamiento de las circunvoluciones y estrechamiento de los surcos. En los casos de evolución tardía se observó ligero aumento de volumen de las raíces nerviosas anteriores de médula espinal. Los hallazgos microscópicos de sistema nervioso están localizados en nervios periféricos y neuronas motoras, y varían de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad. De los tres casos en que no se examinaron nervios periféricos, solamente en un paciente que murió a los 19 días de iniciada su enfermedad se encontró cromatolisis central en las neuronas de las astas anteriores. Los otros casos murieron al 3º y 5º días y los elementos neuronales y gliales de médula espinal y otros niveles eran de aspecto

normal. En los 3 casos restantes el examen neuropatológico incluyó nervios periféricos y ganglios simpáticos.

La descripción se hará en detalle a continuación:

Caso A-66-36. - Niña de 6 años de edad quien presenta debilidad en miembros inferiores que asciende en 24 horas a miembros superiores y posteriormente presenta disfagia y dificultad respiratoria. Al examen presenta cuadriplejía flácida con arreflexia sin cambios sensitivos y con compromiso de pares craneanos IX - X - XI y XII. El L.C.R. es normal y muere al 5º día de su enfermedad. El examen macroscópico de S.N.C. y periférico muestra congestión de vasos leptomenígeos y edema cerebral. El examen microscópico revela edema de la mielina de manera segmentaria en nervios periféricos, (Fig. N° 1). En ocasiones se observan pequeñas masas eosinófilas que se tiñen positivamente con el Luxol y son negativas con el Bodian habiendo preservación de los axones. No hay reacción inflamatoria a ningún nivel. Las neuronas y glía de médula espinal y tallo cerebral y hemisferios cerebrales son normales. Solamente se observan áreas de hemorragia anular perivascular en corteza frontal.

Caso A-67-90. - Adolescente de 14 años quien presentó estado "gripal" con tos, fiebre y posteriormente diarrea. Tres días después presenta debilidad de miembros superiores de tipo distal y posteriormente imposibilidad para la marcha; 48 horas después presenta dificultad respiratoria por lo cual necesita respiración artificial. El paciente hace bronconeumonía a la 3ª semana de su hospitalización, la cual mejora con antibióticos. En vías de mejoría y al removerle la cánula de traqueostomía, sangra en ese sitio, aspira y muere. El L.C.R. el día de su admisión fue normal y no se repitió posteriormente. El examen macroscópico de S.N.C. mostró edema de raíces ventrales y edema cerebral pero sin ninguna otra anomalía. El examen microscópico reveló a nivel de nervios periféricos pérdida de mielina en muchas áreas con preservación ocasional de este elemento alrededor de algunos axones. Hay escasa reacción inflamatoria linfocitaria en raíces anteriores y presencia de macrófagos que contienen lípidos (Fig. 2). Los axones se han conservado a pesar de estos cambios. Los vasos se han dilatado y muestran congestión marcada. Los cortes de médula espinal a todos los niveles examinados muestran cromatolisis central pero sin ningún otro cambio. Las neuronas de los ganglios simpáticos son de tamaño normal pero con pérdida moderada de la sustancia de Nissl. La cromatolisis central se observa también en las neuronas del núcleo X en el bulbo.

Caso A-67-179. - Niño de 10 años de edad quien presentó sarampión 13 días antes de comienzo de paresia de miembros inferiores la cual as-

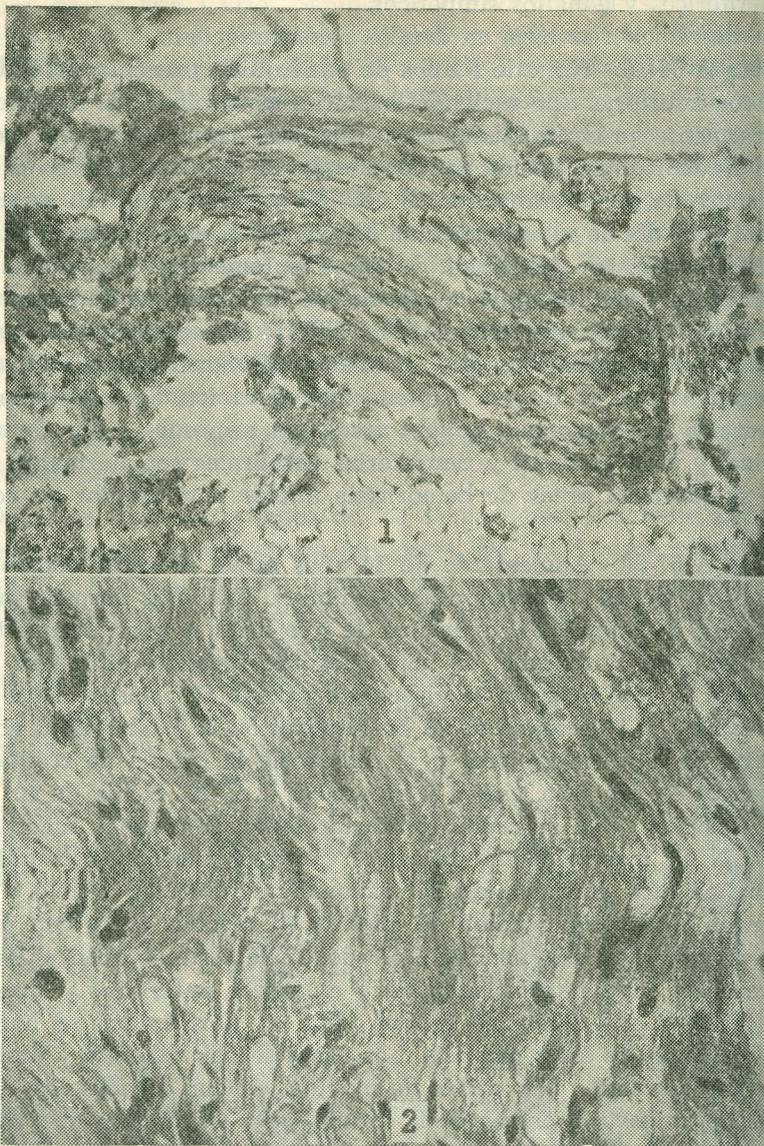


Figura Nº 1 - Corte longitudinal (A-66-36) de nervio periférico de plejo bronquial en el cual se observan edema y fragmentación de la mielina (Hematoxilina-eosina 135 x).

Figura Nº 2 - Corte longitudinal (A-68-90) de nervio periférico de plejo bronquial en el cual se observa edema, fragutación de la mielina y presencia de células inflamatorias y algunos lipófagos (Hematoxilina eosina 450 x).

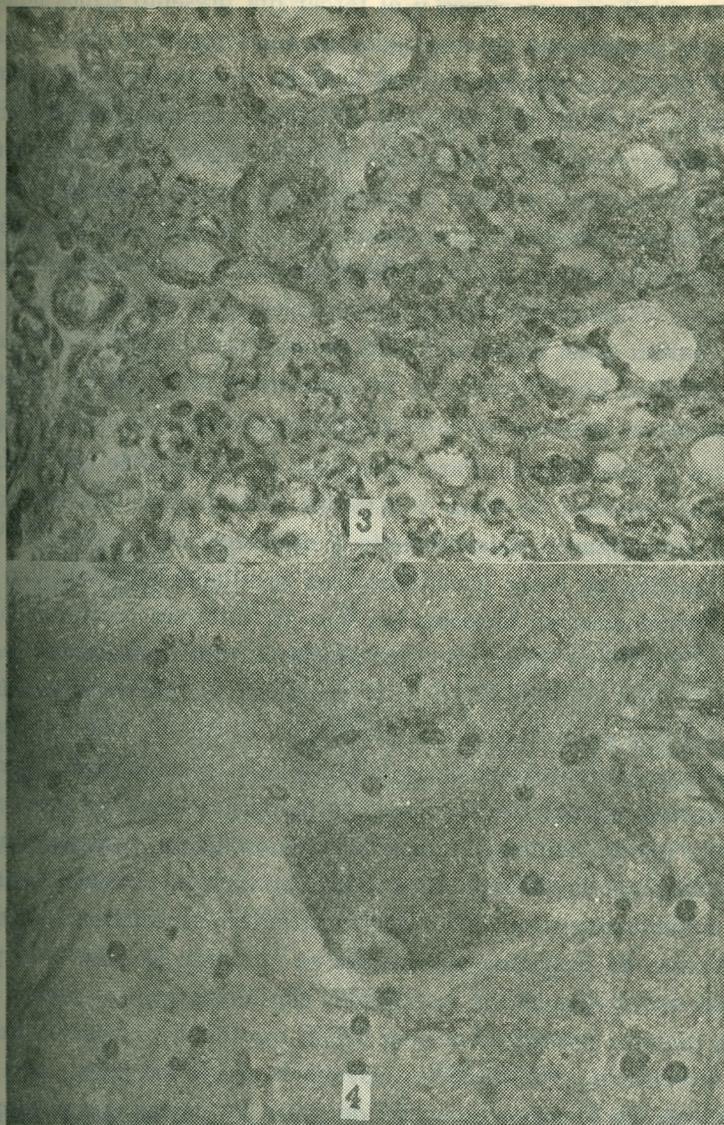


Figura Nº 3 - Corte transversal de raíces (A-68-179) ventrales en donde se observa dilatación capilar; fragmentación de la mielina y reacción inflamatoria (Hematoxilina-eosina 450 x).

Figura Nº 4 - Neurona de asta anterior de médula espinal en la cual se observa abombamiento del citoplasma; núcleo rechazado hacia la periferia y pérdida de la substancia de Nissl, con presencia de ésta solamente hacia la periferia. (Luxal 450 x).

cendió a miembros superiores y al tercer día presentó signos bulbares. El paciente permaneció en respirador en donde presenta shock y muerte al 16º día de su enfermedad. El L.C.R. mostró disociación albúmino citológica al 6º día de evolución. El examen macroscópico de cerebro mostró edema cerebral y congestión leptomenígea y las raíces ventrales de médula espinal estaban engrosadas. El examen histológico de nervios periféricos reveló fragmentación de la mielina con formación de masas eosinófilas, luxol positivas. Hay presencia de mocrófagos y en algunas áreas células inflamatorias mononucleares de tipo linfocitario (Fig. 3). Los axones están conservados en preparaciones teñidas según la técnica de Bodian. Los neuronas de las astas anteriores y de los núcleos de pares craneanos motores bulbares presentan cromatolisis central (Fig. 4).

*Datos Toxicológicos.* - Para investigar la etiología de este síndrome se hicieron estudios de virus y estudios toxicológicos. Los estudios de virus se encaminaron especialmente a establecer la presencia de virus de poliomiелitis en casos paralíticos, con resultados negativos. Los exámenes toxicológicos se hicieron con base en informes previos de la literatura (1-2-3) que indicaban una asociación entre síndromes de poli-neuropatía tipo Guillain-Barré y la exposición de los pacientes a insecticidas del tipo de hidrocarburos clorinados. El tipo de muestra ideal para establecer esta intoxicación es la biopsia de tejido adiposo, (4) removiendo aproximadamente 30 gramos de tejido que deben colocarse en un recipiente que no contenga trazos de estos productos, para ser examinado en el laboratorio. Aunque esto se hizo en algunos pacientes, las muestras se extraviaron en un laboratorio extranjero especializado. En muestras tomadas de pacientes y controles se midieron los niveles de p.p.-DDE, un metabolito de los insecticidas clorinados que se acumula en la grasa y persiste por años; de p.p' DDT, que indica exposición reciente a este insecticida, y de dieldrín, insecticida usado localmente para ciertos cultivos. Se tomaron muestras de grasa de garzas que se encontraron paralizadas en las zonas de donde procedía uno de los pacientes. Una de ellas cayó al suelo cuando volaba. Los datos a continuación se dan en partes por billón obtenidos por cromatografía de gas.

Desafortunadamente estos estudios son incompletos pues no se examinaron otros insecticidas.

Muestra	p,p DDE ppb	p,p DDT ppb	Dieldrin ppb
<i>Casos (enfermos)</i>			
W.G. Zarzal	128	trazas	
A.T. Buga	23.7	trazas	
G.C. Florida	cantidades ínfimas		
A.M. Florida	23.1		
<i>Controles (vecinos de la misma ocupación)</i>			
O.R. Zarzal	21		
E.R. Zarzal	86.8	35.2	
D.T. Buga	41		
R.Ch. Florida	119		
<i>Controles (ocupación diferente)</i>			
J.G. Zarzal	12.1		
M.M. Florida	76		
<i>Garzas</i>			
Nº 1 Zarzal	151		10.5
Nº 2 Zarzal	203		52.2

Los resultados del cuadro anterior son difíciles de interpretar, pues tanto los casos como los controles presentan niveles muy altos de insecticidas en la sangre circulante. A continuación se mencionan algunos hechos salientes de estos estudios. W.G. corresponde a un hombre de Zarzal de 18 años (Hist. Nº 281514) que trabaja en una plantación de soya donde se fumiga, según informes, con Paration y Dimetiltrifosfonato. El paciente estuvo gravemente enfermo pero se recuperó posteriormente. Muestras de tierra tomadas de la zona donde trabajaba W.G. revelaron el siguiente contenido de insecticidas.

lindene	0.01 ppm
p,p'DDE	0.33 ppm
p,p'DDT	1.32 ppm
o,p'DDT	0.23 ppm.

O.R. Trabajaba en un cultivo de tabaco vecino a la plantación donde trabajaba W.G. Esta plantación era fumigada periódicamente, pero se desconocen datos sobre los insecticidas usados.

E.R. era un hermano de O.R. que pidió se hiciera el examen de sangre cuando se enteró, pues decía padecía ataques de "epilepsia" cuando se exponía a fumigaciones, las cuales eran usuales en su profesión de obrero agrícola.

J.G. trabajaba en una bomba de gasolina de Zarzal y no había estado expuesto a fumigaciones. A.T. paciente de Buga (Hist. Nº 280652) era un hombre de 48 años que trabajaba en una plantación de café donde se fumigaba periódicamente con insecticida cuya naturaleza desconoce. D.T. es su hermano que trabaja en una plantación de algodón y también había estado expuesto a fumigaciones pero no desarrolló enfermedad. A.M. es una mujer de 32 años Florida (Valle) que desarrolló el síndrome pero en la cual no se obtuvo historia de exposición a fumigaciones. R.CH. es un mujer vecina que no desarrolló enfermedad pero que trabajaba en una plantación de café donde se había fumigado recientemente con un insecticida desconocido para ella. M.M. es una mujer vecina a las anteriores de quien no se conoce historia de exposición a fumigaciones.

De estos datos lo único que puede concluirse es que la población de la zona de donde provienen estos casos tiene niveles muy altos de metabolitos de insecticidas en la sangre. Muestra de un trabajador agrícola de la Dorada (Cundinamarca) presentaba también niveles elevados (17 PPb de DDT y 3% ppd de DDE). Muestras de personas no expuestas de Bogotá y Cali presentaban niveles bajos (menos de 7 de DDT y menos de 12 de DDE).

Lo incompleto de los estudios no permite sacar conclusiones definitivas, pero existen suficientes datos para sospechar una intoxicación crónica con estos agentes en la población. De presentarse nuevos casos se considera necesario tomar muestras de sangre y tejido adiposo para investigar la posibilidad de asociación entre la intoxicación y el síndrome de polineuropatía. Además de los insecticidas mencionados, deben investigarse los demás que estén siendo usados localmente. Según informes suministrados por las compañías fumigadores, en la zona del Valle del Cauca se utilizan los siguientes esquemas de fumigación para el algodón.

*Peste:* Alabama argillacea. Se fumiga entre 1 y 60 días después de plantado. Cada vuelo cubre aproximadamente 6.400 m<sup>2</sup> y usa 50 libras de arseniato de plomo. Para la peste del "pulgón" (*Aphis gossypii*) se fumiga con 3 litros de Ekatin o Metasystox por vuelo.

Después de los 60 días se usan otros insecticidas para diferentes plagas, tales como paration, toxophemo, DDT y Savin 80.

Esquemas similares se utilizan para otros cultivos.

Como puede observarse, el uso de insecticidas es muy abundante y variado en estas zonas.

Las muestras tomadas de las dos garzas que se encontraron parali-

zadas muestran niveles muy altos de insecticidas, lo cual hace sospechar que su parálisis está relacionada con esta intoxicación.

## DISCUSION

El presente informe llama la atención sobre la necesidad de estudiar mejor este tipo de síndromes en nuestro medio. Los hallazgos de autopsia revelan en 3 casos prueba inequívoca de polineuropatías periféricas (5) con compromiso segmentario de la mielina y conservación de los axones. En los otros 3 casos autopsiados hay prueba indirecta por la reacción axonal y por la ausencia de lesiones miélicas que expliquen el cuadro clínico. Desafortunadamente las lesiones neuropatológicas descritas son inespecíficas en el sentido de no dar luz sobre la etiología de la lesión. Se pueden descartar evidentemente neuropatías infecciosas (lepra, sarcoide, sífilis) (6) algunas metabólicas (amiloides, sulfatídica, Refsum) y colagenosis. También desde el punto de vista clínico se pueden descartar las heredodegenerativas (Charcot Marie-Tooth, Dejerine, Sottas) tumorales (efectos directos y remotos), post-traumáticas e isquémicas. Queda entonces un grupo de neuropatías dentro de las cuales pueden estar nuestros casos y son las tóxico-nutricionales y las alérgicas. Aunque usualmente estos casos se han diagnosticado como síndrome de Guillain-Sarré-Strobo, en sólo 32 de los pacientes se encontró la disociación albúminocitológica, hallazgo sobre el cual hicieron énfasis los autores al hacer la descripción original (7). También vale la pena anotar que dichos autores postularon agentes tóxicos o infecciosos para la etiología de la lesión. Posteriormente se han tratado de postular bases inmunológicas para la enfermedad (8); sin embargo este síndrome debería considerarse como "parte de un amplio espectro de poliradiculoneuropatías que esperan definición posterior" (9). También es dudoso que la causa de las polineuropatías descritas en Francia en 1916 sean las mismas que hoy prevalecen en nuestro medio. El asignar nombres eponímicos a estos casos puede ser una salida rápida para el diagnóstico, pero oculta la verdadera etiología y resta urgencia a la necesidad de investigar estos fenómenos médicos nuevos con interés y dedicación. Los niveles altos de insecticidas en algunos pacientes no nos aclaran totalmente la situación ya que algunos controles también tenían niveles iguales de las mismas sustancias. Sin embargo es posible pensar que los tóxicos sean un factor predisponente sobre el cual se agregue en forma aditiva otro factor que desconocemos.

La modernización de la agricultura en Colombia trae, además de

posibles progresos económicos, nuevos peligros para la salud que deben ser puestos de relieve por la profesión médica con miras a la toma de medidas preventivas que eviten enfermedades y muertes innecesarias. Es indudable que el uso de insecticidas es demasiado libre e incontrolado en Colombia. Ello acarrea peligros no sólo para los agricultores sino para la población que consume dichos productos agrícolas.

Entre los insecticidas más usados en la agricultura están los compuestos de fosforados que inhiben la colinesterasa y aumentan la acetilcolina, por lo cual produce los síndromes convulsivos y paralíticos bien conocidos. Además se encuentran los hidrocarburos clorinados (DDT-DDD-aldrin-dieldrin, etc.) que se pueden absorber por piel cuando se disuelven con aceites. Estos pueden producir neuropatías e intoxicaciones crónicas.

Aunque el presente estudio no prueba definitivamente que la etiología de los casos informados obedece a la intoxicación con insecticidas, pretende llamar la atención para que esta posibilidad se estudie más cuidadosamente por los diferentes grupos médicos del país.

La asociación en el tiempo de una epidemia de poliomielitis con la epidemia de polineuropatía mencionada, es un interesante hecho que escapa a nuestra interpretación.

## RESUMEN

Se informa sobre un brote de polineuropatías periféricas agudas ocurridas en Cali en los años 1966 y 1967. Se describen los aspectos clínicos y epidemiológicos de los 30 casos ocurridos en ese período de tiempo y se presentan los hallazgos neuropatológicos en 6 de 13 pacientes que murieron debido a la enfermedad.

Se discuten las posibilidades etiológicas haciendo énfasis en la asociación con ciertos insecticidas clorinados y fosforados. Por último se aconseja abandonar el nombre de Guillain-Barré Strohl y en su lugar darle un nombre descriptivo a estas lesiones de nervios periféricos a fin de estimular su estudio para llegar a un diagnóstico etiológico adecuado. Esto hará su tratamiento más razonable y facilitará tomar medidas preventivas.

## SYNOPSIS

An epidemic form of acute peripheral polineuropathies which occurred in Cali (Colombia) in 1966 and 1967 is reported. The Clinical and Epidemiological aspects of the 80 cases found during this 2 years period

is discussed along with the neuropathologic findings in 6 out of the 13 patients who died during their illness.

We discuss the possible etiologic factors stressing the association of the illness with the use of chlorinated and phosphorsated insecticides. We advise to avoid the eponimic Guillain-Barré-Strohol and use a descriptive name to these peripheral nerve lesions so they can be more thoroughly studied in order to arrive to an etiologic diagnosis.

## REFERENCIAS

- 1 Jenkins, R. B., Toole, J. F. Polyneuropathy following exposure to Insecticides. Arch. Intern. Med. 113: 691, 1964.
- 2 Quimby, G. E. & Doornik, G. M. Tetraethyl Pyrophosphate Poisoning following Airplane Dusting. J. Amer. Med. Assoc. 191: 1, 1965.
- 3 Dreisgach, R. H. Handbook of Poisoning 3rd. ed Lange Medical Publication 19 p. 78-92.
- 4 Wasserman, M.; Wasserman, D.; Zellermyer, L. & Gon. U. Pesticides in people. Pest-Monit J. 1: 15, 1967.
- 5 Haymaker, W., Kernoham, S. W. The Landry-Guillain-Barré Syndrome. A clinicopathologic report of Fifty Fatal Cases and a Critique of the Literature. Medicine 28: 59. 1949.
- 6 Grenfield, J. G. Neuropathology. London. Edward Arnold (Publishers) LT. D. 1958 - pp. 583.
- 7 Guillain, G., Barré, J. A. & Strohl, A. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans reaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des reflexes tendineux. Bulletins et memoires de la Société Medicale des Hospitiaux de Paris 40: 1462, 1916.
- 8 Widerhalt, W. C.: Malder, D. W. & Lambert, E. H. The Landry-Guillain-Barré Strohol Syndrome or Polyradiculoneuropathy: Historical Review, Report on 97 patients, Present concepts. Mayo Clinic Proc. 39: 427, 1964.
- 9 Brody, I. A., Williams, R. H. Neurological Classics V. Guillain-Barré-Strohol Syndrome. Arch. Neurol. 18: 449, 1968.

## **RESPUESTA DE LA PRESION ARTERIAL EN DIFERENTES ESTADOS HIPERTENSIVOS AL GLUCAGON, EN NORMALES Y EN OTRAS ENTIDADES.**

### **SU VALOR EN EL DIAGNOSTICO DEL FEOCROMOCITOMA**

Dr. Arturo Orrego M. \*  
Dr. Iván Molina V. \*  
Dra. Stella Prada de C. \*\*  
Dr. Leonardo Arango A. \*\*

Se ha considerado que el feocromocitoma constituye menos del 1% del total de hipertensos (1). Esta es una entidad que ha adquirido gran importancia gracias a varios conocimientos recientes (2). La hipertensión debida a este tumor con gran frecuencia es curable, siempre que no haya habido daño arteriolar marcado, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz. El hallazgo de esta enfermedad puede ser índice de la presencia de otras entidades curables, pero que pueden ser fatales. Las manifestaciones del feocromocitoma pueden sugerir hipertiroidismo, diabetes mellitis, estados de ansiedad, y el síndrome de carcinoide. Otro hecho que aumenta su importancia es que existen medios racionales de diagnóstico y de tratamiento. Recientemente se ha demostrado que esta entidad puede transmitirse en forma autosómica dominante (3-4). Cada

\* Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

\*\* Residentes de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Trabajo presentado en el IX Congreso de Medicina Interna reunido en Popayán, Octubre de 1968.

vez se describe más frecuentemente haciendo parte de la adenomatosis múltiple familiar (5-6). Como importante se ha reconocido la asociación de carcinoma medular del tiroides con feocromocitomas bilaterales (7). El feocromocitoma también se ha encontrado asociado con alguna frecuencia a la neurofibromatosis (8-9), a la enfermedad de Lindau (10), a cierto tipo de policitemia (11), etc.

Las manifestaciones del feocromocitoma son múltiples, pueden ser características, o inespecíficas (2). Las crisis hipertensivas son las que más sugieren el diagnóstico, especialmente si estas se asocian a hipermetabolismo sin hipertiroidismo, diabetes mellitis, sudoración profusa, cambios psíquicos, e hipotensión postural, entre otras.

Pero no debe olvidarse que con frecuencia la hipertensión puede ser persistente (12). Sólo la sospecha clínica ante cuadros no típicos hará factible el diagnóstico de esta entidad.

Para el diagnóstico de feocromocitoma se han usado como pruebas presuntivas, las farmacológicas (2), unas de las cuales son capaces de descender la presión o abortar una crisis hipertensiva tales como la regitina, bloqueador alfa simpático; otras producen una crisis hipertensiva por liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas simpáticas o directamente de la adrenal. Entre estas últimas se encuentran: la histamina, la tiramina y más recientemente el glucagón (13-14-15). Las 2 primeras actúan sólo sobre las terminaciones nerviosas; el glucagón actúa directamente sobre la medula adrenal (16). La histamina actúa produciendo una descarga simpática refleja, y la tiramina estimula directamente las terminaciones nerviosas (2).

La histamina como prueba presuntiva en el diagnóstico del feocromocitoma tiene pocos falsos positivos (2), pero desafortunadamente tiene un alto índice de efectos secundarios (17), y se han descrito casos de muerte durante su administración (18). Esto motivó la búsqueda de nuevas drogas provocadoras de hipertensión en el diagnóstico de esta entidad. Engelman y colaboradores (17) introdujeron la tiramina la cual tiene grandes ventajas sobre la primera y probablemente menos respuestas falsas positivas. Más recientemente Lawrence (13) introdujo el glucagón como prueba en el diagnóstico del feocromocitoma. El valor de esta hormona pancreática en el diagnóstico de esta entidad fue comprobada más tarde por el mismo (14) y por otros investigadores (15).

Como pruebas definitivas en el diagnóstico del feocromocitoma se han usado varias determinaciones químicas en sangre u orina. Las últimas tienen más amplio uso en clínica que las primeras. Entre las sustancias químicas más buscadas en el diagnóstico de esta entidad están

la determinación urinaria de catecolaminas, ácido vanilomandélico, la normetanefrina y la metanefrina. Probablemente una sola determinación de estas sustancias es capaz de hacer el diagnóstico en más del 80% (18); cuando se determinan en un paciente dos o más la posibilidad del diagnóstico aumenta (2). Sjoerdsma y colaboradores (18) no encontraron ventaja marcada en el diagnóstico de feocromocitoma con uno u otro de los métodos químicos enumerados, sin embargo, más recientemente Dauchy (19), cree que las determinaciones del ácido vanilo-mandélico o del bloqueo metanefrina-normetanefrina tienen amplias ventajas sobre la determinación de las catecolaminas urinarias.

El motivo de esta investigación era ver si se comprobaba el poco efecto hipertensor del glucagón en entidades distintas del feocromocitoma y su probable valor para el diagnóstico de esta entidad.

## MATERIAL Y METODOS

En total se estudiaron 74 pacientes, de ambos sexos, y de diferentes edades, distribuidos así: 9 casos con hipertensión esencial, 1 con fibrosis de la arteria renal, 17 casos con varias entidades, endocrinas, normo o hipertensos; 14 casos con insuficiencia renal crónica; 25 pacientes con diferentes entidades clínicas, todos normotensos y 8 pacientes normales. Por otro lado se estudiaron, además 3 pacientes en quienes había fuerte sospecha de feocromocitoma, no solo clínicamente, sino también porque tenían catecolaminas (19) altas u otra prueba farmacológica positiva. En una de estos pacientes el retroneumoperitoneo era altamente sugestivo de feocromocitoma (Caso N<sup>o</sup> 2).

**METODO.** - En todos los pacientes se seguía el mismo método; el paciente se tenía en ayunas por las 12 últimas horas. Todos eran pacientes que venían hospitalizados por varios días antes de la prueba; los normales eran enfermeras del mismo Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia. Estando el paciente acostado, se tomaba la presión arterial, tantas veces como fuera necesario hasta obtener una presión estable, en general se necesitaba de 10 a 15 minutos; cada uno de los pacientes era informado sobre lo que se iba a hacer, y se le tranquilizaba. También se tomaba la presión, después de que la aguja con la jeringa que contenía el glucagón estaba dentro de la vena, varias veces hasta que la presión se estabilizara. Esta se consideraba como presión arterial basal, e inmediatamente, se inyectaba en forma rápida el glucagón y se tomaba la presión en el brazo opuesto cada 15 segundos durante varios minutos. Se anotaban las reacciones indeseables y en los

casos sospechosos de feocromocitoma se tenía a mano regitina. En estos últimos casos también se recurría a administrar solución salina gota a gota, poco antes de la prueba, para tener la vena patente y evitar los cambios de presión secundarios al stress, en 2 de los 3 pacientes sospechosos de feocromocitoma se administró solución salina intravenosa en igual cantidad que el glucagón para que sirviera como control. Se empleó en todos 1 mg. de glucagón cristalino, libre de contaminación con insulina. Tanto la solución salina que servía de control, como el glucagón se administraban en estos casos a través del caucho que conectaba la aguja al aparato de venoclisis.

### PRESENTACION DE CASOS.

Paciente Nº 1, 47 años de edad, casado, raza mestiza.

**MOTIVO DE CONSULTA:** hipertensión y crisis hipertensivas, hipermetabolismo y diabetes mellitus.

**ANTECEDENTES FAMILIARES:** Sin importancia.

**ANTECEDENTES PERSONALES:** Tiroidectomizado meses atrás al parecer por hipertiroidismo.

**ENFERMEDAD ACTUAL:** Hace años presenta hipertensión y con alguna frecuencia crisis hipertensivas con frecuencia precipitadas por hipoglicemia insulínica, hormona que se viene administrando desde hace algún tiempo para su diabetes. Durante las crisis hipertensivas presenta cefalea, sudoración, trastornos visuales; en la sala cedían fácilmente a regitina. La diabetes era del tipo lábil.

**EXAMEN FISICO:** Paciente en buenas condiciones, orientado, P.A. 160/100. Pulso 100/minuto. El examen físico fue negativo, excepto para discreto temblor en manos, y pies calientes.

**EXAMENES DE LABORATORIO:** Glicemia 160 mgs.%. Urea, creatinina, citoquímico: normal. Tórax: negativo para patología. Yodo-proteinemia: normal. Metabolismo basal + 53. Prueba de la Regitina: se usaron 10 mgs. I. V., se obtuvo una baja de la presión a los 45" de más de 35 mm. la sistólica y más de 25 la diastólica. Se consideró como positiva. El paciente venía tomando reserpina para su hipertensión. Posteriormente se repitió una semana más tarde después de suprimir hipotensores y también fue positiva. Prueba histamina: se usaron 0.025 mgs. histamina base. Se obtuvo aumento de la presión sistólica a los 30' a 45' de más de 50 mm. Venía sin hipotensores por más de una semana. Prueba del Glucagón: Se usó 1 mg. I.V. No se obtuvo modificación de la presión arterial. Se llevó a cirugía no encontrándose tumor abdominal.

La biopsia de la cápsula adrenal mostró hiperplasia discreta de la cortical; no había hiperplasia de la medula.

Caso N° 2. Paciente de 47 años, casada, con varios hijos.

**MOTIVO DE CONSULTA:** Crisis hipertensivas.

**ANTECEDENTES PERSONALES:** había sido intervenida años atrás con el diagnóstico de feocromocitoma en adrenal izquierda, sin que se hubiera encontrado tumoración.

**ENFERMEDAD ACTUAL:** Cefalea, sudoración, palpitación durante crisis hipertensivas desde hace varios meses.

**EXAMENES DE LABORATORIO:** Anormales: Catecolaminas por método fluorométrico (19) 1640 mgs. Prueba del glucagón: se inyectó 1 mg. I. V. Se obtuvo un aumento de la sistólica de 20 a los 30'. No hubo náuseas, no vómitos. Retroneumoperitoneo: mostró tumor paravertebral izquierdo de unos 6 cms. de diámetro. Intervención: Se encontró un feocromocitoma de 6 cms. de diámetro, quístico en el centro, en región para-renal izquierda, que parecía originarse en uno de los ganglios simpáticos para-aórticos. Durante la intervención aumentó la presión arterial, que cedió fácilmente a regitina. La paciente salió en buenas condiciones de cirugía. Actualmente la presión es normal.

Caso N° 3. Paciente de 48 años, obesa e hipertensa 180/120, en ocasiones hacía crisis hipertensivas con epistaxis, sudoración, cefalea. Catecolaminas hechas en dos oportunidades por método fluorométrico (19) fueron altas, prueba de regitina francamente positiva; la prueba del glucagón 1 mg. I.V. fue positiva, aumentó la sistólica 30 mm., la diastólica 20 mm., a los 45". Abandonó el servicio antes de nuevos estudios.

## RESULTADOS

En la Tabla N° 1 pueden apreciarse la ninguna respuesta hipertensiva en 9 pacientes con hipertensión esencial, y en 1 con fibrosis de la

TABLA No. 1

### HIPERTENSION ESENCIAL Y FIBROSIS ARTERIAL RENAL 10 CASOS

No. Casos	Etiología	Aumento de la Presión	Disminuyó
9	Hipertensión esencial	0	9
1	Fibrosis arterial renal	0	1

arteria renal; antes al contrario se obtuvo una disminuación de la sistólica hasta de 10 mm.; la diastólica no tuvo cambios.

En la Tabla N° 2 se pueden observar la respuesta al glucagón obtenida en pacientes con varias entidades endocrinas, 17 en total. Sólo en un paciente con diabetes juvenil de comienzo más o menos corto se obtuvo un aumento en la sistólica de 10 mm. al minuto, un minuto más tarde la sistólica había regresado a lo normal; en unos pocos del resto de los pacientes se observó caída de la presión sistólica, que varió entre 5 y 10 mm.

En la Tabla N° 3 pueden observarse los resultados obtenidos en 25 pacientes, normotensos con diferentes diagnósticos, tales como distrofia muscular progresiva, amibiasis intestinal, TBC intestinal, insuficiencia cardíaca congestiva de diferentes etiologías, etc. En dos, la presión sistólica aumentó de 5 a 20 mm.; en la distrofia muscular se obtuvo la mayor alza; el otro caso lo constituía una cirrosis hepática.

En el resto de los pacientes la presión sistólica permaneció sin modificaciones apreciables, o aún descendió de 5 a 12 mm. En toda esta serie la presión diastólica permaneció sin modificación.

En los 14 casos con insuficiencia renal crónica la respuesta de la presión puede verse en la Tabla N° 4. En estos pacientes se obtuvo un

TABLA N° 2

PACIENTES NORMO E HIPERTENSOS  
 VARIOS CASOS CON ENFERMEDAD ENDOCRINA  
 17 CASOS

No. Casos	Etiología	Aumento de la Presión	Sin modificación o disminuyó
4	Hipertiroidismo	0	4
1	Cushing	0	1
3	Diabetes	1	2
2	Acromegalia	0	2
3	S. Sheehan	0	3

TABLA No. 3

CASOS VARIOS - NORMOTENSOS

No. Casos		Aumento de la Presión	Sin modificación o disminuyó
25		2	23
4	Varios	1	3

TABLA No. 4  
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA - 14 CASOS.

No. Casos	Etiología	Presión Basal		Aumento Presión	Grado Variación	
		Normo.	Hiper		Sist.	Diast.
4	Pielonefritis crónica	2	2	2	10-20	0
5	Síndrome Nefrítico	3	2	2	20-60	10
2	Varios	0	2	1	40	0
3	Desconocida	0	3	2	20-55	20

aumento de la presión en el 50% de los casos, característicamente se encontró siempre a los 2 minutos o más tarde, lo que contrastaba con los pacientes de otros grupos, en los cuales la elevación de la sistólica se puso de presente más tempranamente, de los 15' - 45' - 60'. Fue en esta serie donde mayor aumento de la presión sistólica se observó, habiéndose obtenido en un paciente, con síndrome nefrótico, una alza hasta de 60 mm. El promedio de elevación de ésta fue de 42.5 mm.; los extremos de oscilación estuvieron entre 10 a 60 mm. La diastólica también aumentó, aunque menos, en algunos pacientes, oscilando entre 10 y 20 mm.

En la serie de los pacientes normales, enfermeras en su totalidad, hubo un discreto aumento de la presión sistólica sólo en 2, de 5 a 10 mm.; en el resto la presión se sostuvo sin modificación o disminuyó.

La morbilidad por la prueba del glucagón fue mínima, excepto en los pacientes con insuficiencia renal crónica en los cuales se presentaron complicaciones menores en el 50%, tales como náuseas, vómito y cefalea.

## DISCUSION

Sin lugar a dudas el diagnóstico de feocromocitoma se está haciendo cada vez más frecuente gracias a los nuevos métodos de diagnóstico, algunos de los cuales son fáciles de hacer, aún en laboratorios menos sofisticados. Los mejores métodos diagnósticos son aquellos que miden las catecolaminas urinarias y sus metabolitos (20-21-22-23), sin embargo las pruebas farmacológicas pueden ser de gran utilidad para el diagnóstico presuntivo cuando se estudian sistemáticamente hipertensos, o no se disponen de las facilidades de grandes laboratorios. Una prueba presuntiva farmacológica necesariamente necesita, en la mayoría de los

casos, la comprobación por métodos más específicos como los enumerados anteriormente, demostración radiológica, etc. Tal vez sólo en los casos típicos una o más pruebas farmacológicas repetidamente positivas pueden ser suficientes para el diagnóstico de feocromocitoma y estimular la búsqueda de la localización del tumor.

Aún no se ha descubierto la prueba farmacológica ideal para el diagnóstico de esta entidad, la menos aceptable es la prueba de la regitina, la cual sólo da un diagnóstico certero en el 75% (2). Entre las pruebas provocativas la tiramina tiene marcadas ventajas sobre la histamina por su mayor tolerancia (18), y probablemente el mismo bajo porcentaje de respuestas falsas positivas (2); sin embargo con esta última prueba se han obtenido resultados negativos en casos de feocromocitomas comprobados, en los cuales se ha demostrado mayor producción de epinefrina que norepinefrina (18). Según este autor la tiramina libera especialmente norepinefrina de las terminaciones simpáticas. La prueba del glucagón teóricamente debería ser positiva en estos casos ya que es capaz de liberar ambas catecolaminas.

Existe otro inconveniente con las pruebas farmacológicas para el diagnóstico del feocromocitoma, tanto las supresivas como las provocativas, que el tratamiento antihipertensivo u otras drogas pueden dar motivo a respuestas inesperadas; por ejemplo: la administración de reserpina previamente puede disminuir la sensibilidad a la tiramina o histamina y la administración de inhibidores de la monoaminooxidasa pueden potencializar grandemente el efecto de la primera amina (18).

Desde que se introdujo el glucagón en el diagnóstico de feocromocitoma (13-14) se ha puesto de presente su inocuidad y su valor con este fin. Lawrence (14) no encontró en su serie ninguna respuesta falsa positiva. Aparentemente nuestra casuística no parecía comprobar este hallazgo, ya que con frecuencia al menos en el grupo con insuficiencia renal crónica, nosotros observamos aumento variable, tanto de la presión sistólica como diastólica y especialmente de la primera, la cual en unos casos llegó a ser sugestiva de feocromocitoma; sin embargo analizando detenidamente estos casos se encontró que existía una estrecha correlación, al menos para algunos, en tiempo e intensidad entre la presencia de náuseas, vómito y elevación de la presión, por lo cual se consideró posible que en algunos estas complicaciones y no el glucagón hubieran sido la causa de la modificación tensional. Es probable, también, que esta explicación sea válida para algunos de los pacientes de los grupos en

quien se obtuvo una respuesta similar. En el resto de los pacientes, en quienes no se observó la relación descrita, queda sin explicación el aumento de las cifras tensionales. El hecho que la elevación tensional en la insuficiencia renal crónica hubiera sido siempre tardía a los 2 minutos o más tarde, cuando en el feocromocitoma siempre se presenta más tempranamente hace suponer que el alza de la presión era debida a otras causas distintas a la liberación de catecolaminas por tumor adrenal.

Creemos debe estudiarse en forma sistemáticamente controlada, y aún con menos dosis de glucagón para evitar estas complicaciones, pacientes con insuficiencia renal crónica con el fin de esclarecer definitivamente este hallazgo. No existe en la literatura revisada ninguna referencia a este punto. Lawrence (14) en su serie de 126 pacientes con diferentes entidades clínicas distintas al feocromocitoma, investigados con glucagón, no encontró en ninguno aumento de la presión, a pesar de que usó las mismas dosis que nosotros, la causa de esta diferencia no la conocemos, aunque podría haber estado en relación con la mucho menor incidencia de efectos secundarios, al parecer el vómito no se presentó y la incidencia de náuseas fue mínima.

El valor del glucagón como prueba presuntiva en el diagnóstico de feocromocitoma pudo apreciarse en nuestros dos primeros casos, en el primero, negó el diagnóstico a pesar de otras pruebas presuntivas positivas, como la histamina y regitina administradas aún después de haber suprimido previamente los hipotensores por 8 días. En este caso el glucagón negativo estaba de acuerdo con las catecolaminas urinarias normales. La laparotomía abdominal no mostró tumor.

En el segundo caso la elevación de la presión arterial antes del minuto, apoyaba el diagnóstico de feocromocitoma el cual se comprobó por laparotomía. El hecho que se hubieran obtenido aparentemente falsos positivos en los casos con insuficiencia renal crónica no le resta importancia a la prueba ya que la elevación de la presión siempre fue tardía, período en el cual no se presenta en el feocromocitoma; además la insuficiencia renal crónica prácticamente nunca da motivo al diagnóstico diferencial con esta entidad. La elevación de la presión, cuando se presentó en otros grupos siempre fue muy discreta y siempre en pacientes en los cuales el diagnóstico diferencial de este tumor no necesitaba plantearse, tanto en la serie de nosotros, como en la de Lawrence (14) nunca se obtuvo un aumento de la presión en pacientes con hipertensión esencial.

Es muy probable que estos aparentes falsos positivos puedan evitarse, al menos en la mayoría, usando dosis menores de glucagón 0.5 mgs. Sólo en los casos muy sospechosos, si con las dosis anteriores no se obtiene respuesta, debería aumentarse la dosis a 1 mg.

## R E S U M E N

Se estudió la respuesta presora en 74 pacientes normo o hipertensos en diferentes períodos de la vida, al glucagón intravenoso a la dosis de 1 mg. distribuidos así: 9 casos con hipertensión esencial, 1 con fibrosis de la arteria renal, 17 casos con varias entidades endocrinas, 14 casos con insuficiencia renal crónica; 25 pacientes con diferentes entidades clínicas, 8 normales y tres pacientes sospechosos de feocromocitoma. En la inmensa mayoría de los casos la presión permaneció igual o descendió después de la administración; sólo en unos pocos de los otros grupos y en 7 del grupo con insuficiencia renal crónica se obtuvo un aumento variable de la presión sistólica, diastólica o de ambas. La mayor alza se observó en los pacientes con daño renal crónico, en alguno de los cuales se obtuvo hasta un aumento de 60 mm. de la sistólica. Se observó que había una relación estrecha entre el aumento tensional y la presencia de náuseas y vómitos los que se presentaron como complicación, especialmente en el grupo con insuficiencia renal crónica. Se revisa la literatura sobre el glucagón como prueba provocativa en el diagnóstico del feocromocitoma. Se pone de presente el valor de esta prueba en 2 casos comprobados de feocromocitoma.

## S Y N O P S I S

The blood pressure response to 1 mg. of glucagon I. V. in 74 patients, normo or hypertensive was studied. 9 patients had essential hypertension, 1 vascular renal hypertension, 17 different endocrinopathies, 14 chronic renal insufficiency, 8 were normal patient and the rest were suffering from different diseases. In most of cases the blood pressure remained unmodified or decreased during the test. In 7 of patients with chronic renal insufficiency the blood pressure increased, specially the systolic reading reaching in one of the patients a raise as high as 60 m. m. Relationship between the blood pressure raise and nausea and vomit were observed, not only in this group but in a few patients belonging to others groups. The blood pressure increase was always observed after two minutes, contrasting with the raise in pheochromocytoma ca-

ses in which was always before the first minute. Just mild secondary effects in some of the patients tested, as nausea, vomit, were observed. The value of this test in the diagnosis of pheochromocytoma was proved in two patients.

#### REFERENCIAS

- 1 De Graeff, J. and Horak, B. J., V.: The incidence of phaeochromocytoma in the Netherlands. *Acta. Med. Scand.* 176: 583, 1964.
- 2 Melmon, K.: The catecholamines and the adrenal medulla. *Textbook of Endocrinology*, R. Williams, ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1968, p. 379.
- 3 Carman, C. and Brashear, R. E.: Pheochromocytoma as an inherited abnormality. Report of the tenth effected kindred and review of the literature. *New Eng. J. Med.* 263: 419, 1960.
- 4 Tisherman, S. E., Gregg, F. J. and Danowski, T. S.: Familial pheochromocytoma. *JAMA*, 182: 152, 1962.
- 5 Ballard, H. S., Frame, B. and Hartsock, R. J.: Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine* 43: 481, 1964.
- 6 Danowski, T. S., Mateer, F. M. and Lonongbaugh, E. E.: Endocrine adenomatosis (polyendocrine disease): familial occurrences. *Acta Med. Scand.* 17: 559, 1962.
- 7 Leading Article: Phaeochromocytoma and thyroid cancer. *Brit. Med. J.* 2: 549, 1965.
- 8 Chapman, R. C., Kamp, V. E., and Taliaferro, I: Pheochromocytoma associated with multiple neurofibromatosis and intracranial hemangioma. *Am. J. Med.* 26: 883, 1959.
- 9 Glushien, A. S., Nansuy, M. M., and Littman, D. S.: Pheochromocytoma. Its relationship to the neurocutaneous syndromes. *Am. J. Med.* 14: 318, 1953.
- 10 Melmon, K. L. and Rosen, S. W.: Lindau's disease. Review of the literature and study of a large Kindred. *Am. J. Med.* 36: 595, 1964.
- 11 Rosse, W. F., and Waldman, T. A.: A comparison of some physical and chemical properties of erythropoiesis-stimulating factors from different sources. *Blood* 24: 739, 1964.
- 12 Ramsay, I. D. and Langlands, J. H.: Pheochromocytoma with hypotension and polycythemia. *Lancet.* 2: 126, 1961.
- 13 Lawrence, A. M.: A new provocative test for pheochromocytoma (abstract) *Ann. Intern. Med.* 63: 905, 1965.
- 14 Lawrence, A. M.: Glucagon provocative test for pheochromocytoma. *Ann. Int.* 66: 1091, 1968.
- 15 Lebre, P. J., Chesseau-Fossion, A., Luyckx, A. S.: Glucagon test for pheochromocytoma. *Lancet.* 2: 1366, 1966.
- 16 Sarcione, J. E., Back, N., Sokal, E. J., Mehlman, B. Knoblock, E.: Elevation of Plasma epinephrine, levels produced by glucagon. *Endocrinology.* 72: 523, 1963.
- 17 Engelman, K. Sjoerdsma, A.: a new test for pheochromocytoma. Pressor responsiveness to tyramine. *JAMA* 189: 81, 1964.

- 18 Sjoerdsma, A., Engelman, K., Waldmann, T. A., Cooperman, L. H. and Hammond, W. C.: Pheochromocytoma: current concepts of diagnosis and treatment. *Ann. Int. Med.* 65: 1302, 1966.
- 19 Dauchy, D.: Dosificación del ácido Vanilo-Mandélico, del Bloque metadrenalina y Nor-Metadrenalina. Su importancia en el Feocromocytoma. *Instantáneas Médicas* 92: 76, 1968.
- 20 Crout, J. R., Pisano, J. J., and Sjoerdsman, A.: Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in pheochromocytoma. *Am. Heart, J.* 61: 375, 1961.
- 21 Crout, J. R., and Share, P. A.: Release of metaraminol (Aramine from the heart by sympathetic nerve stimulation *Clin. Res.* 12: 180, 1964.
- 22 Pisano, J. J.: A simple analysis for normetanephrine and metanephrine in urine *Clin. Chim. Acta.* 5: 406, 1960.
- 23 Pisano, J. J., Crout, J. R. and Abraham, D.: Determination of 3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid in urine. *Clin. Chim. Acta.* 7: 285, 1962.