

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 20 Nº 4 — 1970 — 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 Restrepo Molina.
Decano Facultad de Medicina de la
U. de A.

Dr. Luis Germán Arbeláez M.
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

Los Libros Técnicos - A. R. C.....	175
Melanosis circunscrita precancerosa de Dubreuilh - Léntigo Maligno - Dr. Víctor Cárdenas J.	177
Inquerito Serológico para o Diagnostico da Doencia de Chagas entre doadores de um Banco de Sangue do Recife. - Drs. Donald Huggins, Durval T. Lucena	191
Talasemia en Colombia - I. Introducción. Metodología y presentación de casos Dr. Alberto Echavarría R., Sta. Consuelo Molina.	203
Plan de penetración para la población inaccesible de las áreas 7-8-9 (Magdalena Medio, Bajo Cauca y Urabá) del Departamento de Antioquia - Dr. Guillermo Montoya Trujillo	215
Vacunación antisarampionosa mixta. - Drs. José Hernán López T., Rodrigo Solórzano S. Marcelo Huerta B.	225

LOS LIBROS TECNICOS

Se habla del desarrollo y los avances que hemos alcanzado en algunos aspectos científicos, pero es lo cierto que dichos adelantos no se traducen en la publicación de artículos o concretamente de libros científicos que contribuyan decididamente a mostrar esos progresos.

Las causas de este desinterés de nuestros científicos, no la explicamos sino por la desidia tan frecuente en nuestro medio, que no les permite concretar el resultado de sus estudios en publicaciones que muestren nuestra actualidad científica y técnica. Y no descartamos como factor contribuyente la carencia de editoriales que se preocupen por estos tópicos y ofrezcan estímulos a los escritores científicos.

En tanto, el costo de los libros y revistas técnicas extranjeras ha aumentado considerablemente y ya su adquisición significa una apreciable erogación para los recursos decrecientes de nuestros profesionales, lo que contribuye en gran parte a fomentar la abulia y el consiguiente estancamiento de los egresados de las diferentes facultades universitarias.

Por todo lo anterior, es más laudable la labor cumplida por los doctores Hernán Vélez, Jaime Borrero, Jorque Restrepo Molina y William Rojas quienes realizando un magnífico trabajo han publicado su libro "Fundamentos de Medicina Interna" con la colaboración de eminentes profesores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Libro que seguramente contribuirá a formar una imagen real de nuestro medio científico médico.

El ejemplo que han dado los doctores Vélez, Borrero, Restrepo y Rojas es digno de ser imitado, pues aunque no se trata de estudios exclusivamente originales, es necesario que entremos siquiera por la labor de compilación para así, poder ofrecer a los estudiantes y profesionales medios de estudio y manera de actualizar sus conocimientos.

A. R. C.

**MELANOSIS CIRCUNSCRITA PRECANCEROSA DE DEBREUILH.
LENTIGO MALIGNO.**

*Dr. Víctor Cárdenas Jaramillo **

Revisión del tema - Presentación de un caso.

Esta condición fue descrita primero por Hutchinson en 1892 como pecas seniles, en 1894 como léntigo melanótico y también como peca melanótica infecciosa. Dubreuilh la denomina léntigo maligno de los viejos y más tarde usa el término de melanosis circunscrita precancerosa (1). Becker usa el término de léntigo maligno (2).

Klauder y Beerman (3) inician su artículo sobre esta entidad anotando que el diagnóstico de melanoma maligno equivale a certificado de defunción del paciente, excepto si el melanoma maligno se origina de lesión pigmentada apellidada por Dubreuilh, Melanosis Circunscrita precancerosa (3).

Bazex, Dupré y Parant han escrito brillantemente: "No se ha dicho todo sobre la melanosis de Dubreuilh a pesar de su aparente simplicidad, su complejidad resalta cuando se trata de profundizar en su estudio". (4).

* Profesor Agregado de Dermatología. Depto. de Medicina Interna. Medellín - Colombia.

Es esta la razón que me ha motivado a hacer una revisión de los conceptos emitidos sobre la entidad y a presentar el resultado obtenido en el tratamiento con dosis alta de radioterapia superficial con el Dermopan en un caso seguido por dos años.

Desde la descripción inicial de Hutchinson pocos artículos se han publicado al respecto.

Es digno de anotar el análisis crítico de 35 casos hecho por Dubreuilh así como los estudios de Miescher y el reporte de Justitz. (5).

Excluyendo el estudio de Dubreuilh, determinar en la literatura qué porcentaje de pacientes sucumben por metástasis originada en un tumor maligno es difícil; esto contrasta con la alta frecuencia de informes estadísticos de mortalidad de melanomas malignos secundarios a nevus dermoepidérmicos; de aquí la apariencia de que la mortalidad del estado tumoral del léntigo maligno es aparentemente baja.

En la serie presentada por Dubreuilh la incidencia de la enfermedad fue igual en ambos sexos.

La edad de los pacientes fue variable, los extremos estaban entre 18 y 68 años, el promedio fue de 40 años; de 26 pacientes, 15 se encontraban entre 18 y 40 años; (de aquí que sea inapropiado el término de léntigo senil).

La lesión se presenta con mayor frecuencia en la cara, pero se puede localizar en cualquier parte del organismo.

De los 35 casos presentados por Dubreuilh, 17 estaban localizados en la cara, de los 10 casos presentados por Justitz 9 ocupan esta localización y de ellos 6 eran en la mejilla (5).

El estado pigmentado o precanceroso de la enfermedad, se presenta inicialmente como una mancha café oscura; un hecho característico es su crecimiento gradual, el cual ocurre lentamente en el curso de los años (6), el crecimiento no es uniforme, por lo tanto, los bordes son irregulares, la lesión puede ser única o múltiple; pueden presentarse proyecciones de los bordes o aparecer pigmentaciones al lado de la mancha principal; las manchas por crecimiento pueden confluír - Se presenta así una configuración variable de la lesión. La lesión generalmente es unilateral, pero puede también ser excepcionalmente bilateral; Dubreuilh ha observado la desaparición de porciones pigmentadas con pro-

gresión de otras porciones y también aparición de pigmentación a distancia de la lesión principal. Es de anotar que no se aprecian alteraciones diferentes en la piel distintas a la pigmentación.

Con el curso del tiempo el color puede tornarse negro o negro-azulado y generalmente presenta uniformidad.

Otro hecho distintivo es que la mancha no es homogénea, al examen con lente de aumento se ve que está compuesta de puntos pigmentados e irregulares entremezclados de puntos negros y líneas café oscuras.

La forma puede ser oval, redondeada o irregular.

La evolución no es siempre progresiva; puede ser regresiva en un área y progresiva en otra, sin embargo Costello Stuart, Defeo dicen no haber observado que al extenderse la lesión las áreas hiperpigmentadas llegasen a ser hipopigmentadas o a revertir el color normal. (7).

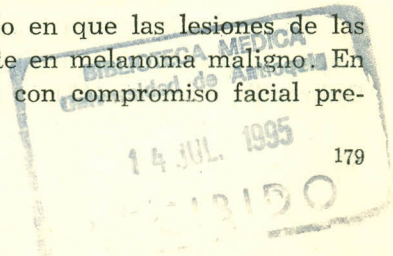
Dubreuilh ha observado su completa desaparición. (3).

El estado tumoral o principio de la malignización se inicia con un engrosamiento o induración de la lesión pigmentada que puede tener desde uno hasta varios centímetros. Un aumento en el tamaño de la lesión, más desarrollo de áreas induradas, con o sin aumento de pigmentación es una indicación de probables cambios malignos y señala la necesidad de la biopsia.

Puede llegar a ser verrugosa, ulcerosa y sangrar fácilmente; no siempre la lesión tumoral se transforma en melanoma maligno. Miescher (8) establece que en su experiencia la transformación ocurre en una tercera parte de los casos. La incidencia de crecimiento maligno es considerablemente mayor que la aparición de melanoma maligno originado de un nevus dermo-epidérmico.

Dubreuilh y Miescher opinan que el estado tumoral se desarrolla lentamente en las lesiones pigmentadas de cara y que el compromiso de los ganglios linfáticos no ocurre tempranamente. Miescher establece que la generalización es rara.

Por otro lado, ambos están de acuerdo en que las lesiones de las extremidades se transforman más fácilmente en melanoma maligno. En el estudio de Dubreuilh algunos pacientes con compromiso facial pre-



sentan recurrencias después de la escisión del tumor inicial. En uno de los pacientes se presentó compromiso de los ganglios linfáticos. Corsi informa 3 casos de léntigo maligno, uno de los cuales fue observado por 12 años, presentó varios tumores sucesivamente, sin compromiso de los ganglios linfáticos; uno de los pacientes comprometió la cara bilateralmente.

Varios autores sostienen que el melanoma originado del léntigo maligno es de mejor pronóstico. Ackerman escribe: "El pronóstico es excelente por extenderse lentamente; en este proceso la resección regional no está indicada. (9).

Norris (10) expresa una opinión semejante. Reese dice que la melanosis precancerosa de la conjuntiva que se transforma en melanoma maligno es más frecuente que el melanoma maligno originado del nevus.

HISTOPATOLOGIA

En el melanoma maligno superficial (melanoma maligno in situ, nevus premaligno) el cuadro histológico revela difusamente dispersas en la epidermis profunda, numerosas células névicas atípicas —Así pues, la epidermis inferior presenta un aspecto desorganizado— Las células atípicas son vacuoladas, poseen núcleos de forma irregular y usualmente contienen gran cantidad de melanina.

El límite dermo-epidérmico es algo irregular pero no existe una invasión real de la dermis por células névicas (11) (Mishima). La dermis superior contiene numerosos melanóforos y un infiltrado inflamatorio bastante pronunciado, muchas veces en forma de banda. Este infiltrado representa un importante signo diagnóstico de malignidad temprana. Indica que las células névicas no son benignas y que se está luchando contra una invasión agresiva (Miescher 1927, Couperus y Rucher) (12).

En algunos melanomas malignos superficiales puede observarse, en cortes seriados, el comienzo de una invasión en profundidad de las células névicas atípicas penetrando en la dermis y hacia arriba hasta llegar a las capas superficiales de la epidermis. Entonces, no es posible trazar una línea de demarcación entre un melanoma superficial y uno invasor.

Duperrat da mucha importancia en el estudio histológico a 4 componentes que ayudan a diagnosticar histológicamente la melanosis de Dubreuilh, a saber: (13).

- a - La Melanosis
- b - La proliferación melanoblástica
- c - La reacción epidérmica
- d - La reacción del conjuntivo.

Aún cuando el cuadro clínico generalmente es bastante claro, el his-topatológico ha dado lugar a escritos de varios autores y a discrepancias. Depende en parte de la edad y estado de la lesión, así como del desarrollo o no de malignidad. Montgomery anota que el cuadro histológico de una lesión inactiva de léntigo maligno, puede semejar el cuadro histológico de una peca. El grado de reacción inflamatoria varía, pudiendo ser de células plasmáticas, aún cuando los linfocitos también pueden estar presentes. En la fase benigna, se puede encontrar el cuadro histológico de un léntigo, con proliferación de la red papilar, pero sin células névicas presentes.

En el estudio clínico e histopatológico debe tenerse en cuenta el diagnóstico diferencial con la queratosis senil pigmentada, melanoma in situ, nevus junctional, queratosis seborréica, peca, efélides, carcinoma baso celular pigmentado, etc. Corsi en un caso anota como hecho sobresaliente la presencia de células pagetoides que pueden llevar a pensar en una enfermedad de Bowen.

La semejanza de las células del melanoma maligno y las células de Paget han sido notadas por varios escritores (Stuart), Becker (2) llama estas lesiones léntigo maligno y cree que lo que es llamado léntigo maligno de Hutchinson es en realidad:

- 1º - Un simple léntigo
- 2º - Un epiteloma basocelular pigmentado
- 3º - Un léntigo maligno que lleva a un melanoma maligno.

Miescher distingue la melanosis precancerosa del nevus benigno en base a los siguientes puntos:

- 1º - Tamaño de la mácula
- 2º - Cambio progresivo, no sólo en cuanto al crecimiento, sino en cuanto a la regresión.
- 3º - Grupo frecuente de varias manchas por adición de nuevos elementos.

4º - Inflamación crónica del protoplasma celular y atrofia.

5º - La eminente disposición para la formación de melanoma.

HISTORIA CLINICA:

Resumen de Historia Clínica Nro. 382186.

Atención por Consulta Externa (Dermatología).

NOMBRE: J. de J. M. B.

Paciente de 66 años, casado, sin profesión, natural de Aranzazu (Caldas), residente en Medellín. Consultó en VII - 25 - 65.

Motivo de Consulta: Varias lesiones cutáneas faciales.

Enfermedad Actual: Refiere que hace 5 años le apareció una lesión nodular en el dorso derecho de la nariz y desde hace 2 años le apareció otra lesión hiperpigmentada un poco más lateral, en mejilla derecha. Desde hace algún tiempo (no determinado por el paciente) presenta otra lesión en ángulo interno de órbita derecha, untuosa, que desprende y vuelve a aparecer.

Examen Físico: Buenas condiciones generales. P. A. 180/90; pulso 88/min.; temperatura 37°C. Revisión de sistemas: Clínicamente normales, excepto piel.

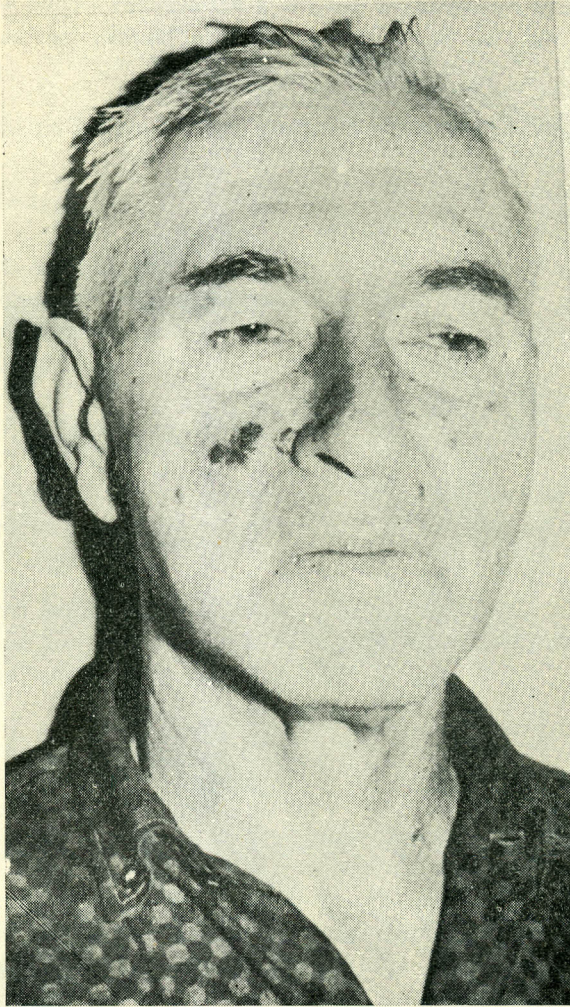
Piel: Presenta las siguientes lesiones: 1º - Nódulo con telangiectasis, circunscrito, no doloroso, en dorso de nariz, tamaño 0.5 cms.

2º - En ángulo interno del ojo derecho presenta lesión esteatoide, pequeña sobre piel atrófica.

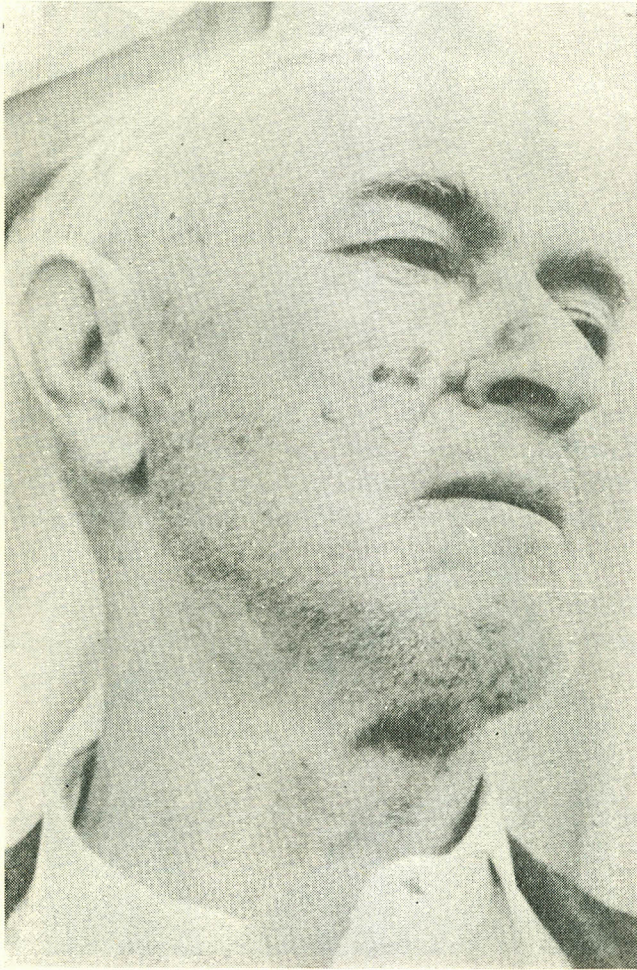
3º - En cara región malar derecha, presenta una mácula hiperpigmentada, circunscrita de 3 cms. de diámetro (Fotos 1 y 2).

4º - En cuero cabelludo, lesiones de pitiriasis Sicca.

Exámenes de Laboratorio: Hto. 41; Hb. 13.6; citoquímico de orina: normal, coprológico: E. Coli + biopsia de piel: M - 111229 Instituto de Anatomía Patológica U. de Antioquia. Especímenes - Código 52L3d - 52L6b y 52L - 1g.



Melanosis Circunscrita Precancerosa de Dubreuilh
antes del tratamiento.



Melanosis Circumscriba Precancerosa de Dubreuilh durante el tratamiento.

1º Región Nasal - corión infiltrado por masas de Ca. basocelular.

2º Región Malar - moderada atrofia de epidermis, basal con abundantes células claras vacuoladas y células cargadas de pigmento melánico; corión con vasodilatación capilar y acúmulos de pigmento melánico. (Foto No. 3).

3º Angulo palpebral interno derecho - Queratosis Seborreica.

Diagnóstico:

- 1) Ca. basocelular
- 2) Melanosis precancerosa de Dubreuilh
- 3) Queratosis Seborreica
- 4) Pitiriasis Sicca.

Evolución y Tratamiento:

Se aplicó radioterapia convencional al CA. Basocelular total: 3.500 r. Radioterapia superficial: 1.000 r/día X 10 días a la Melanosis de Dubreuilh.

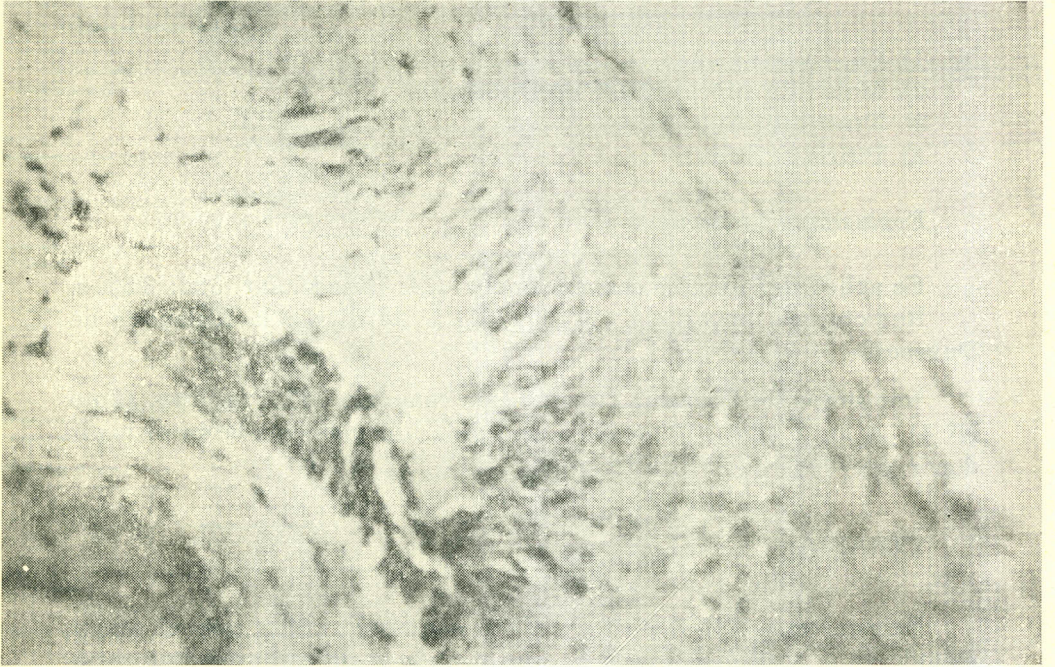
Revisión a los 3 meses: Desaparición completa de las lesiones (Foto Nº 4). A los 2 años se apreciaba sólo área hipopigmentada en el lugar donde previamente existía la lesión.

TERAPIA:

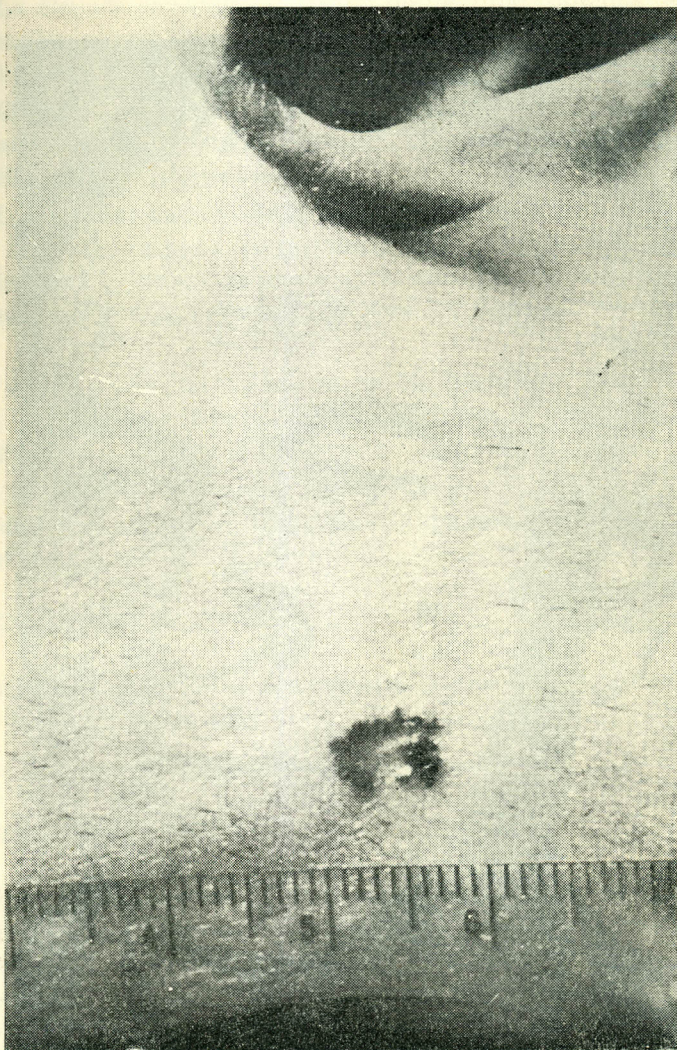
Existen varios tratamientos, algunos autores creen que el mejor método es la escisión quirúrgica, aún cuando se puede presentar recurrencia y compromiso de los ganglios linfáticos (Dubreuilh). Se emplea también la electrodisecación seguida de Röntgenterapia. Roxburg dice haber tenido éxito en lesiones pigmentadas tratadas con ácido carbólico.

En el tratamiento del caso que se presenta se empleó el Dermopan que tiene las siguientes ventajas:

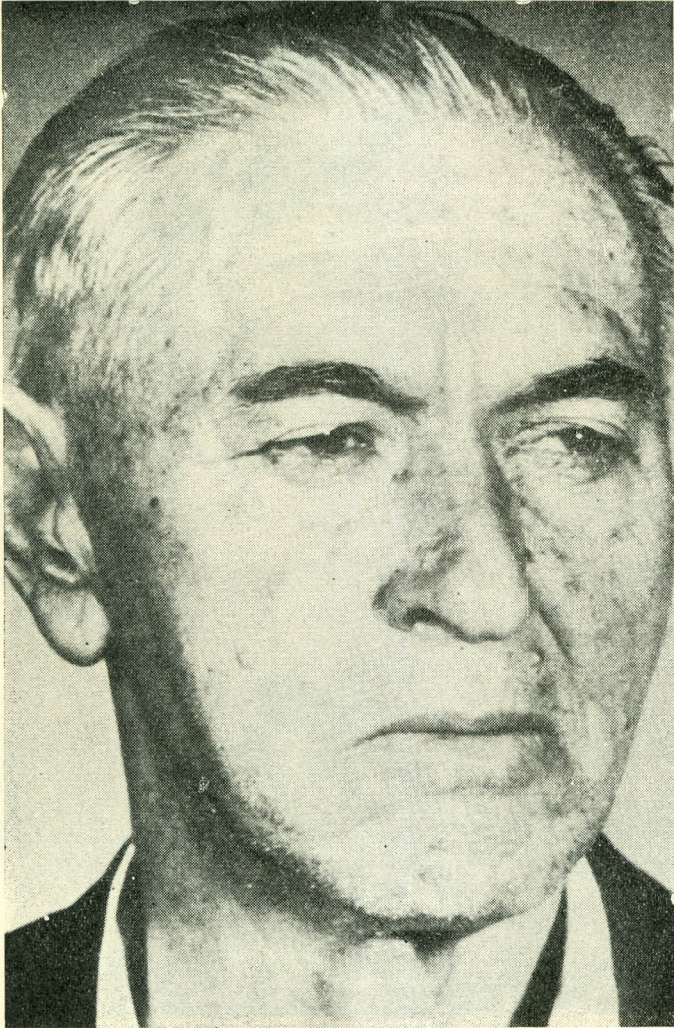
1º - El Dermopan es un aparato dermatológico "Universal" con el cual pueden ser tratadas la mayor parte de las enfermedades que se presentan en la práctica dermatológica y que sean adecuadas para la irradiación con rayos Röntgen.



Histopatología.



Histopatología - Mayor aumento.



Dos años después del tratamiento.

La gama de tensiones abarca desde 10 hasta 50 KV, la cual permite conseguir con un filtraje apropiado, capas de tejido hemireductoras de 0.4 hasta 12 mm.

2º - La elevada capacidad de carga de los tubos dotados de ventanillas de berilio permite *grandes dosis momentáneas*, incluso en el escalón 4 (50 KV; 1.0 mm. filtro AL).

3º - Gracias a la nueva ventanilla de berilio pueden ser utilizadas las calidades de rayos blandos, que son precisamente de especial valor para la Radioterapia dermatológica.

4º - La estandarización de la dosis momentánea en 1.000 r/min. con una D F P i de 30 cms., es circunstancia cuyo valor para la práctica médica nunca será lo suficientemente apreciado, ya que sólo gracias a esa medida es posible el aprovechamiento de las dosis momentáneas elevadas.

Esa estandarización no fue realizable hasta que se logró la incorporación de un dispositivo de seguridad para la filtración, mediante el cual sólo puede irradiarse con el filtro que esté coordinado con el escalón de tensión deseado.

Puede haber error, a lo sumo, en la capa hemireductora, pero no en el número de r.

TECNICA EMPLEADA:

La técnica empleada es satisfactoria y creemos debe ser empleada dado los resultados obtenidos.

Debe tenerse estudio histopatológico previo.

Factores Físicos:

A pesar de las necesarias variaciones individuales siempre esenciales en terapéutica, creemos necesario cierta estandarización. Voltaje - se emplearon 29 KV; miliamperaje: 25 MA. Filtro y valor de la capa hemirreductiva: Los filtros del Dermopan son respectivamente, 1 mm. 06 mm. 0.3 de AL para las tensiones de 50, 43 y 29 KV, que equivalen a una capa hemirreductora en tejidos de 12.5 mm., 7.5 mm. y 3.0 mm., respectivamente.

Distancia Foco Piel - Se trabajó con distancia FP. de 15 cms. Tamaño del Campo 2.5. Protección: Lámina de plomo de 0.5 mm. Margen de seguridad: 0.5 cms. Dosis parcial: 1.000 r. Dosis total: 10.000.

RESUMEN:

Se hace una breve revisión de los aspectos clínicos e histopatológicos de la entidad. Se presenta un caso tratado exitosamente con radioterapia (Rayos blandos aparato Dermopan).

Se destaca el resultado cosmético extraordinario y la simplicidad del procedimiento para el tratamiento de lesiones melánicas, que han sido tenidas por radio resistentes por muchas escuelas, especialmente la norteamericana. Se hace notar el aspecto práctico de este tratamiento, ya que con él se evita a pacientes de edad avanzada procedimientos quirúrgicos extensos.

SYNOPSIS

A short clinico-pathological review of pre-cancerous circumscribed melanois is presented. A case successfully treated with X-rays (soft rays emitted by a "Dermopan" Unit) is also presented.

The excellent cosmetic resulta and the simplicity of the process are stressed. Some of the melanic lessions considered to be X-rays resistant by North American authors can be treated by this method. The practical aspects of treatment wich avoids extensive surgical procedures in old patients, are discussed.

REFERENCIAS

- 1 Montgomery Hamilton, M. D.; Lentigo Maligna Dermatopathology. Vol. 2. pág. 1141, 1967.
- 2 Becker, S. W. Pitfalls in the Diagnosis and Treatment of Melanoma. A.M.A. Arch. Dermat. Syph 69: 11-30, 1954.
- 3 Klander, J. V. and Beerman, H. Melanotic Freckle (Hutchinson). Mélanose Circonsците Precancéreuse (Dubreuilh). Arch. Dermat. Vol. 71: 2, 1955.
- 4 Duperrat, B., La Mélanose Circonsците Precancéreuse de Dubreuilh Estude histologique.
- 5 Justitz, H. Melanotische präcanceröse Dissertation. Zurich - 1935.
- 6 Andrews - Kordel - Vegas O Domonkos - El Lentigo Maligno - Tratado de Dermatología. Pág. 625, 1965.
- 7 Costello, M. J. Fisher, S. B. and Defeo, C. P. Melanotic freckle: Lentigo Maligna. A.M.A. Arch. Dermat. 80: 753, 1959.
- 8 Miescher, G. Präcanceroses Vorstadium des Melanoms, präcanceröse Melanose, in Jadassohn, J.: Hanbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten, Berlín, Springer - Verlag, 1928. Vol. 12. Pt. 3 p. 1085.
- 9 Ac Kerman L. V. Malignant Melanoma of the Skin. Texas J. Med. 45: 735-744, 1949.
- 10 Norris, J. L. Melanomas, Northwest. Med. 52: 663, 1953.
- 11 Mishima Y. Melanosis circumscripta precancerosa (Dubreuilh): A non novoid promelanoma distinct from Junction nevus - J. Invest. Dermat. 34: 361, 1960.
- 12 Lever - Walter F. Melanoma Maligno Superficial. Histopatología de la Piel. Pág. 718, 1964.

INQUÉRITO SEROLÓGICO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CHAGAS ENTRE DOADORES DE UM BANCO DE SANGUE DO RECIFE +

Donald Huggins **
Durval T. Lucena ***

Os Autores efetuando um inquérito sorológico baseado na reação de Guerreiro-Machado para o diagnóstico da doença de Chagas em 136 candidatos não seleccionados a doadores do Banco de Sangue do Hospital das Clínicas da F.M.U.F.Pe., Brasil, encontraram seis (4,41%) com reações positivas.

INTRODUÇÃO

A transfusão de sangue ou de seus derivados representa um valioso recurso terapêutico, muito embora diversas infecções possam ser transmitidas, tais como febre recorrente, sífilis, malária, hepatite por vírus, febre tifóide, sarampo, toxoplasmose, varíola, septicemias, brucelose, doença de Chagas, etc. En nosso meio, assume particular importância a doença de Chagas como infecção capaz de ser transmissível pela transfusão de sangue. Sendo endêmica em várias áreas do Estado, com incidência relativamente alta, pode-se deduzir que a doença de Chagas representa um grave problema médico e de Saúde Pública. Lucena (25)

* Instituto de Medicina Tropical da F.M.U.F.Pe., Brasil.

** Prof. Assistente do Instituto de Medicina Tropical.

*** Prof. Adjunto de Parasitologia da F.M.U.F.Pe., Brasil.

realizando um estudo epidemiológico, encontrou a seguinte distribuição da parasitose:

LITORAL-MATA	1.314 exames	192 positivos	(14, 6%)
AGRESTE	1.544 "	234 "	(15, 1%)
SERTÃO	409 "	60 "	(14,67%)
TOTAL	3.267 "	486 "	(14, 8%)

Esta pesquisa veio demonstrar o grande perigo que correm os receptores de sangue em nossos Hospitais, tanto do interior como da Capital, principalmente êstes últimos, pois para Recife tem aluido enorme contingente de individuos do interior do Estado em busca de melhores condições sócio-econômicas e que poderão tornar-se doadores voluntários ou profissionais.

Por outro lado, sabemos que a maioria dos Bancos de Sangue não executam rigorosa triagem clínica e laboratorial nos candidatos o doadores de sangue; na verdade, as transfusões diretas representam perigoso veículo para inoculação de *Trypanosoma cruzi*, pois basta lembrar-nos que geralmente nas transfusões injetam-se em média cêrca de 250 a 500 ml de sangue, enquanto os animais inoculados para fins de diagnóstico, ou mesmo triatomíneos, infectam-se fãcilmente com pequenas quantidades de sangue (0,05 a 1,0 ml). Sullivan (43) observou que o *Trypanosoma cruzi* pode manter-se viável e multiplicar-se no sangue citratado de cobaia infectado experimentalmente, mesmo mantido à temperatura ambiente durante 257 dias. Entretanto, o protozoário é capaz de ser destruído quando mantido a elevações moderadas da temperatura. Paprocki (34) notou a destruição em 3 horas das formas sanguícolas do *Trypanosoma cruzi* quando mantidas "in vitro" a 41-41,5°C; ao contrário, o *Trypanosoma cruzi* pode suportar temperaturas baixas de 6°C durante 21 dias (30) ou de -70°C durante 8 meses (44), e no sangue centrifugado durante 15 minutos a uma rotação de 3.000 por minuto. Donde conclui-se que a infecção chagásica representa um perigo potencial podendo ser transmitida tanto por transfusão de sangue conservado à temperatura ambiente ou a baixas temperaturas (-70°C), como também pela transfusão de plasma.

A presente investigação compreende os resultados de um inquérito sorológico efectuado com a reação de Guerreiro-Machado (22) para o diagnóstico da doença de Chagas entre candidatos a doadores de sangue do Banco de Sangue do Hospital das Clínicas da F.M.U.F.Pe., Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

O nosso material consta de 136 indivíduos não selecionados que apresentaram-se como candidatos a doadores de sangue no Hospital das Clínicas da F.M.U.F.Pe. no período compreendido entre 13 de junho a 11 de novembro de 1968. Dêstes, 127 pertenciam ao sexo masculino e 9 ao feminino; todos aparentemente gozavam boa saúde durante o exame clínico. Realizamos 136 reações de Guerreiro-Machado para o diagnóstico da doença de Chagas segundo a técnica de Muniz & Freitas (28), utilizando o antígeno metílico de Batista & Ramos. Os sôros eram geralmente conservados em geladeira (4°C) até o momento do exame, frequentemente realizado cêrca de três a cinco dias após a colheita do material.

RESULTADOS.

A reação de fixação do complemento para o diagnóstico da doença de Chagas realizada em 136 candidatos a doadores de sangue, foi positiva em 6 (4,41%). (Quadro único). Cinco eram do sexo masculino e um do feminino e apenas um dêles compareceu para exame clínico, radiológico e parasitológico (xenodiagnóstico), não se encontrando nenhuma anormalidade, apesar de informar que já residiu em área endêmica no Estado de Pernambuco (Catende) e que já foi sugado por triatomíneos.

QUADRO UNICO

Reação de Guerreiro-Machado entre doadores do Banco de Sangue do Hospital das Clínicas da FMUFP

Nº de doadores	Reações positivas	Percentual
136	6	4,41%

COMENTARIOS.

Dêsde que Dias (15) chamou atenção para a possibilidade da transmissão da doença de Chagas pela transfusão de sangue, o problema vem sendo abordado em todos os seus ângulos por diversos pesquisadores.

Pellegrino & col. (36) apresentaram os três primeiros casos da doença de Chagas comprovados sorologicamente pela reação do complemento em dois doadores e em um candidato a doador de sangue entre 179 doadores ou candidatos a doadores de sangue inscritos em Serviços de Transfusão de Belo-Horizonte, Dois casos eram assintomáticos e um apresentava cardiopatia chagásica crônica com bloqueio do ramo direito do feixe de His, Faria & col. (16) verificaram no Banco de Sangue do Hospital Municipal de São Paulo, cinco reações positivas (1%) em 500 doadores de sangue. Aconselharam como medidas profiláticas as seguintes normas: 1) anamnese cuidadosa e exame clínico rigoroso nos doadores; 2) realização sistemática da reação de Guerreiro-Machado (22) em todos os doadores e 3) aproveitamento dos sangues cujas reações foram positivas, somente após 10 dias de armazenamento em geladeira e sob a forma de plasma congelado. Posteriormente, Faria (17) realizando nova revisão estadística no Banco de Sangue do mesmo Hospital, verificou que dos 2.223 doadores só foi possível realizar a reação do complemento para o diagnóstico da doença de Chagas em 92, encontrando sete positivas (7,6%). Os sangues foram conservados durante 10 dias a 4°C e após este prazo, três sangues cujas reações foram positivas foram transfundidos a três pacientes e nenhum receptor manifestou qualquer sintoma ou sinal de doença de Chagas nos meses subsequentes e a reação de Guerreiro-Machado mostrou-se negativa em todos com intervalo de vários meses. Freitas e col. (19) foram os primeiros entre nós a verificarem sorológica e parasitologicamente a transmissão da doença de Chagas ao homem por transfusão de sangue, em dois pacientes internados no Hospital das Clínicas da F.M.U. São Paulo, um internado na Clínica Ortopédica e o outro no Serviço de Queimados. Passalacqua & col. (35) efectuando um inquérito sorológico por intermédio da R.F.C. para o diagnóstico da doença de Chagas em 536 candidatos a doadores do Banco de Sangue da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, encontraram 4,1% de reações positivas (22 doadores).

Biancalana & col. (8) através da R.F.C. para o diagnóstico da doença de Chagas executada em candidatos a doadores, não seleccionados, nos Bancos de Sangue dos Hospitais São Francisco de Ribeirão Preto, Beneficência Portuguesa, Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Preto e de Aragarí, obtiveram taxas de positividade de 21%, 0%, 0%, 14,9% e de 19,1% em relação a 19, 28, 66, 134 e 225 candidatos respectivamente. Almeida & col. (2) obtiveram 5,4% de reações positivas em 786 candidatos examinados em um Banco de Sangue não especificado de São Paulo. Realizando a R.F.C. em 178 candidatos a doadores voluntários ou habituais do Ban-

co de Sangue do Hospital das Clínicas da F.M.U. São Paulo, Nussen-zweig & col. (31) encontraram três reações positivas (1,7%) e sete duvidosas. Pereira da Silva & Lima (39) realizaram uma pesquisa entre 237 candidatos não selecionados a doadores do Banco de Sangue do Recife, encontraram 8 (3,6%) com R.F.C. positivas. Brofman (9) estudando a incidência da doença de Chagas no Norte do Paraná, referiu que na Santa Casa de Misericórdia de Londrina, a reação de Guerreiro-Machado foi positiva em 7% dos candidatos a doadores de sangue aparentemente saudáveis. Não há no entanto, especificação do número de indivíduos examinados. Castro & Uvo (II) durante quinze meses fizeram o joeiramento sorológico para a moléstia de Chagas nos doadores do interior e da Capital de São Paulo que procuraram o Banco de Sangue do Hospital S. Luiz Gonzaga (Jaçanã, São Paulo). Nos 327 doadores residentes na Capital, oito (2,4%) apresentaram reações positivas, enquanto dos 300 provenientes do interior do Estado, cinco (1,66%) apresentaram a reação de Guerreiro-Machado positiva. Amato Neto (3) relata seis casos seguramente infectados pela transfusão de sangue. Todos os pacientes foram exaustivamente estudados tanto no que diz respeito ao quadro clínico como laboratorial e parasitológico.

Pellegrino (38) de 1955 a 1958 teve a oportunidade de realizar a R. F.C. em 10.982 candidatos a doadores que se apresentaram a oito diferentes Bancos de Sangue de Belo Horizonte (Santa Casa de Misericórdia — 1.253, 11% de positividade; Hospital Vera Cruz — 1.869, candidatos, 7,80% com reações positivas; Banco de Sangue São Pedro — São Paulo — 1.721 candidatos, 5,30% reações positivas; Hospital Felício Roxo — 3.010 candidatos, 3,90% de positividade; Hospital São Lucas — 201 candidatos, 6,7% com reações positivas; Banco de Sangue da Fac. Medicina — 2.723 candidatos, 8,40% com reações positivas; Hospital S. Francisco — 164 candidatos, 5,7% com reações positivas e Banco de Sangue da Fundação Benjamin Guimarães — 41 candidatos, 2,6% com reações positivas). Os resultados globais foram os seguintes: *reações positivas*: 725; r. duvidosas: 208; o percentual de resultados positivos foi de 6,79%.

Freitas & Siqueira (20) durante o Congresso Internacional sobre doença de Chagas realizado no Rio de Janeiro, mostraram sua experiência a respeito do tema entre doadores de sangue da Cidade de Ribeirão Preto, tomados sem seleção encontrando os seguintes resultados: em 3.055 candidatos a doadores do Banco de Sangue do Hospital das Clínicas, 440 (14%) apresentaram reações positivas e em 6.405 candidatos a doadores examinados no Banco de Sangue do Hospital São Sebastião (Santa Casa de Misericórdia), 640 (10,8%) tiveram reações positivas.

Jatene & Jacomo (23) realizaram a reação de Guerreiro-Machado em 640 doadores não seleccionados do Banco de Sangue Central de Uberaba, encontraram 96 positivas e que fornece o percentual bastante elevado de 15%. Morteo (27) foi o primeiro a realizar um inquérito sorológico para diagnóstico da doença na Guanabara em 647 doadores do Banco de Sangue do Hospital dos Servidores do Estado, encontrando pequena incidência: 0,46%. Já Rodrigues da Silva & col. (41) praticando a R.F.C. com antígeno de *Trypanosoma cruzi* pela técnica qualitativa em 435 doadores do Banco de Sangue do Hospital Escola Francisco de Assis, no Estado da Guanabara, encontraram índice de positividade bem mais elevado — 1.83% (oito reações positivas).

Mellone & col. (26) no Banco de Sangue do Hospital das Clínicas da Fac. Medicina da Universidade de São Paulo mediante a R.F.C., encontraram 1,5% de positividade. Ferreira & col. (18) registraram em 756 candidatos a doadores do Banco de Sangue do Instituto de Hematologia "Artur Siqueira Cavalcanti" 14 reações de Guerreiro-Machado positivas (1,83%) e duas duvidosas (0,28%). Amato Neto & col. (5) relataram mais um caso indubitável de transmissão do doença de Chagas por transfusão de sangue. Cameiro (10) publica o caso de um paciente portador de anemia hemolítica auto-imune secundária a doença de Hodgkin, no qual foi encontrado formas de *Trypanosoma cruzi* no sangue peferico após uma das transfusões a que foi submetido. Alexandre (1) no Instituto de Hemoterapia de Goiânia verificou dentre 1.474 candidatos a doadores, 162 reações de Guerreiro-Machado positivas (11%) e Oliveira & Cesarino Neto (33) em 97 candidatos a doadores não seleccionados, encontraram 25 com reações positivas (25,8%). Coura & col. (12,13) e Coura (14) efectuaram no Banco de Sangue Santa Catarina instalado no Hospital Gaffrée-Guinle e no Instituto de Hemoterapia Artur Siqueira Cavalcanti, no Estado da Guanabara, 4.595 R.F.C. para o diagnóstico da doença de Chagas pela técnica de Kolmer, utilizando antígeno "Cruzi". Verificaram em 58 casos a R.F.C. positiva e que corresponde a uma positividade de 1,26%. Dos 43 doadores com R.F.C. positiva estudados clínica e laboratorialmente, apenas 9 apresentaram alterações clínicas e/ou ECG e radiológicas atribuíveis à parasitose, enquanto o xenodiagnóstico foi negativo em todos. Dos 24 pacientes que receberam transfusão de sangue de doadores com R.F.C. positiva, seis tiveram também reações positivas, um dos quais apresentou evidencias de infecção aguda, com febre, e sinais da insuficiência cardíaca - aumento da área cardíaca, derrame pleural e alterações ECG (sinais de miocardite). Gonzaga & col. (21) executando a R.F.C. para o diagnóstico da doença de

Chagas no Banco de Sangue Santa Catarina (Guanabara) em 25.508 doadores, encontraram 135 reações positivas (0,52%).

Lima & col. (24) efectuaram a R.F.C. para o diagnóstico da doença de Chagas em 422 doadores do Banco de Sangue da Fac. Medicina da Univ. Federal do Ceará, e em 808 doadores do Banco de Sangue da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, verificaram 14 reações positivas (5,2%) no primeiro e 36 (8,6%) no segundo.

Amato Neto & col. (7) relataram três novos casos de doença de Chagas transmitida pela transfusão de sangue e salientaram que êsses acidentes decorreram da não observância das medidas preventivas básicas.

Santos e col. (42) examinaram os sôros de 65 doadores de diversos Bancos de Sangue de Vitória do Espírito Santo, por intermédio da reação de Guerreiro-Machado, não sendo encontrados sôros reativos. A maioria dos autores que lidam com o problema, recomendam como medida profilática, a realização da reação de Guerreiro-Machado entre os candidatos a doadores de sangue. Essa medida, embora de grande valor, é de aplicação difícil na prática, pelas dificuldades relativas à reação em diversas oportunidades e, por outro lado, um número razoável de doadores teriam de ser excluídos.

Por êsses motivos, Nussenzweig & col. (29) iniciaram pesquisas experimentais no sentido de encontrarem uma substância que adicionada ao sangue "in vitro", tivesse afeito tripanosomicida, sem, no entanto, torná-lo impróprio para a transfusão. Inúmeros agentes químicos foram ensaiados e os melhores resultados foram conseguidos com corantes tri-fenil-metânicos, em particular a violeta de genciana numa concentração de 1:4.000, após um tempo de contacto com o sangue de 24 horas. Os autores verificaram que êste corante não apresenta atividade hemolítica, nem efeitos tóxicos apreciáveis nesta concentração. Em 46 transfusões de 500 ml de sangue contendo 0,1 g da droga, não observaram quaisquer sinais ou sintomas de intolerância atribuíveis à substância.

Recomendaram que quando não fôr possível realizar-se a reação de Guerreiro-Machado (22) em candidatos a doadores suspeitos de estarem infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, seja a violeta de genciana adicionada ao sangue profilaticamente, na concentração de 1:4.000 devendo o tempo de contacto ser no mínimo de 24 horas. Em vista dos excelentes resultados obtidos, Nussenzweig & col. (32) adicionaram a violeta de genciana nas concentrações de 0,25 ou 0,50 g. por litro, em frascos contendo sangue de doadores com reações de Guerreiro-Machado positivas. A transfusão efectuada em 18 pacientes, não foi capaz de transmitir a infec-

ção, após cuidadosos parasitológicos e sorológicos. Contribuição de apreciável valor sobre o assunto, foi relatada por Amato Neto & Mellone (4).

Estes autores, praticaram em paciente voluntário, transfusão de sangue doado por um enfermo com a forma aguda da doença de Chagas, após prévia adição de violeta de genciana na concentração de 0,5 g. por litro e após permanência de 48 horas em geladeira. Durante 90 dias foi o receptor investigado no sentido de ser detectado possível transmissão da parasitose. Assim, exames clínicos sucessivos não mostraram qualquer queixa ou alterações e reiteradas pesquisas parasitológicas e sorológicas foram negativas. Rezende & col. (40) abordaram sua experiência com o uso rotineiro de violeta de genciana na concentração de 1:4.000 em mistura com o sangue, como medida profilática no Banco de Sangue Geral de Coiânia para evitarem transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue.

Em 32 meses de funcionamento do referido Banco de Sangue, foram realizadas 2.973 transfusões em 774 pacientes, não constatando-se reações transfusionais atribuíveis à violeta de genciana e os pacientes que foram necropsiados por causas diversas, não encontraram impregnação dos tecidos, flebites ou outras alterações ligadas diretamente ao corante.

Um doente durante seis meses recebeu cerca de 36.000 ml de sangue, em um total de 74 transfusões. A quantidade máxima transfundida de uma só vez no mesmo paciente foi de 4.000 ml, sem que se tenha observado qualquer efeito colateral tóxico do corante. O único caso de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue observado naquele período, foi o de um paciente que por solicitação do hematologista, recebeu transfusão de sangue sem adição de violeta de genciana.

Apesar de ser uma medida profilática bastante eficiente, alguns hemoterapeutas não aceitam a introdução da violeta de genciana em adição ao sangue a ser transfundido. Para sanar esta dificuldade, Amato Neto & col. (6) em trabalho experimental realizado em camundongos, com cepa altamente virulenta de *Trypanosoma cruzi*, verificaram que o plasma liofilizado destes animais injetado em outros animais da mesma espécie, era incapaz de transmitir a parasitose, ao contrário do grupo testemunho que recebeu plasma não submetido à técnica em questão. Julgaram os Autores que a liofilização do plasma representa recurso satisfatório para prevenir a transmissão da doença de Chagas em Bancos de Sangue.

A nossa atual investigação veio mostrar que o problema ainda é muito grave, pois o índice de positividade encontrado em doadores do

Banco de Sangue do Hospital das Clínicas da F.M.U.F.Pe. é bastante sugestivo da possibilidade de ocorrência de infecção chagásica postransfusional.

SYNOPSIS

In 136 donors from the Blood Bank of the Hospital das Clínicas da F.M.U.F.Pe., Brasil, a serological survey was carried out based on the complement fixation test for the diagnosis of Chagas's disease with *Trypanosoma cruzi* antigen, using qualitative technique (Munz and Freitas, 1944), showed positive in 6 donors (4.41%).

REFERÊNCIAS

- 1 ALEXANDER, A. - Citado por REZENDE, J. M. & col. (40).
- 2 ALMEIDA, J. C., FREITAS, J.L.P., and BRANDÁC, M. - Complement fixation test with a triple antigen for syphilis, tuberculosis, leprosy or Chagas disease in blood banks. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 3:490-494, 1954.
- 3 AMATO NETO, V. - Contribuição ao conhecimento da forma aguda da doença de Chagas. Tese. Fac. Medicina Univ. São Paulo, 1958.
- 4 AMATO NETO, V., & MELLONE, O. - Estudo sobre a eficácia da violeta de genciana na profilaxia da transmissão da doença de Chagas em Bancos de Sangue: investigação em voluntário, receptor de sangue de caso agudo, ao qual foi adicionado o corante. *Hospital (Rio)*, 55: 343 - 346, 1959.
- 5 AMATO NETO, V., MAGALDI, C. & BIANCHI, A. - Comprovação de mais um caso de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue. *Hospital (Rio)*, 64: 123 - 130, 1963.
- 6 AMATO NETO, V., LEONHARDT, H. & SOUZA, H.B.W.T. - Liofilização do plasma: medida capaz de evitar a transmissão da doença de Chagas em Bancos de Sangue. *Rov. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 8: 122-124, 1966.
- 7 AMATO NETO, V., DOLES J., RASSI, A., BORGES, A. P., REZENDE, J. M. & GOMES, M.C.O. - Relato de novos casos de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 10: 46 - 51, 1968.
- 8 BIANCALANA, A., FREITAS, J.L.P., AMATO NETO, V., NUSSENZWEIG, V. & SONNTAG, R. - Investigação sorológica sobre doença de Chagas entre candidatos o doadores em Bancos de Sangue nos Estados de São Paulo e Minas Gerais. *Hospital (Rio)*, 44: 745 - 749, 1953.
- 9 BROFMAN, S. - Incidência da doença de Chagas no Norte do Paraná. *Arq. Bras. Cardiol.*, 11: 209 - 210, 1958.
- 10 CARNEIRO, R. I. - Achados anátomo-patológicos em um caso de anemia hemolítica adquirida. *Rev. Goiana Med.*, 10: 29 - 41, 1964.
- 11 CASTRO, J. M. & UVO, D. - Incidência de moléstia de Chagas em doadores de sangue do Hospital São Luiz Gonzaga, Jaçanã (S.P.). *Arq. Bras. Cardiol.*, 11: 114 - 120, 1958.
- 12 COURA, J. R., NOGUEIRA, E. S. & RODRIGUES DA SILVA, J. - Índices de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue da doadores na fase crônica da doença. *Hospital (Rio)*, 69: 991 - 998, 1966.
- 13 COURA, J. R., NOGUEIRA, E. S. & RODRIGUES DA SILVA, J. - O problema da doença de Chagas no Estado da Guanabara. Investigação epidemiológica em três grupos populacionais do Estado. *Hospital (Rio)*, 69: 999 - 1007, 1966.
- 14 COURA, J. R. - Contribuição ao Estudo da Doença de Chagas no Estado da Guanabara. Tese Fac. Medicina Univ. Federal do Rio de Janeiro, 1966.

- 15 DIAS, E. - Um ensaio de profilaxia da moléstia de Chagas. Rio de Janeiro, Imprensa Nacional, 116, pp., 1945.
- 16 FARIA, R., MELLO, N. R. & MURAT, L. C. - Contribuição para o estudo médico e social do doador de sangue. *Folia Clínica et Biológica*, 16: 158 - 168, 1950.
- 17 FARIA, R. - Sífilis, maleita, doença de Chagas e transfusão. *Folia Clínica et Biológica*, 17: 113 - 117, 1951.
- 18 FERREIRA, L. F., COURA, J. R., NOGUEIRA, E. S., GALVÃO, F., LOPES M. B. L. & RODRIGUES DA SILVA, J. - Inquérito sorológico sobre doença de Chagas em doadores de sangue do Instituto de Hematologia "Artur Siqueira Cavalcante" do Estado da Guanabara. *Vida Médica*, 30: 65 - 69, 1963.
- 19 FEITAS, J.L.P., BIANCALANA, A., AMATO NETO, V., MUSSENZWEIG, V., SONNTAG, R. & BARRETO, J. G. - Primeiras verificações de transmissão acidental de moléstia de Chagas ao homem por transfusão de sangue. *Rev. Paul. Med.*, 40: 36 - 40, 1952.
- 20 FREITAS, J.L.P., & SIQUEIRA, A. F. - Prevalência da infecção chagásica entre candidatos a doadores do sangue e outros grupos na Cidade de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo. In Resumos do Cong. Internacional sobre doença de Chagas, Rio de Janeiro, 5 a 11 de julho de 1959, pág. 20.
- 21 GONZAGA, A. L., ALBERNAZ, J. A., & ALVES, R. R. - Rotina acrológica para a doença de Chagas em Banco de Sangue. Apreciação de resultados na Guanabara de 25.508 reações de fixação do complemento. *Arq. Bras. Med.*, 54: 289-301, 1967.
- 22 GUERREIRO, C. & MACHADO, A. - Da reação de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento diagnóstico. Nota prévia. *Brasil-Médico*, 27: 225 - 226, 1913.
- 23 JATENE, A. & JACOMO, R. - Doença de Chagas e transfusão de sangue. *Rev. Goiana Med.*, 5: 23 - 30, 1959.
- 24 LIMA, L-M. A., CAVALCANTE, A. B. & ARAUJO, J.M.L. --Estudo realizado em doadores de sangue com respeito à reação de fixação do complemento para doenças. *Rev. Fac. Med. Univ. Fed. Ceará*, 7: 3 - 13, 1967.
- 25 LUCENA, D. T. - Epidemiologia de doença de Chagas em Pernambuco. IV - A reação de Guerreiro-Machado na determinação do nível endêmico. *Rev. Brasil. Malariol. D. Trop.*, 11: 715 - 720, 1959.
- 26 MELLONE, O., AMATO NETO, V. & LOPES, A. - O problema da transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue no Hospital das Clínicas de São Paulo. *Ann. Cong. Internacional sobre doença de Chagas*, 3: 893 - 987, 1962.
- 27 NORTEO, E. R. - Aspecto imunológico da doença de Chagas em doadores de sangue na cidade do Rio Janeiro. Tese. *Fac. Farmácia e Odontologia do Estado do Rio de Janeiro*, 61 pp., 1960.
- 28 MUNIZ, J. & FREITAS, G. - Contribuição para o diagnóstico da doença de Chagas pela reação de imunidade. I - Estudo comparativo entre a reação de aglutinação e de fixação do complemento. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 41: 303 - 333, 1944.
- 29 NUSSENZWEIG, V., SONNTAG, R., BIANCALANA, A., FREITAS, J.L.P., AMATO NETO, V. & KLOETZEL, J. - Ação de corantes tri-fenil-metânicos sobre o *Trypanosoma cruzi* "in vitro". Emprêgo da violeta de genciana na profilaxia da transmissão da moléstia de Chagas por transfusão de sangue. *Hospital (Rio)*, 44: 731 - 744, 1953.
- 30 NUSSENZWEIG, V., NUSSENZWEIG, R. S., FREITAS, J.L.P., AMATO NETO, V., BIANCALANA, A. & KLOETZEL, J. - Ação de agentes físicos e químicos sobre o *Trypanosoma cruzi* "in vitro". *Hospital (Rio)*, 45: 589 - 599, 1959.
- 31 NUSSENZWEIG, V., AMATO NETO, V., FREITAS, J.L.P., NUSSENZWEIG, R. S. & BIANCALANA, A. - Moléstia de Chagas em Banco de Sangue. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med.*, São Paulo, 10: 265 - 283, 1955.
- 32 NUSSENZWEIG, V., AMATO NETO, V. & MELLONE, O. - Novos dados sobre o emprêgo da violeta de genciana na profilaxia da transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue. *Hospital (Rio)*, 55: 183 - 188, 1959.
- 33 OLIVEIRA, C. & CESARINO NETO, J. B. - Citado por REZENDE, J. M. & col. (40).

- 34 PAPROKI, J. - Citado por PELLEGRINO, J. (36).
- 35 PASSALACQUA, C.S.P., AMATO NETO, V., KATE, I. & DAMASCO, A. - Incidência da Chagas entre candidatos a doadores de um Banco de Sangue de São Paulo. Inquérito sorológico. Hospital (Rio), 43: 445 - 447, 1953.
- 36 PELLEGRINO, J. - Transmissão da doença de Chagas pela transfusão de sangue. Primeiras comprovações sorológicas em doadores e em candidatos a doadores de sangue. Rev. Bras. Med., 6: 297 - 301, 1949.
- 37 PELLEGRINO, J., BORROTCHIN, M., LEITE, G. & BRENER, Z. - Inquérito sobre a doença de Chagas em candidatos a doadores de sangue. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 49: 555 - 564, 1951.
- 38 PELLEGRINO, J. - Doença de Chagas e transfusão de sangue. Rev. Bras. Med. d. Trop., II: 697 - 706, 1959.
- 39 PEREIRA DA SILVA, L. M. & LIMA, D. - Pesquisa de infecção pelo *Trypanosoma cruzi* entre candidatos a doadores em Banco de Sangue de Recife-Pernambuco. Publ. Medicas, 27 (nº 195): 23 - 25, 1956.
- 40 REZENDE, J. M., ZUPELLI, V. & BAFUTTO, M. G. - O problema da transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue. Emprêgo da violeta de gençiana como medida profilática. Rev. Goiana Med., 11: 35 - 47, 1965.
- 41 RODRIGUES DA SILVA, J., COURA, J. R. & QUEIROZ, G. - Investigação sobre a doença de Chagas no Estado da Guanabara. Inquérito sorológico entre doadores de sangue e doentes de ambulatório. Arq. Bras. Med., 51: 35 - 38, 1961.
- 42 SANTOS, U. M., MURAD, V. & RIOS, W. - Pesquisa de chagásicos em doadores de sangue em Vitória, Espiritu Santo. IV CONGRESSO SOCIEDADE BRASILEIRA MEDICINA TROPICAL, Recife 18 a 21 de fevereiro de 1968.
- 43 SULLIVAN, T. D. - Viability of *Trypanosoma cruzi* in citrated blood stored at room temperature. J. Parasitology, 30 (3): 200, 1944.
- 44 WEINMAN, D. & McLLISTER, J. - Prolonged storage of human pathogenio protozoa with conservation of virulence. Am. J. Hyg., 45: 102 - 121, 1947.

TALASEMIA EN COLOMBIA

I - Introducción, metodología y presentación de los casos.

Dr. Alberto Echavarría, M.D. *
Sta. Consuelo Molina, M.T. **

La talasemia es una rara enfermedad hereditaria caracterizada por alteraciones morfológicas de los eritrocitos asociados con trastornos hemoglobínicos, que aparecen como consecuencia de un retardo en la síntesis de la globina. La enfermedad afecta especialmente a ciertos grupos étnicos y geográficos y su asociación con otros defectos hereditarios del eritrocito, tales como las hemoglobinas normales y los defectos enzimáticos, provoca la aparición de síndromes hemolíticos de difícil diagnóstico y cuya clasificación no ha sido aún completamente definida. (1).

El gene talasémico, que originalmente se había considerado circunscrito a la zona mediterránea (Anemia Mediterránea) se ha encontrado diseminado recientemente por muchas áreas del globo, con carácter esporádico (2).

En Latinoamérica, la talasemia se ha encontrado principalmente como un gene de inmigración, en los países con población de origen mediterráneo como Argentina, Uruguay y Brasil, pero también se ha descrito

* Profesor Agregado, Jefe del Servicio de Hematología Infantil, Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

** Instructora de Hematología. Servicio de Hematología Infantil, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín - Colombia.

esporádicamente en individuos autóctonos en varios países (3). Sin embargo, un estudio sistemático sobre las características de los síntomas talasémicos de esta área geográfica, no ha sido presentado, con excepción del verificado por Went y Mc Ivér en Jamaica (4).

En Colombia, la enfermedad fue prácticamente desconocida hasta 1960. Por esa época tuvimos nosotros la oportunidad de presentar una familia autóctona colombiana, que presentaba el gene talasémico en sus dos formas, homocigote y heterocigote (5). La demostración de esta anomalía genética nos hizo suponer que podrían existir otros tipos de anemias hemolíticas producidas por el gene talasémico asociado a otras anomalías, tales como las hemoglobinas anormales, cuya alta incidencia en nuestra población, es un factor dependiente de la composición racial del país. Esta, es una mezcla de 20% de blancos, 6% de negros, 2.20% de indios y 71.8% de individuos mestizos (12).

En un lapso de 8 años hemos encontrado 29 casos de talasemia clasificables en 6 diferentes síndromes, a saber: talasemia mayor, talasemia intermedia, talasemia-hemoglobina S, talasemia-hemoglobina C. (dentro del grupo de las denominadas beta-talasemia) y por último alfa-talasemia y alfa-talasemia hemoglobina S. El criterio diagnóstico empleado para diferenciar cada uno de estos síndromes será explicado posteriormente. Debido a la imposibilidad de presentar todo el material clínico y hematológico de estos pacientes en un solo artículo, hemos decidido dividir su estudio en 5 secciones, así:

II - Talasemia mayor.

III - Talasemia intermedia.

IV - Talasemia-hemoglobina S.

V - Talasemia-hemoglobina C.

VI - Alfa talasemia y alfa-talasemia-hemoglobin S.

El objeto de esta publicación es presentar en conjunto las características clínicas, genéticas, hematológicas, radiológicas y electroforéticas de los diferentes síndromes observados en individuos originarios de Colombia, sin mezcla de inmigración. Finalmente, este estudio no pretende establecer la incidencia del gene talasémico en la población colombiana, por razones que serán consideradas posteriormente en la discusión general.

Material y Métodos:

El material clínico comprende pacientes nativos colombianos en los cuales no había antecedentes de sangre inmigrante, por lo menos en 3 generaciones. Los pacientes provenían de cuatro fuentes principales: la primera, la más abundante, fue la consulta Externa del Hospital Infantil de Medellín, de donde fueron enviados todos los pacientes que llegaban con cuadros anémicos, para estudiarlos desde el punto de vista hematológico.

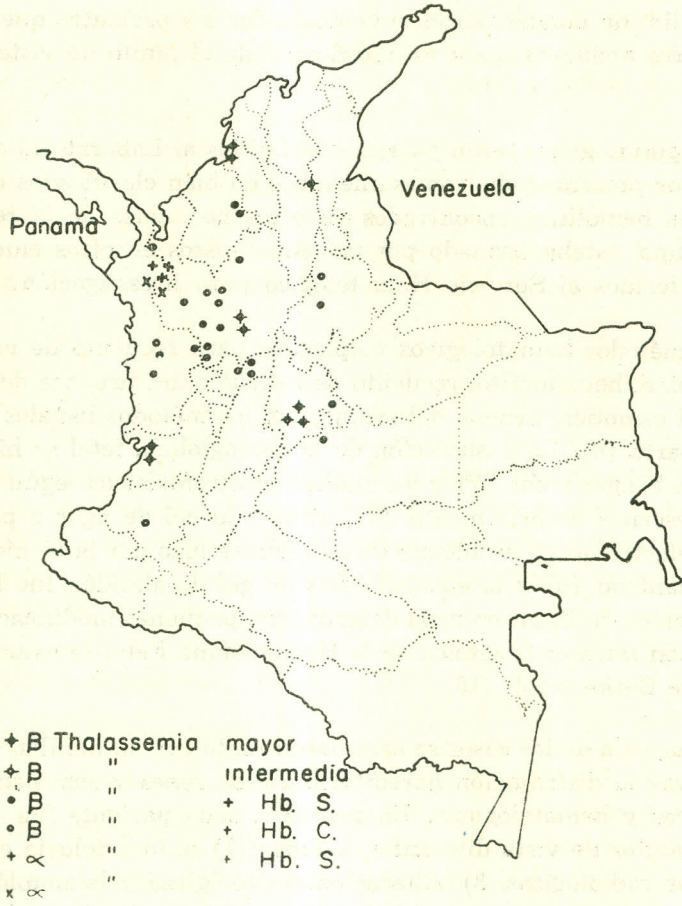
El segundo grupo, eran pacientes referidos al Laboratorio de Hematología, por presentar síndromes anémicos no bien clasificados o cuadros de anemia hemolítica encontrados en otros hospitales de la región. El tercer grupo, estaba formado por pacientes vistos en otras ciudades del país y referidos al Servicio Hematológico para investigación.

Los métodos hematológicos empleados para recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, recuento de reticulocitos, pruebas de Coombs, fragilidad osmótica, prueba del ciclaje, son los métodos usuales descritos en otra parte (6). La dosificación de la hemoglobina fetal se hizo por la técnica de Singer y col. (7) y los análisis electroforéticos según las técnicas ya descritas anteriormente (8), utilizando gel de agar a pH 8.8. y 6.5. La electroforesis en bloque de almidón se hizo por la técnica de Gerald y Diamond (9) y la electroforesis en gel de almidón fue hecha según la técnica de Baur, en capa delgada, con pequeñas modificaciones. La distribución intra-eritrocítica de la Hemoglobina Fetal se estudió por el método de Betke y col. (10).

La mayoría de los casos se estudiaron junto con su familia, con el fin de observar la distribución hereditaria de los genes y sus manifestaciones clínicas y hematológicas. En resumen, cada paciente fue estudiado desde 5 puntos de vista diferentes, a saber: 1) sintomatología clínica. 2) Anomalías radiológicas. 3) Alteraciones citológicas y hematológicas. 4) Alteraciones electroforéticas. 5) Cuadro genético y familiar.

Criterios Diagnósticos:

Para establecer con exactitud el diagnóstico de talasemia menor se consideran los siguientes parámetros: a) Aumento de la hemoglobina A2, como ha sido demostrado por Kunkell y Wallenius desde hace varios años.



Mapa territorial de Colombia. Las marcas corresponden a los sitios de origen de los casos de talasemia encontrados en el país. No parece existir predilección geográfica ya que el mayor número de casos corresponde también a las zonas más estudiadas.

(9, b) Microcitosis, fluctuante entre 65 y 75 micrones cúbicos, que ha sido encontrada casi constantemente en talasémicos heterocigotes (4). c) Hiperesistencia osmótica de los eritrocitos que se encuentra en casi todos los casos de talasemia menor (3). d) Morfología anormal de los eritrocitos, según lo ha descrito detalladamente Smith (14). e) Disminución del promedio de hemoglobina corpuscular según lo describe Hamond y Col. (13) y en algunos casos aumento de hemoglobina F. El nivel normal de hierro sérico, es muy útil en casos de diagnóstico diferencial con anemias de tipo ferroprivo (4).

El criterio para establecer el diagnóstico de talasemia intermedia se basa en que los casos, clínicamente, no presentan la severidad de la forma de talasemia mayor, ni la falta de sintomatología de la talasemia menor, según lo ha definido claramente Pearson y col. (15). Genéticamente son formas homocigotes de poca penetración genética, o formas heterocigotes de mayor expresividad clínica, o doble heterocigotes con otras variantes de talasemia, o dobles heterocigotes con hemoglobinas anormales. (16). Estas diferentes situaciones serán explicadas más detalladamente en el capítulo correspondiente, dedicado a este tema.

El criterio para el diagnóstico de talasemia mayor (talasemia homocigote), se basó en los siguientes hallazgos: 1) Sintomatología clínica de anemia severa, gran visceromegalia, deformidad craneo-facial y evolución fatal en edad temprana, según la descripción clásica de Cooley (17). 2) Alteraciones profundas de la forma y tamaño de los eritrocitos, acompañadas de numerosos eritroblastos circulantes, según las descripciones clínicas (18). 3) Elevación de los niveles de hemoglobina Fetal por encima de una cifra arbitraria de 50%, de acuerdo con las consideraciones de Went y Mc Iver (4). 4) Cifras normales o ligeramente altas de hemoglobina A2 (1). 5. Anomalías óseas en el cráneo, huesos faciales, huesos largos y vértebras, según la descripción clásica de Cooley (17). 6) Hallazgos familiares de gene talasémico heterocigotes en ambos padres o en hermanos.

La diferenciación entre el tipo beta y el tipo alfa, se basó en los hallazgos que se presentan en el Cuadro N° 1. La beta-talasemia fue considerada cuando había elevación de la hemoglobina F y/o de la hemoglobina A2, compensatorias de una deficiencia de producción de las cadenas beta de la globina. La alfa talasemia se consideró en los casos en donde no se encontraron alteraciones de la hemoglobina fetal, ni de la

CUADRO Nº 1

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE BETA Y ALFA TALASEMIA

	<i>Beta - Talasemia</i>		<i>Alfa - Talasemia</i>	
	<i>Heterozigote</i>	<i>Homozigote</i>	<i>Heterozigote</i>	<i>Homozigote</i>
Visceromegalias	Casi nunca	Prominente Hepato-espleno	No	Prominente en recién nacidos.
Alteraciones óseas	No	Múltiples	No	No
Deformaciones eritrocíticas	Aniso- poikilo escasa	Aniso-poikilo Micro Target. Eritroblastos	Ligera aniso poikilo Leptocitos	Eritroblastosis. Lep tocitosis. Target. Ciclaje positivo.
Hemoglobina Fetal	Elevada a veces 5-10%	Elevación de 50 a 90%	Normal o baja	Muy baja en cordón umbilical.
Hemoglobina A2	Elevación de 3-10%	Elevación de 3-8%	Normal o baja	
Hemoglobina de Bart	No	No	Hasta 10% en infantes	Hasta 80% en mortinatos
Hemoglobina H.	No	No	Hasta 40% a veces	Trazas en mortinatos
Interacción con Hemoglobina anormales	Aumenta Hb. anormal entre 60 y 90%		Disminuye Hb. anormal por debajo de 40%	
Cuerpos de inclusión en los eritrocitos	No	Con colorantes tipo May-Grumwald	Positivos con colorantes de azul de cresil brillante cuando hay hemoglobina H.	
SINDROME CLINICO	Casi siempre asintomático	Anemia hemolítica grave fatal	Casi siempre asintomática. Enfermedad por hemoglobina H.	Anemia hemolítica en útero con muerte fetal.

hemoglobina A2 y se encontraron hemoglobinas anormales del tipo Bart (gama 4), en los niños menores de la misma familia, o también cuando se encontraron cuerpos de inclusión con el azul de cresil brillante (20).

La diferenciación entre la persistencia de la hemoglobina fetal y la beta-talasemia fue establecida mediante el siguiente criterio diferencial: 1). La hemoglobina fetal asciende alrededor de 25% en la forma heterocigote de la Persistencia hereditaria de la hemoglobina F, mientras que la hemoglobina A2 es normal o reducida; no hay anormalidades eritrocíticas y la distribución de la hemoglobina Fetal dentro de los eritrocitos es uniforme (21). En la forma homocigote, la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal produce un ascenso de la hemoglobina F hasta cifras cercanas a 100%, con ausencia total de hemoglobina A y A2, sin ninguna alteración citológica y distribución uniforme de la hemoglobina dentro de los eritrocitos (19). Dobles heterocigotes para hemoglobinas anormales y persistencia hereditaria de F se reconocen de la siguiente manera: La hemoglobina fetal alcanza cifras aproximadas de 30%, no hay hemoglobina A, sino hemoglobina anormal. La hemoglobina A2 es normal y la distribución eritrocítica de la hemoglobina F es uniforme, mientras que el paciente no sufre anemia y muy ligera sintomatología. (21).

Resultados:

Durante el período de 8 años a que se refiere este estudio, se encontraron 29 casos de talasemia, en pacientes colombianos sin mezcla racial de inmigración. Estos pacientes fueron clasificados en 6 diferentes síndromes de acuerdo con los criterios diagnósticos descritos anteriormente, a saber: Talasemia mayor, 6 casos; talasemia intermedia, 2 casos; talasemia-hemoglobina S, 12 casos; talasemia-hemoglobina C, 4 casos; alfa-talasemia, 2 casos y alfa-talasemia-hemoglobina S, 3 casos. La distribución geográfica de estos pacientes en el territorio colombiano puede verse en el Gráfico N° 1, y puede apreciarse que no hay ninguna selectividad territorial ni racial dentro de la población colombiana. El mayor número de casos del Occidente del país, indica solamente una mayor proporción de individuos estudiados por los investigadores y no una incidencia mayor de talasemia.

Un compendio de todos los hallazgos más importantes de esta serie fue presentado al XII Congreso Internacional de Hematología reunido en New York en 1968 (11), y al I Simposio Interamericano de Hemoglobinas anormales en 1969 (27).

Discusión.

El diagnóstico de la talasemia es un problema difícil, ya que no hay un solo dato clínico o de laboratorio que permita establecer la evidencia del gene talasémico. El criterio diagnóstico, según Gerald y Diamond, que consiste en la demostración de un aumento de la hemoglobina A2 en presencia de microcitos (9) se observa en la mayoría de los talasémicos menores, pero se encuentra también en ciertos casos de anemia perniciosa no tratada, en hemoglobinopatía Zurich, y en presencia de hemoglobina Takoma (22). Por otro lado, pacientes con talasemia menor no presentan elevación de la hemoglobina A2, sino que muestran elevaciones de hemoglobina Fetal, por lo cual se han separado dos grupos, de acuerdo con Fessas: talasemia A2 (con niveles mayores de 4.3% de A2 y menores de 5.5% F) y talasemia F (con niveles de más de 8% de F y menores de 3.9% de hemoglobina A2) (19). De acuerdo con la concepción anterior, las formas homocigóticas de la enfermedad, resultan de la unión de dos genes talasémicos iguales o de la interacción de dos genes talasémicos diferentes, como bien lo ha puesto de presente Fessas (23).

Todas estas consideraciones han hecho de la talasemia un tópico de complejidad creciente a medida que se tratan de agrupar y clasificar estos síndromes de acuerdo con los hallazgos genéticos, bioquímicos y hematológicos. En el momento presente, la nomenclatura existente parece ser inadecuada y es de esperarse un mejor conocimiento de la causa o causas determinantes de la enfermedad, para establecer una mejor separación de estos síndromes.

Es por lo tanto concebible que en nuestro país, el diagnóstico de la talasemia sea un problema circunscrito a los servicios de Hematología y que muchos casos hayan pasado sin ser reconocidos por muchos servicios hospitalarios que no tienen este recurso. Además las condiciones inherentes al medio en que vivimos, modifican los factores que se utilizan para diagnosticar la talasemia. Tal sucede con la anemia ferropriva que tiende a producir anomalías eritrocíticas a veces muy semejantes a la talasemia menor y cuyo diagnóstico diferencial solamente puede efectuarse mediante la dosificación del hierro sérico (4). Una causa mayor de confusión producida por la anemia ferropénica y la uncinariasis, es la disminución de las cifras de hemoglobina fetal y A2 (26) que podría hacer aparecer como normal a un individuo con rasgo talasémico.

Por el contrario, existe otra serie de condiciones frecuentes en nuestro medio, que pueden aumentar los niveles de la hemoglobina A2, haciendo aparecer un mayor porcentaje de individuos, como si fueran talasémicos, en un estudio indiscriminado. Esto sucede en casos de deficiencia de vitamina B 12 y posiblemente deficiencia de ácido fólico, situaciones en las cuales se pueden alterar no sólo cifras de la hemoglobina A2, sino también el porcentaje de la hemoglobina anormal en casos de hemoglobinopatías (24).

Asímismo, Arends ha demostrado un aumento de la hemoglobina A2 en pacientes que sufren de malaria en el período agudo o crónico de la enfermedad (25). También se ha observado que la fragilidad osmótica en individuos con anemia ferropénica, puede hacer falsos positivos para talasemia (26). Por otro lado, en la investigación de alfa-talasemia, la deficiencia de hierro puede producir una reducción en la formación de tetrameros como la hemoglobina H, hasta tal punto, que esta hemoglobina anormal llega a desaparecer totalmente (26).

Por todo lo expuesto anteriormente consideramos que en el momento presente, la investigación de la incidencia real del gene talasémico en nuestra población, presenta tantas causas de error que cualquier resultado podría ser fácilmente objetable. Sin embargo, por el bajo número de casos vistos en este lapso de 8 años de observación, parece ser que el gene talasémico es esporádico en la población de Colombia.

El origen del gene talasémico colombiano puede considerarse proveniente de las razas que han formado nuestro conglomerado racial, especialmente la raza ibérica y la raza negra, ya que España (2) y la raza negra derivadas del Africa Occidental presentan el gene talasémico en forma esporádica (4, 21).

Resumen

Se presentan 29 casos de talasemia en pacientes colombianos sin mezcla racial de inmigración durante tres generaciones, encontradas en un período de 8 años por los autores. Se hace un resumen de los métodos empleados para el diagnóstico y los criterios para clasificación.

Se separan seis diferentes síndromes talasémicos, a saber: talasemia mayor, talasemia intermedia, talasemia hemoglobina S, talasemia-hemoglobina C, alfa-talasemia y alfa-talasemia-hemoglobina S. Se discuten las

dificultades para el diagnóstico de la talasemia y los problemas locales que afectan adversamente los datos de laboratorio empleados para hacer el diagnóstico de la talasemia.

Se propone una división del estudio en 4 artículos que serán publicados posteriormente.

S Y N O P S I S

A study on thalassemia in non-immigrant colombian people is presented. Twenty nine cases of thalassemia were found by autors in a period of 8 years. A summary of the methods and the diagnostic criteria used for classification, is presented.

Six different thalassemia syndromes were detected; thalassemia major, thalassemia intermedia, thalassemia + hemoglobin S, thalassemia + hemoglobin C, alfa-thalassemia and alfa-thalassemia + hemoglobin S.

A brief discussion on the complexity for the diagnosis of thalassemia is followed by some considerations on the environmental factors that affect adversely the laboratory data for the diagnosis of thalassemia in Colombia.

Four papers describing the finding of thalassemia cases found by the authors will be soon published.

R E F E R E N C I A S

- 1 Weatherall, D. J.: The thalassemias. *Seminars in Hematology* 4, 72, 1967.
- 2 Chernoff A. I.: The distribution of the thalassemia gene. *Blood* 14, 899, 1959.
- 3 Arends, I.: Hemoglobinopathies, thalassemia and G. 6 P.D. in Latin America and the West Indies. *New Zeland J. of Med.* 65, 412, 1966.
- 4 Went, L. N. and McIver, J. E.: Thalassemia in the West Indies. *Blood* 17, 166, 1961.
- 5 Echavarría, A.: Talassemia en una familia Antioqueña. *Antioquia Médica.* 11, 167, 1961.
- 6 Jonxis, J. H. P. and Delafresnaye, J. F. (editors): *A laboratory Manual on Abnormal hemoglobins*, Springfield, III. 1959, Charles C. Thomas, Publisher.
- 7 Singer, K., Chernoff, A. I., and Singer, L.: *Studies on abnormal Hemoglobins.* *Blood* 6, 413, 1951.
- 8 Echavarría, A., Molina, C.: Primeros estudios sobre una hemoglobina rápida en una familia colombiana. *Antioquia Médica* 14, 391, 1964.
- 9 Gerald, P. S., and Diamond, K.: The diagnosis of the thalassemia trait by starch block electrophoresis of the hemoglobins. *Blood*, 13, 61, 1958.
- 10 Betke, K. and Keilhauer, E.: Fetalen und Blubender Blutfarbstoff in Erythrozyten und Erythroblasten von menschlichen Feten und Neugeborenen. *Blut*, 4, 241, 1959.

- 11 Echavarría A., Molina, C.: Thalassemia in Colombia. Abstracts of the XII International Congress of Hematology, New York, 1968, pág. 58.
- 12 Plan de Erradicación de la Malaria. Servicio Nacional de Salud. Ministerio de Salud Pública, vol. 1, 18, 1957.
- 13 Hammand, D., Sturgeon, P., Bergren, W. and Caviles, A.: Definition of Cooley's trait or thalassemia minor. Ann. of the New York Acad. of Sc. 119, 373, 1964.
- 14 Smith, C. H.: Familial blood studies in cases of mediterranean anemia; diagnosis of the trait or mild form of the disease. Am. J. Dis. Child. 65, 681, 1943.
- 15 Pearson, H. A. and Neyes, W. D.: Thalassemia intermedia. Blood 23, 620, 1964.
- 16 Pearson, H. A.: Thalassemia Intermedia. Genetic and biochemical considerations Ann. of the New York Acad. of Sc. 119, 390, 1964.
- 17 Cooley, I. B., Wilwer, E. R., and Lee, P.: Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in the bones. Report of cases. Am. J. Dis. Child. 34, 347, 1927.
- 18 Smith, C. H.: Blood diseases of infancy and childhood. The C. V. Mosby Co. St. Louis, 1960, pág. 270.
- 19 Gabuzda, T. G., Nattan, D. G., Gardner, F. H.: Thalassemia trait. Genetic combinations of increased F and A2 hemoglobins. New England J. of Med. 271, 1212, 1964.
- 20 Weatherall, J.: Relationship of Hemoglobin Bart's and H to alpha-thalassemia. Ann. of the New York Acad. of Sc. 119, 463, 1964.
- 21 Weatherall, J.: Biochemical phenotypes of thalassemia in the American Negro population. Ann. of the New York Acad. of Sc. 119, 450, 1964.
- 22 Marks, A. P.: Thalassemia syndromes. Biochemical, Genetic and clinical aspects. New England J. of Med. 275, 1363, 1966.
- 23 Fessas, P.: Plenary Session Papers. XII Congress of the International Soc. of Hematology, New York, 1968, pág. 52.
- 24 Heller, P., Yakulis, Epstein, and Friedland, S.: Variations in the amount of hemoglobins S in a patient with sickle cell trait and megaloblastic anemia. Blood, 21, 419, 1963.
- 25 Arends, T.: High levels of hemoglobin A2 in malarial patients. Abstracts of the XII Congress of the International Soc. of Hematology. New York, 1968, pág. 57.
- 26 Lehman, H. Huntsman, R.: Man's Hemoglobins. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Montreal, 1966, pág. 172.
- 27 Echavarría, A., Molina, C.: Thalassemia Syndromes and Abnormal Hemoglobins in Colombia. First Interamerican Symposium on Abnormal Hemoglobins -Caracas - (Ven), 1969.

**PLAN DE PENETRACION PARA LA POBLACION INACCESIBLE DE LAS
AREAS 7-8-9 (MAGDALENA MEDIO, BAJO CAUCA Y URABA)
DEL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA**

Ponencia presentada en el Tercer Congreso Colombiano de Salud Pública
Cartagena, Colombia. Diciembre 5, 6 y 7 de 1968

Dr. Guillermo Montoya Trujillo, M. D. - M.S.P. *

I INTRODUCCION

Se presenta este trabajo a la consideración de los participantes ante el Tercer Congreso Colombiano de Salud Pública con el ánimo de mostrar una nueva experiencia en Colombia y, quizás en América Latina, en materia de prestación de servicios de salud a la población rural y, muy especialmente a aquella población que habita zonas muy inaccesibles e inhóspitas donde difícilmente pueden llevarse recursos de salud y, donde, además, se carece de los medios necesarios y el grado de conciencia suficiente para demandar servicios de atención médica integral. Esto resulta particularmente válido para algunas regiones del Departamento de Antioquia como: El Magdalena Medio, el Bajo Cauca y Urabá.

Queremos destacar que la realización de varios meses del programa nos apoyan, con la fuerza suficiente, para recomendarlo como un experimento reproducible en aquellos departamentos que dispongan de áreas de muy difícil acceso y donde la prestación del servicio resulte costosa. También como uno de los pocos instrumentos

* Director División Servicios Técnicos - Servicio Seccional de Salud de Antioquia.
Medellín - Colombia.

a través de los cuales puede ejercerse el control y prevención de determinadas enfermedades.

II FILOSOFIA - MATERIAL Y METODOS DEL PROGRAMA

Se conoce con el nombre de población accesible, a la parte de la población de una circunscripción territorial cubierta por servicios de salud que brindan atención médica permanente y cuyo radio de acción se mide por el tiempo que demanda el acceso de los pobladores a los servicios, utilizando los medios de transporte habituales de la zona.

El lapso máximo de dos (2) horas de transportes, traducido a distancia, mide el radio de acción de un servicio de atención médica permanente y cuya mínima expresión es el Puesto de Salud atendido por una auxiliar de enfermería con visitas del médico y demás integrantes del equipo de salud local.

La población accesible constituye lo que llamamos Area Programática, base de la planificación en salud. La inaccesible, a más de dos (2) horas de distancia del Puesto de Salud por vías habituales de comunicación, constituye el área no programática y es el substrato mínimo del plan de salud.

Se entiende que las dos (2) grandes limitaciones del área programática son, por un lado, el desarrollo y extensión de los servicios de salud, responsabilidad de nuestro sector, y por el otro, el desarrollo de las vías de comunicación, competencia de otros sectores, que al acortar las distancias en el tiempo van incorporando la población actualmente inaccesible dentro de la accesible, posibilitando su atención médica permanente.

Los planes de penetración tienen su fundamento en el principio de justicia distributiva, que significa, éticamente, el derecho que tienen las comunidades de mantener sus niveles de salud.

Los criterios sobre los cuales se edifican los planes de penetración son los siguientes:

- 1º Atención de la población no accesible.
- 2º La carencia de información estadística fidedigna que posibilite el diagnóstico sobre el nivel de salud.
- 3º La existencia de información sobre la población.

- 4º Existencia de información sobre patología regional.
- 5º La atención de un número limitado de daños con los siguientes criterios de selección.
 - a) Poseer una cadena epidemiológica sencilla.
 - b) Poseer una alta vulnerabilidad.
 - c) La posibilidad de afectar un número grande de personas.
 - d) Que su ataque pueda realizarse con instrumentos sencillos y polivalentes.
- 6º De duración transitoria y periódica.
- 7º El efecto de las acciones de salud debe tener un tiempo de duración superior, o por lo menos igual, al intervalo de ausencia del instrumento que actuará periódicamente (creación del aparato protector).

III ADIESTRAMIENTO DE VACUNADORES:

Con el fin de inmunizar la población inaccesible, y siguiendo las pautas anotadas anteriormente, de las regiones del Magdalena Medio Bajo Cauca y Urabá (27.734 habitantes), se realizó el adiestramiento de once (11) vacunadores en concordancia con los criterios y programas que seguidamente exponemos.

Selección de personal:

Esta se llevó a efecto teniendo en cuenta un mínimo de requisitos, los cuales son:

- 1º Sexo masculino.
- 2º Edad: 20 años a 40.
- 3º Haber aprobado los cinco (5) años de primaria.
- 4º Tener alguna experiencia en trabajos rurales.
- 5º Saber nadar.
- 6º Saber montar a caballo.
- 7º Cumplir con los demás requisitos que se exigen para ser empleado departamental.
- 8º Entrevista personal por un Comité.
- 9º Examen de admisión (se pidió información sobre cultura general, conocimientos especiales de las zonas de trabajo, etc.).
- 10º Aprobación del Curso de adiestramiento de un (1) mes.

PROGRAMA DE ADIESTRAMIENTO

M A T E R I A S

	Teoría Intens.	Práctica Horaria	TOTAL
Introducción	1	-	1
Principios Admón. General y sanitaria	2	-	2
Nociones generales sobre anatomía y fisiología del cuerpo humano con especial aplicación al programa	2	-	2
Generalidades sobre socio-antropología y Desarrollo de la Comunidad	8	-	8
Relaciones Humanas	2	-	2
Educación Sanitaria	2	-	2
Generalidades sobre desnutrición	2	-	2
Ecología específica de las zonas de trabajo	4	-	4
Concepto ecológico de la enfermedad	2	-	2
Estadística	2	8	10
Epidemiología - definiciones, conceptos más comunes usados en el control de enfermedades transmisibles	2	-	2
Bacteriología - Nociones generales	2	-	2
Asepsia-antisepsia y métodos de esterilización	2	-	2
Signos vitales: temperatura, técnica y cuidado con el equipo	2	8	10
Vacuna - Historia - Definición.			
Clases inmunidad, Tipos	2	-	2
Vacunación - Precauciones generales - Normas contraindicaciones generales. Técnicas generales	2	-	2

EPIDEMIOLOGIA DE:

Viruela, difteria, tosferina, tétanos, fiebre amarilla, tuberculosis y polio	6	-	6
Esquema general sobre vacunación	3	-	3
Tipos de vacunas, medios de conservación, momento de expiración	1	-	1
Demostración técnica de vacunación contra D.P.T., tétanos, viruela, fiebre amarilla y tuberculosis	8	-	8

PELICULAS:

M A T E R I A S	Teoría Intens.	Práctica Horaria	TOTAL
Defensa contra la invasión.			
Defensa del cuerpo contras las enfermedades	—	2	2
Viruela T.B.C.			
Prevención de accidentes	2	—	2
Primeros auxilios:			
Fracturas, heridas, hemorragias, quemaduras, mordeduras de serpientes, picaduras de insectos, insolación, ahogamiento, lipotimia, remisión del paciente	6	—	6
Nociones sobre sueros, su aplicación y accidentes provocados por los mismos	2	—	2
Prácticas de vacunación:			
Para B.C.G.	—	44	44
Para viruela	—	40	40
Para D.P.T.	—	22	22
Práctica de supervivencia (*)		16	16
T O T A L (**)	67	140	207

(*) Ver equipo y presupuesto, pág. 222

(**) El Curso se dividió en 32.37% para teoría y 67.63% para las prácticas.

Para las prácticas el grupo de doce (12) personas fue dividido en dos (2) subgrupos, cada uno bajo la dirección y control de una enfermera de salud pública. La dirección y orientación del programa estuvo a cargo de un médico especialista en salud pública.

Se utilizaron como campos de práctica varios centros de salud, los consultorios de vías respiratorias, escuelas, Las Granjas Infantiles y en algunas oportunidades el nivel domiciliario.

IV EJECUCION Y EVALUACION

Una vez concluido el Curso de adiestramiento, haber recibido el respectivo certificado y tomado posesión del cargo, el grupo pasó bajo la dirección de la división de atención médica, sección epidemiología, unidades directoras del programa. Para tal efecto, cada va-

CUADRO N° 1

EVALUACION DEL PROGRAMA DE VACUNACION REALIZADO EN LA POBLACION INACCESIBLE DE URABA, BAJO CAUCA Y MAGDALENA MEDIO

Julio 1968 — Julio 1969

V A C U N A S	URABA			BAJO CAUCA (1)			MAGDALENA MEDIO		
	Programd.	Alcanzado	%	Programd.	Alcanzado	%	Programd.	Alcanzado	%
Antiamarílica	16.921	14.449	85	6.272	8.525	136	4.255	3.302	78
Antivariolosa	16.921	14.461	85	6.272	3.284	52	4.255	1.809	66
						(2)			
B.C.G.	8.323	1.185	23	2.979	773	26	840	901	107
Antitetánica	7.236	4.473	62	2.478	1.543	62	3.914	1.158	30
D.P.T.	6.976	3.707	53	2.240	882	39	1.520	848	56

- (1) En la zona inaccesible de Cáceres no se vacunó, por problemas de orden público. En los siguientes sitios no inaccesibles se vacunó: Caucasia, Zaragoza, Piemonte, Jardín, Puerto Bélgica, Puerto Antioquia y El Doce.
- (2) El rendimiento fue bajo en B.C.G. por estas razones: a) Dificultad de transporte en la zona para salir a reclamar la vacuna; b) Incumplimiento en el envío oportuno de la vacuna desde Bogotá; c) Utilización de vacuna líquida (no liofilizada) la cual casi siempre llegaba alterada.

CUADRO N° 2

EVALUACION DE LA CAMPAÑA DE VACUNACION QUE SE REALIZA EN EL VALLE DE ABURRA

13 de Octubre de 1969 al 10 de Febrero de 1970

Municipio	CALDAS				LA ESTRELLA		ITAGÜI		ENVIGADO (5)				Alcanzado			
	Datos	Program	Alcanzado		Program.	Alcanzado	Program.		Alcanzado	Program.	Alcanzado	Program.	Alcanzado	Program.	Alcanzado	
Vacunas	Nro.	%	Nro.	%	Nro.	%	Nro.	%	Nro.	%	Nro.	%	Nro.	%	Nro.	%
B.C.G. (1)	12.761	100	10.352	81.12	7.361	100	5.885	79.95	36.235	100	32.487	89.40	31.280	100	2.003	640
D.P.T. (2)	4.890	100	2.432	49.74	2.795	100	1.696	60.68	14.215	100	6.814	47.93	11.934	100	645	5.40
1a. dosis	—	—	3.644	74.50	—	—	2.618	93.88	—	—	8.445	59.40	—	—	6.813	61.60
2a. dosis	—	—	2.432	49.74	—	—	1.696	60.68	—	—	6.814	47.93	—	—	645	5.40
VIRUELA (3)	—	—	1.826	—	—	—	968	—	—	—	3.458	—	—	—	3.365	—

- (1) Se aplica a la población menor de 15 años.
- (2) Se aplica a los menores de 5 años.
- (3) La aplicación de vacuna antivariolosa no fue programada. Las dosis aplicadas se han efectuado en niños menos de 5 años que no presentan cicatriz de vacuna anterior.
- (4) Al registrar estos datos, en Envigado, estaba iniciándose la aplicación de B.C.G. y 2ª dosis de D.P.T.
- (5) Sin terminar. Programa iniciado recientemente.

cunador tomó por inventario el equipo necesario (ver pág. 222) y un programa completo de actividades a realizar en el terreno. Esta programación se hizo conjuntamente con los médicos directores de las unidades de salud locales, inmediatos supervisores del programa. El servicio local de salud, además de la función anterior, es el responsable del suministro de los materiales de consumo, los medios de transporte y la rendición de informes estadísticos.

Fueron repartidos posteriormente en grupos de tres (3) y cuatro (4) vacunadores destinándose cada grupo para las zonas sujeto de la vacunación. Se ha escogido, además, el más sobresaliente de entre sus miembros para dirigir y supervisar las actividades en el campo. Se complementa la evaluación y supervisión llamándose cada grupo mensualmente al nivel central donde es sometido a revisión total de los informes estadísticos, dificultades en el desempeño de su trabajo, renovación de técnicas y procedimientos y finalmente hacen uso de los días compensatorios.

La evaluación (ver cuadro N° 1) mostró la bondad del programa, puesto que alcanzaron altas coberturas para la mayoría de las vacunas a excepción del B.C.G., que fue prácticamente un fracaso por razones ajenas al mismo programa y, que se anexan al margen del cuadro N° 1.

El cuadro N° 2, presenta la evaluación parcial del programa en el Valle de Aburrá, donde pudo utilizarse el B. C. G., liofilizado con rendimientos muy buenos.

V PRESUPUESTO Y EQUIPO PARA CADA VACUNADOR:

Concepto	Cantidad	Valor Unitario	Valor Total
Mochila	1	120.00	120.00
Marmitas metálicas	1	38.00	38.00
Jeringa insulina	6	12.03	72.18
Pinza para jeringas	1	50.00	50.00
Estuche metálico para jeringas de 10 cc.	1	260.00	25.00
Pinza mosquito recta	1	26.80	26.80
Termo para vacunas	1	260.00	260.00
Pinza mosquito curva	1	26.80	26.80
Tijeras para cortar gasa	1	20.40	20.40
Cubeta loceada con tapa	1	25.00	25.00
Aguja capotera	50	0.08	4.00
Aguja tuberculina	50	1.30	65.70

Aguja hipodérmica	41	1.50	61.50
Jeringa de 10 cc.	2	18.70	37.40
Jeringa de 5 cc.	3	14.85	44.55
Jeringa de 2 cc.	12	9.90	118.80
Termómetros orales	2	7.81	15.62
Peinillas de 18 pulgadas con cubierta	1	52.50	52.50
Jabonera plástica	1	0.84	0.84
Frascos plásticos	4	6.75	25.00
Lámparas de mano	1	125.00	125.00
Poncho Crydon de caucho	1	120.00	120.00
Botas de caucho —pares—	1	98.01	98.01

VALOR TOTAL DEL EQUIPO DEVOLUTIVO \$ 1.434.10

Concepto	Valor Unit.	Valor anual
Sueldo	\$ 1.800.00	\$ 21.600.00
Viáticos diarios	75.00	18.750.00
Prestaciones sociales	40%	8.640.00
Transporte mensual	250.00	3.000.00
	Sub-total	\$ 51.990.00

CURSO DE SUPERVIVENCIA (*)

Elementos	Cantidad	Valor Unitario	Valor Total
Manila de $\frac{3}{8}$	50 Mts.	\$ 1.00	\$ 50.00
Plástico	70 Mts.	2.35	164.50
Cabuya N° 4	1 Tambor	13.00	13.00
Conejos	6	40.00	240.00
Pollos	6	38.00	228.00
Leche condensada	40 Tarros	1.50	60.00
Salchichas	20 Tarros	3.20	64.00
Nescafé	2 Tarros	10.80	21.60
Azúcar	2 Lbs.	1.25	2.50
Huevos	30	0.75	30.50
Carne de diablo	10 Tarros	5.40	54.00
Imprevistos			71.90

Sub-total \$ 1.000.00

(*) Presupuesto de doce (12) vacunadores.

RESUMEN PRESUPUESTAL AÑO-VACUNADOR:

Equipo devolutivo	\$	1.434.10
Sueldo - prestaciones - viáticos y transporte	\$	51.990.00
Curso de supervivencia	\$	83.33
		<hr/>
TOTAL	\$	53.507.43 (*)

(*) No se incluyen elementos de consumo, papelería, vacunas, etc.

SYNOPSIS:

The penetration project, within the general context of the health program, forms an essential work tool, due to its special characteristics, and the objectives which it pursues. The project is made up of simple elements, which are at the same time multifarious, as in the case of the Vaccini Group, which permits us to combat, in unaccessible zones which do not have permanent medical care, epidemically familiar and easily controlled cases.

Este trabajo se realizó con la colaboración y esfuerzo de las señoritas Gilma Botero S. y Celina Ceballos, enfermeras de Salud Pública, del Grupo de Adiestramiento y Formación de Personal; el señor Jairo Ramírez, Licenciado en Sociología y Coordinador de los Promotores de Acción Comunal; de la doctora Inés Cadavid de Upegui y el doctor Anundo Duarte Ordóñez, jefes de Sección de Epidemiología en propiedad y encargado respectivamente; los once (1) vacunadores quienes con su disciplina y espíritu de trabajo son el fundamento del programa.

RESUMEN PRESUPUESTAL AÑO-VACUNADOR:

Equipo devolutivo	\$ 1.434.10
Sueldo - prestaciones - viáticos y transporte	\$ 51.990.00
Curso de supervivencia	\$ 83.33
	<hr/>
TOTAL	\$ 53.507.43 (*)

(*) No se incluyen elementos de consumo, papelería, vacunas, etc.

SYNOPSIS:

The penetration project, within the general context of the health program, forms an essential work tool, due to its special characteristics, and the objectives which it pursues. The project is made up of simple elements, which are at the same time multifarious, as in the case of the Vaccini Group, which permits us to combat, in unaccessibles zones which do not have permanent medical care, epidemicalogically familiar and easily controlled cases.

Este trabajo se realizó con la colaboración y esfuerzo de las señoritas Gilma Botero S. y Celina Ceballos, enfermeras de Salud Pública, del Grupo de Adiestramiento y Formación de Personal; el señor Jairo Ramírez, Licenciado en Sociología y Coordinador de los Promotores de Acción Comunal; de la doctora Inés Cadavid de Upegui y el doctor Anundo Duarte Ordóñez, jefes de Sección de Epidemiología en propiedad y encargado respectivamente; los once (1) vacunadores quienes con su disciplina y espíritu de trabajo son el fundamento del programa.

VACUNACION ANTISARAMPIONOSA MIXTA

JOSE HERNAN LOPEZ T, M. D. (1)

RODRIGO SOLORZANO S., M. D. (2)

MARCELO HUERTA B., Est. S. P. (3)

INTRODUCCION:

El sarampión es una enfermedad importante como causa de muertes y de secuelas, especialmente en países en donde prevalecen deficientes condiciones de atención médica, desnutrición, ignorancia y factores climáticos adversos (1, 2, 3); esto determina la necesidad de plantear la aplicación masiva de vacunas profilácticas en zonas de alto riesgo y que se le dé importancia a estudios como el presente (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

La mortalidad por sarampión en diversos países latinoamericanos es muy elevada. El cuadro N° 1, nos da una idea de estas dimensiones. En zonas donde viven personas de escasos recursos económicos, como algunas en el sur de Chile, donde hay además frío húmedo, la letalidad por sarampión es cuatro veces mayor que en las zonas secas y cálidas del norte del país. En áreas tropicales son frecuentes las creencias populares tales como la administración de laxantes o de estiércol de vaca para facilitar el brote, las que pueden

(1) Sección de Virus, Dpto. de Microbiología y Parasitología, Fac. de Med., U de A.

(2) Sección de Pediatría Social, Dpto. de Pediatría, Fac. de Med., U. de A.

(3) Escuela de Salud Pública, Fac. de Med., U. de A., Medellín, Colombia.

agravar las enterocolitis; las restricciones de alimentos proteicos, las que agudizan el desequilibrio nutricional previo del paciente; y los baños repetidos en agua fría para mitigar el estado febril, lo que facilita las complicaciones bronconeumónicas y las otitis medias.

En el cuadro N° 2, se aprecia que en la ciudad de Medellín se han presentado 418 defunciones por sarampión entre 1958 y 1967 lo que arroja un promedio de 42 muertes por año; entre 1964-65, se presentó un brote epidémico (véase cuadro N° 2). En el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, los ingresos hospitalarios demuestran que el sarampión es una carga médica considerable, que puede desencadenar formas particularmente graves como encefalitis, púrpura, trombocitopénico, mielitis, gangrena de las extremidades, úlcera corneana, etc. Recientemente se ha confirmado su papel etiológico en pacientes con cuadros de encefalitis esclerosante subaguda (11, 12), aún en nuestro medio (13).

CUADRO N° 1

MORTALIDAD POR SARAMPION EN DISTINTOS PAISES

<i>País</i>	<i>Tasas por 100.000 Htes.</i>	<i>Año</i>
Ecuador	83.7	1.959
Guatemala **	37.8	1.959
Panamá	35.5	1.959
Colombia	11.5	1.957
Chile	9.5	1.957
Estados Unidos de América	0.2	1.957

** Fuentes: Gordon. J. E. et. al. "Measles in Rural Guatemala". J. Ped. 66: 779-786, April 1965, y López, J. H., Solórzano, R. et. al. "Estudio de una Vacuna Antisarampionosa Inactiva" Antioquia Médica 14: 499-512, 1964.

CUADRO N° 2

MORBILIDAD Y MORTALIDAD - SARAMPION

Municipio de Medellín — 1958-1967

AÑO	MORBILIDAD		MORTALIDAD	
	No. de casos	Coficiente 100.000 Hates.	No. de casos	Coficiente 100.000 Hates.
1.958	2.846	521.00	29	5.31
1.959	3.866	668.00	18	3.11
1.960	3.466	664.00	31	5.05
1.961	2.836	435.00	16	2.46
1.962	3.836	555.00	47	6.80
1.963	3.777	516.00	38	5.19
1.964	3.999	514.00	66	8.48
1.965	5.059	583.00	91	10.49
1.966	2.895	320.00	32	3.50
1.967	4.164	440.12	50	5.20

Fuente Sección de Epidemiología Municipal.

MORBILETALIDAD POR SARAMPION EN MEDELLIN 1969

Fueron notificados a la sección de Epidemiología Municipal. 4.689 casos y de ellos 59 fatales; lo que arroja una letalidad del 1.3%

Esta enfermedad constituyó la tercera causa de muerte y de morbilidad, dentro de las infectocontagiosas que en nuestro medio son de notificación obligatoria.

En cuanto a situaciones epidémicas cabe mencionar que ellas afectan a poblaciones marginales (indios motilonos, 1965) o municipios rurales aislados (Carcasí, Santander del Sur, 1967; Belmira, Antioquia, 1963 y recientemente Marinilla, Antioquia 1969).

Es de relatar que en Belmira, sobre una población de 8.500 habitantes en total se registraron 420 casos, de los cuales 23 murieron (15 de ellos en zonas rurales): los 8 hospitalizados, provenientes del área urbana, mostraron una bronconeumonía fulminante, pues evolucionó antes de la aparición del brote cutáneo en algunos de ellos. Se

estimó que el 70% de los 1.500 habitantes del casco urbano (14), enfermaron y la letalidad general (de un 5.5%) es similar a la hallada por Gordon (5), en áreas rurales de Guatemala entre 1959 y 1963, la cual fue del 4.5% para todas las edades; pero el problema fue tres veces peor en lactantes. De Mucha Macías (15), estudió en Méjico la respuesta de menores de 6 meses a la vacunación, habiendo encontrado preliminarmente que dicho sistema es aconsejable para sitios con clima frío y desnutrición presentes.

OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO:

- a) Cuántas dosis de vacuna muerta bastan para contrarrestar la aparición de síntomas de sarampión consecutivos a la aplicación de vacuna viva.
- b) La capacidad inmunogénica de los dos tipos de vacunas.
- c) El tipo, frecuencia y severidad de las reacciones producidas por la vacuna antisarampiosa viva.
- d) La duración de la inmunidad conferida por cada uno de los esquemas de vacunación empleados, durante un período de observación de 3 años.
- e) La presencia de infecciones subclínicas en el grupo de niños no vacunados (grupo control).

Este estudio fue programado en julio de 1964 y en ese entonces sólo se había comunicado preliminarmente por Schwarz, el resultado de su vacuna viva ultra atenuada y no se conocían estudios que permitieran suponer que la cepa Edmonston B, base de la vacuna viva antisarampiosa pudiera diluirse varias veces más de lo aconsejado por los fabricantes para garantizar economía, potencia e inocuidad (16, 17); por otra parte, se conocía que la vacuna inactiva era insuficiente desde el punto de vista inmunológico; por lo tanto, era conveniente evaluar si al menos servía para contrarrestar la aparición del cuadro de sarampión atenuado que sobreviene tras la aparición de la vacuna antisarampiosa de cepa Edmonston B, ya que el alto costo de la gama globulina impide su uso en nuestro país. (18)

MATERIAL Y METODOS:

1 — Vacunas empleadas

Estas vacunas fueron suministradas por los Laboratorios Eli Lilly y Cía., de Indianapolis, Estados Unidos de América; en forma de frascos-ampollas que contenían cinco c. c. para la vacuna muerta, y material liofilizado en dosis individuales para la vacuna viva, cada una de las cuales debía ser rehidratada en 0.6 c.c. de agua bidestizada estéril suministrada en ampolletas y aplicada inmediatamente por medio de una jeringuilla plástica desechable; cada frasco de vacuna fue conservado en nevera hasta su aplicación, hecha antes del plazo indicado de vencimiento.

La vacuna viva utilizada fue la cepa Edmonston B, con título de cerca de 10.000 DICT 50 (dosis 50% infectantes en citocultivos) en dosis individual de 0.5 cc. aplicada subcutáneamente. Correspondió al lote N° 9023-860469. La vacuna muerta fue preparada a partir de la cepa anteriormente citada, la que poseía después de filtrada, pero sin inactivar, un título de cerca de 200 DICT 50 por cada 0.5 cc., el virus era luego muerto por medio de formaldehido, adsorbido con fosfato de aluminio como coadyuvante y finalmente concentrado al doble para aplicar 1 cmc. por vía intramuscular profunda como dosis individual.

2 — Personal estudiado.

Los niños participantes pertenecían a las familias que regularmente son atendidas en el Centro de Salud Universitario (Pediatria Social) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y que se caracteriza por tener bajas condiciones socio-económicas. Todos tenían historia de sarampión negativa. En el cuadro N° 3, se detalla el esquema de las vacunaciones aplicadas.

CUADRO N° 3

ESQUEMA DE VACUNACION ANTISARAMPIONOSA MIXTA, MEDELLIN - 1965

Grupos estudiados	No. de niños	Vacuna muerta			Vacuna viva
		I	II	III	
Grupo I *	12	—	—	—	—
Grupo II	12	—	—	—	+
Grupo III **	12	+	—	—	+
Grupo IV **	12	+	+	—	+
Grupo V	12	+	+	+	+

- * A todos los participantes pertenecientes al grupo control, también se les vacunó al finalizar el estudio, usando una programación igual a la del grupo III. Dos de los integrantes de este grupo padecieron sarampión poco después de iniciado el estudio y fueron inmediatamente reemplazados por igual número de niños de la misma edad, procedencia y antecedentes.
- ** Dos integrantes del grupo III y un integrante del grupo IV enfermaron de sarampión poco después de haber recibido una sola dosis de vacuna muerta antisarampionosa y fue difícil reemplazarlos por niños de igual procedencia y condición socio-económica, máxime por cuanto se presentó un brote de sarampión en el sector servido por el Centro de Pediatría Social.

Consecuentemente los reemplazamos por dos niños con edades similares a las de los anteriores, pero pertenecientes a una familia de clase socio-económica alta; y por una señorita técnica de laboratorio, quien tampoco presentaba antecedentes de haber padecido sarampión.

CUADRO N° 4

DISTRIBUCION DE LOS PARTICIPANTES SEGUN LA EDAD

Grupos de edad	Grupo de estudio					Nos. Totales
	I	II	III	IV	V	
> de 6 meses y						
< de 1 años	1				2	3
1—2 años	4	2	5	4	5	20
3—4 años	4	6	3	2	3	18
5—6 años	3	3	2	5	2	15
> 6 años (*)		1	2	1		4
TOTALES	12	12	12	12	12	60

(*) Dos niños de 8 años. Uno de 9 años y una joven de 22 años.

3 — Evaluación clínica.

a. *Inmediata.* La fase inicial del estudio, consistente en la selección, vacunación y observación de los niños, tuvo lugar entre no-

viembre de 1964 y abril de 1968. La observación fue hecha personalmente para los del grupo II, quienes fueron visitados en sus domicilios por enfermeras, entre el quinto y el vigésimo día después de la aplicación de la vacuna viva; y fueron revisados por los médicos virólogo y pediatra, en caso de complicaciones. Les fueron encuestados los siguientes signos y síntomas: fiebre, exantema, catarro, conjuntivitis, bronquitis y enantema, (Signo de Koplik). Consideramos como fiebre, a la temperatura oral o rectal igual o mayor de 39°C.

No efectuamos revisión personal consecutiva a la aplicación de vacuna muerta, pues teníamos experiencias favorables en cuanto a ausencia de complicaciones. (18)

b. *A largo plazo:* Entre febrero y mayo de 1968, revisamos al menos la cuarta parte de los integrantes de cada grupo, para evaluar presencia de exposición al sarampión y de infecciones clínicas en los tres últimos años.

4 — *Evaluación serológica.*

Valoramos la efectividad de cada uno de los procedimientos de vacunación determinando los niveles de anticuerpos inhibidores de hemoaglutinación para lo cual sangramos a los participantes así:

El grupo -I- previamente a la iniciación del período de observación como control y 120 días después.

El grupo -II- antes de aplicar la vacuna viva y 120 días después.

Los grupos -III, IV y V- se sangraron antes de la aplicación de la primera dosis de la vacuna muerta; antes de aplicar la dosis de la vacuna viva y de 30 a 45 días más tarde. Cada suero fue probado con 4 unidades hemoaglutinantes (H. A.) de antígeno sarampiñoso, al mismo tiempo que un suero control positivo y otro negativo. Fue empleada la técnica de Rosen (19); dicho proceso tuvo lugar en Marion County General Hospital de Indianápolis. Krugman (20), demostró estrecha correlación entre niveles de anticuerpos antisarampiñosos neutralizantes e inhibidores de la hemoaglutinación.

RESULTADOS:

1.. Clínicos: El cuadro No. 5 resume los hallazgos clínicos del grupo 2.

CUADRO N° 5

SINTOMAS DE SARAMPION EN QUIENES
RECIBIERON VACUNA VIVA UNICAMENTE

(GRUPO -II-)

SINTOMA	Frecuencia sobre doce	Intervalo de aparición en días	Promedio de duración
Conjuntivitis	8	5º al 14º	3
Fiebre	7	5º al 12º	3
Exantema	4	9º al 15º	3
Catarro	2	5º al 12º	3
Enantema	2	6º al 13º	1
Bronquitis	1	11º	1

Como complicaciones no propias de la vacunación, un niño de este grupo tuvo un cuadro de pielonefritis.

Los grupos Nos. I, IV y V, no presentaron nada digno de mencionar.

En el grupo -III- un caso presentó en el sitio de aplicación de vacuna viva, una erosión de aproximadamente 2 x 2 cmc. de diámetro y de evolución tórpida.

2. RESULTADOS: SEROLOGICOS:

Los cuadros Nos. -VI, VII y VIII- describen los resultados de las pruebas de inhibición de hemoaglutinación practicadas.

CUADRO N° 6

RESUMEN DEL ESTUDIO SEROLOGICO (PRUEBAS DE IH)

Comportamiento Serológico	GRUPO DE ESTUDIO					Totales
	I	II	III	IV	V	
Con Seroconversión	0	9	11	9	6	35
Sin Seroconversión *	7	0	0	0	1	8
Resultado Inconcluyente	5	3	1	2	3	14
Totales	12	12	12	11	10	57

* Aún al mes de aplicada la vacuna antisarampionosa viva.

cuadro N° 9, demuestra que ni una, dos o tres dosis de vacuna antisarampionosa inactiva, lograron la seroconversión de los grupos de niños respectivos, lo cual si logró la aplicación de vacuna viva. De paso puede apreciarse, cómo sí producían anticuerpos y como consecuencia el que se presentara un promedio geométrico en los niveles de anticuerpos cada vez menor, siguiendo una proporción directa al número de aplicaciones de vacuna inactiva: esto es explicable al recordar que dichos anticuerpos pueden neutralizar el virus de la vacuna viva, de acuerdo a la cantidad que de ellos circule en la sangre. Por lo demás, ello ha sido referido por otros autores. (21, 22).

CUADRO N° 9

PROMEDIOS GEOMETRICOS DE ANTICUERPOS IH EN CADA GRUPO

Muestra de Suero	GRUPO DE ESTUDIO No.				
	I	II	III	IV	V
1 (Prevacunal)	6.6	4.3	2.5	5.3	5.0
2 (*)	7.1	—	3.8	6.6	18.4
3 (Post vacuna viva)	—	128	53	44	34.6

(*) En el grupo I la muestra de suero N° 2 fue tomada 30-45 días después de la N° 1. En el grupo II la muestra de suero obtenida en segunda instancia es llamada suero N° 3, por corresponder a la fase post vacunación viva.

En los grupos tres, cuatro y cinco, el suero N° 2 fue obtenido al aplicar la vacuna viva. Para mayores detalles véase texto, en "Métodos", evaluación serológica.

3 — *Evaluación clínica a largo plazo.*

A los tres años de haberse sucedido las vacunaciones (febrero a mayo de 1968), citamos a todos los participantes y encontramos el 46.4% es decir, a 26, cifra que estimamos aceptable si recordamos que sus deficientes recursos económicos hacen cambiar continuamente sus domicilios al vencerse los plazos de arrendamientos. En el cuadro N° 10, aparece la incidencia de exposición al sarampión y es de resaltar que ninguno de los vacunados presentó la enfermedad en dicho lapso, pero tampoco la presentaron los 5 niños del grupo no vacunado.

CUADRO N° 10

INCIDENCIA DE EXPOSICIONES AL SARAMPION

Exposición sarampión	GRUPO DE ESTUDIO					Totales
	I	II	III	IV	V	
Presente	0	4	2	2	1	9
Ausente	5	4	2	2	4	17
Proporción de Revisados	5/12	8/12	4/11	4/11*	5/10	26/56

* El caso N° 12 falleció a causa de un accidente de tránsito.

Comentarios:

1. Llama la atención la elevada incidencia (13/55) de niños con historia clínica de sarampión negativa, pero con anticuerpos en el suero prevacunal: esto sugiere la existencia de infecciones subclínicas. Debemos recalcar que fuimos exhaustivos al indagar la presencia de exposiciones al sarampión en estos niños al efectuar la evaluación clínica a largo plazo y siempre pudimos encontrar datos positivos sobre la existencia de dicha enfermedad en contactos; al menos esta vez no hallamos seroconversiones en el grupo control no vacunado, pero los demás datos son consistentes con los obtenidos previamente en serología por nosotros (12) y por medio de intradermorreacciones por otros autores (23, 24).

2. Ninguno de los niños no vacunados del grupo I, presentó aumento de sus niveles de anticuerpos antisarampionosos, indicando que no tuvieron infecciones subclínicas durante el tiempo de revisión.

3. La aparición de una escara en el sitio de aplicación de vacuna con posterioridad a la aplicación de una dosis de vacuna muerta en el niño del grupo III, hace sospechar que la vacuna inactiva ocasiona hipersensibilización; esto había sido observado por Katz (25). Se atribuye (26, 27), a la fracción lipídica del virus, siendo por tanto susceptible de eliminarse al purificar el antígeno (28).

4. No se registraron complicaciones severas en el grupo de vacunados con vacuna viva sola. Particularmente las convulsiones febriles, observadas esporádicamente por otros autores (29). Esto coincide con estudios recientes (30), que indican su falta de neurovirulencia; sin embargo, no se descarta la posibilidad actualmente (31, 36) de que pueda desencadenar cuadros de encefalitis esclerosante

subaguda (14, 15), sea esto precoz o después de varios años; reconociéndose que sus ventajas al evitar la encefalitis sarampionosa sobrepasan considerablemente aquella ocasional desventaja. Hasta abril de 1967, había registradas en el Centro Nacional de Enfermedades Comunicables (N.C.D.C.), Atlanta, Estados Unidos de América, 23 complicaciones neurológicas consecutivas a la aplicación de vacuna antisarampionosa viva; 18 de ellas eran de tipo encefalítico (31). La incidencia de dicha complicación podría estimarse en uno por millón, pues el mismo N.C.D.C., registra que fueron distribuidas aproximadamente 18 millones de dosis de dicha vacuna entre marzo de 1963 y marzo de 1966 (15).

5. El título de vacuna viva usada en nuestro medio, fue de aproximadamente 10.000 DICT 50, pero aún el título de 25 DICT 50, se ha mostrado capaz de producir alza de anticuerpos (32), en el 87.5% de niños vacunados en su mayoría desnutridos. Esto significa que el elevado precio de la vacuna (alrededor de cuatro dólares) en países en vía de desarrollo (9), puede ser compensado en buena parte empleando dosis aproximadamente de 4 a 40 veces menores de las generalmente señaladas. Debe recordarse que una vez diluída la vacuna se inactiva rápidamente, aún en nevera.

6. El no haber hallado síntomas clínicos de sarampión tras aplicar una sola dosis de vacuna inactivada, previa a la vacuna viva, permite suponer que ese sea el esquema más aconsejable en la práctica para lograr los objetivos del trabajo. Ello coincide con lo recomendado por Du Pan (8), para Suiza, pero debemos expresar que en niños de clase alta, (hijos de médicos), dicho esquema de vacunación no impidió la aparición de síntomas leves (febrícula, anorexia, malestar y leve exantema). Los cuales no aparecieron en grupo similar en quienes se aplicaron *dos dosis* mensuales de vacuna inactivada seguidos de vacuna viva.

7. El haber observado protección durante tres años en los vacunados con la vacuna viva antisarampionosa es consistente con lo informado hace poco por Enders (33), quien anota que dicha inmunidad es firme al menos durante cuatro años y muy verosímilmente durante toda la vida, en base a estímulos antígenicos debidos a infecciones subclínicas. En áreas rurales las campañas masivas de vacunación antisarampionosa pueden tardar años entre una y otra pero en áreas urbanas deben repetirse semestralmente (36), en las poblaciones emergente e inmigrante.

RECOMENDACIONES:

a) Según lo anotado con el Plan Quinquenal de Salud para Colombia (34), entre 1968 y 1972, la vacunación antisarampionosa masiva está programada a partir de 1972. Consideramos su cumplimiento oportuno como una prioridad. La vacunación masiva con el inyector automático de retropropulsión, permite rebajar el costo de la dosis individual de vacuna antisarampionosa a US\$ 0.60 (10). Por otra parte, en 1969 fue verificada una campaña de este tipo a cargo de la Secretaría de Salud de Bogotá, la cual pretendió vacunar 250.000 niños. Por otra parte, los autores están plenamente concientes de que si los gobiernos de los países en vía de desarrollo programan campañas de vacunación masiva, ese esfuerzo corre el riesgo de ser malgastado si no se acompaña de medidas encaminadas a promover la salud física, mental y social de las comunidades. De lo contrario, la miseria, la desnutrición y otras causas cortarían tempranamente la vida y actividad útil de buena parte de los vacunados.

b) Mientras esto se produce, recomendamos vacunar a los niños desnutridos con edades entre 6 meses y 6 años, especialmente si son residentes en zonas frías donde la supervisión sea muy deficiente.

c) Como la mayor letalidad por sarampión ocurre en lactantes son recomendables estudios tendientes a evaluar su oportuna inmunización y si es del caso su reinmunización.

RESUMEN:

Se destaca la importancia médica del sarampión, particularmente sus características propias en los países en vía de desarrollo. Se reseña el estado actual de investigaciones y experiencias de campo con los distintos tipos de vacuna contra la enfermedad y se expone un programa llevado a cabo en Medellín, entre noviembre de 1963 y abril de 1965, tendiente a evaluar la capacidad de una a tres dosis de vacuna muerta para impedir las reacciones adversas consecutivas a la aplicación de vacuna viva tipo Edmonston B.

Se concluye que la vacuna inactivada interfiere con la aparición de anticuerpos antisarampionosos IH consecutivos a la aplicación de la vacuna viva. Que esta no los eleva en caso de que ya el niño los tenga en virtud de infecciones anteriores y que ni siquiera tres dosis de vacuna muerta, produjeron elevación significativa de los pro-

medios geométricos de anticuerpos antisarampionosos IH; como sí ocurrió que la vacuna viva protegió contra la enfermedad a todos los vacunados durante un tiempo de observación de 3 años, pese a la ocurrencia de exposiciones el contagio en 9 de los 26 casos revisados. Una sola dosis de vacuna muerte seguida de una dosis de vacuna viva, fue suficiente para evitar la aparición de síntomas de sarampión indeseables.

SYNOPSIS

Medical importance of Measles in developing countries is re-emphasized. Local epidemiological features of Measles in Medellín City and in the Departamento of Antioquia, are considered. Modern vaccination procedures are briefly discussed. The present paper describes the clinical and serological results obtained in a Measles vaccination program, employing the Eli Lilly & Co., inactivated vaccine respectively given in one, two and three monthly doses. intragluteally, followed by one subcutaneous dose of an Edmonston B Measles vaccine, without gamma globulin, and comparing them with those obtained in comparable groups receiving live Measles vaccine alone, or no vaccine at. all. Thus, five study groups were composed, containing 10 -12 children per group, aged between 6 months and 10 years, and living in the area served by the Social Pediatrics University Health Center, i. e., belonging to the low income group. The vaccination schedule was performed between November, 1964 and April, 1965 and a clinico-epidemiological follow-up was achieved between February and May 1968.

It revealed no Measles during that period, both in vaccinees and non vaccinees. One single dose of inactivated vaccine prevented the appearance of undesirable Measles symptoms after the Live Measles vaccine shot. Seroconversion was achieved in every group after application of the live vaccine but could not be observed following the application of one, two or three doses of the inactivated vaccine. Thirteen over forty five children had IH antibody titers against Measles in the prevaccination serum sample. in spite of the absence of a clinical Measles in the past; but Measles was present in their homes or relatives previously. Out of the 45 children vaccinated, 35 showed seroconversion, nine had inconclusive results, and only one lacked it.

The present findings reinforce the present knowledge on the

usefulness and safety of the Measles Vaccine, and the concept that immunity conferred lasts for not less than 3 years.

The authors are conscious that developing countries should program massive Measles immunizations, only if accompanied by general measures for promoting physical, mental and social health in their communities; otherwise money should be badly lost when misery and undernutrition kills a significant proportion of vaccinees.

NOTA FINAL:

Recientemente se publicó (35) un ingenioso sistema para recolección de sangre, aplicable a niños en quienes la punción venosa es difícil; consiste en obtener cerca de 0.2 cc. de sangre por medio de punción con lanceta a nivel de un área poco sensible (dorso del segmento distal del pugar); la muestra impregna un disco de papel filtro, el cual se conserva dentro del congelador empacado en bolsa de polietileno, hasta cuando se requiera diluirlo, para hacerle las pruebas correspondientes; cada disco se deposita en el fondo de un tubo de 75 x 12 mm., por cuyas paredes se le vacían 0.8 cmc. de solución amortiguadora. De allí en adelante se procede como de costumbre. El autor (35) refiere haber obtenido resultados estrechamente comparables a los correspondientes al procesar muestras de sangre recogidas por punción venosa.

AGRADECIMIENTOS:

Les hacemos llegar por su ayuda técnica a las señoritas Elvira Ramírez y Luzmila Acebedo, Técnicas de la Sección de Virus, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. A las enfermeras de Salud Pública, señoritas Raquel Neirus, Oliva Lopera y Rosario Maya Salinas, por su colaboración en el Servicio de Pediatría Social.

A los doctores Gregorio Oclander y J. G. Evans, Jefes de la División Clínica Internacional de Eli Lilly en Indianápolis, quienes coordinaron el suministro de vacunas y el proceso de sueros.

REFERENCIAS:

- 1 Morley, D. "Severe Measles in The Tropics". Brit. Med. J. 1: 297-300; 363-375, (Febr. 1969).
- 2 Gibbs, F. A., et. al.: Anomalies of. E.E.G. in "Uncomplicated" Childhood Diseases". J.A.M.A. 171: 1050 (Oct. 24, 1959).
- 3 Morales, M. "Complicaciones Oculares en el Sarampión" Rev. Chil. de Pediatría (Nov. 1965): 717-772.
- 4 Ristori, C., Boccardo, J. M., Armijo, R. R., "Importance of Measles in Chile". Amer. J. Dis. Childr. 103: 236-241, (1962).
- 5 Gordon, J. E. et. al.: Measles in Rural Guatemala. The J. of Pediatrics 66: 779-786, (1964).
- 6 Revista Chilena de Pediatría, año 37 (Agosto-Sept., 1966), Nos. 8-9: 747 pgs.
- 7 Dudgeon, J. A. "Measles Vaccines" Brit. Med. Bull. 25 (2): 153 (May 1969).
- 8 Mc. Gregor, F. A. "Measles and Children Mortality in Africa". West African Med. J. (1964); 251-257.

- 9 Du Pan, R. M., et. al.: Que penser de la Vaccination contre la Rougeole en Suisse?". *Schweize Med. Woch.* (Jan. 2, 1965). 95 (1): 13-17.
- 10 Morley, D. C.: "Measles Vaccines in the Preindustrial Countries". Citado en: *Modern Trends in Medical Virology*. Appleton Century Crofts. New York, 1967, Pág. 160.
- 11 Lennette, E. H., Magoffin, R. L. y Freeman, J.: "Immunological Evidence of Measles Virus as Etiological Agent in Subacute Sclerosing Pan-Encephalitis". *Neurology* 18 (1): Part 2 Jan, 1968: 21-27.
- 12 Lennette, E. T., et. al., "Subacute Inclusion Body Encephalitis and Measles Virus". *The Lancet* (Jul 15, 1967); 129.
- 13 López, F. Toro, G. y Holguín, J. Trabajo no publicado.
- 14 Guzmán Arroyave, Miguel, M. D. De Fex Hermenegildo, M. D. Ramírez Duque, Hernán, M. D. Comunicación personal.
- 15 De Mucha Macías, J. Trabajo no publicado.
- 16 Schwarz, A. J. "Preliminary Tests of a Highly Attenuated Measles Vaccine". *Amer. J. Dis Child.* 103: 386-389, (1962).
- 17 Margileth, A. M. "Live Measles Vaccine: A Practical Method For Mass Immunizationss". *Clinical Pediatr.* 4: 131-134, (1965).
- 18 López, J. H. Solórzano, R. G., F. y Maya S. R.: Estudio clínico e inmunológico de una vacuna antisarampionosa inactivada. *Antioquia Med.* 14: 499-512, 1964.
- 19 Rossen L. "Hemagglutination and Hemagglutination Inhibition with Measles Virus". *Virology* 13: 139, (1961).
- 20 Krugman, S. et. al.: "Studies on Immunizaty to Measles". *J. of Pediatrics* 66: 471-488, (1965).
- 21 Measles Vaccines Studies. Editorial *J.A.M.A.* 196: 792, (May 30, 1966).
- 22 Cecarelli, G., et al.: "Measles Vaccination". *The Lancet* No. 7595. (Jan 1968). 206-207.
- 23 Urteaga, O. y otros. "Intrademorreacción con antígeno específico a virus de Sarampión muerto". *Archivos peruanos de patología clínica*, Vol. XVI, pags. 113-128, (1962).
- 24 Cabieses, F. y colab.: "Evaluación Clínica e Inmunológica de una vacuna anti-sarampionosa de virus vivo atenuado en niños desnutridos y distróficos". *Rev. Perú. Pediatr.* 21: 11-18, (1963).
- 25 Katz, S. L. "Unusual Manifestations of the interaction of Inactivated Measles Antigens with Live Measles Virus". *P.A.H.O. Sci. Pub. No. 147* Washignton, May 1967, pp. 343-345.
- 26 Koprowski, H.: "The Role of Hyperegy in Measles Encephalitis". *Amer. J. Dis. Childr.* 103: 273-278, (1962).
- 27 Hennesen, W. y Mauler R.: "Hypersensitization by Measles Virus". *The Lancet* No. 7495, (April 22, 1967), 902.
- 28 Norrby, E. G.: "Present Status of Killed Measles Vaccine". *P. A. H. O. Sci. Pub. No. 147*, (May 1967), Washington, pp. 301-311.
- 29 Goffre, A. P., y colab.: "Vaccination Against Measles in the General Practice". *Brit. Med. Journ.* No. 1063, (Jan 5, 1963), 26.
- 30 Saint-Geme, Jr., J. W. y colab.: "Failure to detect subtle Neurotropism of Live-Attenuated Measles Virus Vaccine". *The J. of Pediatr.* 70, 36-46, (Jan 1967).
- 31 Schneck, S. S.: Vaccination againt Measles and C. N. S. Disease *Neurology* 18: (1). Part 2 Jan 1968, 79-82.
- 32 Campillo Sainz, C. y colab.: "Vacunación Experimental contra el Sarampión (Cepa Edmonston B.), en niños de la casa de cuna". *Symposium sobre Hepatitis Infecciosa, Helmintiasis Intestinales, Tosferina y Sarampión: Monografía Nro. 3 del Itto. de Salubridad e Higiene Federales, México, D. F.* (1963), 182.
- 33 Enders, J. F. y Katz, S. L. "Present Status of Live - Rubeola Vaccine in the United States". *P. A. H. O. Sci. Pub. No. 147*, (May 1967). Washington: 299.
- 34 Colombia, Ministerio de Salud Pública. División de Epidemiología: Reunión técnica, Bogotá, Octubre 31, 1967.
- 35 Hendrickse, R. G.: "Comparative Trial of Further Attenuated Measles Vaccines". *Brit. Med. J.* (March 26, 1966), 1: 779-781.
- 36 Rey, M. Rougeole. En *Encyclopédie Médico Quirurgical*e, Fascic. 8042-A10, Jul 1969, Pág. 16.