

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 20 N° 7 — 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

CONTENIDO

EDITORIAL

- Objetivos Nacionales para la formación de Médicos. 373
- Frecuencia y distribución de las Hemoglobinas Anormales en Colombia, S. A.
Dr. Alberto Restrepo M. 377
- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona en obesos bajo dieta normal en So-
dío y dieta de ayuno total.
Dres. Arturo Orrego, Edgar Sanclemente y Luis Enrique Echeverri 411
- Talasemia en Colombia. III Talasemia Intermedia. Beta - Delta Talasemia.
Dr. Alberto Echavarría, Stas. Consuelo Molina y Pepita Peláez 397
- Disfunción cerebral mínima. II Etiología y Fisiopatología.
Dres. Lucía Márquez de G., Iván Jiménez R. e Ignacio Escobar M. 425
- Avances en investigaciones de Rabia. El problema actual en Colombia.
Dr. José Hernán López T., P. Atanasio M. V. Sci. Dr. 451
- Ensaio Terapéutico Com o Levamisole. (Composto R-8299 L) na ascariase.
Dr. Donald Huggins. 471

OBJETIVOS NACIONALES PARA LA FORMACION DE MEDICOS

Adoptado por el Consejo Directivo de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina el 4 de septiembre de 1970.

En el inmediato futuro, el médico egresado de una facultad de medicina colombiana, deberá tener las siguientes características:

1. Capacidad para resolver y contribuir a resolver integralmente problemas de salud individuales y colectivos. A la solución integral se le otorgan las siguientes características:

a. Que comprenda el fomento, la prevención, la recuperación y la rehabilitación.

b. Que comprenda el concepto del individuo como un ser ubicado dentro de una comunidad, con problemas físicos, sociales, económicos y psicológicos.

c. Que comprenda un trabajo coordinado del equipo constituido por el personal de Salud.

d. Que tenga en cuenta las normas éticas vigentes.

1.1 Para la solución de problemas del individuo, el médico debe ser capaz de obtener la mayor información referente al paciente en el momento actual y en cuanto a antecedentes ambientales, familiares y personales, estado físico y psíquico y datos paraclínicos necesarios pertinentes y practicables. Registrar esta información en forma comprensible para el personal de salud.



Interpretar la información obtenida.

BIBLIOLICE

Obtener un diagnóstico codificable internacionalmente en cuanto sea posible.

Formular un plan de prevención, tratamiento y recuperación. En la realización del plan de prevención, diagnóstico y recuperación, ser capaz de cumplir las funciones de acuerdo con las necesidades de la población y las posibilidades de atención médica de los servicios de salud y relacionar el problema de salud individual con sus repercusiones en la familia y en la comunidad.

1.2 Para la solución de problemas de salud en la comunidad, el médico en coordinación con el resto del equipo de salud, y de los otros recursos de la comunidad debe ser capaz de:

1.2.1 Diseñar científicamente un programa de servicio a nivel local dentro de los marcos establecidos por los organismos de salud. El diseño del programa debe incluir específicamente el análisis de la información disponible sobre la comunidad y la evaluación de los objetivos.

1.2.2 Trazar las fases de ejecución del programa.

1.2.3 Definir el personal y de los medios para la realización de cada fase.

1.2.4 Ser capaz de ejecutar el programa.

1.2.5 Identificar, cuantificar, analizar e interpretar los datos obtenidos, y proponer y ejecutar las soluciones adecuadas.

Una solución adecuada es aquella que se basa:

— En un estudio de prioridades.

— En los recursos disponibles.

— En la relación con la estructura y conjunto de problemas de la sociedad.

— En que mejore la condición básica de salud sin detrimento de otras situaciones políticas, sociales y económicas de la comunidad.

1.3 Las capacidades expresadas en los numerales 1.1 y 1.2 implican el desarrollo por parte del estudiante de las siguientes habilidades:

1.3.1 Utilización del método científico:

1.3.1.1 Identificación de los componentes de un fenómeno de salud dado previo conocimiento teórico del mismo.

1.3.1.2 Cuantificación o medida de los componentes de un fenómeno de Salud empleando para ello indicadores de Salud.

1.3.1.3 Análisis de las relaciones entre los componentes del fenómeno utilizando los conocimientos disponibles.

1.3.1.4 Formulación de hipótesis, o sea, comparación de los componentes de los fenómenos, determinación de las relaciones entre dichos componentes y atribución de una relación de causalidad.

1.3.1.5 Comprobación de hipótesis, es decir, utilización de los medios requeridos y obtenibles en las condiciones de trabajo, para diferenciar variables y establecer una relación de causa-efecto.

1.3.1.6 Adopción de una conducta apropiada, o sea, utilización de los medios necesarios para el tratamiento del problema, para prevenir su repetición o extensión y para reincorporar en el menor tiempo posible el individuo a la sociedad.

1.3.2 La habilidad de aprender por sí mismo.

1.3.3 Actitud positiva hacia la autoeducación continuada.

1.3.4 Delegación de funciones a personal de otros niveles y referencia de pacientes a personal especializado.

1.3.5 Adaptación a las diversas circunstancias de trabajo ya conocidas y previsibles dentro del desarrollo de la vida profesional.

1.3.6 La capacidad de impartir enseñanza y de realizar en forma adecuada la comunicación con el individuo y la comunidad.

1.3.7 Actitud positiva hacia la investigación.

2. El médico como profesional universitario debe tener una cultura personal que le permita desenvolverse con el medio donde actúa y contribuir a la elevación cultural del mismo.

c. En el inmediato futuro el egresado de un programa de formación en especialidades médicas en Colombia debe tener las siguientes características:

3.1 Capacidad para resolver o contribuir a resolver los problemas de salud individuales y colectivos que requieren conocimientos y destrezas

completos y profundos en campos bien delimitados de las Ciencias de Salud, utilizando las mismas capacidades del médico ya descrito y de acuerdo con las necesidades de la población y las posibilidades de atención médica de los servicios de salud.

El programa de formación de especialistas puede ser realizado con posterioridad o simultáneamente, reemplazando en forma parcial el currículum médico en aquellas especialidades que lo justifiquen.

3.2 Las capacidades descritas para el médico en los numerales 1 y 2, desarrolladas en la profundidad requerida y dentro del campo específico de las ciencias de la salud que ejerce el especialista.

3.3 Capacidad para impartir docencia en el campo de su actividad y al nivel requerido en su medio de ejercicio. La capacidad docente implica además de los conocimientos, habilidades y destrezas de su especialidad:

3.3.1 Habilidad para transmitir conocimientos y lograr que se desarrollen actitudes y destrezas en su campo específico de la ciencia médica.

3.3.2 Capacidad para utilizar la investigación como método docente.

3.3.3 Los conocimientos y la técnica para evaluar la investigación y la docencia.

FRECUENCIA Y DISTRIBUCION DE LAS HEMOGLOBINAS ANORMALES EN COLOMBIA, S.A.

DR. ALBERTO RESTREPO M. *

INTRODUCCION

La población de la república de Colombia se estima en 20 millones de habitantes con una distribución racial aproximada de 20% blancos, de origen español y europeo, 6% negros de origen africano, 2.2% indios nativos, de origen mongoloide y la gran masa de la población, el 71.8% son mulatos o mestizos, mezclas de las razas inferiores.

En los últimos 7 años se han efectuado investigaciones en grupos de población y en pacientes con hemoglobinas anormales y talasemia, totalizando 7.647 estudios electroforéticos, los resultados obtenidos nos dan idea de la frecuencia y distribución de las hemoglobinas anormales en Colombia. Además, nos ha dado la oportunidad de encontrar hemoglobinas nuevas y raras. La presente publicación tiene como objetivo mostrar estos hallazgos. Un informe preliminar fue hecho en 1966 (1).

M E T O D O S

En la identificación de las hemoglobinas anormales se ha empleado sistemáticamente: a) El método de electroforesis en Gel de Agar

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

en lámina de vidrio usando buffer de borato pH 8.8 en la cubeta de Tris-EDTA-borato pH 9.1, en el puente. Por esta técnica se separan las hemoglobinas mayores y la fracción de hemoglobina A2. La lectura cuantitativa se hace en analitrol Spinco. En nuestro laboratorio el valor promedio de la hemoglobina A2 es de 3.9% y un margen entre 2.1% y 6.0%. b) Electroforesis en Gel de Agar a un pH de 6.0, técnica de Marder y Conley (2). Este método permite la separación de la hemoglobina fetal y la diferenciación de la hemoglobina S de las hemoglobinas D y G.

Otras técnicas empleadas son: a) Hemoglobina resistente al álcali por el método de Singer, Chernoff y Singer (3), cuyo valor superior normal es de 2%. b) Investigación de células falciformes con metabisulfito de sodio al 2%. c) La solubilidad de la hemoglobina fue determinada con Oxihemoglobina y solución tampón de fosfatos de 2.8 M, según Friedman (4). Valores hematológicos, recuentos, reticulocitos, pruebas de hemólisis, etc., fueron hechos según técnicas empleadas en nuestro laboratorio (1). Estudios químicos especiales fueron hechos en colaboración con centros de referencia internacional.

RESULTADOS

A: HEMOGLOBINOPATIAS EN POBLACION NATIVA

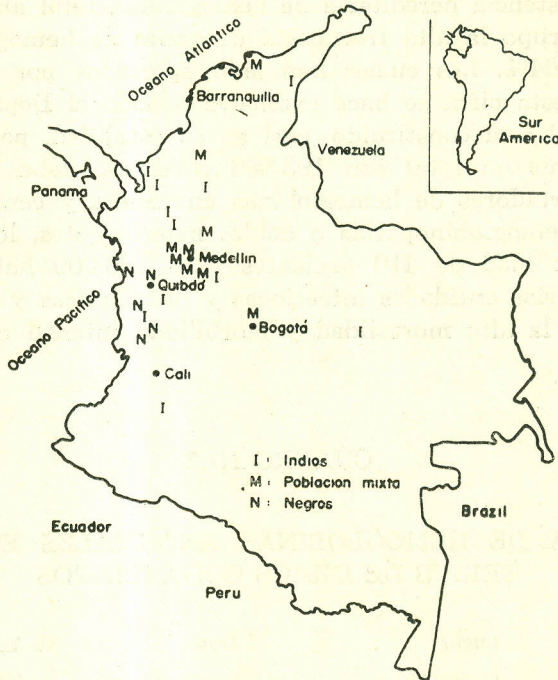
Los sitios donde se han hecho los estudios se señalan en la figura número 1.

1) *Población indígena*: Se estudiaron un total de 776 indígenas de varias tribus colombianas (tabla N° 1), principalmente Katíos de la región de Cristiania, Dabeiba, Nutibara, Apartadó de Antioquia y de la región de Lloró en el Chocó y Juan José de Córdoba.

También de la región del río San Juan del Chocó; indios Guambianos de la región de Silvia en el Cauca, indios Cunas de la región del río Caimán en Antioquia, indios Guaibos de San Pedro de Arimena en el Meta e indios Yucos del Norte de Santander. Los resultados se observan en el cuadro N° 1. Se aprecia que todos tienen hemoglobina normal A-A, no se encontró aumento de la fracción de hemoglobina A2, ni aumento de la hemoglobina fetal. Es de interés mencionar que la sangre indígena en nuestro país, al menos en la muestra examinada, no ha contribuido a la presencia de hemoglobinas anormales, además, puede ser de interés antropológico el hecho de que la raza mongoloide americana pudiera tener características ge-

néticas diferentes de otras ramas mongoloides como la asiática e indonesio malaya, en las cuales se han encontrado hemoglobinas anormales.

FIGURA N° 1



LOCALIZACION DE LOS SITIOS DONDE SE EFECTUARON LOS ESTUDIOS EN COLOMBIA

2) *Población negra*: Se examinaron 5 grupos de población negra colombiana, así: a) 95 muestras de sangre de adultos y niños de ambos sexos, de la población negra de la región del río San Juan, Chocó. b) Se estudiaron 1.089 personas consideradas sanas, principalmente escolares de ambos sexos y residentes en la población de Quibdó capital del Departamento del Chocó. c) Un grupo de 27 soldados procedentes de diferentes regiones del Chocó. d) 96 personas, adultos y niños de la población de Andagoya, también del Chocó y e) 115 personas, adultos y niños de Bahía Solano población del Departamento del Chocó. En total un grupo de 1.422 personas procedentes de 5 conglomerados de población negra ubicada en el mismo departamento y separados por una área de 200 kilómetros. En los resultados se

observa (cuadro N° 2): un paciente con anemia falciforme, 124 con rasgo falciforme, 40 con rasgo de hemoglobina C, 12 con rasgo de hemoglobina G Korle Bu, una persona con hemoglobina Korle Bu-S, 1 con hemoglobina G Korle Bu-C, 8 con rasgo beta talasemia, 1 con beta talasemia-hemoglobina S, 1 con beta talasemia-hemoglobina C y 3 con persistencia hereditaria de hemoglobina fetal alta. Se evidencia en este grupo la alta frecuencia de genes de hemoglobinas anormales, el 13.64%. Los cuales han sido aportados por la inmigración africana. Si esta cifra se hace extensiva a todo el Departamento del Chocó, el cual está constituido, casi en su totalidad, por personas de raza negra que en total son 193.866 personas, deben existir cerca de 26.443 portadores de hemoglobinas anormales y cerca de 795 enfermos con hemoglobinopatías o dobles heterocigotes, lo cual da una tasa de morbilidad de 410 pacientes para 100.000 habitantes, cifra superior a varias entidades infecciosas y neoplásicas y que está contribuyendo a la alta mortalidad y morbilidad infantil en este departamento.

CUADRO N° 1

FRECUENCIA DE HEMOGLOBINAS ANORMALES EN ALGUNAS TRIBUS DE INDIOS COLOMBIANOS

Tribu	Lugar	Dpto.	No. Exam.	Hb A-A
Katíos	Cristiania	—Antioquia	193	193
	Dabeiba	—Antioquia	126	126
	Lloró	—Chocó	88	88
	Juan José	—Córdoba	56	56
	Nutibara	—Antioquia	49	49
	Apartadó	—Antioquia	19	19
	Río San Juan	—Chocó	24	24
Guambianos	Silvia	Cauca	58	58
Cunas	Río Caimán	Antioquia	66	66
Guahibos	San Pedro	Meta	41	41
Yucos	Sierra	Norte Santander	30	30
Varios			16	16
Total			766	766

CUADRO N° 2

FRECUENCIA DE HEMOGLOBINAS ANORMALES EN POBLACION

NEGRA DE COLOMBIA

POBLACION	No. Exami- nado	Hb A-A %	Hb S-S %	Hb A-S %	Hb A-C %	Hb A-D %	KB			Hb Th-C %	*		
							Hb A-G %	Hb G-C %	Hb G-S %		Hb A-F %	Hb A-Th %	Hb Th-S %
a. Pobl. Río San Juan	95	81	-	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-
b). Estud. de Quibdó	1.089	945	1	84	30	10	4	1	1	8	1	1	3
c. Soldados	27	24	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
d. Pobl. de Andagoya	96	79	-	11	6	-	-	-	-	-	-	-	-
e. Pobl. Bahía Solano	115	99	-	12	4	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	1.422	1.228	1	124	40	10	4	1	1	1	3	8	1

* Persistencia hereditaria hemoglobina fetal

3) *Población mixta*: (Mulatos y mestizos). Se estudiaron en la ciudad de Medellín 4 grupos, así: 1.000 personas afiliadas al Instituto Colombiano de Seguros Sociales adultos de ambos sexos; b) 1.002 niños recién nacidos, también del Instituto Colombiano de Seguros Sociales; c) Un grupo de 182 estudiantes de medicina de ambos sexos y d) 171 personas donantes del Banco de Sangre. Se estudió, además, un grupo de 119 niños de la población de Granada en el Departamento de Antioquia; 90 personas, de ambos sexos, de la población de Heliconia en Antioquia, también, un grupo de 53 madres residentes en Bogotá, capital de la república, 90 escolares de la población de la ciudad de Montería, en el Departamento de Córdoba y 110 estudiantes de primaria de la ciudad de Santa Marta, en la Costa Atlántica. Totalizando un grupo de 2.817 personas de las cuales resultaron 43 con rasgo falciforme, 11 con rasgo hemoglobina C, 1 con enfermedad S-C y 4 con rasgo beta talasemia (cuadro N° 3).

CUADRO N° 3

FRECUENCIA DE HEMOGLOBINAS ANORMALES EN POBLACION MIXTA DE COLOMBIA

MEDELLIN

POBLACION	N° Examinado	Hb A-A %	Hb A-S %	Hb A-C %	Hb S-C %	Hb A-T. %
Pacientes I.C.S.S.	1.000	983	11	1	1	4
Recién nac. I.C.S.S.	1.002	983	14	5	—	—
Estudiantes Medic.	182	180	2	—	—	—
Donantes sangre	171	166	2	3	—	—

SANTA MARTA

Estudiantes	110	99	9	2	—	—
-------------	-----	----	---	---	---	---

MONTERIA

Estudiantes	90	86	4	—	—	—
-------------	----	----	---	---	---	---

BOGOTA

Pacientes	53	52	1	—	—	—
-----------	----	----	---	---	---	---

HELICONIA

Niños	90	90	—	—	—	—
-------	----	----	---	---	---	---

GRANADA

Estudiantes	119	119	—	—	—	—
-------------	-----	-----	---	---	---	---

Total	1.817	2.758	43	11	1	4
-------	-------	-------	----	----	---	---

Cerca de las tres cuartas partes de la población colombiana está constituida por un patrón racial de mulatos y mestizos (población mixta). La frecuencia total de heterocigotos en población mixta colombiana, en la muestra examinada, es de 2.09%. Si esta cifra la hacemos extensiva a la población colombiana que cuenta con 20'457.444 habitantes y hacemos exclusión de la población negra en la cual ya hemos hecho notar la alta frecuencia de hemoglobinas anormales, concluimos que deberían existir cerca de 427.560 portadores de hemoglobinas anormales y 2.046 pacientes con hemoglobinopatías o dobles heterocigotos, lo cual da una tasa de morbilidad de 8.1, cifra que debe tenerse en cuenta por las entidades de salubridad y por los clínicos.

4) *Otros estudios:* a) Pacientes hospitalizados. Hemoglobinas anormales en pacientes con trastornos hematológicos: En forma sistemática se ha hecho electroforesis de hemoglobina a todo paciente estudiado en el servicio de hematología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín. Allí se refieren pacientes con problemas de diagnóstico o para orientar terapia, principalmente anemias, leucemias, procesos infecciosos, esplenomegalia, trastornos hemorrágicos, etc. Se han estudiado en total 2.446 pacientes, hallándose las siguientes hemoglobinopatías: 10 pacientes con anemia falciforme, 89 pacientes con rasgo hemoglobina S, 25 con rasgo hemoglobina C, 12 con enfermedad hemoglobina S-C, 1 con rasgo hemoglobina Hasharon, 16 con rasgo de beta talasemia, 7 con beta talasemia hemoglobina S y 1 con beta talasemia hemoglobina C. La frecuencia de hemoglobinas anormales en este grupo es del 6.58%.

b) Frecuencia de hemoglobinas anormales en familiares de pacientes con hemoglobinopatías: se estudiaron los familiares de los pacientes que portaban alguna hemoglobina anormal. Este grupo comprende: padres, hermanos, tíos, abuelos, primos, etc. De 196 personas estudiadas resultaron 43 con rasgo falciforme, 24 con rasgo hemoglobina C, 7 con enfermedad hemoglobina S-C, 2 con enfermedad hemoglobina C-C, 8 con rasgo hemoglobina J Medellín, 4 con hemoglobina A-S-J Medellín, 1 con hemoglobina A-Hasharon, 17 con rasgo de beta talasemia, 1 con beta talasemia hemoglobina S. Es llamativo, en este grupo, la alta frecuencia de hemoglobinas anormales, 54.59%. Una relación de 2: 1 que nos muestra que las hemoglobinas anormales son buenas "marcas" familiares. Además, nos dio la oportunidad de hallar nuevas hemoglobinas e identificar algunas hemoglobinas raras.

De un total de 7.647 estudios electroforéticos efectuados en población colombiana, en el único grupo que no hemos hallado hemoglobinas anormales ha sido entre los indios. Si hacemos exclusión de este grupo que consta de 766 personas y tabulamos los resultados en las 6.881 personas restantes, podemos ver la frecuencia de fenotipos de las diferentes hemoglobinas identificadas (cuadro N° 4). La frecuencia total de hemoglobinas anormales es del 7.6%. Las más comunes son: el rasgo falciforme, 4.3%, el rasgo de hemoglobina C, 1.4%, enfermedad hemoglobina S-C, 0.3%. Anemia falciforme, 0.2%, enfermedad hemoglobina C, 0.03%. La frecuencia de rasgo de hemoglobina D es de 0.15%, esta cifra debe tomarse con reserva ya que al hacer estudio químico de una de estas familias, se identificó hemoglobina G Korle Bu, la cual tiene características electroforéticas confundibles con la hemoglobina D. Otras hemoglobinas con frecuencia escasa son la hemoglobina J Medellín y su coexistencia con la hemoglobina S, además, la hemoglobina Hasharon.

CUADRO N° 4

DIFERENTES TIPOS DE HEMOGLOBINA ENCONTRADAS EN COLOMBIA EN 6.881 PERSONAS

Tipo de hemoglobina	A-A	A-S	S-S	A-C	S-C	C-C
Número encontrado	6360	299	11	100	20	2
Fenotipo %	92.4	4.3	0.2	1.4	0.3	0.03
Frecuencia de genes	0.9620	0.0215	0.0010	0.0070	0.0015	0.0001
Tipo de hemoglobina	A-D	A-J-Med.	A-S-Med	AG-KB	GK-BC	GK-BC
Número encontrado	10	8	4	4	1	1
Fenotipo %	0.15	0.12	0.06	0.06	0.01	0.01
Frecuencia en genes	0.0007	0.0006	0.0003	0.0003	—	—
Tipo de hemoglobina	A-Hash.	A-Talas	Talas-S	Talas-C	A-F	
Número encontrado	2	45	9	2	3	
Fenotipo	0.03	0.65	0.13	0.03	0.04	
Frecuencia de genes	0.0001	0.0032	0.0006	0.0001	0.0002	

Talasemias: la frecuencia de beta talasemia menor es del 0.65%. La beta talasemia hemoglobina S es del 0.13% y de beta talasemia hemoglobina C es del 0.03%. La persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal es del 0.04% en la población colombiana.

1. Hemoglobina J Medellín (α 2 22 Gly \longrightarrow ASP β 2)

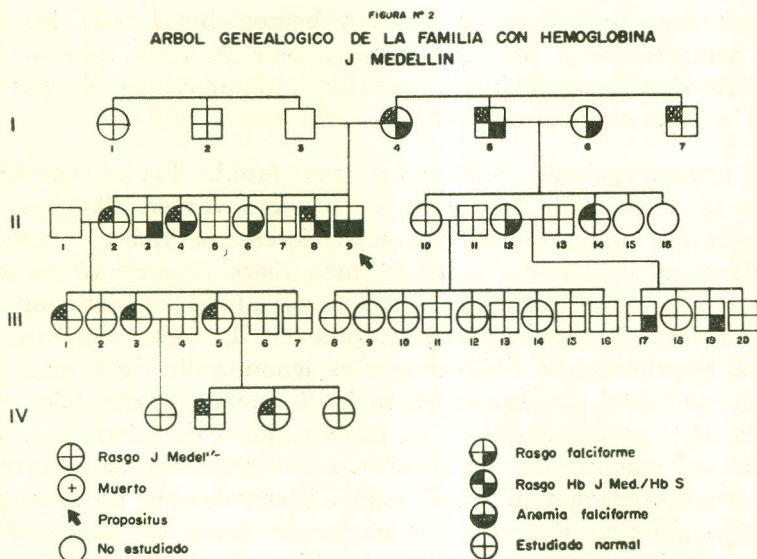
Estudiando la familia de un paciente mulato con anemia falciforme, la cual residía en la población de Fredonia, área de plantaciones de café en el Departamento de Antioquia, se encontró en varios miembros de la familia una hemoglobina anormal con migración similar a la hemoglobina J. El estudio químico reveló anomalía en la cadena alfa con desplazamiento inferior del péptido 4 y sustitución de glicina por ácido aspártico en posición 22, (α 22 Gly \longrightarrow Asp. β 2). Esta nueva hemoglobina se denominó J Medellín, ciudad donde se hizo el estudio.

En otros miembros de la familia se encontró la coexistencia de la hemoglobina J Medellín con la hemoglobina S, dando un diagrama electroforético de 3 hemoglobinas, así: hemoglobina S, hemoglobina J Medellín y hemoglobina "A". El estudio químico reveló que estas personas tenían, en realidad, 4 hemoglobinas, así: hemoglobina S, hemoglobina J Medellín, hemoglobina A y un híbrido de hemoglobina S y hemoglobina J Medellín con migración electroforética similar a la hemoglobina A (5).

El primer paciente estudiado de esta familia fue un hombre mulato de 18 años, quien fue visto por primera vez en 1959 con historia, desde sus niñez, de anemia, crisis ictericias, fiebre, algias osteomusculares en extremidades. Al examen físico se observó retardo en el desarrollo físico, conjuntivas ictericas, cifosis de columna dorsal de concavidad izquierda. Cardiomegalia G II, soplo sistólico mitral grado I, hepatomegalia de 3 cms. y esplenomegalia de 4 cms. debajo del reborde costal. En la sangre se halló anemia normocítica normocrómica de 9 gms.% de Hb. y en la morfología de eritrocitos: células falciformes, anisocitosis, poikilocitosis, policromatofilia y eritroblastos. Desnaturalización al álcali 6.4%. Electroforesis de hemoglobina en medio alcalino y ácido, mostró banda única de hemoglobina S. Siclaje positivo, tipo filamentosos. Se hizo el diagnóstico de anemia falciforme. En 1963 tuvo crisis hemolíticas, fatiga epigástrica, mareos e intolerancia a las grasas. La colecistografía mostró cálculos. Se hizo esplenectomía y colecistectomía. El bazo pesó 450 gms. y al corte histológico mostró fibrosis intensa, hemosiderosis y células falciformes. La vesícula biliar tenía múltiples cálculos de bilirrubina, en la pared se observó fibrosis e inflamación. En los años siguientes

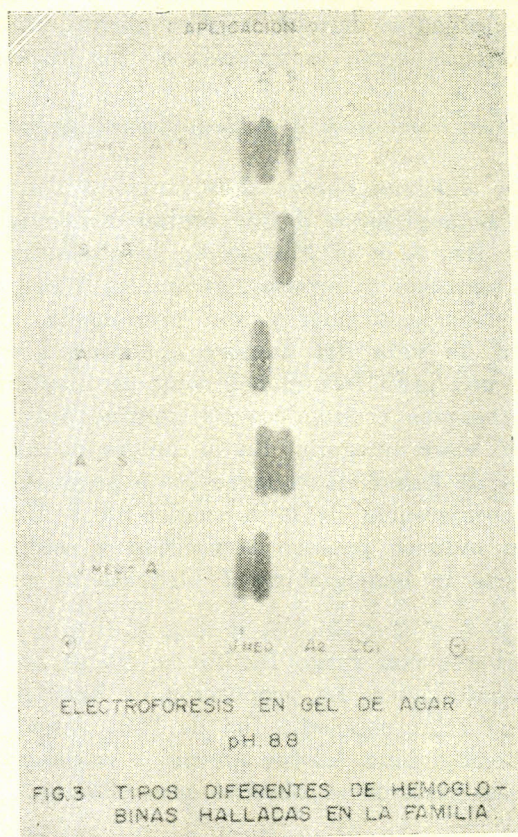
el paciente ha continuado con hemólisis y algunas crisis dolorosas. Con el fin de completar y concluir su diagnóstico se estudió la familia.

Estudio de la familia: El padre había muerto de enfermedad cardíaca. La madre de 66 años de edad tenía cardioangioesclerosis, parasitosis intestinal de uncinarias y amiba histolítica, además, anemia por deficiencia de hierro de 11.4 gms.0% de hemoglobina. Se trataron sus parásitos y se administró sulfato ferroso oral, normalizando sus valores sanguíneos. La electroforesis de la hemoglobina mostró separación en tres bandas, en las posiciones de la hemoglobina A, hemoglobina S y hemoglobina lenta, por el método de agar empleado que da una migración inversa, similar a la hemoglobina J. De los tres componentes hemoglobínicos la fracción Hb. "A" era el doble de las otras, además, se estudiaron 43 familiares de un total de 47, incluyendo 7 hermanos del primer paciente visto (fig. N° 2). En los cuales se hallaron 5 fenotipos diferentes de hemoglobina. (fig. N° 3).



Datos clínicos, hematológicos y genéticos:

a) *Rasgo hemoglobina J Medellín.* En el árbol genealógico observamos que 8 personas tienen hemoglobina A-J Medellín. En estos individuos no se encontró anomalía física o visceromegalía. La



edad de las personas sugiere, que los individuos con rasgo de hemoglobina J Medellín tienen una sobriedad normal. Los valores sanguíneos, la morfología de los eritrocitos, el recuento de reticulocitos y la fragilidad osmótica fueron normales (cuadro 5 grupo B), indicando que esta hemoglobina no induce anemia o hemólisis y clínicamente es silenciosa. La cantidad de hemoglobina J Medellín fue variable en las diferentes personas. El promedio, en 8 pacientes fue de 27.4%. En 4 de ellos se observó leve disminución de la fracción de hemoglobina A2. La solubilidad de la hemoglobina en buffer de fosfatos fue normal.

De 9 descendientes de una persona con esta hemoglobina, 11-2, 5 la heredaron. Es interesante que 7 de ellos eran mujeres, no obs-

tante uno era varón. Este predominio masculino puede deberse al azar. Esta hemoglobina se hereda, probablemente, como un carácter autosómico dominante, como la mayoría de las hemoglobinas

Coexistencia de la hemoglobina J Medellín con la hemoglobina S.

Personas con 4 hemoglobinas: Las personas con diagrama electroforético de 3 hemoglobinas y que tenían 4 hemoglobinas: Hb. J Medellín, Hb. S, Hb. A y el híbrido de hemoglobina J Medellín/Hb. S, no tenían síntomas dolorosos o anémicos. A juzgar por su edad, tiene una supervivencia normal y aún prolongada, si consideramos que la esperanza de vida del hombre colombiano es de 54 años. También son de una gran fecundidad como la mayoría de las familias de escasos recursos económicos de nuestro país. En el examen físico no se halló visceromegalia. En la sangre no había anemia hemolítica o signos de hemólisis (cuadro N° 5 grupo C). Estos hechos indican que la coexistencia de la hemoglobina J Medellín y la hemoglobina S, no inducen proceso hemolítico y reafirman la impresión inicial de que la hemoglobina J Medellín es una hemoglobina silenciosa.

En los familiares con rasgo facilforme no se observó anormalidad clínica o hematológica. La proporción de hemoglobina S fue similar en todos, el valor promedio fue de 36% (cuadro 5 grupo D). La fracción de hemoglobina A2 fue normal y en la prueba de solubilidad en buffer de fosfatos se observó precipitación.

La única persona sintomática de la familia fue el primer paciente estudiado con anemia falciforme (cuadro 5 grupo A). Tenía banda única de hemoglobina S en medio alcalino y ácido. El criterio genético de anemia falciforme no se pudo comprobar por la muerte del padre y ser soltero el paciente. Los tíos paternos tenían hemoglobina normal y no tuvieron descendientes. No obstante, el diagnóstico se sustentó en el "Finger Printing" de la hemoglobina del paciente que reveló el péptido anormal de la hemoglobina S y no mostró el péptido anormal de la hemoglobina J Medellín (5).

2. *Hemoglobina G Korle Bu* ($\alpha 2 \beta 2 73 \text{ Asp} \longrightarrow \text{Asn}$).

Esta hemoglobina fue hallada en miembros de una familia de negros originarios del Departamento del Chocó. En el árbol genealógico de la familia (fig. N° 4). En 4 familiares (I-I, III-4, III-7), se

CUADRO N° 5

VALORES HEMATOLOGICOS DE LA FAMILIA CON HEMOGLOBINA J MEDELLIN

Grupo	No. casos	Años	Sexo	Hb grns. %	Hto. %	M.C.H.C. %	Retic. %	Fragilid. Osmot.	Desnat. al		HEMOGLOBINA %				Solubil. P04-2.8 M	Células Falcifor.
									Alkali %	A ₁	A ₂	S	J	M		
A	II - 9	18	M	9.4	33	28	20.0		6.2	—	4.0	96.0	—	Precipit.	Positivo	
	I - 7	66	F	14.2	42	33	1.3	Normal	1.2	61.0	4.7	—	34.0	Soluble	Negativo	
	II - 2	40	F	14.0	42	33	1.5	Normal	0.4	78.3	3.4	—	18.3	Soluble	Negativo	
	II - 14	28	F	15.0	46	32	1.2	Normal	0.8	76.8	1.2	—	23.2	Soluble	Negativo	
	III - 1	19	F	14.3	44	32	1.5	Normal	0.9	69.8	1.8	—	29.0	Soluble	Negativo	
B	III - 3	25	F	13.8	42	33	0.9	Normal	0.9	64.0	3.8	—	34.2	Soluble	Negativo	
	III - 5	27	F	13.5	40	33	1.4	Normal	1.4	71.3	1.5	—	37.2	Soluble	Negativo	
	IV - 2	3	M	12.0	37	32	1.2	Normal	0.5	82.0	2.5	—	15.5	Soluble	Negativo	
	IV - 3	2	F	11.5	35	33	1.5	Normal	2.0	70.2	1.8	—	27.8	Soluble	Negativo	
	I - 4	66	F	14.0	42	33	2.0	Normal	0.2	54.0*	2.7	21.5	21.5	Precipit.	Positivo	
	I - 5	68	M	16.0	48	33	1.5	Normal	1.3	49.6*	4.9	25.5	20.0	Precipit.	Positivo	
	II - 4	40	F	14.5	45	32	1.0	Normal	0.7	46.0*	4.2	35.0	14.8	Precipit.	Positivo	
C	II - 8	36	M	15.8	49	32	1.2	Normal	0.2	51.5*	5.1	27.5	15.5	Precipit.	Positivo	
	I - 6	65	F	13.2	41	32	1.2	Normal	1.1	55.7	3.3	41.0	—	Precipit.	Positivo	
	II - 3	38	M	15.8	47	33	1.5	Normal	0.5	58.7	2.3	39.0	—	Precipit.	Positivo	
	II - 6	30	F	15.0	48	31	1.5	Normal	0.5	55.5	5.5	39.0	—	Precipit.	Positivo	
D	II - 12	45	F	13.3	41	32	1.0	Normal	0.8	61.5	4.5	34.0	—	Precipit.	Positivo	
	III - 17	19	M	14.2	44	32	0.8	Normal	0.6	54.4	3.6	42.0	—	Precipit.	Positivo	
	III - 19	14	M	14.0	42	33	1.7	Normal	0.9	64.2	4.3	31.5	—	Precipit.	Positivo	

* Valores obtenidos de electroforesis

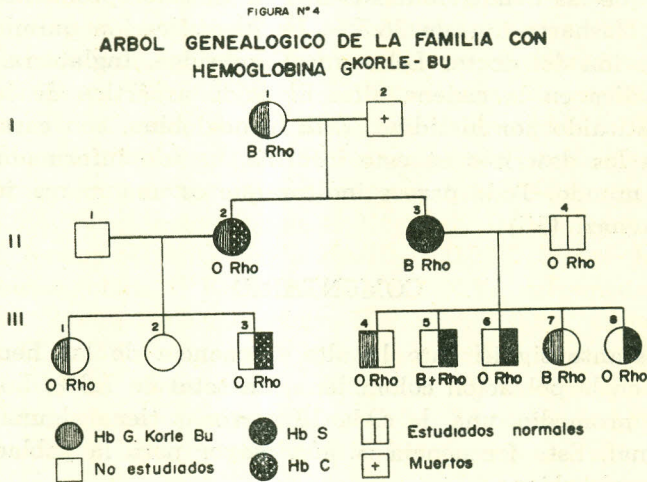
CUADRO N° 6

TABLA HEMATOLOGIGA DE LA FAMILIA CON HEMOGLOBINA G Korle-bu

Referencia Individuo	Edad en años	Hb gms. %	Reticul. %	Morfología de glóbulos rojos		Electroforesis de Hemoglobina					Solubilidad P04-28 M.	Desnaturalización al Alkali %	Células falciformes
				Dianocitos	Hipocromía	A ₁	A ₂	S %	G-K.B	C			
I - 1	70	15.0	2.0	—	—	76.0	1.0	—	23.0	—	Soluble	0.5	Negativo
II - 2	50	13.4	0.4	++	+	—	—	—	65.3	34.7	Soluble	1.6	Negativo
II - 3	44	12.4	1.2	+++	+	—	—	47.5	47.5	—	Precipit.	0.9	Positivo
II - 4	52	13.1	1.6	+	—	95.5	4.5	—	—	—	Soluble	1.1	Negativo
III - 1	22	13.8	1.4	—	—	56.6	1.0	—	41.4	—	Soluble	0.8	Negativo
III - 3	19	14.2	0.4	+	—	50.4	—	—	—	48.6	Soluble	1.6	Negativo
III - 4	24	15.0	1.5	—	—	50.5	4.0	—	45.5	—	Soluble	0.5	Negativo
III - 5	20	11.4	2.0	++	+	55.0	3.0	42.0	—	—	Precipit.	1.3	Positivo
III - 6	13	12.1	2.0	++	++	49.8	4.7	45.5	—	—	Precipit.	0.3	Positivo
III - 7	10	9.8	2.0	+	—	54.4	3.3	—	42.8	—	Soluble	0.9	Negativo
III - 8	7	10.2	1.5	++	—	50.0	2.2	47.8	—	—	Precipit.	1.0	Positivo

BIBLIOTECA MEDICA
 Universidad de Antioquia
 14 JUL 1955
 RECIBIDO

halló el rasgo de la hemoglobina G Korle Bu. Ninguno tenía síntomas o hallazgos físicos anormales. En el estudio de la sangre (cuadro N° 6), no se encontró anemia, ni cambios significantes en el extendido de sangre periférica. A la electroforesis en agar en medio alcalino la hemoglobina tiene emigración lenta similar a la hemoglobina S o D. A la electroforesis en papel en buffer alcalino (pH 8.9) la hemoglobina G es un poco más lenta que la hemoglobina S. La proporción de hemoglobina G Korle Bu fue de 23.05% a 45.5%. La desnaturalización al álcali y la solubilidad en buffer fueron normales. La anomalía bioquímica de esta hemoglobina está en la cadena beta. El aminoácido ácido aspártico de la posición 73 está sustituido por la asparagina.



En una de las personas de la familia se encontró coexistiendo esta hemoglobina con la hemoglobina C (II-2). Sus valores hematológicos estaban dentro de los límites normales, no había signos de hemólisis o anemia. Hematológicamente es similar al rasgo de hemoglobina C. En otro familiar (II-3), la hemoglobina G Korle Bu coexiste con la hemoglobina S.

En esta persona no había anemia, sus reticulocitos eran normales y la supervivencia de glóbulos rojos marcados con Cr-51 fue normal, lo que indica que no había proceso hemolítico.

Inicialmente y antes de hacer el estudio químico de la hemoglobina, este paciente fue descrito como un ejemplo de hemoglobina S-D (6). Los hallazgos clínicos y hematológicos de la hemoglobina G Korle Bu encontrados en esta familia y los descritos por Kalotey-Uhule y ass (7), indican que la hemoglobina G Korle Bu es clínica y hematológicamente silenciosa.

3. *Hemoglobina Hasharon* (α 2 47 Asp \longrightarrow His β 2)

Esta hemoglobina fue identificada en dos personas judías, padre e hija. La familia, de origen Ashkenazi, está radicada en Colombia desde 1938. Son asintomáticos, sin anemia o signos de hemólisis. A la electroforesis en medio alcalino, esta hemoglobina emigra un poco más lenta que las hemoglobinas S-D o G. El valor promedio de la hemoglobina Hasharon fue de 36.5%. La identificación química se hizo en colaboración del doctor Lehmann, Cambridge, Inglaterra. Su anormalidad radica en la cadena alfa. El ácido aspártico de la posición 47 está sustituido por histidina. Esta hemoglobina, con características idénticas a los descritos en este informe, ha ido informada en otras partes del mundo. Todo parece indicar que es una marca judía de la rama Ashkenazi (10).

COMENTARIO

Es bastante significativa la alta frecuencia de las hemoglobinas anormales en la población colombiana, un total de 7.6%. Lo que indica que, en promedio, una de cada 13 personas tiene alguna hemoglobina anormal. Esta frecuencia es aún mayor para la población negra o negroide colombiana.

Llama la atención, a su vez, la variedad de hemoglobinas anormales descritas o sus combinaciones, 16 en total. A estas deben añadirse otras entidades observadas en población colombiana como la beta talasemia mayor, el rasgo de alfa talasemia hemoglobina S (8). Además una variante de hemoglobina M fue hallada en madre e hija de una familia antioqueña cuyo hallazgo clínico más importante fue cianosis congénita (9). Es probable que además de estas variantes de hemoglobinas descritas existan otras, de ahí el interés de hacer estudios generales para comprender a cabalidad este problema.

La importancia clínica del frecuente estudio sobre hemoglobinas anormales en Colombia revela que en nuestro país existen, con frecuen-

cia significativa, las hemoglobinas anormales de importancia médica como son la hemoglobina S y la hemoglobina C, las cuales en forma aislada o asociadas a la talasemia producen diversos cuadros clínicos caracterizados por anemia hemolítica con su cortejo clínico de anemia, ictericia, esplenomegalia, fenómenos trombóticos, etc. Es de interés recordar que para su identificación es necesario populatizar, además, de los exámenes hematológicos, la técnica de electroforesis de hemoglobina que sirve en la identificación de las diferentes hemoglobinas.

RESUMEN

Por medio de estudios electroforéticos y hematológicos complementarios, se ha efectuado en los últimos 7 años una investigación en 7.646 personas para conocer la frecuencia y distribución de las hemoglobinas anormales en Colombia. No se encontraron hemoglobinas anormales en 766 indígenas. La tabulación de las diferentes hemoglobinas en el resto de la población examinada, 6.881 personas en total, reveló una frecuencia de hemoglobinas anormales del 7.6%, con 16 hemoglobinas anormales diferentes distribuidas así: Rasgo falciforme 4.3%, rasgo hemoglobina G Korle Bu 0.06%, anemia falciforme 0.2%, hemoglobina G Korle Bu/Hb.C 0.01%, rasgo hemoglobina C 1.4%, hemoglobina G Korle Bu/Hb. S 0.01%, enfermedad hemoglobina S-C 0.3%, rasgo hemoglobina Hasharon 0.03%, enfermedad hemoglobina C 0.03%, rasgo beta talasemia 0.65%, rasgo hemoglobina D 0.15%, talasemia hemoglobina S 0.13%, rasgo hemoglobina J Medellín 0.12%, talasemia hemoglobina C 0.03%, doble heterocigote Hb. J Medellín/Hb S 0.6% y persistencia hereditaria de Hb. fetal 0.4%.

En este estudio se encontró una hemoglobina nueva, la hemoglobina J Medellín ($\alpha 2 22 \text{ Gly} \rightarrow \text{Asp } \beta 2$). En el estudio de la familia con esta hemoglobina se encontraron 4 personas en quienes coexistía la hemoglobina J Medellín con la hemoglobina S dando un diagrama electroforético de 3 hemoglobinas. El estudio químico reveló que estas personas tenían, en realidad, 4 hemoglobinas así: hemoglobina S, hemoglobina J Medellín, hemoglobina A y un híbrido de hemoglobina S y hemoglobina J Medellín, el cual tiene emigración electroforética similar a la hemoglobina A. La hemoglobina J Medellín es una hemoglobina clínica y hematológicamente silenciosa. Hemoglobinas raras: hemoglobina G Korle Bu ($\alpha 2 \beta 2 73 \text{ As} \rightarrow \text{ASN}$): Es una hemoglobina lenta a la electroforesis, similar en migración

a la hemoglobina S o D. Se presentó en una familia negra del Departamento del Chocó. En quienes, además de presentarse como rasgo, se halló coexistiendo con la hemoglobina S y Hb. En ninguno de ellos se encontró anemia o signos de hemólisis. Hemoglobina Hasharon: (α 2 47 Asp \rightarrow His β 2). Esta hemoglobina clínica y hematológicamente silenciosa se halló en 2 personas judías (padre e hija) de ascendencia ashkenazi. Su migración electroforética es más lenta que la hemoglobina S.

SYNOPSIS

By mean of electrophoretic and complementary hematologic studies it has been performed, during the last 7 years, an investigation on 7.646 people in order to know the frequency and distribution of the abnormal hemoglobins in Colombia. The study groups are: 1) 766 indians, 2) 1.422 negro population, 3) 2.817 mix population, 4) 2.446 hospitalized patients and or from the out patients service of the hematology section, 5) 196 relatives of patients with hemoglobinopathies, There were not found abnormal hemoglobins on indians. The tabulation of the differents hemoglobin found in the rest of the examined people (6.881), revealed a frequency of abnormal hemoglobin of 7.6% with 16 differents hemoglobins distributed as follow: Sickle cell trait 4.3%, sickle cell anemia 0.2%, hemoglobin C trait 1.4%, S-C hemoglobin 0.3%, hemoglobin C disease 0.03%, hemoglobin D trait 0.15%, hemoglobin J Medellín trait 0.12%, double heterozygote Hb. S/hemoglobin J Medellín 0.06%, hemoglobin G Korle Bu trait 0.06%, hemoglobin G Korle Bu/Hb. C 0.01%, hemoglobin G Korle Bu/Hb. S 0.01, hemoglobin Hasharon trait 0.03%, beta thalassemia trait 0.65%, thalassemia hemoglobin S 0.13%, thalassemia hemoglobin C 0.03%, hereditary persistant of fetal hemoglobin 0.04%. In this study there was found a new hemoglobin, the hemoglobin J Medellín (α 2 22 Gly \rightarrow Asp β 2). The familiy study showed 4 members with hemoglobin J Medellín and hemoglobin S having an electrophoretic diagram of 3 hemoglobin. The chemical study revealed that these people had 4 differents hemoglobins: hemoglobin S, hemoglobin J Medellín, hemogl. A and a hybrid of hemoglobin S and hemoglobin J Medellín, which has electrophoretic migration similar to hemoglobin A. The hemoglobin J Medellín is clinical and hematologically silent. 1) Hemoglobin G Korle Bu (α 2 β 2 73 Asp \rightarrow ASN). Is an slow hemoglobin at electrophoresis - has a similar migration

with S or D hemoglobin - was found in a negro family at the Chocó state; besides the trait was also found coexisting with hemoglobin S and C - no one had anemia or signs of hemolysis. 2) Hb. Hasharon: (α 47 Asp \rightarrow His β 2). This clinical and hematologically silent hemoglobin was found in 2 Jewish people (father and daughter) of Ashkenazi origin; the electrophoretic migration is slower than Hb. S.

AGRADECIMIENTO

El presente trabajo ha sido hecho en colaboración de las Técnicas de Laboratorio de la Sección de Hematología, en especial la señorita Edelmira Gutiérrez. Se agradece a su vez, a los Médicos y enfermeras que nos han colaborado en las encuestas en ciudades, poblaciones y en el área rural. A la señorita Luz Elena Arango por su trabajo de secretaria.

REFERENCIAS

- 1 Restrepo, M. A.: Frecuencia de las hemoglobinas anormales en Colombia. Acta Científ. Venezolana 17 (4): 113-166, 1966.
- 2 Marder, V., and Conley, C.: Electrophoresis of hemoglobin on agar gels. Bull. Johns Hopkins Hosp., 105: 80, 1959.
- 3 Singer, K., Chernoff, A. I., and Singer, L.: Studies on abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in sickle-cell anemia and other hematological disorders by means of alkali denaturation. Blood, 6: 413-428, 1951.
- 4 Friedman, H. S.: A rapid screening test for abnormal hemoglobins. Clin. Chem. Acta. 7: 100-107, 1962.
- 5 Gottlieb, A., Restrepo, M. A., and Itano, H. H.: Hemoglobin J Medellín. Chemical and Genetic study. Fed. Proc., 23: (part. I), 172, 1964.
- 6 Restrepo, M. A., and Londoño, G. O.: Sickle cell hemoglobin D Disease in a negro Colombian patient. Ann. Int. Med. 62: 1301-1306, 1965.
- 7 Konotey-Ahulu, F. I. D., Gallo, E., Lehmann, H., and Ringelham, B.: Hemoglobin Korle-Bu. J. Med. Genet. 5: 107-111, 1968.
- 8 Echavarría, A., and Molina, C.: Thalassemia in Colombia. Abstracts. Simul. Sess. XII Cong. Int. Soc. Hemat. p. 58, 1968.
- 9 Echavarría, A., Harry, M. and Arias, F.: Enfermedad por hemoglobina M. Antioquia Médica. 17: 333-350, 1967.
- 10 Lehmann, H.: Personal communication.

TALASEMIA EN COLOMBIA

III - Talasemia Intermedia. Beta-Delta Talasemia

DR. ALBERTO ECHAVARRIA *
STA. CONSUELO MOLINA **
STA. PEPITA PELAEZ ***

Se denomina talasemia intermedia, el síndrome hemolítico producido por un defecto de la síntesis de la globina, cuyas manifestaciones clínicas son de intensidad menor que las de la talasemia mayor, pero de sintomatología mucho más aparente que la observada en la talasemia menor (1). Este concepto que considera solamente el aspecto clínico, crea cierta confusión desde el punto de vista hematológico y genético, ya que dentro de este síndrome se pueden catalogar diferentes formas de talasemia (2). entre las cuales se enumeran las siguientes: 1º) Personas homocigotes para talasemia beta, ya que 5 a 10% de los talasémicos homocigotes mantienen niveles de hemoglobina cercanos a 10 gramos% (1), sin transfusiones y con supervivencia hasta la edad adulta. 2º) Pacientes heterocigotes que presumiblemente tienen una expresividad clínica mayor (7) que la del promedio de heterocigotes. 3º) Individuos con dos genes talasémicos diferentes, como el tipo beta-delta talasemia (4), o talasemia F. 4º) Individuos dobles heterocigotes para talasemia beta y hemoglobinas anormales,

* Jefe del Servicio de Hematología Infantil. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

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

*** Licenciada en Bacteriología, Medellín, Colombia.

de cuya "interacción" resulta un aumento de la expresividad del gene talasémico (5), o sea una talasemia interactuante. 5) Individuos con enfermedad por hemoglobina H., la cual se considera actualmente como una alfa-talasemia intermedia (3) resultante de la unión de un gene alfa con un segundo gene silencioso (factor H.). 6) Individuos con asociación de un gene beta-talasemia y un gene para hemoglobina Lepore (6), la cual contiene cadenas delta anormales. (7) Asociación de un gene talasémico con factores ambientales. Pearson (1.7), sugiere que factores tales como la deficiencia de hierro, ácido fólico, etc., agravan la talasemia menor haciendo más grave el cuadro clínico o provocando un desequilibrio en una talasemia intermedia compensada.

Los síndromes de talasemia intermedia, tienen características hematológicas que permiten diferenciarlos de talasemia mayor y menor. Usualmente la hemoglobina fluctúa entre 7 y 10 gramos, los reticulocitos entre 2 y 10%, hay eritroblastos circulantes escasos y la morfología talasémica de los eritrocitos es discreta. La esplenomegalia es moderada o no existe, los cambios esqueléticos son discretos y los pacientes sólo ocasionalmente necesitan transfusiones (1). Los niveles de hemoglobina F son altamente variables con cifras que fluctúan generalmente entre 5 y 30%.

En la delta-beta talasemia homocigote (4) y en la talasemia-hemoglobina Lepore (8), la gran producción de hemoglobina F llega a veces a suprimir la producción de la hemoglobina A (2); en cambio, los niveles de la hemoglobina A₂, son muy variables fluctuando entre 1 y 10.5% (7), de acuerdo con su carácter de heterocigote, de homocigotes o de la anomalía talasémica de las cadenas delta.

En nuestro país, las formas de talasemia intermedia más comunes son las resultantes de la interacción de un gene talasémico beta con una hemoglobina anormal, especialmente la S y la C. Estas dos combinaciones genéticas han sido reportadas previamente (9-10), pero una descripción de talasemia intermedia sin hemoglobinopatías, no ha sido descrita. El objeto de esta publicación es presentar las características clínicas y hematológicas del síndrome de talasemia intermedia, encontrado en pacientes colombianos, con el fin de determinar sus rasgos más sobresalientes.

Material Clínico:

En 8 años de estudio hemos reconocido en los pacientes estudiados en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil, 10 casos de tala-

semia-hemoglobina S, 4 casos de talasemia-hemoglobina C, y 2 casos de talasemia intermedia sin ninguna hemoglobina anormal. No ha sido posible encontrar hemoglobina Lepore, ni enfermedad por hemoglobina H.

Métodos:

Los métodos empleados son básicamente los mismos que han sido descritos en los artículos precedentes de esta serie (17). Los electrofretogramas después de coloreados con Amido Negro 10-B, se hicieron pasar por el Analytrol Spinco Modelo B y del trazado obtenido en papel milimetrado se hicieron los cálculos cuantitativos de cada fracción. Los valores de la hemoglobina fetal se obtuvieron de la medida de la hemoglobina desnaturalizable al álcali, según la técnica de Singer y col., teniendo cuidado de hacer la prueba en muestras frescas. (11). La hemoglobina fetal de los eritrocitos se estudió por el método de Betke y col., en extendidos de sangre hechos el mismo día (26). Los cuerpos de inclusión de alfa-talasemia se investigaron mediante el uso de azul de cresil brillante, según técnicas descritas.

RESULTADOS

La talasemia intermedia sin hemoglobinas anormales fue encontrada en dos pacientes. El estudio detallado de esta familia, puso de presente alteraciones hemoglobínicas altamente sugestivas de un gene de tipo beta-delta talasemia.

Presentación de los casos:

Familia originaria de Cartagena, de raza negra, compuesta por los padres y tres hijos. El padre, obrero textil de 36 años, (1-1), ha sufrido periódicamente cólicos biliares, pero el examen físico no revela ninguna alteración orgánica; los estudios hematológicos demuestran una moderada poliglobulia, especialmente cuando se comparan estas cifras con las que se encuentran normalmente en la costa norte de Colombia. El diagnóstico de talasemia menor fue puesto en evidencia por la morfología eritrocítica, el promedio de hemoglobina corpuscular, la hiper-resistencia osmótica y sobre todo por el aumento de la hemoglobina F. Los niveles de hemoglobina A2 fueron normales.

La madre, (1-2) de 27 años, es sana. El examen físico es totalmente negativo y los estudios hematológicos muestran ligera anemia, ligera hiper-resistencia osmótica, hemoglobina fetal un poco más elevada que lo normal y morfología eritrocítica con aniso-poikilocitosis, todo lo cual es apenas sugestivo de un rasgo talasémico. La hemoglobina A2 es normal.

II-1 La hija primogénita fue traída a consulta en marzo/65, con historia de crisis febriles, ictericia, palidez de la piel, dolor abdominal, artralgias, y orina amarilla, las cuales han venido presentándose desde los 3 años de edad hasta ahora a los 9 años. El examen físico revela una niña eutrófica, de 30 kilos de peso y conjuntivas ictéricas. La facies es abultada por hipertrofia de los huesos malares, con deformación de los ojos, los cuales presentan hipertelorismo y posición oblicua de la hendidura ocular. (ver figura 1). El examen físico muestra hepatomegalia palpable y esplenomegalia a 4 cms. por debajo del reborde costal. La orina tienen pigmentos biliares. El control posterior durante dos años mostró crisis intermitentes de anemia hemolítica aparentemente precipitadas por infecciones intercurrentes. La esplenomegalia fluctuó siempre entre 3 y 4 cms. y la bilirrubina osciló alrededor de 1.5 mgms. El estudio radiológico del cráneo no demostró lesiones de la bóveda craneana pero se observó un retraso en el desarrollo de los senos paranasales y aumento de la densidad del maxilar superior. Los huesos largos presentaron anomalías de trabeculación en la epífisis. (ver figura 1). El extendido de sangre periférica tenía poikilocitosis y microcitos "hipercrómicos" que semejaban esferocitos, punteando basófilo y ocasionalmente normoblastos. Los reticulocitos altos, la hemoglobina baja y la hiper-resistencia osmótica demostraron un proceso hemolítico en actividad.

II-2. La segunda niña de 4 años. fue normal de acuerdo con su historia clínica y su examen físico. Los exámenes de sangre fueron normales, descartándose el gene talasémico. La hemoglobina fetal estaba ligeramente aumentada.

II-3. El tercer hijo, de 3 años de edad, tuvo su primera crisis cuando vino a consulta al Hospital Infantil, presentando esplenomegalia permanente entre 1 y 3 cms., ictericia moderada, reticulocitosis de 40% y elevación de la hemoglobina F en proporción mayor que sus otros parientes. El extendido de sangre periférica tenía aniso-poikilocitosis y target con cifras normales de hierro sérico. En la medula

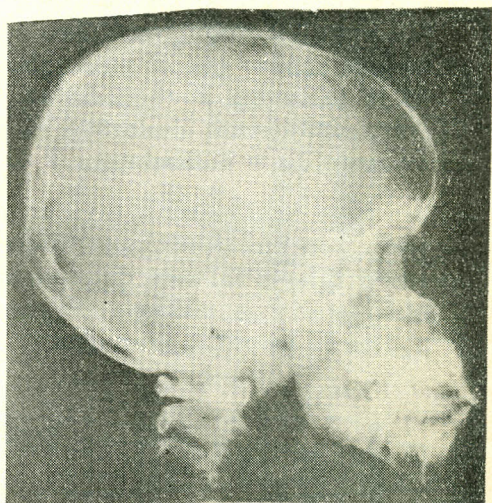
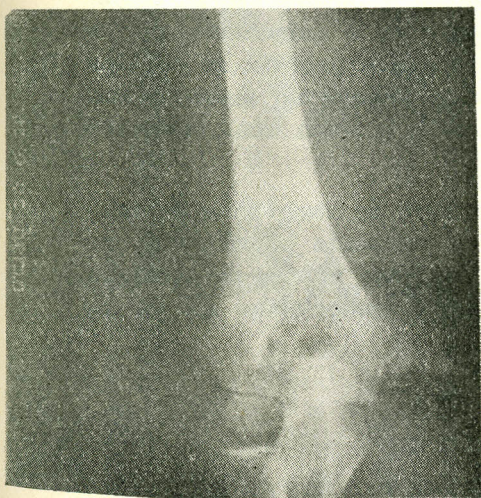


Figura N^o 1

- A) Facies mongoloide de la paciente. Nótese el ensanchamiento de los huesos maxilares y el hipertelorismo con desviación de los ojos.
- B) Húmero con lesiones de "apariencia de colmena".
- C) Cráneo sin lesiones de bóveda, pero con retraso de la neumatización y aumento de la densidad del maxilar superior.

ósea se observó exagerada actividad eritropoyética (52 eritroblastos por 100 leucocitos). Los eritrocitos de este paciente y de su hermana contenían hemoglobina fetal en cantidades variables, es decir, con distribución heterogénea, según el método de elusión de Betke y col. Los datos hematológicos de toda la familia están compendiados en el cuadro 2.

COMENTARIOS

El hallazgo más importante en esta familia es el aumento de los niveles de hemoglobina fetal, en presencia de niveles normales de hemoglobina A2, lo cual indica una disminución en la producción de cadenas beta y delta y un aumento relativo de las cadenas gama de acuerdo con el esquema de la figura 3, lo cual constituye una forma "no clásica" de talasemia, la beta-delta talasemia.

Clínicamente, los 2 pacientes II-1 y II-3 de la figura 2, sufren de talasemia intermedia a juzgar por la evolución de su síndrome Hemolítico, la visceromegalia, las lesiones óseas y los estudios hematológicos. El padre tiene un rasgo talasémico con hemoglobina F aumentada, por lo cual se supone que el gene talasémico de origen paterno, es del tipo de la talasemia F (beta-delta). La madre, aunque no presenta mayores alteraciones citológicas en el extendido, también tiene moderado aumento de la hemoglobina F.

Esta familia constituye un ejemplo claro de una forma de talasemia con manifestaciones diferentes a la talasemia "clásica". El carácter diferencial está determinado por los altos niveles de hemoglobina fetal y la ausencia de elevación de la hemoglobina A2 en los padres de los niños afectados.

DISCUSION

De acuerdo con investigaciones anteriores hechas por nosotros (9-18), en individuos colombianos normales, el nivel de la hemoglobina fetal (5.7%) encontrada en la sangre del padre es indudablemente anormal, así como también la cifra de 4.6% encontrada en la madre. Ambos padres tenían su hemoglobina A2 normal, por lo cual hay

FIGURA Nº 2

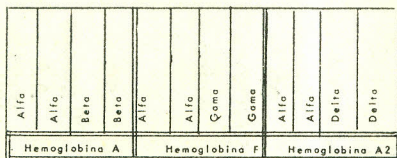
Beta-Delta Talasemia

DATOS HEMATOLOGICOS DE LA FAMILIA G. B.

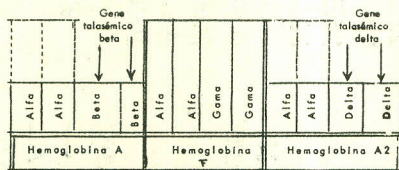
	Padre I-1 J. G. 36	Madre I-2 L. de G. 27	Propósito II-1 A. G. B. 9	Hermana II-2 Y. G. B. 4	Hermano II-3 H. G. B. 3
E D A D					
Eritrocitos	5.580.000	4.520.000	3.810.000	4.160.000	3.900.000
Hemoglobina gramos%	14.7	12.4	9.7	11	10.7
Hematocrito	55	43	29.5	37	36
Promedio Volumen Corpusc.	100	96	78	94	88
Promedio Hemoglobina Corp.	26.5	27.5	25.5	28	25.5
Promedio Concentr. Hemoglob.	27	29	33	30	30
Eritroblastos circulantes	No	No	Ocasionales	No	No
Fragilidad osmótica	0.40-0.20	0.45-0.20	0.45-0.20	0.40-0.30	0.40-0.20
Morfología eritrocítica	Aniso-poikilo	Aniso-hipoc.	Microcitos ++ Aniso +++ Poikilo ++	Aniso	Aniso ++
Reticulocitos	-0.7%	-1%-	-4%-	-2%	-4%-
Hierro sérico	—	—	92 gamas%	90 gamas	88 gamas%
Electroforesis hemoglobina:	AA	AA	AA	AA	AA
Desnaturalización al álcali	5.7%	4.6%	4.5%	3.5%	6.8%
Hemoglobina A2	3.9%	2.9%	3.1%	3.2%	3.4%
Cuerpos de inclusión con azul de cresil brillante	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos
Hemoglobina fetal en los eritrocitos (Betke)	Heterogénea	—	Heterogénea	—	Heterogénea
Forma clínica de talasemia	Rasgo talas	Normal??	Tal. Interm.	Normal	Tal. Interm.

que considerar un gene talasémico distinto al de la clásica talasemia, que produce aumento de A2 en los heterocigotes (12), sin alterar significativamente los niveles de la hemoglobina F.

FIGURA No. 3.



A: Esquema de la producción de las tres hemoglobinas normales A, F y A2 en un adulto normal. Los grupos alfa2-beta2, alfa2-gama2 y alfa2-delta2, se sintetizan en la misma proporción dando lugar a la formación de cantidades normales de las tres hemoglobinas.



Producción de las tres hemoglobinas normales en un individuo con beta-delta talasemia. La depresión en la síntesis de los cadenas beta y delta producen aumento comparativo de la hemoglobina Fetal y disminución relativa de la hemoglobina A2.

De acuerdo con el concepto actual, la enfermedad talasémica es causada por diferentes genes que determinan formas distintas, las cuales se conocen con los nombres de alfa, beta, delta y beta-delta talasemia. (3-14-15). Básicamente la diferenciación se hace por métodos bioquímicos utilizando los niveles de la hemoglobina A, A2 y fetal o los valores de las hemoglobinas anormales, como índices de la actividad del gene talasémico. Clásicamente se reconoce el gene beta talasemia por la elevación de la hemoglobina F en el homocigote y la elevación de la hemoglobina A2 en el heterocigote (2).

Desde 1960, Wolf y col. (27), sugirieron que los casos diagnosticados como anemia de Cooley no representaban un grupo homogéneo, pasándose en el estudio de 3 familias en las cuales encontraron diferencias marcadas de los niveles de hemoglobina F y A2 (28). Una

de estas familias tenía niveles elevados de hemoglobina F en los heterocigotes y A2 normal.

Poco después, otros autores encontraron una familia con una hemoglobina anormal y talasemia. Al estudiar la variante anormal (hemoglobina Lepore), concluyeron que correspondía a una alteración de las cadenas delta unida a deficientes cadenas beta (29). Este hallazgo demostró la existencia de una forma de talasemia distinta a la clásica, provocada por una doble alteración de las cadenas beta y delta.

Los autores griegos por su parte, encontraron también una serie de familias que se caracterizaban por presencia de talasemia con niveles altos de hemoglobina F, tanto en homocigotes como en heterocigotes, síndrome al cual llamaron talasemia F (3.30). Esta nomenclatura fue substituída posteriormente por la actual (4) para evitar la confusión con otros síndromes que producen elevación de la hemoglobina fetal. Gerald en 1960, (31), postuló que los individuos con hemoglobina A2 normal y con hemoglobina F alta, que sufren talasemia, tienen una deficiencia combinada de la síntesis de las cadenas delta y beta (ver figura 3). Este criterio es el que hemos empleado para hacer el diagnóstico de beta-delta talasemia en la familia estudiada en este informe. Actualmente se reconocen dos subtipos diferentes: el primero deprime la formación de cadenas parcialmente y el segundo, deprime también las mismas cadenas pero provoca la aparición de un híbrido anormal de ellas, que se conoce con el nombre de hemoglobina Lepore (3).

Es un hecho bien establecido que la talasemia beta-delta se ha encontrado ligada a las razas mediterráneas (italianos, griegos), en el Asia Suroriental y en la raza negra (2). Weatherall, la ha encontrado en negros norteamericanos (16), lo mismo que otros investigadores de Estados Unidos (8-12-13). Edington y Lehman, han puesto de presente en la Costa de Oro en Africa, individuos de raza negra aparentemente homocigotes para hemoglobina S, que tenían altos niveles de hemoglobina fetal (24% y escasos sintomatología falciforme (32). Por su parte, Jonxis al estudiar la tribu de los Papuas en Nigeria, encontró dos niños con talasemia mayor, homocigotes para hemoglobina Lepore, con 75% de hemoglobina F y ausencia de hemoglobina A, aunque en ninguno de los miembros de la familia, ni en la tribu, había antecedentes de talasemia clásica (19). Este hallazgo es la prue-

forma heterocigote no presentan aumento de la hemoglobina A2 y que por el contrario, presentan aumento de la hemoglobina fetal con niveles mayores de 5%. Este tipo de anomalía sanguínea fue encontrado desde 1958, en la primera revisión que tuvimos oportunidad de hacer en 100 negros adultos de la región de Urabá (18), dos de los cuales tenían niveles de 18.7% y 197% de hemoglobina resistente al álcali, con patrón electroforético de hemoglobina fetal. Uno de estos pacientes tenía anemia, con hemoglobina de 10.5 gramos por 100 c.c., anomalías morfológicas de los eritrocitos, índice icterico elevado y úlcera crónica de la pierna, todo lo cual no permite considerar el diagnóstico de persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal, ya que esta anomalía es totalmente asintomática. Por lo tanto, consideramos que este paciente representa el primer ejemplo de talasemia F encontrada en nuestro país tal como se había sugerido en ese entonces cuando anotamos "es posible que este gene F represente otro variante... de un gene de talasemia y un gene modificador y que estos dos genes juntos sean responsables del alto nivel de hemoglobina F". (18).

RESUMEN

Se presentan los estudios hematológicos y bioquímicos efectuados en una familia negra colombiana, en la cual se pudo poner en evidencia un síndrome talasémico, con características diferentes a la talasemia clásica. Dos de los hijos del matrimonio tenían una forma clínica hemolítica suave y aumento de la hemoglobina fetal en proporción mayor que la normal. La sangre del padre puso de presente un rasgo talasémico con caracteres bioquímicos similares y hemoglobina A2 normal.

Los autores hacen una revisión de los hallazgos y discuten el diagnóstico de delta-beta talasemia de tipo intermedio en los dos pacientes.

Por último, se hace una discusión sobre la talasemia en Latinoamérica especialmente los casos descritos en negros y se sugiere que un tipo de talasemia no clásica, la beta-delta talasemia, existe en individuos de raza negra y en mestizos.

SYNOPSIS

An hematological and biochemical study of a negro colombian family with thalassemia is presented in this paper. Two siblins exhibited a syndrome of thalassemia intermedia and the biochemical and hematological data demonstrate that the patients suffered from a "non classical" thalassemia disease, as the level of fetal hemoglobin in both parents and in the two patients were above the normal range; hemoglobin A₂ was within the normal limits. The diagnosis of beta-delta thalassemia is discussed.

A brief discussion on thalassemia in Latinoamerica in special those cases described in negro people is presented.

REFERENCIAS

- 1 Pearson, H. A.: Thalassemia intermedia. Genetic and biochemical considerations. Ann. of the New York Acad. of Sc., 119, 390, 1964.
- 2 Weatherall, D. J.: The thalassemia. Seminars in Hematology, 4, 72, 1967.
- 3 Fessas. P.: The heterogeneity of thalassemia. Plenary session papers. XII Congress. Intern. Soc. Hematol. New York, 1968, pag. 53.
- 4 Weatherall, D. J.: The thalassemia syndromes. F. A. Davis Co. Philadelphia, pag. 1965.
- 5 Brancati, C., Baglioni, C.: Homozygous delta-beta thalassemia. Nature 212, 262, 1966.
- 6 Pearson, H. A.: Newer concepts on the genetic of the thalassemia. Pediat. Clin. North. Am. 9, 635, 1962.
- 7 Pearson, H. A. and Noyes, W. D.: Thalassemia intermedia. Blood, 23, 829, 1964.
- 8 Duma, H., Efremov, ., Sadikaris, A., Teodosijev, D., Mladenows, Ky. B. Vlasky, R. and Andreeval, M.: Study of nine families with hemoglobin Lepore. Brit. J. of Hematology 15, 161, 1968.
- 9 Echavarría, A., Molina, C.: Electroforesis en gel de agar para la demostración de 4 fracciones de Hemoglobina en la sangre de los niños recién nacidos. Antioquia Médica, 16, 257, 1966.
- 10 Echavarría, A., Molina, C.: Thalassemia in Colombia. Abstract of XII Congress of the Int. Soc. of Hematol. New York, 1968.
- 11 Singer, K., Chernoff, A. I., Singer, L.: Studies on abnormal hemoglobins Blood 6, 429, 1951.
- 12 Zuelzer, W. W. Robinson, A. R., and Brooker, C. R.: Reciprocal relationship of hemoglobins A₂ and F in Beta chain thalassemia. Blood 27, 393, 1961.
- 13 Comings, D. E. and Motulsky, A. G.: Absence of cis-delta chain synthesis in delta-beta thalassemia. Blood 28, 54, 1966.
- 14 Weatherall, D. J.: Biochemical Phenotypes of thalassemia in the american negro population. Ann. of the New York Acad. of Sci. 119, 450, 1964.
- 15 Weatherall, D. J.: Relationship of hemoglobin Bart's and H. to alpha thalassemia. Ann. of the New York Acad. of Sci. 119, 463, 1964.
- 16 Weatherall, D. J.: Abnormal hemoglobin in the neonatal period and their relationships to thalassemia. Brit. J. Hematol, 9, 265, 1963.

- 17 Echavarría, A., Molina, C., Martínez, A. y Alvarez, D.: Talasemia en Colombia. 11 Talasemia mayor. Presentación de 6 casos y descripción de la talasemia del negro. Antioquia Médica. En prensa.
- 18 Peláez, P.: Contribución al estudio de la hemoglobina fetal y de otras hemoglobinas anormales. Tesis de grado. Universidad Javeriana, Bogotá, 1958.
- 19 Jonxis, J. P. H.: Some remarks on hemoglobinopathies with particular reference to thalassemia. *J. Pediatrics*, 59, 765, 1961.
- 20 Baglioni, C.: The fusion of two peptides in hemoglobin Lepore and its interpretation as a genetic deletion. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 48, 1880, 1962.
- 21 Went, L. N. and McIver, J. E.: An unusual type of hemoglobinopathy resembling sickle cell anemia. *BLOOD* 13, 559, 1958.
- 22 Gómez, M. S., Arends, T., Gómez, L. E., Latuff, H. y Urbina R.: Síndrome talasémico en una familia venezolana. *Arch. Venezol. de Puer. y Pediat.* 26, 165, 1963.
- 23 Cabannes, R., Beurrier, A., Larouy, G.: La thalassemie chez les indienes de Guyane Franca ise. *Nouvelle Rev. Francaise d'Hematol.* 5, 617, 1965.
- 24 Arends, T.: Hemoglobinopathies, thalassemia, and G. P. D.: Deficiency in Latin America and the West Indies. *New Zeland Med. J.* 65, 831, 1966.
- 25 Arends, T. and Gallango, M.: Hemoglobinotypes and blood serum factors in British Guyane indians. *Brit. J. of Hematol.* 11, 350, 1965.
- 26 Lehman, H., Huntsman, R. A.: Man's hemoglobin. *J. B. Lippincott, Co.* Philadelphia, Montreal, 1966, pag. 293.
- 27 Wolf, J. A., Sitarz, A. L. and von Hoffe, F. H.: Effect of splenectomy on thalassemia. *Pediatrics*, 26, 674, 19660,
- 28 Wolf, J. A., Ignatov, V. G.: Heterogeneity of thalassemia mayor. *Am. J. Dis. Child.* 105, 50, 1963.
- 29 Gerald, P. S. and Diamond, L. K.: A new hereditary hemoglobinopathy (the Lepore trait) and its interaction with thalassemia. *BLOOD* 13, 835, 1958.
- 30 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.
- 31 Gerald, P. S.: Symposium of thalassemia, 3er. Annual meeting of Amer. Soc. of Hematology, Montreal, Canada, 1960.
- 32 Edington, G. M. and Lehman, H.: Expression of the sickle cell gene in Africa. *Brit. Medical J.* 1, 1308, 1955.



SISTEMA RENINA—ANGIOTENSINA—ALDOSTERONA EN OBESOS BAJO DIETA NORMAL EN SODIO Y DIETA DE AYUNO TOTAL

Juan Gmo Rodas D.

Drs. ARTURO ORREGO M.
EDGAR SANCLEMENTE P.
LUIS ENRIQUE ECHEVERRY U.
Con la colaboración técnica de las señori-
tas María Helena Solís y Marta Lucía
Garcés B.

INTRODUCCION

Se conoce el papel jugado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona en la homeostasia del sodio extracelular y en la conservación del volumen sanguíneo en personas normales y en la agravación y perpetuación de retención de sodio en ciertos estados caracterizados por edemas, pero hay evidencia de que el exceso de aldosterona no es la causa de la disminución en la excreción de sodio (1-2-3-4-5-6-). Early (7), resumió recientemente en forma magistral todos los factores que en una u otra forma están en erelación con el manejo del sodio a nivel renal.

Se conocen ciertos estados capaces de influenciar la producción de aldosterona: la deprivación o exceso de sal y otros estados que se traducen en cambio del "volumen sanguíneo efectivo", los cambios del potasio extracelular y como menos conocido está el factor jugado por el ACTH.

El riñón mediante la secreción de renina y la producción secundaria de angiotensina parece ser un órgano importante en la regulación de la producción de aldosterona, sin embargo, sólo se conoce parcialmente cómo el riñón es capaz de percibir los cambios de volumen extracelular para producir cambios en la secreción de renina.

Se ha invocado la presencia de un baro-receptor, aparentemente situado en la zona yuxtaglomerular (8-9).

Más recientemente se ha llamado la atención sobre la posibilidad de que el sitio sensible a los cambios capaces de modificar la secreción de renina está situado en la mácula densa (10) y que no es propiamente el volumen extracelular el estímulo a la producción de renina, como sugería la teoría del baro-receptor, sino que estos cambios están en relación con la concepción de sodio del fluido tubular o del fluido que baña las células de la mácula (11-12). Hay evidencia clara (13) que ni la teoría de la mácula densa, ni la teoría del baro-receptor explican por sí solas todos los modelos experimentales. Es probable que ambos tipos de receptores existen y que el uno puede influenciar el otro.

En el obeso existe una mayor tendencia a la retención de sodio (14-15). Con frecuencia en el obeso con marcado exceso de peso se pueden apreciar edemas en zonas declives sin que necesariamente ello corresponda a insuficiencia cardíaca (16-17).

Alexander (8), ha demostrado que la obesidad excesiva se acompaña con frecuencia de hipervolemia, alto débito cardíaco e hipertensión. La secuencia en estos hechos no se conoce totalmente, pero es probable que la retención de sodio, en alguna forma, juega un papel importante en la producción de hipervolemia y ésta a su vez traería consigo alto débito cardíaco. Alexander (18), sugirió que el alto débito podía estar en relación con el aumento del lecho vascular por el exceso de grasa; sin embargo, en pacientes obesos bajo dieta de ayuno, el débito cardíaco y la volemia tienen tendencia a regresar a lo normal antes que se aprecien modificaciones marcadas en el exceso de grasa (19-20-21-22-23).

La presencia de edemas en el obeso probablemente está en relación con la expansión del volumen extracelular (17) y en parte con factores locales en relación con el trastorno de las fuerzas de Starling en los capilares. El obeso, como el individuo con insuficiencia cardíaca de bajo débito, retiene sodio aún antes de que se detecten edemas y ambos muestran diuresis disminuída frente a sobrecarga de sodio, pero fisiopatológicamente el obeso se parece más al individuo con insuficiencia cardíaca de alto débito cardíaco: (18) ambos presentan expansión del volumen extracelular (18), alto débito cardíaco; con frecuencia aumento de la filtración glomerular (6-18) y sin embargo tienen tendencia a retener sodio.

Los factores responsables de la falta de llenado arterial, que serían los iniciadores de la extensa secuencia en la reabsorción de sodio, según hipótesis de Early (7), no están claros en los pacientes con insuficiencia cardíaca de alto débito, en ciertos cirróticos, ni en los obesos.

Los obesos, bajo dieta de ayuno total, excretan una mayor cantidad de sal y agua durante los primeros días (14-19), pero este exceso no es indefinido, rápidamente el obeso es capaz de conservar el sodio y después de unos pocos días de ayuno la excreción de sodio puede caer tan bajo como niveles de 1 mEq/litro (24). Las causas de esta retención de sodio en el obeso, bajo dieta de ayuno total, han sido poco estudiadas (24). Se ha supuesto que en el obeso bajo dieta de ayuno, se pueden invocar todos los mecanismos encontrados en el normal en la retención de sodio (25). Los cambios en el volumen sanguíneo efectivo traería una marcada reabsorción de sodio en el túbulo proximal en relación con cambios en la hemodinámica intrarrenal, secundariamente el sistema renina-angiotensina-aldosterona, continuaría la labor iniciada disminuyendo aún más la excreción de sodio; sin embargo, en este tipo de pacientes las evidencias de la parte jugada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona han sido pocas, y algunas de ellas han sido contradictorias. Rapoport (25), encontró un aumento en la tasa de secreción de aldosterona en un paciente bajo dieta de ayuno, y mayor incremento al reiniciar la alimentación. Smith y Drenick (22), no encontraron aumento en la excreción de aldosterona en dos pacientes durante esta dieta, ni al iniciar la alimentación. Mas recientemente uno de estos dos últimos autores, Smith (24) en experiencia similar a la anterior tampoco encontró en 2 pacientes ningún aumento significativo en la aldosteronuria.

Otros autores (25), en obesos moderados, bajo dieta con marcada restricción de sodio, midiendo la tasa de secreción de aldosterona, demostraron un marcado incremento en este esteroide, el cual era constante y progresivo, aún después de varias semanas.

La respuesta de la angiotensina plasmática en obesos bajo dieta de ayuno, al parecer, ha sido estudiada muy poco. En vista de los hallazgos contradictorios en la producción de aldosterona en obesos bajo dieta de ayuno, (22-24-25-26), hacía falta medir más extensamente la respuesta de la angiotensina plasmática a este mismo régimen con el fin de estudiar otro de los factores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.



La poca respuesta obtenida en la aldosteronuria por algunos autores (22-24), podría deberse al uso de un método menos preciso en medir este esteroide, o a un comportamiento anormal del sistema renina-angiotensina-aldosterona del obeso.

Estudiando al mismo tiempo, la respuesta de la angiotensina en obesos a la dieta de ayuno total, y midiendo la aldosterona por método similar al empleado por los autores (22-24) que no encontraron ningún incremento en la producción de este esteroide, se podría dar un nuevo enfoque a este problema. Con este fin se planeó y se realizó este trabajo.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 5 mujeres obesas en la sala metabólica del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, sección de nutrición, cuyos pesos oscilaban entre 78 y 108 kilos. El exceso de peso osciló entre 20 y 65% del peso normal, según las tablas.

Las edades oscilaban entre 35 y 65 años. En ninguna existía enfermedad importante distinta a la obesidad.

En todas se procedió con el siguiente esquema: a su entrada a la sala metabólica venían con una dieta normal en sodio (10 a 15 gms. por día). *Primer día:* Se ponía la paciente a deambular durante 4 horas, al cabo de las cuales y aún estando de pies se extraían 50 cc. de sangre venosa para determinación de angiotensina. Para esta determinación se usó anticoagulante especial, se siguió el método de Boucher (27), con ligeras modificaciones. Para la determinación de la actividad de angiotensina se usó la presión de la rata, nefrectomizada el día anterior y vaguectomizada el mismo día del bioensayo y se siguieron las recomendaciones dadas por Boucher, Byron y Genetest (28), para este tipo de preparación. Para el bioensayo se usaron ratas wenstar de 150 a 220 gramos.

Como anestésico se empleó pentobarbital sódico, 25 gms./kg. peso). Como aparato inscriptor de la presión arterial se usó un polígrafo Grass, modelo 7, de dos canales. Para cuantificar las gráficas se usaron los métodos convencionales para estos casos (28).

Las cifras se expresaron como nanogramos de angiotensina II (CIBA) por 100 cc. de plasma.

Segundo día: Se recogía, aún estando bajo la misma dieta, orina de 24 horas para determinación de Na, Ca, K y úrea; se sangra-

ba el paciente el mismo día para Na, Ca, K y reserva alcalina, glicemia, úrea y creatinina, por métodos ampliamente usados por nosotros (23).

Tercer día: Bajo la misma dieta se recogía orina de 24 horas para determinar aldosterona. Esta determinación se realizó en 3 de los 5 pacientes. El método de aldosterona empleado fue una modificación del método de Neher y Wettstein (29), usando para la separación del esteroide cromatografía en papel de filtro.

Una vez terminado este esquema, la paciente comenzaba dieta de ayuno total, tal como se había empleado en pacientes anteriores (23), a base de te, café, sin azúcar y agua ad libitum. Una prueba altamente positiva para cuerpos cetónicos, determinando 3 veces al día (Acetest), se consideraba índice inequívoco de que la paciente estaba siguiendo el régimen. Durante este período el sodio sólo provenía de los líquidos ingeridos; se calculó la ingesta de sodio en menos de 10 mEq.

Después de 4 a 7 días de estar el paciente en dieta de ayuno, y después de una deambulación de 4 horas y aún estando de pies, se sangraba y se obtenía 50 cc. para determinar angiotensina. Como en el esquema anterior se recogía orina de 24 horas para Na, Ca, K y úrea durante el segunda día.

En el tercer día se recogía orina de 24 horas para medir aldosterona. Esta determinación se repitió en 2 pacientes.

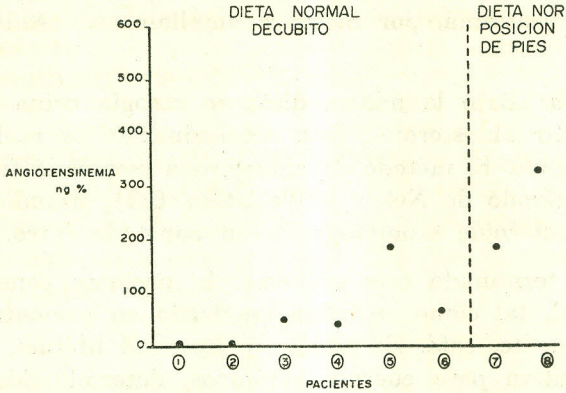
Durante el período de estudio las pacientes se pesaban todos los días a la misma hora; se medía además la eliminación urinaria e ingestión de líquidos diariamente; se tomaba la presión arterial en la mañana. Durante el período de ayuno total, excepto en los períodos especificados, la paciente permanecía en decúbito para evitar hipotensión postural.

R E S U L T A D O S

En la gráfica N° 1, pueden observarse las cifras de angiotensina obtenidas en pacientes normales en decúbito y bajo dieta normal, comparativamente con las cifras obtenidas en otros dos controles, bajo la misma dieta, pero con previa deambulación de 4 horas.

En la gráfica N° 2, puedan apreciarse los valores de antiotensina expresados en nanogramos por 100, bajo dieta normal y deambula-

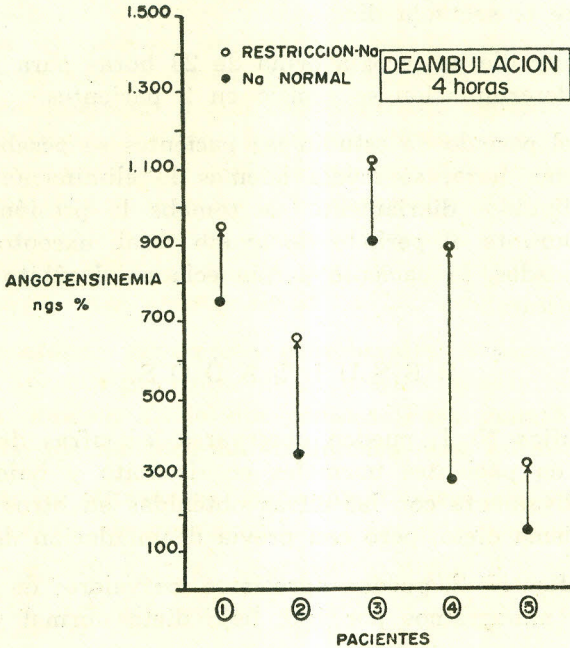
ANGIOTENSINA NORMALES



Obsérvense las cifras de Angiotensina en sangre venosa en pacientes normales, bajo dieta normal en sodio y en posición de decúbito, comparativamente con las cifras obtenidas en otros dos normales, bajo la misma dieta pero previa deambulacion de 4 horas.

GRAFICA N° 2

ANGIOTENSINA - OBESOS

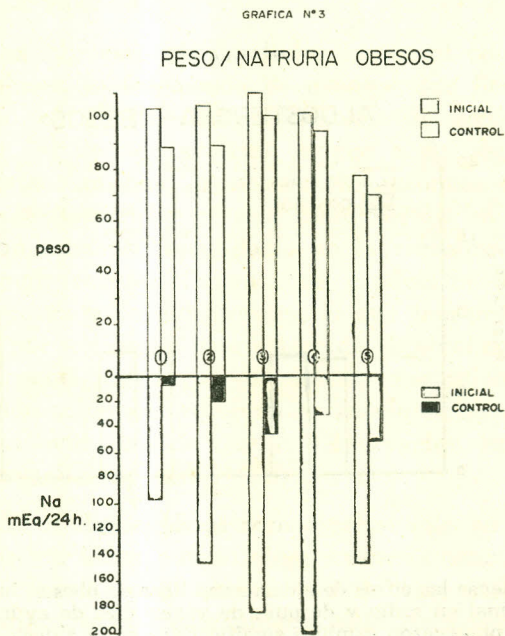


Esta gráfica muestra las cifras de Angiotensina en sangre venosa en obesos bajo dieta normal en sodio y bajo restricción de sodio (dieta de ayuno total); en ambos casos se usó deambulacion previa de 4 horas.

ción durante 4 horas y su aumento después de dieta de ayuno total de sodio y previa deambulación de 4 horas.

En la gráfica N° 3, pueden observarse el peso inicial y después de 4 a 7 días de ayuno y la natruria observada durante estos períodos.

En la gráfica N° 4, pueden observarse las cifras de aldosterona libre, bajo dieta normal en sodio y después de varios días de ayuno total con una ingestión de sodio menor de 10 mEq.



Se presentan los pesos y la natruria al iniciar el estudio (dieta normal en sodio) y 4 a 7 días después de dieta de ayuno total.

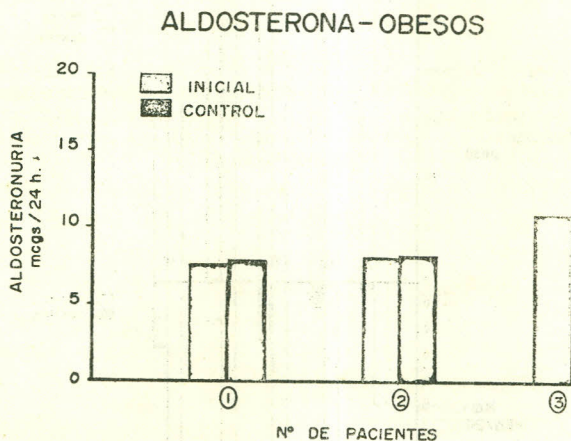
COMENTARIOS

El sistema renina-angiotensina-aldosterona ha sido recientemente revisado en forma breve por uno de nosotros (A. O.) (30).

A pesar de que varios factores son capaces de influenciar la secreción de aldosterona, la regulación del volumen extracelular es en gran parte debido a la angiotensina; la privación de sal trae consigo un aumento en la aldosterona a través de la producción de renina; lo contrario ocurre en presencia de exceso de sal. El aumento

de aldosterona que usualmente sigue a hemorragias no se presenta en perros nefrectomizados (31). De ahí se puede deducir que el riñón es indispensable en la producción de aldosterona a través de la renina. La manera como el riñón es capaz de percibir los cambios del volumen extracelular que llevan a las fluctuaciones de la renina, no se conocen totalmente. Existen dos teorías, las del baroreceptor, probablemente situado en la zona yuxtaglomerular, sensible al volumen extracelular (8-9) y la de la mácula densa, receptor sensible a los cambios en la concentración de sodio (10).

GRAFICA N° 4



Apréciense las cifras de aldosterona libre en obesos, bajo dieta normal en sodio y después de varios días de ayuno total. No se observaron cambios significativos en la aldosteronuria.

Es probable que ambas teorías sean ciertas según el caso estudiado y también es probable que una influya a la otra en determinadas condiciones (13).

Se reconoce claramente que la restricción de sodio en normales y en ciertos tipos de hipertensión, especialmente las renovasculares, durante 4 días o más, aumenta grandemente las cifras de angiotensina plasmática y de la actividad de la renina (32-33). Los cambios que suceden a la restricción de sodio son complejos y no conocidos completamente. No hay relación clara en estos casos entre la producción de angiotensina y la concentración de sodio o potasio

del volumen extracelular (7-24), ni tampoco con cambios en la filtración glomerular. Recientemente (34), en humanos, bajo dieta con marcada restricción de sal, se encontraron mínimos cambios en la presión media que difícilmente podían explicar los marcados cambios observados en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estos autores observaron un aumento en la resistencia post-glomerular, hecho que atribuyeron al efecto vasoconstrictor de las catecolaminas o de la angiotensina. Estos cambios se originaron al parecer, en una disminución de la volemia.

Early (7), ha supuesto que en todos los casos con cambios en el volumen extracelular, la frecuencia de eventos que llevan a la reabsorción de sodio es similar. La restricción de sodio trae consigo una disminución del llenado arterial, el que a su vez estimularía la producción de catecolaminas; se observaría entonces un aumento de la resistencia post-glomerular y una disminución en la presión hidrostática, con un aumento secundario en la reabsorción de sodio en el túbulo proximal; secundariamente se produciría un aumento en la secreción de renina y de aldosterona, lo que incrementaría la reabsorción de sodio por acción de este esteroide especialmente a nivel del túbulo distal. El papel jugado por el sistema simpático extra o intrarenal en la conservación del volumen extracelular no se conoce, aunque existe alguna evidencia de que la denervación renal, no impide la normal conservación de sodio (35).

Cohen y colaboradores (36), demostraron que en la posición de pies por períodos variables aumentaban marcadamente la producción de angiotensina plasmática y que el uso de este método podía ser definitivo en el diagnóstico de la hipertensión renovascular. Con gran frecuencia las cifras de angiotensina en pacientes con hipertensión renovascular son normales cuando se sangra para angiotensina en posición acostado; si se toma después de deambulación previa se obtienen cifras muy diferentes a las obtenidas en normales en las mismas condiciones. Estos hallazgos han sido repetidamente comprobados (37). El aumento de la angiotensina con la deambulación, probablemente se encuentra en relación con una disminución del volumen sanguíneo "efectivo", lo que traería un aumento en la producción de angiotensina y aldosterona.

Boucher (27), encontró que por su método las cifras de angiotensina venosa eran mucho menores que las arteriales cuando se tomaba la muestra en decúbito, sin deambulación previa; en la san-

gre venosa con mayor frecuencia no se obtenía angiotensina; con los nuevos métodos estimulatorios, la deambulaci3n y la restricci3n de sodio, casi siempre se obtienen cifras de angiotensina, a3n en sangre venosa. A3n en estas condiciones, las cifras de angiotensina son mayores que las venosas, pero desde el punto de vista diagn3stico, ambas cifras pueden tener la misma significaci3n siempre que no se comparen entre s3.

La causa de la aparente discrepancia entre el aumento de la angiotensina plasmática despu3s de dieta de ayuno y deambulaci3n, en nuestros obesos y la ninguna respuesta significativa en la excreci3n de aldosterona no est3 clara. Smith (24), no descarta la posibilidad de que en sus pacientes, usando m3todo similar al de nosotros para medir aldosterona, la falta de un aumento en la aldosteronuria, se deba a una disminuci3n en la filtraci3n glomerular durante la dieta de ayuno; sin embargo, 3sta generalmente no es tan marcada (7-24), como para explicar estos hallazgos. Adem3s, en nuestros casos no se encontr3 ning3n aumento significativo en la creatinina plasmática.

En el obeso, como en el normal bajo dieta de ayuno total existen dos factores que podr3an modificar en sangre la cantidad de aldosterona fisiol3gicamente activa: una disfunci3n hepática o un cambio en las prote3nas transportadoras plasmáticas.

En el obeso bajo dieta de ayuno se han descrito disminuci3n de ciertas prote3nas transportadoras de las hormonas tiroideas (38) y de la bromosulfale3na (39), pero no existe esta evidencia para la aldosterona. Adem3s, la aldosterona tiene poca afinidad por las prote3nas plasmáticas y aunque estas disminuyeran el cambio en el aldosterona libre circulante no ser3a de importancia. De todas maneras la disminuci3n de las prote3nas plasmáticas, especialmente de la alb3mina, prote3na con mayor afinidad por la aldosterona, deber3a traer un aumento en la aldosterona libre plasmática y un aumento secundario en la excreci3n urinaria de aldosterona libre y de su conjugado con el 3cido glucur3nico, lo que no est3 de acuerdo con nuestros hallazgos.

Cierto grado de disfunci3n hepática puede presentarse en obesos bajo dieta de ayuno total (40), pero 3sto tampoco explica nuestros hallazgos ni los de Smith (24). La disfunci3n hepática deber3a prolongar la vida media de la aldosterona y reducir su conversi3n a

tetrahidroaldosterona. Una proporción mayor de aldosterona libre y de su conjugado con el ácido glucurónico debería eliminarse por la orina.

El marcado aumento de la angiotensina plasmática, en nuestros obesos bajo dieta de ayuno total, nos hace suponer que la falta de incremento en la aldosteronuria, no sólo en nuestros pacientes, sino también en los de Smith y colaboradores (24), obedece al método empleado por nosotros para medir este esteroide. Sería difícil de concebir que ante un aumento de angiotensina como el observado por nosotros, no hubiera un aumento paralelo en la producción de aldosterona. Los autores (25-26) que han encontrado en obesos con dieta de ayuno total, un aumento en la aldosterona, han usado el método isotópico de Peterson (41), para medir la tasa de secreción de aldosterona.

El método empleado por nosotros sólo mide la excreción de aldosterona libre y está sujeto a errores.

Se sabe que la respuesta de la adrenal en la producción de aldosterona no sólo depende de la angiotensina, sino también de la capacidad de esta glándula para responder a tal estímulo. No parece factible que la glándula adrenal del obeso, que en condiciones normales se comporta como hiperactiva al menos para el cortisol, llegue a ser hipoactiva durante una dieta de ayuno de corta duración.

En la revisión de la literatura no pudimos encontrar referencias sobre determinación de angiotensina en obesos en sangre venosa, bajo dieta de ayuno total.

En la gráfica N° 3, podrán apreciarse los valores de aldosterona libre en orina de 24 horas, al iniciar el estudio, bajo dieta normal con 10 a 15 gms. de ingestión de sodio diariamente y después de 4 a 7 días con dieta de ayuno total. La causa probable de la ninguna variación significativa se explicó atrás.

De acuerdo con los datos de angiotensina en plasma obtenidos en nuestros obesos y con el aumento encontrado por ciertos autores (25-26), en la secreción de aldosterona, en las mismas condiciones, se puede afirmar que el sistema renina-angiotensina-aldosterona del obeso es capaz de responder normalmente a la restricción de sodio y a la deambulación. Nosotros hallamos, además, que este sistema responde en este tipo de paciente, normalmente a la sola deambulación de 4 horas.

El hecho de que el sistema renina-angiotensina-aldosterona del obeso responda normalmente a la restricción de sodio, no significa que el aumento en la producción de aldosterona sea la causa de la retención de sodio observada en este tipo de paciente después de varios días de dieta de ayuno total. (Véase esquema N° 1). Antes que la aldosterona comience a ejercer sus efectos, han comenzado a operar, probablemente mecanismos intrarrenales, que activan la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal renal (7). Pero no puede negarse que el exceso de aldosterona desempeña papel importante en el mantenimiento de la reabsorción a nivel del túbulo distal y por lo tanto en la disminución de la excreción de sodio.

R E S U M E N

Se midió angiotensina en sangre venosa, método de Boucher, en 5 mujeres con obesidad de moderada a extrema, antes, bajo dieta normal en sodio y 4 horas de deambulaci3n previa y despu3s de 4 a 7 d3as de ayuno total y 4 horas de deambulaci3n previa. Por esta 3poca se observaba retenci3n de sodio. Las cifras de angiotensina iniciales variaron entre 154 y 761 nanogramos por 100 (491 ± 197.5). Las cifras controles, oscilaron entre 659 y 1108 nanogramos por 100 (786 ± 303.9). Se encontr3 significancia estadística entre estos datos (p. 0.05). A pesar de las cifras de angiotensina no se encontr3 aumento de la aldosteronuria, lo que se interpret3 como debido al m3todo empleado. Se concluye que el sistema renina-angiotensina-aldosterona del obeso es capaz de responder normalmente a los est3mulos usuales.

Se hace una revisi3n del tema y se explican nuestros resultados a la luz de los conocimientos actuales.

S Y N O P S I S

Venous plasmatic angiotensin (Method of Boucher) was measured in 5 extreme obese women under normal diet and four hours of deambulation, and after 4 or 7 days of fasting diet and 4 hours of deambulation. In two patients free glucoronide-urinary-aldosterone was measured after entering the metabolic ward and a few days after fasting

diet. The mean value of venous angiotensin entering the metabolic ward (491 ± 197.5) raised to (786 ± 303.9) $p = 0.05$), however the fresh urinary aldosterone not increase as expected. The meaning of this finding was explained due to the low sensitivity of the method used in the aldosterone determination. It is concluded that the renin-angiotensin-aldosterone system of the obese is able to respond to the normal stimulus.

REFERENCIAS

- 1 Crable, J.: Stimulation of active sodium transport by isolated toad bladder with aldosterone "in vitro". *J. Clin. Invest.* 40: 2103, 1961.
- 2 Sharp, G. W. G., and Leaf, A.: Biological action of aldosterone "in vitro". *Nature (London)*, 202: 1185, 1964.
- 3 Porter, G. A., Edelman, I. S.: Action of aldosterone and related corticosteroid on sodium transport across toad bladder. *J. Clin. Invest.* 43: 611, 1964.
- 4 Ross, E. J., et al: Effects of intravenous infusion of d-l-aldosterone acetate on sodium and potassium excretion. *J. Clin. Endocr. Metab.* 19: 289, 1959.
- 5 Ganong, W. F., Mulrow, P. J.: Rate of change in sodium and potassium excretion after injection of aldosterone into aorta and renal artery of dog. *Am. J. Physiol.* 195: 337, 1958.
- 6 Levinsky, N. G.: Non aldosterone influence on renal sodium transport. *Ann. New York Acad. Sc.* 139: 295, 1966.
- 7 Early, L., Daugharty, T.: Sodium Metabolism. *The New Engl. J. of Med.* 281: 72, 1969.
- 8 Skinner, S. L., et al: Renal baroreceptor control of renin secretion. *Science*, 141: 814, 1963.
- 9 Braun-Menéndez, et al: Renal Hypertension. Translated by Lewis Dexter, Springfield, Illinois. Thomas, 1964.
- 10 Vander, A. J., Miller, R.: Control of renin secretion in anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* 207: 537, 1964.
- 11 Thuraun, K. et al: Composition of tubular fluid in macula densa segment as factor regulating function of juxtaglomerular apparatus. *Circulation Research* 21: (Supp. 2) 79, 1967.
- 12 Peters, J. P.: Role of sodium in production of edema. *New Engl. J. of Med.* 239: 353, 1948.
- 13 Page, I., McCublin, W. J.: Renal Hypertension. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, 1968, pp. 117.
- 14 Elsback, P., Schwartz, I. L.: Salt and water metabolism during weight reduction. *Metabolism*, 10: 595, 1961.
- 15 Gordon, E. S., Goldberg, M., and Chosy, G. J.: A new concept in the treatment of obesity. *JAMA* 186: 50, 1963.
- 16 Goldner, M. G.: *Metabolism*. 6: 464, 1957.
- 17 E. Bloom, L. W.: Electrolyte Metabolism in Obesity and during fasting. *The Med. Clin. of North Amer.* 48: 1399, 1964.
- 18 Alexander, J. : Obesity and the circulation. *Modern concepts cardiovasc. Dis.* 32: 799, 1963.
- 19 Gamble, J. L., and others: The metabolism of fixed base during fasting. *J. Biol. Chem.* 57: 633, 1923.
- 20 Bloom, W. L.: Fasting as an introduction to the treatment of obesity. *Metabolism* 8: 214, 1959.

- 21 Duncan, G. G., Cristofori, C. F., Yue, K. J., Murthy, K. J.: The control of obesity by fast. *The Med. Clin. of North. Am.* 48: 1359, 1964.
- 22 Smith, R., Drenick, E. J.: Changes in body water and sodium during prolonged starvation for extreme obesity. *Clin. Ss.* 31: 437, 1966.
- 23 Orrego, M. A. y colaboradores: Reducción de peso con la dieta de ayuno total. Estudio de 15 pacientes obesas. *Ant. Med.* (en prensa).
- 24 Smith, Rose, J. E., Marshall Jones, P.: Aldosterone and sodium excretion in obese subjects on water diet. *Metabolism* 18: 700, 1960.
- 25 Cooke, C. R., et al: Effect of prolonged sodium deprivation upon aldosterone secretion. Abstract International Congress of Nephrology. Washington, D. C., 1966.
- 26 Rapoport, A., From, G. L. A., Husdan, H.: Metabolic studies in prolonged fasting. *Inorganic metabolism and kidney function.* *Metabolism* 14: 31, 1965.
- 27 Boucher, R. Veyrat, R. de Champlain, J., Genetest, J.: New procedures for measurements of human. Plasma Angiotensine and Renin Activity levels. *Canad. Rev. Ass. J.* 90: 194, 1964.
- 28 Boucher, R., Byron, P., and Genetest, J.: *Canad. J. Biochem.* 39: 581, 1961.
- 29 Determination of Aldosterone in urine. Abstract Method. *Scripp. Clinic. San Diego, EE. UU.*
- 30 Orrego, M. A.: Conceptos modernos en la fisiopatología del sistema renina-angiotensina-aldosterona. *Ant. Med.* 19: 731, 1969.
- 31 Davis, J. O., et al: Evidence for secretion of aldosterone stimulation hormone by kidney. *J. Clin. Invest.* 40: 684, 1961.
- 32 Cohen, E. L., et al: The effects of position, exercise and sodium intake on plasma renin activity in normal people, abstracted. *Clin. Res.* 12: 362, 1964.
- 33 Fasciolo, J. C., De Vito, E., Romero, J. C., and Cucchi, J. N.: *Canad. Med. Ass. J.* 90: 206, 1964.
- 34 Romero, C. J., et al: Changes in fluid compartments, renal hemodynamics, plasma renin and aldosterone secretion induced by low sodium intake. *Metabolism* 17: 10, 1968.
- 35 Carpenter, C. C. J., et al: Studies on response of transplanted kidney and adrenal to thoracic inferior vena caval constriction. *J. Clin. Invest.* 40: 196, 1961.
- 36 Cohen, L. E., et al: Postural augmentation of plasma renin activity. Importance in diagnosis of renovascular hypertension. *JAMA*, 197: 143, 1966.
- 37 Streeten, H. P. D.: Studies of the renin-angiotensin-aldosterone with hypertension and in normal subjects. *Amer. J. Med.* 46: 844.
- 38 Schatz, L. D., et al: Thyroid function studies in fasting obese subjects. *Metabolism* 17: 1075, 1967.
- 39 Bradley, E., et al: Impairment of biliary transport as a cause of B. S. P. retention in fasting. *Metabolism* 18: 657, 1969.
- 40 Verdy, M.: B. S. P. retention during total fasting. *Metabolism* 15: 769, 1966.
- 41 Kliman, B., Peterson, R.: Double isotope derivative assay of aldosterone in Biological Extracts. *The J. Biol. Chemistry*, 235: 1639, 1960.

DISFUNCION CEREBRAL MINIMA

II - Etiología y Fisiopatología

Dra. LUCIA MARQUEZ DE G. *

Rr. IVAN JIMENEZ R. **

Dr. IGNACIO ESCOBAR M. **

La disfunción cerebral mínima (DCM), es un cuadro clínico bastante frecuente en la niñez caracterizado por trastornos de conducta y dificultades en el aprendizaje; ha sido estudiado por muchos autores (1, 2, 3,), quienes han descrito ampliamente la sintomatología, el diagnóstico, el tratamiento, etc.

En cuanto a la etiología propiamente dicha, no se han efectuado hasta el presente investigaciones diseñadas específicamente con este propósito. Se han considerado como posibles factores etiológicos los siguientes: deficiencias genéticas; causas prenatales como hemorragia, toxemia, prematuridad, amenaza de aborto, causas perinatales (4, 5): presentación anormal, parto inducido o distócico, anoxia perinatal; se ha discutido el papel de drogas durante el embarazo y está aceptada la importancia de las infecciones virales como causa de daño fetal. Ha sido demostrado que las enfermedades virales en la infancia tales como encefalitis, sarampión, viruela, etc., pueden provocar al menos alteraciones electroencefalográficas y por lo tanto están afectando en alguna forma el funcionamiento del sistema nervioso central. (7, 8).

* Departamento de Psiquiatría.

** Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, S. A.

Factores post natales han sido considerados: intoxicaciones (9, 10), traumas craneanos (11), deshidratación, meningitis, etc. (2). El papel de epilepsias, parálisis cerebral y otras enfermedades debe ser también tenido en cuenta en la etiología de este trastorno.

La discusión se ha enfocado sobre si la DCM es debida a daño orgánico producido por las entidades mencionadas o si por el contrario es de origen funcional o ambiental (3, 4, 5, 12) y ésto ha dado origen a los muchos nombres como daño cerebral mínimo (13), daño cerebral difuso (14), disfunción cerebral (15), disfunción cerebral mínima (12), síndrome de la conducta hiperkinética (16), etc.

El tipo del daño orgánico postulado, consiste en alteraciones mínimas difícilmente comprobables por los métodos clínicos usuales y no de lesiones orgánicas severas.

En nuestro trabajo anterior sobre el tema (17), se sentaron las bases para la presente investigación, cuyos objetivos consisten en un análisis preliminar sobre las causas etiológicas en 100 casos de DCM estudiados hasta el momento.

MATERIAL Y METODOS

Como los métodos utilizados en la presente investigación fueron ampliamente descritos en el estudio ya mencionado (17), aquí nos referimos brevemente a ellos. A los pacientes con DCM que no presentaban alteraciones neurológicas visibles ni sintomatología de otras entidades, se les sometió a una historia clínica especialmente elaborada en la cual se incluyeron todos los factores reconocidos o sospechados como productores de daño cerebral mínimo (4, 5, 18, 19). También se investigaron otros datos importantes desde el punto de vista etiológico, tales como antecedentes personales y familiares; se tuvo en cuenta además la posible participación del medio ambiente en el cuadro clínico. Algunos aspectos del funcionamiento cerebral fueron investigados por medio de exámenes especiales encaminados a buscar la capacidad intelectual, el estado emocional, la capacidad atenta y y la actividad eléctrica cerebral.

RESULTADOS

De los datos investigados en la historia clínica se seleccionaron los que podrían tener alguna importancia desde el punto de vista etiológico:

ANTECEDENTES FAMILIARES

Antecedentes de la madre. Edad en el momento de la consulta.

De	20	a	29	años	18%
De	30	a	39	años	55%
De	40	a	más	años	27%

...Edad que tenía la madre durante el embarazo.

Se encontraron las siguientes cifras:

Menores de	19	años	5%
Entre	20 y 29	años	56%
Entre	30 y 39	años	28%
De 40 en adelante			2%
Sin investigar			9%

Como se ve solamente 2 de ellas tenían más de 40 años, por lo cual la concepción tardía no tuvo ninguna significación etiológica en nuestros casos.

Ocupación de la madre. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Obreras	4%
Empleadas	8%
Trabajos independientes	3%
Profesionales	3%
Oficios domésticos	82%

Como vemos la mayoría de las madres en nuestro medio no tienen ocupación diferente a la atención del hogar. No obstante muchas de ellas tenían actividades sociales que copaban buena parte de su tiempo, descuidando la atención de los hijos, factor éste que podría influir en el desarrollo de los trastornos de conducta.

Número de hijos. Encontramos los siguientes resultados:

1 hijo	4%
2 hijos	2%
3 hijos	12%
4 hijos	14%
5 hijos	14%
6 hijos	12%
7 hijos	10%
8 hijos	5%
9 hijos o más	27%

Número de abortos:

Ninguno	54%
1	16%
2	12%
3	7%
4	4%
5	1%
6	3%
Sin inv.	3%

El 43% de las madres tuvieron uno o más abortos; si comparamos esta cifra con la cifra promedio de abortos, en la población debemos concluir que este porcentaje es sumamente alto.

Mortinatos:

Ninguno	84%
1	7%
2	4%
3	0%
4	2%
Sin inv.	3%

De aquí se deduce que 13% de las madres tuvieron uno o más mortinatos cifra que puede considerarse muy alta si la comparamos con la cifra promedio. Teniendo en cuenta el alto porcentaje de abortos y mortinatos, podemos pensar que las mismas causas que llevaron esos embarazos a terminar en abortos o mortinatos, pudieron producir alteraciones orgánicas en el cerebro de los niños que nacieron aparentemente normales y que posteriormente manifestaron trastornos de la conducta, aprendizaje, afecciones neurológicas, etc. Con esta relación queremos sugerir que las causas que llevan al aborto o mortinato podrían jugar un papel en la etiología de la DCM.

Hijos anormales:

Ninguno	83%
1	13%
2	1%
3	1%
4	1%
Sin inv.	1%

Este dato puede no ser exacto por la tendencia de las madres a negar los hijos anormales y en este caso la cifra real sería más elevada. De las madres estudiadas, 16 tuvieron 22 hijos anormales. En la misma forma podríamos concluir que en la DCM juegan papel etiológico los mismos defectos genéticos que cuando son más acentuados provocan la muerte del feto.

Amenaza de aborto. Durante la gestación de los 100 niños estudiados se presentó amenaza de aborto en 13 de ellos. Se ha discutido ampliamente el papel de los defectos del plasma germinativo en el aborto: algunos autores (20), han considerado que éste se produce para eliminar un embrión inadecuado, teoría no compartida por todos. Más recientemente A. Boue y colaboradores (21), han estudiado el cariotipo de 150 abortos, observando un 58% de aberraciones cromosómicas.

Por las anteriores razones, creemos que los defectos genéticos mencionados juegan papel importante en la etiología de la DCM y otras anomalías del sistema nervioso central.

Enfermedades de la madre.

Obtuvimos los siguientes porcentajes:

Ninguna	46%
Psiquiátricas	22%
Neurológicas	3%
Circulatorias	2%
Respiratorias	3%
Digestivas	5%
Endocrinas	3%
Genitourinarias	0%
Músculo esquel.	1%
Sin investigar	15%

El porcentaje más alto de enfermedades sufridas por las madres correspondió a las psiquiátricas con 22 casos. Se consideraron como enfermedades psiquiátricas, las psicosis y neurosis sufridas en cualquier época de la vida y para las cuales se necesitó tratamiento del especialista.

Antecedentes del padre. Ocupación.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Ninguna	0%
Obrero	17%
Empleado	25%
Comerciante o independiente	38%
Profesional e industrial	17%
Sin investigar	3%

Si sumamos los dos grupos de comerciante, o independiente y profesional o industrial tenemos el 55% de ocupaciones de niveles socio-económicos por encima del término medio. El resto fueron de niveles socio-económicos bajos.

Enfermedades importantes del padre previas o actuales.

Los datos encontrados fueron los siguientes:

Ninguna	47
Psiquiátricas	17%
Neurólogias	3
Circulatorias	3
Respiratorias	3
Digestivas	4
Endocrinas	2
Genitourinarias	4
Músculo esqueléticas	2
Sin investigar	15

Como en las enfermedades maternas, solamente las enfermedades psiquiátricas fueron de importancia con 17%.

Estos resultados indican la importancia etiológica que tiene el desequilibrio emocional de los padres sobre la salud mental del niño.

Antecedentes en otros familiares:

Retardo mental	29 casos
Epilepsia	19 casos
Transtornos psiquiátricos	48 casos
Transtornos de conducta en los hermanos	39 casos
Transtornos de conducta en otros familiares	29 casos

Es muy notorio el alto número de estas enfermedades en parientes cercanos, lo cual sugiere una tendencia familiar. Llama también la atención la frecuencia de los transtornos de conducta, similares a los del niño en estudio, encontrados entre hermanos y otros parientes y que podrían corresponder a casos de DCM.

ANTECEDENTES PRENATALES.

Enfermedades febriles. Se investigaron las principales, algunas de ellas reconocidas como potenciales productoras de daño cerebral en el feto y otra cuya influencia está menos estudiada. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Ninguna	89%
Varicela	3%
Rubeola	0%
Viruela	0%
Sin investigar	8%

Como se ve por el cuadro estos datos no fueron de ningún valor.

Drogas durante el embarazo. No se pudo encontrar ninguna correlación especial entre las drogas ingeridas durante la gestación por la imprecisión de las madres al recordar los datos de un embarazo de hace varios años.

Prematuridad.

La duración del embarazo en nuestros casos fue el siguiente:

9 meses	90%
8 meses	4%
7 meses	5%
6 meses	1%

Considerando prematuros los menos de 8 meses obtuvimos un índice de prematuridad del 10%; en cuanto al peso al nacer obtuvimos las siguientes cifras:

De 1.5 a 1.9 Kgrs.	4%
De 2 a 2.4 Kgrs.	4%
De 2.5 a 2.9 Kgrs.	14%
De 3 a 3.4 Kgrs.	28%
De 3.5 a 3.9 Kgrs.	34%
De 4 a más Kgrs.	15%

Estos datos dan una cifra de prematuridad muy similar a la obtenida por duración del embarazo, si consideramos como prematuros los de un peso menor de 2.500 grs.

El índice de prematuridad en la población general es de 5 al 10% y comparándolo con la cifra del 10% obtenida por nosotros debemos concluir que este dato está en el límite superior de dicha frecuencia.

Rayos X. La aplicación de Rayos X, para radiografías abdominales se investigó en todos y sólo se encontró en 3 de los 100 casos

estudiados. Este resultado no fue significativo en la etiología del trastorno que estamos investigando.

Traumatismos: En 12 de los 100 casos estudiados, hubo traumatismos de alguna significación tales como caídas y golpes fuertes, a veces con síntomas de amenaza de aborto.

Estado emocional de la madre durante el embarazo:

Este dato se estudió cuidadosamente, con el siguiente resultado:

Normal	40%
Estados depresivos	16%
Estados de ansiedad	18%
Síntomas obsesivos	4%
Agresividad, labilidad afectiva	22%

Consideramos verdaderamente importantes los estados depresivos, los de ansiedad y los síntomas obsesivos, los cuales suman un 37% de cuadros francamente patológicos. Estos resultados parecen ser más altos de lo que podría esperarse, pero si consideramos que en este mismo grupo de madres encontramos un 22% de antecedentes psiquiátricos, tendremos que aceptar como lógico el aumento de estas manifestaciones ante las dificultades inherentes a cada embarazo.

En cuanto a la idea de si estos trastornos emocionales pueden repercutir sobre la integridad mental del feto y el consiguiente desarrollo de síntomas neuro-psiquiátricos, ha sido motivo de mucha discusión, sin llegar a conclusiones definitivas.

Incompatibilidades sanguíneas. En un 7% de los casos se encontró que durante el embarazo, o en el período neonatal se diagnosticó incompatibilidad sanguínea. Aunque este dato es retrospectivo y se pueden presentar dudas acerca de su certeza estamos bastante seguros de él, pues sólo incluimos los casos muy claros, con tratamientos específicos pra tales trastornos; 7% es una cifra bastante alta.

Hemorragia vaginal en los últimos meses. Solamente ocurrió en 2 de las 100 madres estudiadas, dato éste de poca importancia.

Embarazo gemelar. Encontramos 6 embarazos gemelares en los 100 estudiados. Si comparamos este dato con la cifra promedio de

estudiados. Este resultado no fue significativo en la etiología del trastorno que estamos investigando.

Traumatismos: En 12 de los 100 casos estudiados, hubo traumatismos de alguna significación tales como caídas y golpes fuertes, a veces con síntomas de amenaza de aborto.

Estado emocional de la madre durante el embarazo:

Este dato se estudió cuidadosamente, con el siguiente resultado:

Normal	40%
Estados depresivos	16%
Estados de ansiedad	18%
Síntomas obsesivos	4%
Agresividad, labilidad afectiva	22%

Consideramos verdaderamente importantes los estados depresivos, los de ansiedad y los síntomas obsesivos, los cuales suman un 37% de cuadros francamente patológicos. Estos resultados parecen ser más altos de lo que podría esperarse, pero si consideramos que en este mismo grupo de madres encontramos un 22% de antecedentes psiquiátricos, tendremos que aceptar como lógico el aumento de estas manifestaciones ante las dificultades inherentes a cada embarazo.

En cuanto a la idea de si estos trastornos emocionales pueden repercutir sobre la integridad mental del feto y el consiguiente desarrollo de síntomas neuro-psiquiátricos, ha sido motivo de mucha discusión, sin llegar a conclusiones definitivas.

Incompatibilidades sanguíneas. En un 7% de los casos se encontró que durante el embarazo, o en el período neonatal se diagnosticó incompatibilidad sanguínea. Aunque este dato es retrospectivo y se pueden presentar dudas acerca de su certeza estamos bastante seguros de él, pues sólo incluimos los casos muy claros, con tratamientos específicos para tales trastornos; 7% es una cifra bastante alta.

Hemorragia vaginal en los últimos meses. Solamente ocurrió en 2 de las 100 madres estudiadas, dato éste de poca importancia.

Embarazo gemelar. Encontramos 6 embarazos gemelares en los 100 estudiados. Si comparamos este dato con la cifra promedio de

gemelos en la población general, aproximadamente del 1%, debemos concluir que el 6% encontrado por nosotros es un porcentaje muy alto.

Toxemias y diabetes. No encontramos ningún caso de estas entidades.

Dificultad para quedar encinta. Este dato se investigó porque con frecuencia nos encontramos con niños logrados después de años de tratamiento para la esterilidad y en estas condiciones algunos de esos niños podrían tener deficiencias genéticas (21). Encontramos que en 5% de los casos se comprobó dificultad para producirse el embarazo, manifestada por años de espera o tratamiento para la esterilidad.

ANTECEDENTES PERINATALES.

Número de orden del parto. Considerando que el primogénito tiene más probabilidades de lesión cerebral durante el parto, investigamos este dato con los siguientes resultados:

1º	32%	6º	5%
2º	21%	7º	5%
3º	12%	8º	5%
4º	9%	9º	5%
5º	8%		

Como vemos fue notorio el porcentaje de primogénitos con trastornos de conducta. Podría agregarse que los primogénitos debido a la inexperiencia materna están más expuestas a sufrir trastornos emocionales que llegarían en algunos casos a confundirse con la entidad que estamos estudiando. Aunque ésto pueda ser cierto, la correlación de los datos muestra que de los 32 primogénitos 14 tuvieron trauma obstétrico y de estos 11 tenían anomalías electrocefalográficas.

Clase de parto. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Normal	65%
Precipitado	11%
Prolongado	20%
Sin datos	4%

Sumando los precipitados y los prolongados tenemos un 31% de partos anormales, cifra muy significativa como causa etiológica de daño cerebral.

Presentación. Las presentaciones durante el parto fueron:

Cefálicas	94%
Podálicas	3%
Ignoradas	3%

Fórceps. Hubo aplicación de fórceps en 11 de los 100 casos.

Anestesia. Se investigó el tipo de anestesia por los riesgos inherentes a su aplicación y las posibles secuelas sobre el S.N.C.

Encontramos los siguientes datos:

Sin anestesia:	40%
Pentotal:	37%
Gas:	5%
Local:	0%
Dato ignorado:	18%

Se destaca el alto porcentaje en el uso del pentotal, el cual como se sabe en circunstancias especiales como prematuridad puede ser nociva para la célula cerebral por la anoxia que puede producir.

Del análisis de los datos de los antecedentes obstétricos, deducimos que 27 niños sufrieron franco trauma obstétrico, de estos, 21 presentaron anomalías electroencefalográficas de varios tipos.

Cianosis durante el parto. Encontramos que en 21 de los casos existía historia franca de cianosis; como es sabido la anoxia es universalmente reconocida como nociva para las células cerebrales. Consideramos este porcentaje muy alto, por lo cual debemos concluir que la anoxia juega un papel importante en la etiología de los trastornos que estamos estudiando.

Incubadora. De los 100 casos, 7 estuvieron en incubadora, dato que indica trastornos graves del recién nacido.

FASES DEL DESARROLLO.

Peso corporal. De los 100 niños 81 ganaron peso normalmente y los 19 restantes no progresaron en la forma debida posiblemente porque sus condiciones somáticas estaban en situación de inferioridad.

Alimentación materna. 76 de los niños estudiados tuvieron alimentación materna, en los 24 restantes fue artificial. Consideramos este dato poco significativo.

Estado emocional. La disfunción cerebral mínima que como dijimos se hace más manifiesta en la edad escolar, con mucha frecuencia se ha iniciado en los primeros meses de vida y por eso investigamos el comportamiento de los niños desde su nacimiento, con el siguiente resultado: el 72% mostraron hiperactividad física e irritabilidad entre el 1º y 2º años de vida; 17 tenían estas manifestaciones desde los primeros meses. En muchas ocasiones encontramos dificultades en el diagnóstico diferencial de la entidad, pues las reacciones de ajuste en la niñez llegan a producir cuadros muy semejantes. Sabiendo que las dificultades se iniciaron desde el nacimiento, podremos apreciar más fácilmente la sintomatología y valorar adecuadamente los factores etiológicos.

Enfermedades sufridas por los niños. En el cuadro siguiente se detallan las enfermedades investigadas, las cuales fueron seleccionadas por su potencialidad como productoras de daño cerebral.

Meningitis o encefalitis	3%
Parotiditis	38%
Varicela	29%
Sarampión	88%
Tosferina	28%
Neumonía o bronquitis	12%
Desnutrición	21%
Deshidratación	15%
Intoxicaciones	7%
Trauma craneano severo	30%

De estas entidades merecen comentarse las siguientes:

Sarampión. En varios de los casos, los síntomas se iniciaron algunos meses después de un sarampión muy fuerte, a veces con manifestaciones neurológicas. Como es sabido el sarampión puede producir lesiones cerebrales y por lo tanto podría jugar algún papel etiológico en la DCM y creemos se debería investigar esta posibilidad más detalladamente.

Tosferina, neumonía y bronquitis. Estas entidades mostraron un buen porcentaje de casos, en los cuales, la posibilidad de anoxia jugaría algún papel en la etiología de la disfunción cerebral mínima.

Desnutrición. Alrededor de una cuarta parte de los niños estudiados presentaron desnutrición. Este dato es de dudosa aceptación por basarse en la interpretación personal de la madre. Hay estudios en los cuales se demuestra que la desnutrición causa deficiencia mental (23) y por eso podríamos pensar que esta entidad tendría alguna significación en la etiología de la DCM y para comprobarlo sería necesario hacer la investigación apropiada a este respecto.

Trauma craneano. Se investigó cuidadosamente este dato y se incluyeron solamente los casos en los cuales el traumatismo ocasionó inconciencia, vómitos severos o fractura craneana. Treinta casos con trauma severo parece un número muy alto pero hay que tener en cuenta que estos niños por su hiperactividad, su menor capacidad reflexiva y su inmadurez psicomotora, están muy expuestos a accidentes. Por esta razón no podemos darle un valor etiológico a este dato, puesto que no es posible determinar si la disfunción llevó a los traumatismos o si estos contribuyeron a producir o a agravar la DCM.

Equivalentes convulsivos. Automatismos. Este dato se investigó pero sólo en 3 casos se aceptó dada la dificultad para comprobarlo.

Mareos. En vista de que este síntoma puede tener en ocasiones un origen convulsivo, estudiamos la incidencia de él en nuestros casos y encontramos que 30% de los niños lo presentaban. Los EEG mostraron anormalidades en 7 de ellos. Teniendo en cuenta que ninguno de nuestros pacientes había tenido convulsiones, debemos concluir que en estos casos hay una actividad subconvulsiva de la corteza cerebral, que si bien no llega a producir convulsiones clínicas podría manifestarse por mareos u otros síntomas de la DCM como hiperactividad y trastornos de conducta.

Espasmos del sollozo. Se investigó este dato, pues como se sabe su etiología puede ser convulsiva. Encontramos que 32% de los niños estudiados presentaron este síntoma. Correlacionándolo con el EEG se vio que 8 de ellos tenían anormalidades electroencefalográficas.

Terrores nocturnos. Pueden ser también en algunos casos de etiología convulsiva; su incidencia en nuestros pacientes fue de 39%. De estos niños, 20 tuvieron anormalidades electroencefalográficas.

Rabias. En 58% de nuestros casos las crisis de rabia fueron síntoma notorio. Su relación con el EEG fue la siguiente: 22 de los 58 niños con antecedentes de crisis de rabia presentaron anormalidades electroencefalográficas.

MEDIO AMBIENTE

Es importantísima la influencia que los diferentes factores del medio ambiente pueden ejercer sobre la formación de la personalidad del niño; en muchas ocasiones los factores negativos de dicho medio podrían ser suficientes para determinar serios trastornos del comportamiento. Con el propósito de estudiar el valor real del medio ambiente, en la DCM, investigamos los siguientes datos:

Crianza. En el 97% de los casos los niños estudiados fueron criados por sus padres.

Nivel socio-económico. El nivel socio-económico de las familias de los niños en estudio fue: bajo 34%, medio 47%, alto 19%. Teniendo en cuenta los factores etiológicos estudiados previamente y su posible influencia en la producción de la DCM, podría pensarse que este trastorno fuera más frecuente en las clases socio-económicas bajas puesto que están expuestas a muchos de dichos factores tales como los prenatales, obstétricos, infecciosos, culturales, etc. Aunque otras de las causas etiológicas estudiadas, como por ejemplo, las genéticas comprometen todos los niveles socio-económicos, debemos concluir que los niños de un nivel socio-económico bajo tienen más probabilidades de presentar este trastorno. En nuestro trabajo, cerca de las 2/3 partes de los casos pertenecían a una clase socio económica media o alta, debido a que la mayoría de ellos procedían de la consulta particular y el resto de la consulta psiquiátrica del Hospital Infantil.

Relaciones matrimoniales. En los hogares de los niños en estudio se encontraron 26% de matrimonios con franco desequilibrio en sus relaciones y por consiguiente en sus actitudes hacia los niños. Consideramos muy alto este porcentaje lo cual confirmaría su papel como uno de los factores agravantes en los problemas de conducta.

Frecuentes separaciones o ausencias de uno de los cónyuges. En 16% de los casos se encontró positivo este dato. La mayoría de los casos corresponden a separaciones o abandono por parte del padre. En estas condiciones un niño normal desarrollará trastornos de conducta semejantes a los que estamos estudiando, o se agravará su sintomatología si se trata de una DCM.

Medidas disciplinarias. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Inconsistentes	61%
Indulgentes	24%
Estrictas	70%
Castigos físicos exagerados	49%

Como es de suponer y obedeciendo a varios factores: desequilibrio emocional en los padres, rechazo al niño problema, frustración paterna, imposibilidad emocional de aceptar un hijo con dificultades en su adaptación a las normas del hogar o incapacidad de ejercer un control sobre sus reacciones afectivas, o limitación en el desenvolvimiento de alguno o algunos de los aspectos de su desarrollo, encontramos no sólo el predominio de las medidas inconsistentes, sino la excesiva rigidez traducida en la permanente desaprobación de la conducta infantil, las represiones, la negación punitiva del afecto y los castigos físicos a veces brutales e inhumanos. Todas estas situaciones familiares patológicas, sumadas a una posible injuria cerebral son de gran importancia en la determinación de las reacciones del niño y en la configuración del cuadro total de su personalidad.

Preferencias paternas por uno de los hijos. Este dato es muy difícil de obtener, pues el mayor cariño por uno de los hijos, presupone menor afecto por los demás, lo cual no es aceptado por las normas sociales y pocos padres reconocen tales sentimientos. No obstante encontramos en nuestra investigación 13 casos de dichas preferencias. Es de anotarse que en ellos la preferencia nunca recayó sobre el paciente con trastornos de conducta sino sobre otro de los hijos.

Padre calificado como guía o protector. 19% de los padres fueron considerados como fracamente inadecuados para desempeñar su papel de guía y protector de los hijos.

Estado emocional de la madre. Se encontraron las siguientes actitudes inadecuadas:

Superprotectora	16%
Perfeccionista	47%
De rechazo franco	13%

Estas actitudes originalmente pertenecen a la personalidad de la madre, pero se hacen exageradas o más notorias frente a las dificultades con el niño. Así encontramos: 16% de la superprotección,

la mayoría compensadora por los sentimientos inconscientes de rechazo al niño y la sensación de culpa que es compensada por la superprotección. El 47% fueron perfeccionistas: el espíritu de perfección también está dentro de las manifestaciones de rechazo; los padres necesitan alguna razón que lo justifique fuera de su propio estado emocional y tienen que persuadir a los demás de que la razón de su desaprobación está en las imperfecciones del niño, al que ellos tratarán por todos los medios de hacerlo perfecto. Pese a que los padres con mucha dificultad encararían conscientemente el hecho de rechazar un hijo por considerar esos sentimientos no naturales y reprochables, el 13% de ellos aceptaron abiertamente el rechazo del niño problema.

Actitud del niño frente a sus padres. Las maneras de reaccionar el niño frente a la conducta paterna fueron las siguientes:

Buena	60%
Insegura	19%
Rechazo	21%

A pesar de nuestras rígidas normas culturales y religiosas que imponen como una obligación sagrada el respeto y el amor a los padres y en donde éstos tienen todos los derechos sobre los hijos, el 21% de nuestros casos presentaron una conducta franca de rechazo hacia uno o ambos padres; 19% manifestaron mucha inseguridad en las relaciones con ellos y en el 60% fue de aceptación a sometimiento.

Sociabilidad. Se encontraron los siguientes resultados:

Sociabilidad buena	62%
Regular	24%
Mala	14%

Como vemos, la mayoría de los niños demostraron buena capacidad para relacionarse. Entre los que no la tuvieron, algunos fueron niños cohibidos por sus padres quienes por varias circunstancias no les permitían amistades con niños de su edad; otros niños que por su conflictividad y agresividad, se sintieron rechazados por los demás y otros por su incapacidad personal para la interrelación.

Compañeros de juegos apropiados. En nuestro trabajo el 71% de los niños se relacionaron con niños apropiados a su edad; el 29% preferían compañeros de edades distintas, frecuentemente mayores no sólo en edad sino en experiencia.

Ausencias prolongadas del hogar. De los niños estudiados el 18% se ausentaban varias horas y hasta días del hogar sin autorización de los padres. La mayoría de ellos trataban de huír del medio ambiente familiar hostil y temían regresar por las represalias paternas. Así hubo unos pocos que no volvían espontáneamente sino que tenían que buscarlos y prometerles no sancionarlos, lo que no siempre cumplieron.

Deportes. 53% de nuestros pacientes se mostraron aficionados a los deportes, 47% no. Dentro de este último grupo algunos no lo eran por falta de oportunidad tanto en los hogares como en las escuelas.

Actividades de grupo. La falta de agrupaciones culturales, artísticas, lúdicas y de otra índole para niños en nuestra sociedad no dan oportunidades para participar en actividades de grupo. Sólo 7% de nuestros casos desarrollaron dichas actividades.

Medio ambiente escolar. Tipo de Escuela:

Pública	40%
Privada	55%
Sin escuela	5%

El 5% de niños sin escuelas corresponde a los que por sus trastornos de conducta fueron expulsados de los establecimientos educativos.

Curso actual:

Kinder	16%
1º	34%
2º	22%
3º	14%
4º	9%
5º	2%
Bachillerato	3%

Comparano este cuadro con las edades de los niños encontramos una correlación aceptable en los 3 primeros años, la cual se va haciendo inadecuada hasta encontrar sólo 2 niños en 5º grado y 3 en bachillerato para 21 niños mayores de 11 años. De esto podemos deducir que pese a la inteligencia normal de un buen número de ellos, muy pocos alcanzan a terminar enseñanza primaria.

Actitud paterna frente al escaso rendimiento. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Rechazo	5%
Indiferencia	1%
Exigencia	48%
Aceptación	41%
Sin investigar	5%

La preocupación de los padres por el éxito académico de los hijos, fue una de las causas más frecuentes de la consulta en nuestros casos. El 53% de padres que no aceptan las dificultades en aprendizaje de sus hijos nos dice de cuántos niños se vieron frustrados en sus intentos por complacerlos y la infelicidad e inseguridad derivadas de sus repetidos esfuerzos con igual número de fracasos. La ansiedad provocada por la situación referida origina o aumenta los trastornos de comportamiento y el defecto de atención que disminuye aún más su rendimiento intelectual.

Actitud del maestro. Se encontraron las siguiente actitudes:

Rechazo	29%
Indiferencia	2%
Exigencia	18%
Aceptación	48%
Sin investigar	3%

Las consideraciones hechas en el párrafo anterior, pueden aplicarse en gran medida a la conducta de rechazo y exigencia por parte de los maestros, cuya capacidad de tolerancia hacia estos niños se copa fácilmente. Ellos no comprenden cómo niños con buena inteligencia, no pueden sentarse un tiempo determinado, ni atender a su trabajo, ni terminarlo y aún de manera impredecible tener períodos normales. El maestro tiende a aumentar la presión sobre el niño para explotar sus aparentes capacidades; el niño es incapaz de cumplir, lucha y el resultado es el fracaso, la incomprensión y rechazo del maestro.

Actitud de los compañeros. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Rechazo	30%
Indiferencia	12%
Aceptación	56%
Sin investigar	2%

Conflictividad. Los resultados fueron los siguientes:

No conflictivos	54%
Conflictivos	40%
Sin investigar	6%

Sería apenas lógico que un niño frustrado, infeliz, incomprendido y exigido por el medio ambiente, además de la natural falta de controles, no resulte en conflicto con los que son la causa de sus desdichas. A veces ante la imposibilidad de expresar su agresividad e inconformidad contra padres y maestros, lo hacen contra sus compañeros y hermanos y con frecuencia con los de menor edad.

EVALUACION DEL NIÑO.

Constitución. De los niños estudiados encontramos que el 71% tenían un desarrollo físico normal y el 29 aparentaban un desarrollo físico inferior.

Hábitos anormales. En el siguiente cuadro detallamos los hábitos anormales encontrados:

Tics	16%
Movimientos rítmicos	11%
Enuresis	32%
Onicofagia	37%

De este cuadro merecen comentarse los siguientes:

La onicofagia que siempre es expresión de tensión emocional ante exigencias del medio. Los tics los encontramos en niños que tienen además otros trastornos de personalidad; surgen en el curso de tensiones generales que se derivan de rigidez y de la desaprobación del medio ambiente. "Suministran al niño una liberación motora de las

tensiones emocionales acumuladas" (24). La enuresis fue muy frecuente en nuestros casos (32%). La incidencia en la población escolar es de 8% al 10%.

Sueño: En los pacientes estudiados se encontraron los siguientes datos:

Normal	39%
Intranquilo	54%
Sonambulismo	7%

El porcentaje de sueño intranquilo no parece tan alto si consideramos que la agitación nocturna aparece como una continuación atenuada de las tendencias reaccionales diurnas del niño. Apenas es lógico que niños aquejados de tantos trastornos emocionales presenten sueño intranquilo.

Estado emocional. Comportamiento durante la entrevista. El 96% de los niños colaboraron y demostraron interés en los diferentes procedimientos a que fueron sometidos. Este dato es interesante porque pone de manifiesto la buena voluntad que tienen estos niños y los deseos de ser ayudados cuando son motivados y manejados adecuadamente.

DISCUSION

Después del análisis y correlación de los datos investigados, los siguientes factores etiológicos merecen considerarse:

Concepción tardía. Es un concepto muy generalizado que el producto de una concepción tardía puede presentar anormalidades congénitas, tal como ocurre en el síndrome de Down o mongolismo en el cual las madres de más de 40 años tienen más posibilidades de tener hijos con dicho trastorno. En los 100 casos de DCM solamente 2 madres estaban por encima de los 40 años, por lo cual concluimos que la concepción tardía no fue importante como factor etiológico.

Defectos genéticos. El alto porcentaje de abortos, mortinatos e hijos anormales, es muy sugestivo de defectos genéticos en los productos de la concepción. Cuando el defecto es de menor grado el embarazo podrá continuar y el niño nacer aparentemente normal presentando posteriormente alteraciones varias entre las cuales podría contarse la DCM.

Antecedentes psiquiátricos paternos. La alta incidencia de trastornos psiquiátricos en los padres nos sugieren el valor etiológico de los desequilibrios emocionales paternos en la DCM o por lo menos en la intensificación de los síntomas.

Antecedentes familiares generales. Los parientes (hermanos, tíos, abuelos y primos) de gran número de nuestros pacientes mostraron una alta incidencia de retardo mental, epilepsia, trastornos psiquiátricos y alcoholismo. Además, un alto porcentaje de hermanos y otros familiares presentaron trastornos de conducta, lo que nos hace pensar en una tendencia familiar para estas enfermedades, entre las cuales los trastornos de comportamiento ocupan uno de los primeros lugares por su frecuencia.

Causas prenatales. Enfermedades febriles: fue tan bajo el porcentaje de estas enfermedades, que no podemos sacar una conclusión valdedera. Para ello sería necesario el estudio de un número mayor de pacientes. *Drogas.* Por imprecisión de las madres al suministrar los datos no nos es posible sacar conclusiones adecuadas acerca del valor etiológico de las drogas ingeridas durante la gestación.

Prematuridad. El índice de prematuridad en la población general varía entre 5 y 10% del total de nacimientos. Los prematuros encontrados en nuestro trabajo corresponden al límite superior de este porcentaje. Aunque el papel de la prematuridad es reconocido como causante de injuria cerebral, en nuestros casos no podemos afirmar ni negar su valor etiológico en la DCM. *Estado emocional de la madre durante el embarazo.* La alta incidencia de desequilibrios emocionales encontrados en nuestros casos es un dato etiológico que merece tenerse en cuenta. *Incompatibilidades sanguíneas.* La frecuencia de estos casos nos hace pensar en una relación etiológica entre la incompatibilidad sanguínea y la DCM. Como es sabido la eritroblastosis fetal puede llegar a producir trastornos neurológicos graves como el Kernicterus. Es posible que formas leves de incompatibilidad sanguínea provoquen cuadros menos graves como la DCM, en la cual hay alteraciones leves del sistema motor. Este dato merece tenerse muy en cuenta en el diseño de futuras investigaciones etiológicas.

Primogenitura. Es un dato etiológico altamente significativo como lo demuestra la correlación entre primogenitura, trauma obstétrico y anomalías electroencefalográficas ya mencionadas.

Trauma obstétrico. Fue el factor más importante como causa etiológica de la DCM.

Enfermedades infecciosas. De las enfermedades infecciosas estudiadas, el sarampión fue la única que parece tener alguna relación etiológica con la DCM.

Medio ambiente. Nivel socio-económico. Es obvio que las clases socio-económicas bajas, por falta de conocimientos y de recursos, están más expuestas a los factores etiológicos considerados anteriormente, tales como trauma obstétrico. *Medio ambiente familiar.* Tuvo valor etiológico en la producción de los síntomas secundarios (17) (ansiedad, inmadurez emocional, comportamiento antisocial, etc.) y en la intensificación de los síntomas primarios. *Medio ambiente escolar.* Consideraciones similares a las anteriores pueden hacerse respecto a la influencia de las actitudes negativas de los maestros hacia estos niños.

CLASIFICACION ETIOLOGICA DE NUESTROS CASOS

Los múltiples aspectos considerados en el estudio de cada uno de los casos han permitido sacar algunas conclusiones preliminares sobre la etiología de la entidad en estudio. Cada uno de los pacientes fue estudiado teniendo en cuenta tanto los datos de la encuesta, como los resultados de los exámenes especiales realizados, llegándose a la siguiente clasificación etiológica.

CLASIFICACION ETIOLOGICA

Grupo 1 con causa evidente de daño cerebral - 27 casos

a) de origen prenatal y obstétrico	20
b) por prematuridad	10*
c) por enfermedad contagiosa	1
d) por traumatismos	5**
e) por factores genéticos	1

* 8 de ellos tenían también factor obstétrico.

** 2 de ellos tenían también factor obstétrico.

Grupo 2 sin causa evidente de daño cerebral - 73 casos

a) de origen convulsivo	21
b) por inmadurez cerebral	23
c) de origen indeterminado	29

Grupo 1. Casos en los cuales se comprobó la existencia de causas reconocidas como productoras de daño cerebral: a) daño prenatal u obstétrico 20 casos, de los cuales 8 tuvieron causas prenatales consistentes en amenaza de aborto o incompatibilidad sanguínea; 18 tuvieron causas obstétricas (partos distócicos, fórceps, cianosis, etc.) b) prematuridad 10 casos, 8 de los cuales presentaron además algún factor prenatal u obstétrico. c) por enfermedades infecciosas, sólo 1 caso fue aceptado, por sarampión de suma gravedad que desencadenó los trastornos de conducta. d) 5 de nuestros pacientes sufrieron traumatismo craneano de gravedad, acompañado de síntomas clínicos o datos electroencefalográficos de compromiso cerebral y por eso aceptamos su etiología traumática e) un caso fue clasificado como de origen hereditario por presentar la madre una historia de varios abortos, mortinatos, hijos anormales. No existiendo otra causa que pudiera explicar su etiología fue clasificado como tal.

Grupo 2. En este grupo no se encontró prueba de daño orgánico con los métodos usados para su estudio: a) origen convulsivo con 21 casos (31.8%) en los cuales se demostraron anomalías electroencefalográficas de tipo convulsivo. b) por inmadurez cerebral 23 casos. Estos pacientes además de presentar una personalidad muy inmadura puesta de manifiesto en su evaluación psicológica, mostraron un electroencefalograma con ritmos más lentos que los correspondientes a su edad y que son aceptados como indicativos de inmadurez cerebral. c) de origen indeterminado con 29 casos. Fueron catalogados como tales los pacientes en los cuales no se pudo encontrar ninguna causa etiológica ni en la historia ni en los exámenes verificados.

R E S U M E N

En este trabajo se hace un análisis de 100 casos de disfunción cerebral mínima, tratando de identificar las causas etiológicas más importantes en nuestro país.

Los casos fueron estudiados por medio de una historia clínica especialmente elaborada, en la cual se incluyeron todos los factores reconocidos como productores de daño cerebral mínimo; se investigaron además los antecedentes personales y familiares, la participación del medio ambiente, las capacidades intelectuales y atentas y la actividad eléctrica cerebral.

Tuvieron importancia desde el punto de vista etiológico los siguientes factores: causas prenatales, tales como amenaza de aborto, prematuridad, incompatibilidad sanguínea. Causas perinatales: parto distócico, fórceps, asfixia, etc. Causas postnatales: trauma craneano. También tuvieron algún valor los defectos genéticos, los antecedentes psiquiátricos y neurológicos familiares y el medio ambiente familiar, social y escolar.

Se presenta una clasificación etiológica de las posibles causas determinantes de la disfunción cerebral mínima en los casos estudiados.

S Y N O P S I S

One hundred patients with Minimal Brain Disfunction were studied trying to identify the principal etiological causes of the problem in our Country.

The patients were studied by means of a clinical history in which all factors recognized as potential producers of brain damage were included. The personal and family antecedents, the participation of the environment, the intellectual and attentive capacities and de EEG were also investigated. The following etiological factors were importante:

Prenatal causes: abortion threat, prematurity, Rh problems.

Perinatal factors: dystocic delivery, forceps application, asphyxia, etc. Postnatal factors, head trauma.

Genetic causes, family psychiatric and neurologic antecents, and de home and school conditions were also important.

An etiological clasification of our cases of Minimal Brain disfunction is presented.

REFERENCIAS

- 1 Brain Damage in Children. The Biological and Social Aspects, ed. by Herbert G. Birch. Williams and Wilkins Co., 1964.
- 2 J. H. Pincus and G. H. Glaser. The síndrome of "Minimal Brain Damage" in childhood. The New England Journal of Medicine 275, 27, 1966.
- 3 Bradley C. Characteristics and Management of Children with behavior problems associated with organic brain damage. Pediatric clinics of North America 1049, Nov. 1957.
- 4 Pasamanick, B., and Knobloch, H. Brain and behavior: Symposium, 1959, 2. Brain damage and reproductive casualty. Am. J. Orthopsychiat. 30: 298, 1960.

- 5 Knobloch, H. and Pasamanick, B. Syndrome of minimal cerebral damage in infancy. J.A.M.A. 170: 1384, 1959.
- 6 Drillien, C. M. Obstetric hazard, mental retardation and behaviour disturbance in primary school. Develop. Med. Child. Neurol. 5: 3, 1963.
- 7 Gibbs, F. A., Gibbs, E. L., Carpenter, P. R., and Spies, H. W. Electroencephalographic Abnormality in "uncomplicated" childhood diseases. J.A.M.A. 171: 1050, 1959.
- 8 Pampiglione, G. Prodromal phase of measles: some neurophysiological studies. Brit. M. J. 2: 1296, 1964.
- 9 Byers, R. K., and Lord, E. E. Late effects of lead poisoning on mental development. Am. J. Dis. Child. 66: 471, 1943.
- 10 Moncrieff, A. A., et al. Lead poisoning in children. Arch. Dis. Childhood 39: 1, 1964.
- 11 Fabian, A. A., and Bender, L. Head, injury in children: predisposing factors. Am. J. Orthopsychiat. 17: 68, 1947.
- 12 Clemmens, S. D. Minimal brain dysfunction in children, NINDB Monograph No. 3, U. S. Dept. of Health, Education and Welfare 1966.
- 13 Clemmens, R. Minimal brain damage in children and interdisciplinary problem. Children, 8: 179, 1961.
- 14 Daryn, E. Problems of children with diffuse brain damage. Arch. Gen. Psychiat., 4: 299, 1961.
- 15 Laufer, M. W. Cerebral dysfunction and behavior disorders in adolescents. Amer. J. Orthopsychiat., 32: 501, 1962.
- 16 Denoff, E. Laufer, M., and Holden, R. The syndrome of cerebral dysfunction, J. Okla. state Med. Assoc., 52: 360, 1959.
- 17 Jiménez I., Márquez L., Escobar I. Disfunción cerebral mínima. Informe de 100 casos, Antioquia Médica 19: 547, 1969.
- 18 Bond, E. Postencephalitic, ordinary and extraordinary children. J. Pediat., 1: 310, 1932.
- 19 Ounsted, C. The hyperkinetic syndrome in epileptic children. Lancet, 2: 303, 1955.
- 20 Nesbitt R. E. L., Jr.: The outcome of pregnancy complicated by threatened abortion, Clin. Obstet. Gynec., 2: 97, 1959.
- 21 A Boue, J. G. Bone. Contraceptivos orales y aberraciones cromosómicas. La Presse Medicale. T. 76, No. 47, Pag. 2226, 1968.
- 22 E. Witschi. Natural control of fertility. Fertility and Sterility 19: 1, 1968.
- 23 Lema. T. Oscar y Col. Crecimiento y desarrollo. V. Nivel de desarrollo mental medido por cinco diferentes pruebas de inteligencia en 623 niños de una comunidad desnutrida. Antioquia Médica, 18: 809, 1968.
- 24 Kanner L. Child Psychiatry, tercera ed., Springfield U.S.A. Charles C. Thomas 1957, P. 443.

AVANCES SOBRE INVESTIGACIONES EN RABIA

El problema actual en Colombia

DRES. J. H. LOPEZ T., M. D. (1)

P. ATANASIU, M. V., Sci. Dr. (3)

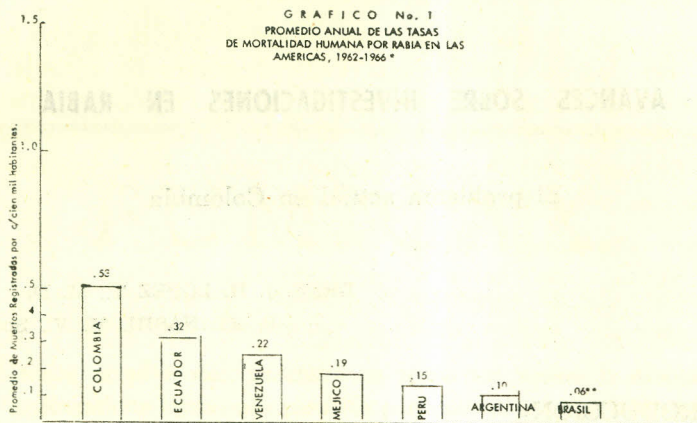
INTRODUCCION

Entre 1962 y 1966 Colombia ocupaba las primeras posiciones en cuanto a incidencia de rabia humana en América, como se aprecia en el gráfico 1 y en el cuadro 1. El porcentaje de rabia en autopsias humanas hechas en Cali entre 1962 y 1966, arrojó un promedio del 1.7% (1). Entre 1954 y 1965, Colombia encabezó la lista de países pertenecientes a la Organización Panamericana Sanitaria que notificaron oficialmente casos humanos de rabia: registró 710 seguida por México con 487 y Argentina con 254 (2). Para mejorar la calidad de dichas estadísticas, se acordó en el Primer Seminario Internacional sobre Rabia para las Américas (3), en septiembre de 1967, uniformar los formularios de registro y notificación y responsabilizar funcionarios autorizados en cada país. Los datos recibidos entre julio de 1969 y junio de 1970, muestran que Colombia ocupó el tercer lugar en casos de rabia humana, después de Brasil y México (cuadro 2), pero el noveno lugar si se calculan las tasas por cada 100.000 habitantes. De paso, Colombia ocupó el segundo lugar en incidencia de rabia animal (cuadro 3). El cuadro 4, muestra que fueron los perros

(1) Sección Virus. Depto. de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Apdo. Aéreo 1226, Medellín, Colombia.

(2) Jefe, Servicio de La Rabia. Instituto Pasteur de París.

la especie más frecuentemente afectada (cerca del 90%) y que un poco menos del 20% de los casos animales obtuvieron confirmación de laboratorio. El cuadro 5 indica que Valle del Cauca tuvo en 1969 el mayor número de casos humanos, pero por tasas ocuparon los primeros lugares Amazonas, Caquetá, Guajira y Risaralda y Antioquia y Santander, los últimos.



*Fuente: "Primer Seminario Internacional sobre Rabia en Las Américas". Cepanosa, Buenos Aires, 1X1967 OPS/OMS, Publicación Científica 169.

** Notificación de casos muy insuficiente.

Persisten problemas de control ecológico veterinario los cuales son prácticamente insolubles, como lo demuestran la reciente aparición de la rabia silvestre en diversos países centroeuropeos y la aún más reciente reintroducción de la rabia a Inglaterra, por perros con más de seis meses de cuarentena severa (4).

Avances en epidemiología.

Se asiste actualmente a una importante reconsideración de conceptos considerados hasta hace poco como definitivamente establecidos.

Chauveau (5), refirió en 1846 la recuperación de un perro rabioso. Pasteur (6), describió varios casos similares en 1882. En 1965, Bell (7), considera que la inevitabilidad de la muerte del animal o persona rabiosos es un concepto pesimista y que no hay razón para suponer que el virus rábico sea una excepción en cuanto a que no pueda hallarse como un germen banal en un huésped determinado. Por el contrario, experiencias recientes (5) muestran que perros, zo-

rros y roedores, pueden recuperarse de la enfermedad causada natural o experimentalmente.

Las experiencias de Constantine (8), demostraron sin lugar a dudas la transmisión aérea de la enfermedad en cuevas habitadas por millones de murciélagos en el valle de Riofrío, Texas. La transmisión por intermedio de aerosoles fue producida por Atanasiu (9), en ratones, para la misma época (1965), en París.

De particular interés fueron las observaciones del grupo de Andral y Série (10), logradas en Etiopía, 1957; demostraron anticuerpos neutralizantes antirábicos en sueros de 14/100 perros vagabundos de las calles de Addis Abeba y lograron aislar una cepa de virus rábico, a partir de saliva de un perro que permaneció sano durante una observación que se prolongó durante 4 años.

Veeraraghavan (11-13), en el Instituto Pasteur de India del Sur, aisló 14 veces virus rábico a partir de saliva de un perro que permaneció clínicamente sano, durante 2½ años de observación tras haber mordido un niño que sí desarrolló la enfermedad y murió. Ese perro carecía de anticuerpos neutralizantes en sangre y no se le logró desencadenar la rabia ni aplicándole corticosteroides a dosis altas.

CUADRO N° 1

Tasas de mortalidad humana por rabia* en algunas ciudades latinoamericanas, 1962 — *Calculadas por 100.00 habitantes.

<i>Ciudades</i>	<i>Tasa Reg.</i>
Cali	0.7
Bogotá	0.6
Méjico	0.1
Lima	0.1
Caracas	0.0
Guatemala	0.0
Sao Paulo	0.0
Santiago	0.0

* FUENTE: "Algunas consideraciones sobre 42 casos humanos de rabia". Sanmartín, B. Carlos (et al.).

*Primer Seminario Nacional sobre la Rabia: Medellín, 1967. (Pg. 157).

Kantórovic (14), demostró excreción salivar del virus rábico en zorros de la zona polar ártica y clínicamente sanos: en un 75% en plena epizootia y en un 3% en período interepizoótico.

La rata parece tener una muy limitada importancia como vector de rabia (15), aunque experimentalmente se ha demostrado en Rusia (16), que sí excreta el virus por la saliva. De paso, en Colombia se recibió durante 1969, reporte clínico de ratas rabiosas así: Caldas: 71. Valle: 18. Magdalena: 9. Santander: 8. Risaralda: 5. Boyacá y Cundinamarca y Bolívar, cada uno con 3. Meta, Norte de Santander y Nariño, cada uno, con 1. Total: 120. Por laboratorio se confirmaron 2 de las ratas del Valle (17).

Los vampiros (*Desmodus rotundus*, *Diphylla ecaudata* y *Diaemus*), al igual que otros murciélagos transmisores (insectívoros, fructívoros y piscívoros), probablemente no son "portadores sanos" sino que en ellos el período de latencia de la rabia es muy largo y se desencadena con estímulos como el parto y la iniciación del frío invernal: este último coincide con una mayor agresividad de dichos animales (18). El mecanismo de activación causado por el parto sería por cambios hormonales, acaso una alza de corticoesteroides.

Actualmente se tiende a aumentar la cuarentena para perros desde 6 a los 8 y aún más meses, debido a la experiencia del año pasado en Inglaterra (4). En Colombia, como se aprecia en el cuadro N° 4, es el perro el animal responsable del 90% de los casos: por tanto las campañas de control deben dirigirse a alcanzar una cobertura del 85% de la población canina vacunada y a mantener niveles útiles por revacunación sistemática y la inmunización de la población emergente. El problema es complejo, pues nuestro país tiene un gran número de ciudades con más de 1/2 millón de habitantes, a las que afluyen campesinos con perros no vacunados, a los cuales se les encomienda la vigilancia que policialmente falta en los suburbios que dichos inmigrantes habitan. Además, el censo cuidadoso de la población canina de ciertas áreas de la frontera entre México y Estados Unidos, reveló que la proporción de perros por humanos era de uno a 5 y no de uno a 10, o sea el doble de lo que generalmente se tiene como base, un tanto arbitraria, para estimar el número de vacunaciones en las campañas.

Plus y Atanasiu (19), compararon el comportamiento del virus "Sigma" de la mosca de las frutas (*Drosophila melanogaster*), con el de una mutante de virus rábico transmitida a dicho insecto. Conclu-

CUADRO N° 2

“Incidencia de Rabia Humana en Las Américas, julio/69 a junio/70”

Países	No. de casos (*)	Tasa por 100.000 Hbts.
Belice	1	0,757
El Salvador	7	2,214
Ecuador	12	2,207
Venezuela	14	0,137
Nicaragua	2	0,100
Paraguay	2	0,089
Honduras	3	0,088
Brasil	82	0,087
Colombia	17	0,083
Santo Domingo	3	0,071
Méjico	31	0,064
Costa Rica	1	0,058
Bolivia	2	0,054
Argentina	9	0,037
Perú	3	0,021
Guatemala	1	0,019

(*) Los datos contenidos son provisionales y modificables.

Fuente: “Vigilancia epidemiológica de la rabia en las Américas”.
Años: I (N° 4) y II (Nos. 1-5).

Centro Panamericano de Zoonosis. Ramos Mejía, Prov de Buenos Aires, 1969-70. “Almanaque Mundial Para 1970”.
Editora Moderna Inc New York, 1970.

yeron que al igual que otros microbios, el virus rábico puede convertirse en saprófito en el estado natural. Factores inmunológicos de intercambio entre célula huésped y parásito, así como procesos enzimáticos aún mal conocidos (20), desencadenarían el proceso clásico de infección con muerte del animal rabioso. Lo que acontece en la membrana de la célula, desde el punto de vista de cargas eléctricas, es muy importante y lo ilustra el hecho de que la edición de DEAE (Diethyl-aminoetil) celulosa, favorece con su carga eléctrica fuertemente positiva, la infección masiva de la capa de citocultivos susceptibles, a cargo del virus rábico que ulteriormente se le inocule. Recuérdese que los virus y microbios en general, tienen carga eléctrica negativa.

VACUNAS Y SUERO HIPERINMUNE

(Avances en cuanto a Inmunología).

Mucha confusión ha surgido en cuanto al valor real de las vacunas contra rabia. Hoy se sabe que, no importa el tipo de elaboración, son eficaces siempre que tengan adecuada "masa antigénica" y apropiada conservación (refrigeración, hermeticidad) hasta el momento de aplicación.

CUADRO N° 3

Casos de rabia animal en América, julio/69 a junio/70"

Países	No. de casos (*)
Méjico	3.427
Colombia	3.336
E. U. A.	2.283
Argentina	1.020
Perú	631
Venezuela	569
Ecuador	526
Otros **	1.601

* Los datos contenidos son provisionales y modificables.

** La notificación de Brasil es muy insuficiente (sólo 132 casos).

Fuente: "Vigilancia epidemiológica de la rabia en las Américas".
Año 1 N° 4 y II Nos. 1-5.

Centro Panamericano de Zoonosis. Ramos Mejía. Prov. de Buenos Aires 1969-70.

La vacuna de cepa "Flury" fue aislada de una niña californiana, de cuyo L.C.R. fue obtenido el virus rábico que causó su enfermedad y muerte, en 1939. Ocho años después, Koprowsky y Cox, prepararon una vacuna veterinaria que ha sido muy exitosa y que viene en dos clases: la de "alto número de pases", para uso en bovinos, felinos y cachorros. Y la de "bajo número de pases" para uso en perros adultos. Tal producto contiene virus vivo atenuado por medio de pases seriados en embrión de pollo. En 1950, Powell y Culbertson, obtuvieron una vacuna antrábrica humana preparada en embrión de pato, con

virus inactivado por betapropiolactona. Esta es la vacuna usada actualmente en Estados Unidos, posee moderado poder antigénico, pero tiene sobre la vacuna clásica tipo "Semple", la ventaja de no provocar complicaciones neurológicas, aunque sí puede producir reacciones en alérgicos a los productos del pato.

No se ha demostrado que la vacuna Flury haya causado en perros el estado portador. Dado el grado considerable de atenuación del producto, no hay peligro de infección si cae accidentalmente al ojo del vacunador.

En Colombia y países latinoamericanos, se usa la vacuna humana preparada en cerebro de ratones lactantes menores de 5 días (CRL), denominada tipo Fuenzalida. Con ella se reduce considerablemente el peligro de complicaciones neurológicas: en los años 1967-68, se registraron por los diversos países americanos 15 casos y 4 muertes

CUADRO N° 4

"Rabia veterinaria en Colombia, según especies. Nov. /69 a junio/70"

Especie animal	Perros	Gatos	Bovinos	Otros	Dx por Lab.
Totales	1.479	110	38	40	299
Porcentajes	88.9	6.5	2.3	2.3	17.9

Fuente: "Vigilancia epidemiológica de la rabia en las Américas".

Año 1 N° 4 y II Nos. 1-5.

Centro Panamericano de Zoonosis. Ramos Mejía. Prov. de Buenos Aires 1969-70.

causadas por complicaciones postvacunales de la vacuna CRL, respectivamente, un caso por diez mil vacunados, aproximadamente. Y 56 casos similares por vacuna tipo Semple, con 2 muertes y una proporción de un caso por 4.500 vacunados, aproximadamente (21). En Colombia se registraron 3 complicaciones neurológicas sobre 26.777 tratamientos aplicados durante 1969 (17). Desde 1967 se usa en nuestro país vacuna CRL para uso humano y desde 1965 para uso veterinario, preparado por el "Samper Martínez", en Bogotá, de acuerdo a criterios internacionales sobre inocuidad y potencia. Por tratarse de una vacuna inactivada, la inmunidad no excede de 2½ años en perros, pero su aparición es precoz, a los 7 días (22). Actualmente

se adelantan estudios tendientes a evaluar el electroencefalograma de los vacunados con vacuna CRL, organizados por el Centro Panamericano de Zoonosis. Esta vacuna permite mayor potencia, pues el virus cultiva mejor en animales lactantes. La elaboración de vacunas anti-rábicas humanas en citocultivo, ha pasado ya a la etapa de aplicación en campo y se conoce de su producción en Wistar Institute (Philadelphia), Laboratorios Connaught (Canadá) y por Selimov (Moscú (23). Empero, la manufactura sistemática y a grande escala tropieza con la frecuente contaminación de las líneas celulares con "P.P.L.O.", es decir, con Mycoplasmas (literalmente traducida la sigla anterior significa "Organismos Similares a los de la Pleuroneumonía).

En el "Quinto informe sobre Rabia" del Comité de Expertos de O.M.S. (24), se encontraron detalles sobre aplicación e indicaciones de sueros y vacunas.

Debe recordarse la necesidad de aplicar suero cuando la exposición ocurrió en cara o cuello, causada por una especie animal considerada reservorio de rabia endémica en esa comarca, o si dicho animal desapareció (vampiro vb.gr.). La aplicación de suero debe hacerse lo más pronto posible, ojalá en las primeras 48 horas.

Los niños menores de 4 años son muy susceptibles y en ellos el período de incubación es más corto y la trasmisión a través de mucosas es factible, en ausencia de mordedura. No siempre el tratamiento aplicado conforme a las normas clásicas, da resultado a largo plazo: Gavriila (25), refiere un caso fatal tras 24 años de la mordedura tratada con suero y vacuna. En inmunidad antiviral los anticuerpos circulantes son importantes para prevenir, pero los factores de inmunidad celular (interferones), deciden el rumbo final del proceso infeccioso. Pero también es cierto que sólo la cuarta parte de los ovinos mordidos por perros reconocidamente excretores de virus rábico en saliva, han desarrollado la enfermedad y un espesor de lana equivalente al de un pantalón masculino, protege del contacto de la saliva infectante (26). Es esencial practicar un pronto y cuidadoso lavado de la herida con agua y jabón, luego con agua para eliminar el jabón y luego añadir alcohol antiséptico (de 70° Gay-Lussac), o un desinfectante a base de amonio cuaternario (Cepacol, Zefirán, Sanit-K). El mertiolate no tiene efecto viricida en este caso, pero sí el yodo. Se desaconseja suturar la herida, pues el oxígeno y sustancias oxidantes como agua oxigenada son viricidas, en el caso de rabia.

CUADRO N° 5

Casos de rabia humana y tasas según procedencia. Colombia, 1969

Distrib. Geográfica	No. de casos	Tasas por 100.000 Hbts.
Amazonas (Comisaría)	2	4.000
Caquetá (Intendencia)	4	2.721
Guajira	2	1.195
Risaralda	4	.803
Tolima	4	.448
Valle del Cauca	7	.342
Quindío	1	.295
Cauca	2	.293
Norte de Santander	3	.270
Atlántico	2	.252
Distrito Especial de Bogotá	3	.131
Nariño	1	1.25
Bolívar	1	121
Santander del Sur	1	.089
Antioquia	2	.067

Fuente: Escobar Cifuentes, E. y otros: "Informe sobre situación de rabia en la República de Colombia. Año de 1969".

Ministerio de Salud Pública. División de Saneamiento Ambiental. Sección Veterinaria de Salud Pública. Bogotá, Junio, 1970.

Los factores predisponentes a la aparición de complicaciones neurológicas de la vacuna antirrábica son: fatiga física y mental y excesos alcohólicos; Lépine (27), refiere que ocurren sobretodo en poblaciones superalimentadas y alérgicas y son casi desconocidas en la India.

Nilsson (5), estudió el fenómeno de la autoesterilización del cerebro en animales experimentalmente contagiados con virus rábico: esto explica por qué en ausencia de anticuerpos neutralizantes sericos, hay animales que se recuperan de la enfermedad clínica. Sikes (28), refiere cómo inventó el término "substancia inhibidora de la rabia", para aludir al factor causante de que trabajando con zorros y zorrinos inoculados con una dosis conocida de virus rábico y que morían con síntomas clínicos de la enfermedad, 3 animales fueron positivos por inmunofluorescencia y negativos a la inoculación en

ratones. Repetidas las pruebas con tejidos originales, obtuvo los mismos resultados. Usándolos como si fuese suero, frente a virus de referencia estándar, protegieron esos cerebros a los ratones aún a dilución 1:160. Esta sustancia se desarrolla tarde en el curso de la enfermedad y no es "interferón". También se demostró (18), que al inocularse zorros con grandes cantidades del virus, la saliva de sólo 1 entre 6 contenía virus, mientras que la de 8/11 inoculados con una pequeña dosis, eliminaba virus. Los zorros presentaron mayor letalidad que los zorrinos, pero éstos eliminaban virus en saliva en una mayor proporción. La susceptibilidad de especie varía según factor genético (nivel de ribonucleasa sérica), siendo mayor la susceptibilidad en ganado vacuno y zorros; luego en mapaches, en comadrejas, perros y humanos.

Avances en cuanto a control.

La existencia de largos períodos de incubación o de excreción salivar en perros, roedores salvajes, zorros polares, murciélagos, etc., entraña un verdadero reto a la salud pública. No debiera hablarse de erradicación, sino de control. Inclusive las medidas de exterminio masivo de especies (vampiros, junto con murciélagos insectívoros) o de perros "sin dueño", puede acarrear peligrosos desplazamientos hacia otras especies (gato), en el segundo caso, o aumentar la población de insectos vectores, en el primero.

La medida más simple y eficaz consiste en la vacunación masiva y luego revacunación sistemática de perros en zonas urbanas, para reducir considerablemente el número de casos humanos.

En cuanto a la rabia bovina, Acha (29), revisó sus repercusiones desfavorables en América Central y del Sur. La fumigación con fosforados, la ingestión de malezas venenosas (varbasco) o de la malvácea (*Melochia pyramidata*), rica en alcaloides (30), estudiada en Costa Rica, dificultan el diagnóstico exacto, ya de por sí difícil en área rural. Constantine (31), diseñó y empleó exitosamente una trampa con baterías para atrapar murciélagos en campo, a fin de eliminar los vampiros y liberar los otros géneros (insectívoros) que pueden tener un papel ecológico benéfico.

Avances en cuanto a la virología.

La figura N° 1. representa el corte fino obtenido 8 días después de la infección con virus fijo, cepa Luis Pasteur, a células BHK₂₁ C₁₃,

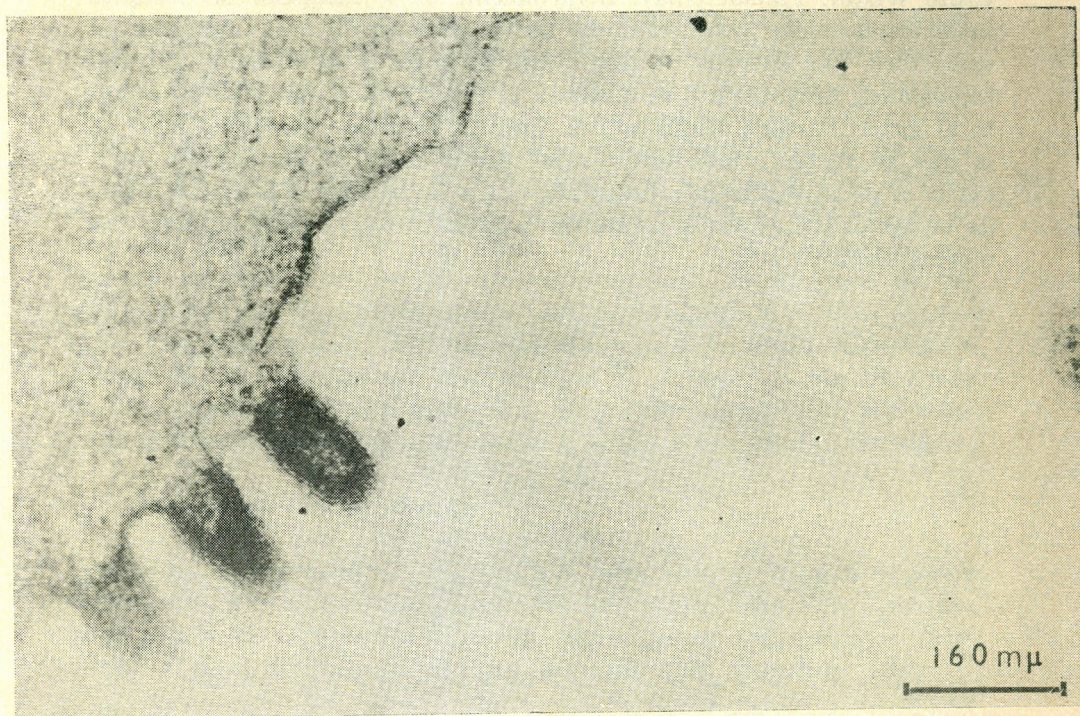


Figura Nº 1 - Rabia fija, cepa Pasteur, cultivada en células BHK-21 C13.
Para descripción véase el texto.

o sea células de riñón de criceto lactante, clono 13, muy sensibles al virus rábico. En la región del citoplasma se ve la zona periférica sin estructura (amorfa): es la matriz viral. A partir de la membrana citoplásmica se desprenden los viriones: su forma más frecuente es la de una bala de cañón (obús), o la alargada. Su diámetro varía entre 60 y 80 milimicras. La masa citoplásmica amorfa corresponde a las inclusiones citoplásmicas, coloreadas por el método de Mann. O por inmunofluorescencia como coloración específica. Aumento: 120.000 X. (Cliché de P. Anatasiu y J. Sisman, Instituto Pasteur, París).

La forma del virion puede ser también filamentosa o redonda. Su estructura es helicoidal, a base de ARN (ácido ribonucleico) de una sola cadena espiral. Otras células infectadas con virus rábico y estudiadas en su ultraestructura, han sido las de ependimona de ratón y las de fibroblastos de pulmón fetal humano (células diploides del Ins-

tituto Wistar. Philadelphia). Invariablemente se localizan las lesiones intracitoplásmicas, concretamente en la periferia de zonas carentes de estructura. Los cuerpos de Negri son focos de multiplicación intracitoplásmica. Actualmente se clasifica el virus rábico como perteneciente al grupo llamado Rhabdovirus, familia Estómatoviridae, dentro de la que se agrupa otros virus, tales como el de la estomatitis vesicular, el de la septicemia hemorrágica de la trucha arco-iris, el virus de la lechuga y el virus sigma de L'Héritier (32), (que parasita las moscas *Drosophilae*).

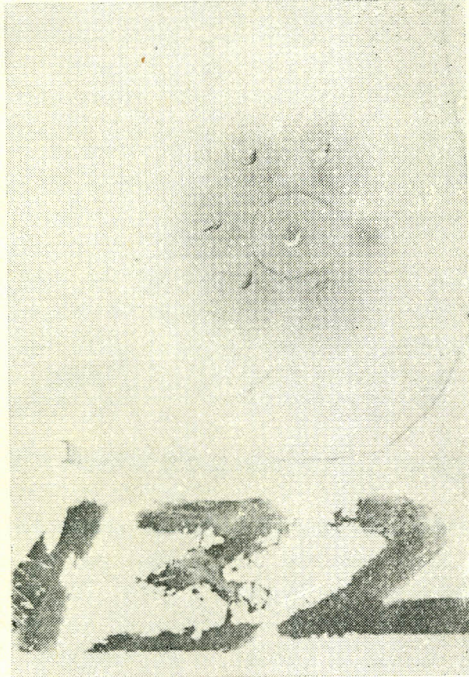


Figura Nº 2 - Inmuno-precipitación en medio gelificado. Ver descripción en texto.

El mejor conocimiento actual sobre el comportamiento del virus rábico ante los agentes fisicoquímicos ha permitido precisar la conducta en caso de mordedura, mejorar las vacunas y puntualizar el manejo de especímenes diagnosticados.

El virus rábico sí induce la producción de interferón, al igual que los demás virus (33). Además, es inhibido "in vitro" por un exo y por un endo interferón: Barroeta y Atanasiu, 1969 (34).

La hemoaglutinación y la inhibición de la hemoaglutinación fueron descritas por Halonen (35), en 1968, usando eritrocitos de ganso adulto. Aunque limitados a laboratorios especializados, ambos métodos simplifican los otros sistemas de titulación existentes. La propiedad precipitante del virus rábico (concretamente de su antígeno soluble), ha sido estudiada, cultivándolo en cerebro de ratón, el cual se pone en presencia de un suero hiperinmune potente (figura N° 2): en el orificio central se encuentra el suero antirábico, obtenido en el Instituto Pasteur de Garches, título 1: 4.000. A la derecha se encuentra suspensión de cerebro de ratón normal. En el resto de los orificios ha sido depositada suspensión de cerebro de ratones inoculados con cepa de rabia bovina (Cúcuta, enero de 1969). Coloración a base de rojo de tiazina. Aumento: 2 X. Lectura a las 48 horas de incubación en cámara húmeda a temperatura ambiente. Microtécnica de inmunodifusión en gel de agar, hecha sobre lámina de vidrio.

Avances en fisiopatología.

Se ha comprobado la presencia del virus rábico en otros órganos distintos de cerebro, en pacientes y animales afectados (1). Esto explica que la enfermedad comience no pocas veces por síntomas "atípicos" a nivel de corazón, aparato urinario, tubo digestivo, etc.

Una vez inoculado, el virus asciende por las células de la vaina de Schwann del neurilema. De acuerdo a Schneider (36), la córnea, la grasa parda y glándulas salivares son los tres únicos tejidos que contienen el virus rábico no sólo en sus elementos nerviosos, sino en las células parenquimatosas mismas. La detección de antígeno rábico en córnea de ratones, zorros y aún en el humano, es posible en forma precoz, usando impresiones que se tiñen por medio de inmunofluorescencia directa.

Avances en cuanto a Dx clínico.

Como siempre, lo que se requiere para lograrlo, es sospecharlo de entrada. Tal sospecha debe presentarse frente a todo cuadro de encefalitis febril, particularmente si va acompañado de hipo o de arreflexia osteotendinosa. Uno de los síntomas iniciales frecuentemente observados es la sensación de cuerpo extraño en la garganta, lo que motiva que el paciente consulte primero al servicio de urgencias o al otorrinolaringólogo: si este profesional está avezado, inten-

tará provocar el clásico espasmo laríngeo al ofrecer un vaso de agua al paciente. Otros síntomas y signos frecuentemente hallados son: disuria. Constipación o disquesia. Dolor precordial. Sicosis con seudoalucinaciones (se es consciente de que lo que se percibe no es real). Aerofobia y otros signos conocidos. Debe recordarse que generalmente el enfermo asiste lúcido hasta el final de su proceso. El compromiso del "sistema límbico", explica la mayoría de los trastornos de orden neurosiquiátrico. Las facies de terror, la salivación profusa, espasmos, son sumamente importantes, para diagnosticar el cuadro clínico.

La rabia por mordedura de vampiros fue descrita por Pawan (37), como una mielitis ascendente, según lo observado en la gran epidemia de Trinidad.

Avances en cuanto a Dx de laboratorio.

Este ha sido tributario durante mucho tiempo, de los métodos histológicos, cuyo objetivo es descubrir la encefalitis y los cuerpos de Negri. Esta técnica tiene el inconveniente, con respecto de la inoculación en ratones, de que no permite detectar entre el 10 y el 25% de los casos positivos. Con la inmunofluorescencia se eleva la positividad (38), hasta en un 25% si la muestra es recibida en óptimas condiciones, en un 20 si ellas son mediocres y en un 15 si son malas (39). Cuando se han comparado las tres técnicas de diagnóstico (coloración, inoculación de ratones e inmunofluorescencia), la mayor positividad se obtuvo con las dos últimas (38, 40, 41).

La ventaja de la inmunofluorescencia consiste en su sensibilidad y rapidez; su desventaja en que requiere personal idóneo, con práctica constante, así como equipo costoso y reactivos de óptima calidad. Como tiene ocasión de fallar si el foco del que se hace la impresión no contiene antígeno, o porque sea liberado anticuerpo al hacer la preparación (en Estados Unidos, la fluorescencia arrojó resultados negativos en los cerebros de 2 casos humanas fatales, previamente tratados con suero y vacuna), es importante practicar además la inoculación intracerebral en ratones y así no pasar por alto los falsos negativos de la inmunofluorescencia. Dicha prueba puede dar falsos positivos si las condiciones higiénicas de los animales que sirven de origen al suero hiperinmune que tiene como base el conjugado que se usa en la prueba, no son adecuadas y entonces los animales desarrollan anticuerpos simultáneamente contra los microorganismos

que los infectaron durante el lapso entre la inoculación de virus rábico y el sangrado: si los especímenes están contaminados con las mismas bacterias que infectaron los animales, se producirá una unión antígeno anticuerpo y la interpretación de la posibilidad se dictaminará falsamente como positiva para antígeno rábico.

La inmunofluorescencia es negativa a partir de la muestra de saliva, pero positiva en cortes por congelación de glándulas salivares, las que se deben estudiar si la obtención de cerebro es imposible. Si el cerebro se introdujo en formol, debe pronto enjuagarse en solución salina y así usarse para fluorescencia diagnóstica.

Chabaud y Serie (42), descubrieron que la globulina alfa-dos aumentada en los animales portadores de rabia y en los humanos enfermos.

La inmunodifusión en gel de agar (figura 2), permite el diagnóstico en 24-48 horas. aún si el virus contenido en cerebro del animal, llegó muerto al laboratorio. Requiere técnica cuidadosa, personal experto y reactivos potentes, así como una alta concentración de virus inicialmente en la muestra. Es esencial un control con cerebro normal de la especie animal a la que pertenecía el cerebro de la muestra.

La hemoaglutinación (32, 35) es promisoría para encuestas serológicas masivas, pero requiere reactivos que sólo están al alcance de pocos laboratorios.

Avances en cuanto a tratamiento y profilaxis.

Comparados con los logrados en cuanto a diagnóstico, son lastimosamente reducidos. Es cierto que la supervivencia en estado inconsciente ha sido considerablemente aumentada por medio de la intubación y colocación del paciente dentro de un respirador automático a fin de prevenir las anoxias y paros respiratorios, neumonía, etc. (43). El tratamiento clásico de sedantes e hidratación permite sólo una sobrevida de una semana, mientras que aplicando el anterior, aquella fue de varios meses.

Desde comienzos del siglo XX, Buisson usó en París los baños de vapor en sujetos con diagnósticos de rabia. El mecanismo de acción podría ser promoviendo una mayor producción de interferón, la que como es bien sabido es facilitada a temperaturas corporales al-

tas. Dicho método es preconizado incluso a título preventivo, o sea después de la mordedura, (44), pero no está claro si su empleo provocó la recuperación de un caso humano (45). La aplicación de suero hiperinmune a nivel intraventricular no ha causado los resultados que se pregonaron a fines de 1968 en Brasil y Colombia: es lógico, pues en las etapas finales de la enfermedad los anticuerpos circulantes ya poco o nada tienen qué hacer como mecanismos de defensa.

No se conocen drogas viricidas o inhibitoras de la síntesis del virus rábico, para aplicación electiva en humanos, aunque se investiga su uso "in vitro" (46).

Un paso adelante en la profilaxis ha sido la producción de gamma globulina antirábica, (47) obtenida a partir de plasma de sujetos recientemente vacunados y precipitada por el etanol en frío. Es muy promisoría, pues su empleo está exento de los accidentes anafilácticos presentes en cerca del 20% de los sujetos a quienes se aplica el clásico suero hiperinmune preparado en equinos. Desgraciadamente, su costo es elevado y su disponibilidad escasa.

Aunque la demostración de la transmisión de rabia de un humano a otro es un hecho por muchos dudado, o por lo menos considerado de remota ocurrencia, se tiene como norma mantener preventivamente vacunado el personal de las salas de infectología de hospitales donde la rabia sea endémica. Además, se recomienda para dicho personal el empleo de guantes y anteojos protectores. Medidas similares de vacunación profiláctica han de ser ejecutadas por personas cuya profesión las lleve a un alto riesgo de contagio.

CONCLUSIONES

I. Importantes avances han sido logrados durante la última década en los campos de la epidemiología, profilaxis, diagnóstico, patología y virología de la rabia.

II. Subsisten aún serias limitaciones en cuanto a las posibilidades de lograr un control total, aún en países económicamente desarrollados. Por otra parte, la aplicación de conocimientos y recursos ya disponibles aún en países en vía de desarrollo como lo es Colombia, han permitido, permiten y permitirán disminuir la incidencia de casos humanos a un mínimo razonable.

III. Se destaca la importancia de obtener un adecuado nivel de eficiencia diagnóstica clínica y de laboratorio, así como de mantener suficientemente informado y dotado al personal y equipo de los correspondientes servicios.

IV. En Colombia se adelantan programas tendientes a mejorar el nivel de conocimientos sobre la rabia en los laboratorios de áreas periféricas, a favorecer la educación sanitaria y a mantener adecuadamente inmunizada la población canina y bovina.

SYNOPSIS

Recent advances among the different fields concerning both Animal and Human Rabies, are summarized.

Particular emphasis is made on the development of improved control of Rabies in the Republic of Colombia. To reach this aim, the followings points are mainly considered: Intensification of Sanitary Education for the people. Wide vaccination for dog population, with maintenance of adequate levels. Postgraduate courses for Clinicians and Laboratory personnel involved in the diagnosis. Supervision, equipping and improvement of Labs in the different zones.

REFERENCIAS

- 1 Sanmartín, C., Dueñas, A., Correa, P. y Muñoz, N.: "Algunas consideraciones sobre 42 casos humanos de Rabia". Primer Seminario Nacional sobre Rabia. Medellín, 1967. Pág. 157.
- 2 Acha, P.: Algunas consideraciones sobre las consideraciones actuales de la rabia en las Américas". Bolet. Ofic. Sanit. Panamer. 66 (3): 211-18. (Mayo, 1969).
- 3 "Primer Seminario Internacional sobre la Rabia en las Américas: Buenos Aires, 1967". Organización Panamericana Sanitaria: Publicación Científica No. 169. Cepanzo, Buenos Aires, 1968.
- 4 "Rabies". En: "The Lancet", No. 7664 (March 7, 1970). Pág. 508.
- 5 Citado por: "Nilsson, M. R.: "O Problema do Portador em Raive". Bolet. Ofic. Sanit. Panamer. 67 (3): 195-205. (Sept. 1969).
- 6 Pasteur, L., Chamberland, C. Roux, E., et Thiller, L.: "Comptes Rendues, Acad. Sic. Paris". 45: 1187-92 (1882).
- 7 Bell, F. J.: "Abortive Rabies". International Symposium on Rabies, Talloires, Francia, 1965. Karger, Basilea, 1966.
- 8 Constantine, D. G.: "Rabies Transmission py NonBite-Route". Public. Health Rep. 77: 287 (1965).
- 9 Atanasiu, P.: Trasmisión de la rabia por las vías respiratorias a los animales de laboratorio". Cepanzo, Boletín Informativo 7 (3): 13. (1965).
- 10 Andral, L., et Série, C.: "Etudes expérimentales sur La Rage en Ethipie". Ann. Inst. Pasteur 93: 475-88. (1957).

- 11 Veeraraghavan, N. (Et al.): Studies on the salivary gland excretion of rabies virus on the from Surandai". The Pasteur Inst. of Southern India. Coonor. "Science Report (1966)". pgs. 90-97 (1967).
- 12 Veeraraghavan, N. (Et al.): The Pasteur Inst. of Southern India. Coonor. "Science Report 1967". Pgs. 71-78 (1968).
- 13 Veeraraghavan, N. (Et al.): "Hydrophobia among persons bitten by apparently healthy Animals". The Pasteur institute of Southern India. "Sci Report 1966". Pgs. 71 (1967).
- 14 Kantórovic, R. (Et al.): "Natural foci of rabies - like infection in the J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunobiol. 7: 100-110 (1964).
- 15 Steele, J. H.: "Nuevos conceptos sobre epidemiología de la rabia". "Primer Seminario Internacional sobre Rabia en la Las Américas, Buenos Aires, 1967". O. P. S., Publicación Científica No. 169. Cepanzo, Buenos Aires, 1968.
- 16 Gamet, Albert M. D. Informe personal.
- 17 Escobar C., E. (Et al.): "Informe sobre la situación de Rabia en Colombia. Año 1969". Ministerio de Salud. División de Saneamiento Ambiental. Sección Epidemiología Veterinaria. Bogotá, junio de 1970. Pg. 142.
- 18 Sikes, R. K.: "Rabia Selvática". Primer Seminario Internacional sobre la Rabia en Las Américas" O. P. S., Publicación Científica No. 169. Cepanzo, Buenos Aires, 1968. Pg. 240.
- 19 Plus, N. et Atanasiu, P.: "Selection d'un mutant de virus rabique adapté a un insecte". C. R. Acad. Sci. Paris 263: 89. (1966).
- 20 Atanasiu, P., Orth, G., Sisman, J. Barreau, C.: "Identification Immunologique du virion rabique en cultures cellulaires par les anticorps spécifiques conjugués a la ferritine". C. R. Acad. Sci. Paris 257: 2204 (1963).
- 21 "Vigilancia Epidemiológica de La Rabia en Las Américas". Informe Semestral No. 1 (julio-diciembre 1969). Centro Panamericano de Zoonosis. Ramos Mejía, Buenos Aires, 1969.
- 22 Fuenzalida, C.: "Seminario sobre Rabia". Lima, noviembre de 1969: Informe personal.
- 23 Selimov, M. A., Arksénova, T. A.: "The use of rabies vaccine for therapeutic immunization of man". J. Mikrobiol., Epidemiol., Immunobiol. 46: (11): 63-70. (1969).
- 24 Organiz. Mund. Salud, Serie de Informes Técnicos No. 321: "Quinto Informe sobre Rabia". Ginebra, 1966.
- 25 Gavriila, I. (Et al.): "La Rage chez l'homme". Ann. de L'Inst. Pasteur (Paris). 112: 504. (1967).
- 26 Escobar Cifuentes, Elmer, M. V. "Informe personal".
- 27 Lépine, P. "Rage". Encyclopédie Médicoquirurgicale. Maladies infectieuses. Fascicule, No. 8065-C. Pg. 10. Paris, Juillet, 1964.
- 28 Sikes, R. K.: "Primer Seminario nternacional sobre Rabia en Las Américas. Buenos Aires". O. P. S., Public. Cientif. No. 169. Cepanzo, Buenos Aires, 1968. Pg. 216.
- 29 Acha, P.: "Epidemiología de la rabia bovina transmitida por quirópteros". Bolet. Ofic. Sanit. Panamer. 64: (5): 411-33. (Mayo, 1968).
- 30 Piva, A.: "Primer Seminario Internacional sobre la Rabia en Las Américas". O. P. S., Pub. Cient. No. 169. Cepanzo, Buenos Aires, 1968. Pg. 349.
- 31 Constantine, D. G.: "Trampa portátil para vampiros en programas de campaña antirábica". Bolet. Ofic. Sanit. Panamer. 47: (1): 39-42. (Julio, 1969).
- 32 Atanasiu, P. et Tsiang, H.: "La Pathobiologie de la La Rage". Laval Médical 40: 618-24. (1969).
- 33 Stewart, W. E., and Sulkin, E.: "Interferon production in Hamsters Experimentally infected with Rabies Virus". Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 123: 650-54. (1966).
- 34 Barroeta, M., et Atanasiu, P.: "Action inhibitrice de l'interféron sur le développement du virion rabique en cultures cellulaires". C. R. Acad. Sci. Paris. 269: 353 (1969).
- 35 Halonen, P. (Et al.): "Hemagglutinin of rabies and some other bullet-shaped viruses". Proc. Soc. Exp. & Med. 127: 1037-42 (1968).
- 36 Schneider, L. G.: "Pathogenesis of Rabies". Eighth International Congress of Tropical Medicine and Malariology. Teheran, 1968. Pgs. 755-6.

- 37 Pawan, J. L.: "Paralysis as a clinical manifestation of human Rabies". *Caribbean Med. J.* 21: 157-65. (1959).
- 38 Lleras-Pizarro, A. y Juliao-Ruiz, O.: "Estudio comparativo de diagnósticos de rabia por inoculación, fluorescencia y Seller". Primer Semin. Nacional sobre Rabia. Medellín, 1967. Pg. 185.
- 39 Salido-Rengell, F. y Romero, S.: "Evaluación de la técnica de anticuerpos fluorescentes en el diagnóstico de la rabia". *Rev. Investig. Sal. Públ. (Méx.)* 37 (2): 137-47. (1967).
- 40 Lennette, E. (Et al.): "The diagnosis of Rabies by Fluorescent Antibody Method employing immune Hamster Serum". *Health Lab. Sc.* 2: 24-34. (1965).
- 41 Mc Queen, J. L. (Et al.): "Rabies Diagnosis by Fluorescent Antibody. I. Its Evaluation in a Public Health Laboratory". *Amer. J. Publ. Health* 50: 1743-52. (1962).
- 42 Chabaud, M. A., et Série, C.: "Electrophorese et Diagnostic de La Rage". *Ann. Inst. Pasteur* 88: 420-34. (1965).
- 43 Sikes, R. K. (Et al.): "Rabies in the citizens of U.S.A., 1963-1963". *The Journ. of Infect. Diseases* 120 (2): 268-73. (August, 1969).
- 44 Alfonso, E.: "Curso de Medicina Natural en 50 Lecciones". Primera Edic. Buenos Aires. Kier, 1943, Pgs. 401-3.
- 45 Pérez-González, M.: "Curación de la rabia en humanos: un caso". *Sem. Méd. España*. 138. *Maroc. Med.* 42: 457. (1946). Citado por Nilsson, M. R.: *Boletí Ofic Sanit. Panamer.* 67 (3): 205, (1969).
- 46 Metianu, T.: "Essais de la Chimiothérapie de La Rage". Eighth International Congress of Tropical Medicine and Malariology. Teheran, 1968. Pgs. 767-69.
- 47 Dierks, R. E., Archer, B., and Winkler, H. G.: "Homologous and Heterologous Serum Prophylaxis against Rabies". Eighth International Congress of Tropical Medicine and Malariology. Teheran, 1968. Pgs. 763-64.

ENSAIO TERAPEUTICO COM O LEVAMISOLE (Composto R - 8299 L) NA ASCARIDASE

DONALD HUGGINS (*)

Dêsde o aparecimento do Tetramisole (substancia sintetizada no Janssen Pharmaceutica Research Laboratories na Bélgica em 1964) em sua forma racêmica que o tratamento da ascaríase sofreu radical transformação.

Os primeiros ensaios com esta substancia (em sua forma racêmica) efetuados no Brasil por Nascimento Filha e cols. (10), Mesquita e Daher (9), Scherb (11), Almeida, Jr. e col. (1), Camilo-Coura e cols. (4), Huggins e cols. (7), e Chaia e Cunha (5), entre outros, revelaram excelente atividade ascaricida e boa tolerancia com uma única dose, tanto para crainças (80 mg.) como para adultos (150 mg.). Por outro lado. Chaia e Cunha (5) verificaram que não havia nenhuma vantagem de se usar a referida substancia durante dois dias seguidos, pois com uma única dose o percentual de cura parasitológica obtido foi de 90% e com dois dias 94%.

Posteriormente, estudos realizados por Van den Bossche e Jansses (14) no Janssen Pharmaceutica Research Laboratories verificaram

dade de Pernambuco, Brasil.

(*) Prof. Assistente e Chefe da Seção de Gastroenterologia.

que a atividade antihelmíntica do Tetramisole (forma racêmica) se devia exclusivamente ao seu isômero levógiro (L-Tetramisole ou Levamisole). Pesquisas "in vitro" e "in vivo" efetuadas por estes autores demonstraram que o Levamisole é cêrca de duas vêzes mais ativo contra varios nematelmintos que a mistura racêmica e cêrca de várias vêzes mais que a forma dextrógira.

Interessados pelo problema, resolvemos investigar na Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da F. M. U. do Recife, Brasil o Levamisole (Compôsto R-8299 L) em pacientes portadores de ascaríase (infestação única ou associada outras helmintíases principalmente à tricocefaliase e necatoríase).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tratamos 65 enfêrmos (56 adultos e 9 crianças portadoras de ascaríase como infestação isolada ou associada a outros helmintíases (tricocefaliase e necatoríase) com o Levamisole na dose única de 150 mg. para os adultos (total de 56 casos) e 80 mg. para os pacientes do grupo etário compreendido até sete anos (total de 9 casos). A idade variou de 3 a 66 anos e o pêsso oscilou entre 12 a 85 quilogramas. O diagnóstico da parasitose foi efetuado pela técnica de Hoffman, Pons e Janer (6), com sedimentação espontânea em agua durante 24 horas em 47 pacientes e pela técnica quantitativa de Barbosa (3) em 22 casos.

A carga parasitária variou em um mínimo de 5 ovos por g. de fezes (um paciente) a um máximo de 2.385 ovos por g. de fezes (um caso). O contrôle de cura parasitológica foi baseado também nos mesmos métodos acima referidos geralmente realizados entre o 20º e 30º dia após o tratamento.

RESULTADOS

Os resultados obtidos na presente investigação veio demonstrar que o Levamisole é um potente agente ascaricida e com atividade um pouco maior que o seu isômero racêmico. Assim dos 65 pacientes medicados, obtivemos cura parasitológica em 60 casos ou seja 92.3% (9 crianças e 51 adultos) e insucesso terapêutico ocorreu nos cinco doentes restantes ou seja 7.6% (tôdos adultos).

Trinta enfêrmos (46.1%) referiram expulsão de exemplares adultos de *Ascaris lumbricoides* pelas fezes variando a quantidade em um exemplar (5 casos) a 30 exemplares (um caso) e dois pacientes (3%) relataram manifestações colaterais - insônia.

Não observamos nenhuma ação terapêutica do Levamisole sôbre outros helmintos, particularmente *Necator americanus* e *Trichuris trichiura*

COMENTARIOS E CONCLUSOES

Amato Neto e cols. (2) tratando 93 pacientes com a droga em tela (40 receberam 80 mg. e 53 receberam 150 mg.), obtiveram cura parasitológica em 80 casos ou seja 86% (32 crianças e 48 adultos). Não verificaram manifestações colaterais e o compôsto empregado não apresentou ação terapêutica sôbre o *Trichuris trichiura*, *Ancylostomideos* e *Strongyloides stercoralis*.

Scherb (12) medicando 61 pacientes com a dose única de 150 mg. Levamisole, verificou cura parasitológica em 57 casos ou seja 93.4%. Observou efeitos colaterais em 17 doentes (27.7%) tais como: náuseas (5 vêzes), tonturas (5 vêzes), constipação intestinal (4 vêzes), mal estar (3 vêzes), cólicas intestinais e insônia (2 vêzes).

Lionel e cols. (8) trataram III crianças portadoras de ascaríase com o Levamisole, conseguindo cura parasitológica em 91% dos casos (101 doentes) e a substancia foi bem tolerada por parte dos enfêrmos.

Finalmente, Thienpont e cols. (13) medicando cêrca de 3.000 pacientes na Indonesia e Belgica, constataram elevada capacidade anihelmíntica do Levamisole na dose única de 2.5 mg. x kg. de pêso, pois obtiveram cura parasitológica em cêrca de 90% dos casos e tolerancia ao Levamisole foi excelente não constatando nenhuma efeito colateral na dose mencionada.

Comparando os resultados dêstes pesquisadores com o da presente comunicação (vê quadro), verificamos que o obtido por nós foi aproximadamente semelhante ao de Scherb (12) e um pouco superior aos de Amato Neto e cols. (2) e Thienpont e cols. (13).

Pelo expôsto, concluimos que o Levamisole (Compôsto R-8299 L) representa até o momento a substancia de eleição para tratamento da ascaríase.

QUADRO ÚNICO

Ensaio terapêutico com o levamisole (Compôsto R-8299 L) na ascariase

Autor Ano	Número de casos	Percentual de cura	Efeitos colaterais
Amato neto & cols. - 1969	93	86% (80 casos)	Discretos 27.7%
Scherb - 1969	61	93.40% (57 casos)	(17 casos)
Thienlont & cols. - 1969	3.000	90% (57 casos)	0% 3%
Huggins - 1969	65	(60 casos)	

RESUMO

Usando o Levamisole (Compôsto R-8299) no tratamento de 65 pacientes portadores de ascariase na Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade do Recife, obteve o Autor cura parasitológica em 60 casos ou seja 92.3% e as manifestações colaterais foram mínimas (insônia em dois casos - 3%).

SYNOPSIS

In this present investigation the Author treated sixty-patients with a new synthetic anthelmintic - the laevorotatory isomer of Tetramicole (Levamisole). The percentage of cure obtained was 92.3%, and the side-effects observed very very minimal (3%).

Levamisole showed no action against other helminthiasis (hookworm and Whipworm). The Author concluded that in actual practice Levamisole or R-8299 L Compound represents the choice drug in treatment of ascariasis.