

ANTIOQUIA MEDICA

VOLUMEN 23 Nos. 3-4 - 1973 - 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 No. 000957 del Ministerio de Gobierno. Tarifa para libros y revistas editados en Colombia. Permiso No. 258, Administración Postal Nacional.

Dra. Vilma Piedrahita E.
Decana Facultad de Medicina

Dr. Alfredo Naranjo Villegas
Presidente de la Academia

EDITOR :

Dr. Alberto Robledo Clavijo

CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Víctor Bedoya
Dr. Fernando Cardona
Dr. Jorge Restrepo M.
Dr. Rafael Elejalde S.
Dr. J. Iván Vargas G.

Dra. Leni Oberndorfer
Dra. Angela Restrepo M.
Srta. Melba Aristizabal
Dr. Ramón Córdoba P.

CONTENIDO

EDITORIAL

- Concepto Ecológico de Enfermedad.—
Doctor Héctor Abad Gómez 185
- Mucoproteínas de Tamm-Horsfall en Diversas Nefropatías Valor Diagnóstico.—
Dres. J. Borrero., E. Sanclemente., J.L. Arango., R. Lema., con la colaboración técnica de Beatriz Escobar y Guiomar Acosta. 189
- Efecto Protector de Algunas Aminas Frente a Distintos Tóxicos.—
Dres. Raúl Guillermo Osorio G., Jairo Isaza Cadavid, Darío Córdoba P., Elsa H. de Córdoba y Srtas Dilia López L., Silvia García J. 195
- Anemia Hemolítica Autoinmune Idiopática.—
Estudio de 25 casos. Dres. Jaime Leyva T., Alberto Restrepo M 211
- Servicios de Epidemiología.— (Organización y Funciones).
Dres. Arturo Morales B., Rodrigo Barceló y Helena Espinosa de R. 229
- Definición de la Muerte y sus Consecuencias Médico Legales.—
Dres. César Augusto Giraldo G., Jaime Borrero Ramírez, Gustavo Peláez Vargas 239
- Niveles de Complemento en Enfermedades Reumáticas y Variantes.—
Doctor Javier Molina López 245

CONCEPTO ECOLOGICO DE ENFERMEDAD

Héctor Abad Gómez

La ecología nos ha hecho caer en la cuenta que virus, bacterias, parásitos, ratas y hombres, no somos más que materia viva compitiendo con otra materia viva y disputándonos, además, materia inerte, para nuestra multiplicación y supervivencia como individuos y como especie. Esta es la historia de la tierra desde que apareció en ella la vida y seguirá siendo su historia hasta que la vida desaparezca.

Podemos decir, confiadamente, que en relación con la supervivencia de la especie humana, hemos tenido y podemos seguir teniendo el mayor de los éxitos en esta lucha en contra de los depredadores biológicos que nos afectan. Los hemos vencido; los tenemos a raya; sabemos cómo contenerlos. Las bajas que nos causan son cada vez menores, proporcionalmente a nuestro número en el mundo. Inclusive nos estamos empezando a preguntar si no habremos crecido demasiado, con el peligro de que la victoria sobre nuestro ambiente biológico, vaya a convertirse en una amarga derrota de la especie, cuando consideramos el deterioro de su ambiente físico y de algunos de sus ambientes sociales.

Pero en nuestro medio colombiano, virus, parásitos y bacterias siguen cobrando vidas de millares de compatriotas. No porque no sepamos cómo combatirlos, sino porque la organización social, política y económica del país, permite todavía que la mayoría de nuestros niños se encuentren peligrosamente expuestos a primitivas condiciones de vida. No hay disculpa ninguna, fuera de la negligencia culpable de nuestras clases gobernantes, incluyendo el sector de salud pública, para que esto siga sucediendo en la segunda mitad del siglo XX. No es porque se desconozca la técnica de combate, sino porque no se aplica. Y si a esto se agrega el que las clases pobres no tienen siquiera suficiente alimento para defenderse de sus depredadores biológicos, el cuadro se hace más claro y las prioridades más evidentes.

La ecología de las enfermedades en Colombia es una ecología predominantemente social. Es este factor el que hace que haya más o menos enfermos en los distintos sectores en donde viven los colombianos. Dentro del campo social, lo predominante es lo económico, es decir, el acceso o no a cosas tan elementales como agua abundante y limpia, disposición de excretas, vivienda adecuada, alimentos, comunicaciones, etc. Así las relaciones del hombre colombiano con su medio dependen de su estado económico. Lo afectan más los virus, las bacterias y los parásitos; lo afecta más la desnutrición, mientras más pobre es. Esta es una verdad tan nítida y clara

para aquel que quiera verla, que no necesita demostración ni investigación ninguna. Una verdad que se ha observado, se ha investigado, se ha demostrado y se ha repetido "ad náuseam"; sobretodo "ad náuseam" de los que no les conviene hacer nada por variarla.

Las enfermedades de los colombianos no son entelequias, sino algo concreto y presente, sobretodo en ciertos ambientes físicos, ciertos ambientes económicos y ciertos ambientes sociales que todos conocemos.

Pero, ¿es así de simple el problema?. En su enunciado, sí. En su solución, no. Ante la claridad meridiana de estos hechos podremos escoger varios caminos: 1) No hacer nada; 2) auto-engañarse pensando en otras cosas; 3) tratar de engañar a los demás, arrojándoles cortinas de humo de cifras, datos, estudios y mamotretos, todo en jerga incomprensible; 4) tratar de hacer algo, dentro de las circunstancias. Yo creo que el cuarto camino es el adecuado y cada cual debe hacer lo que pueda, dentro de las circunstancias en que la vida lo vaya colocando.

Los problemas de la salud pública en Colombia no son complicados sino claros. Su solución está en hacer lo que sabemos que hay que hacer. El pueblo colombiano necesita trabajo, agua, comida, vivienda, servicios elementales de atención médica, servicios epidemiológicos, educación, concientización. En vez de ésto, se le ha dado, en general, superstición, engaño, confusión, pasiones. No sabe por qué se enferma. No sabe por qué es pobre. Así se deja explotar. Es, al mismo tiempo, ignorante, enfermo y supersticioso. Cree que las enfermedades y la miseria "vienen de Dios." No se atreve siquiera a exigir que sea más sano o mejor educado. No cree tener derecho a éllo. Ve con impasibilidad que los hijos se le mueran por falta de leche, de atención, de los más elementales servicios. Se acuesta y se levanta con la miseria como su constante e inseparable compañera y apenas si protesta por éllo. Está anestesiado por las enfermedades y el hambre. Y las llamadas "clases dirigentes" siguen dándole no más que "palabras, palabras, palabras". Esta es la verdadera ecología del pueblo colombiano. Lo demás que se diga son mentiras. Mentiras piadosas, quizás. Pero mentiras. La verdad es simple y duele. Pero tiene potencialidad de liberar. Ojalá libere.

Estamos de acuerdo con el Dr. Abraam Sonis en el prólogo de su libro Medicina Sanitaria y Administración de Salud, acerca de "la necesidad de un replanteo profundo, cualitativo, en el enfoque del problema salud enfermedad y en la práctica de la atención de la salud". Es más, añadiríamos nosotros, se necesita un "replanteo total", un repensar en el problema vida-muerte y en la misma definición y señalamiento de objetivos de la vida humana sobre la tierra. Nos encontramos en una época en la cual todo lo tradicional está siendo cuestionado sin exclusión de ninguna materia humana o divina y eso está bien. Es más. No sólo está bien sino que es*

*Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1971.

absolutamente necesario. El mero hecho de vivir, ya ni estan simple como fue hasta hace algunos años y no podemos continuar con la simpleza de considerar, dicotómicamente, a toda vida humana como buena y a toda muerte humana como mala. Esa fue la premisa con la que actuaron nuestros antecesores, los salubristas de la época anterior a la nuestra. Esa premisa que se tomaba como obvia y evidente, también debe cuestionarse. La vida, la mera cantidad de vidas, no es ya más lo que está en juego. De lo que se trata ahora es de un cierto tipo de vida humana. De la vida humana que valga la pena vivirse. No simplemente de la vida humana en general, de toda vida humana, sin que importe, fundamental y esencialmente, su calidad. Es de la calidad de la vida humana de la que debemos empezar a hablar los salubristas. No exclusivamente de la cantidad, como lo hemos venido haciendo hasta ahora. Este es un cambio profundo, revolucionario, importante, del enfoque tradicional de la salud pública, que debemos abocar desde ahora con franqueza y valor. Debemos abordar dicho tema con cuidado, con respeto, con humildad, porque su misma magnitud así lo exige, pero debemos abordarlo ya y con toda la decisión necesaria.

Por todo esto estamos también enteramente de acuerdo con Sonis cuando plantea lo siguiente: "El cisma que espera la salud pública en los próximos años será el que separará a los trabajadores del sector que rutinariamente cumplen con las actividades que consideran su responsabilidad profesional, de aquellos otros que visualizan su trabajo como parte de un cambio social en el cual ellos deben jugar como agentes de primera línea".

MUCOPROTEINAS DE TAMM-HORSFALL EN DIVERSAS NEFROPATIAS. VALOR DIAGNOSTICO

*Doctores: J. Borrero.
E. Sanclemente.
J. L. Arango.
R. Lema.*

*Con la colaboración técnica de
Beatriz Escobar y
Guiomar Acosta **

INTRODUCCION

Tamm y Horsfall aislaron en 1950 de la orina humana normal una mucoproteína de un peso molecular alto (7.0×10^6) que inhibía la hemaglutinación de los virus de la influenza, la parotiditis y la enfermedad de Newcastle (1, 2). Electroforéticamente demostró ser una sustancia homogénea, de moléculas filiformes (2, 3), no presente en el plasma y que migraba como una alfa globulina a P.H. 8,6, excretándose normalmente a un ritmo promedio de $1.94 \text{ ug}/\text{hora}/1.73 \text{ m}^2$ de superficie corporal (4). Parece ser la matriz predominante de los cilindros hialinos y granulosos (5, 6) y la evidencia experimental indica que la mucoproteína es aparentemente secretada por las células tubulares distales (7), no encontrándose en las secreciones seminales, prostáticas, uretrales o vaginales (8).

En el presente estudio se determinó el ritmo de excreción de la mucoproteína en 526 pacientes de ambos sexos, incluyendo 51 adultos normales.

MATERIAL Y METODOS

El grupo de estudio comprendía pacientes ambulatorios o bien hospitalizados por diversas razones. La edad varió entre los 16 y los 73 años con un promedio de 31 años. Para la determinación de la mucoproteína de Tamm Horsfall, se utilizó el método descrito por McQueen, basado en la precipitación de la proteína por medio de cloruro de sodio y medición fotocolorimétrica a 700 μ (4, 5). Todas las determinaciones se hicieron en orina de 24 horas, expresándose el ritmo de excreción en microgramos por minuto por 1.73 m^2 de superficie corporal. A todos se les practicó además determinación de proteínas en orina de 24 horas según la técnica del Biuret (9), nitrógeno ureico por el método de la monoxima (10), creatinina y

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

depuración de creatinina según la reacción del Jaffe (11) y los exámenes complementarios necesarios para confirmar los diagnósticos, que incluyeron: casos normales 51. Glomerulonefritis aguda 85, Hipertensión arterial primaria 68. L.E.D. y otras vaculitis 66. Síndrome nefrótico 64. Insuficiencia renal crónica 37. Glomerulonefritis crónica 9. Pielonefritis 35. Tuberculosis y litiasis renal 24. Toxemia del embarazo 20. Malaria 9 y un grupo misceláneo de 38 pacientes que incluía casos de insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, aneurismas y hematurias de causa oscura. Para el análisis estadístico se empleó la prueba T de Student y un coeficiente de correlación.

RESULTADOS Y DISCUSION

El promedio de excreción en adultos normales fue de 9.18 ug/min/1.73 m² de superficie (13.31 mgms/24 horas) con una desviación standard de 8.18 sin diferencias en uno u otro sexo, valores más bajos que los informados por McKenzie y colaboradores quienes dan un promedio de 25 mgm/día/1.73 m² de superficie (4). También varían nuestros resultados por la mayor dispersión en el ritmo de eliminación pues de un valor de 0.47 ug/min/ 1.73 m² de superficie en un paciente con una depuración de creatinina de 132 ml/min. en tres con Ccr superiores a 100 ml/min, la depuración fue mayor de 40 ug/min.

Excreción de la mucoproteína en condiciones patológicas. Cuadro No. 1. Las variaciones observadas no fueron estadísticamente significativas al examinar la excreción en los grupos con glomerulonefritis aguda (promedio 9.79 ug/min. desviación standard 9.61), Pielonefritis (promedio 11.28 ug/min, desviación standard 10.99),

CUADRO No. 1

Se pueden observar la excreción promedio en normales en microgramos por minuto y la desviación standard, así como las variaciones en diferentes estados patológicos y su significación estadística.

| | Normal | G.N.A | Hipert | Pielonef. | Miscel. | LE D vasculitis |
|-----------|--------|-------|--------|-----------|---------|--------------------|
| \bar{x} | 9.18 | 9.79 | 8.57 | 11.28 | 10.61 | 17.38 |
| D.St. | 8.18 | 9.61 | 7.70 | 10.99 | 8.93 | 16.37 |
| Nº | 51 | 85 | 68 | 35 | 38 | 66 |
| T | | 0.25 | 0.45 | 10.12 | 0.65 | 3.72 |
| | | ns | ns | ns | ns | < 0.01 |

| | S. Nefrot. | TBC Litiasis | Toxemia | Malaria | Insuf. renal crónica | G.N.C |
|-----------|------------|-----------------|---------|---------|-------------------------|-------|
| \bar{x} | 14.67 | 24.14 | 19.78 | 19.90 | 4.65 | 5.82 |
| D. St. | 12.97 | 19.46 | 10.69 | 18.27 | 3.39 | 4.58 |
| Nº | 64 | 24 | 20 | 9 | 37 | 9 |
| T | 2.63 | 2.74 | 4.52 | 2.37 | 3.87 | |
| | < 0.05 | < 0.05 | < 0.001 | < 0.05 | < 0.01 | |

Hipertensión arterial (promedio 9.57 ug/min, desviación standard 7.70), o el misceláneo (promedio 10.61, desviación standard 8.93), pero si en las vasculitis, el síndrome nefrótico, el grupo con TBC y litiasis, en las toxemias y en la malaria.

L.E.D. y vasculitis. El promedio de excreción fue de 17.38 ug/min, desviación standard de 16.37 (T. 3.72 equivalente a una P menor de 0.01). Es frecuente el hallazgo en el lupus de cambios hialinos en los túbulos, más pronunciados en los casos que excretan grandes cantidades de proteínas, y también de vacuolización, depósitos lipídicos y cuerpos birrefringentes (12).

Síndrome Nefrótico. El promedio de excreción fue de 14.67 ug/min - desviación standard 12.97 (T. 2.63 equivalente a una P menor de 0.05). A pesar de que la proteinuria en la enfermedad se produce por aumento en la permeabilidad glomerular predominantemente (13) y que la selectividad de la misma es un índice del tamaño de los poros glomerulares, indicando una baja selectividad la depuración de proteínas de alto peso molecular (14), el presente hallazgo de valores elevados para una mucoproteína de origen tubular, depurada por secreción (7), favorece la participación de un componente tubular importante en la génesis de parte de la proteinuria del síndrome, como se ha debatido (15). Nuestros resultados son similares a los informados por McQueen en la entidad (5), no existiendo sin embargo correlación entre grados de proteinuria y excreción de la mucoproteína ($r = 0.29$).

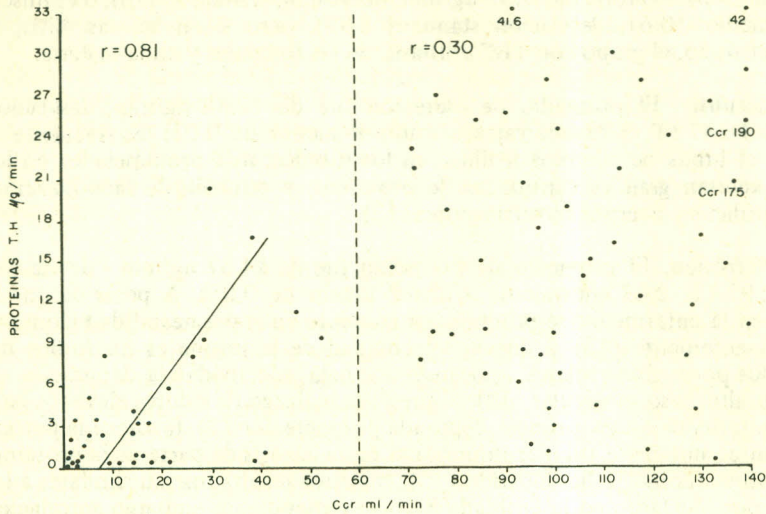
Tuberculosis y litiasis renales. El promedio de excreción fue de 24.14 ug/min, desviación standard 19.46 (T. 2.79 equivalente a una P menor de 0.05). La mayor depuración de la mucoproteína de Tamm-Horsfall refleja probablemente el efecto combinado de la anoxia y el estasis sobre los túbulos distales.

Toxemias. El promedio de excreción fue de 19.78 ug/min, desviación standard 10.69 (T= 4.52, equivalente a una P menor de 0.001). La lesión tubular de la entidad, consistente en cambios hialinos, aplanamiento del epitelio y depósitos lipídicos es más conspicua en los túbulos distales (16) sitio de formación de la proteína de Tamm-Horsfall (7).

Malaria. El promedio de excreción fue de 19.90 ug/min. desviación standard 18.27 (T=2.37 equivalente a una P menor de 0.05), evidencia del compromiso tubular en la entidad el cual en ocasiones progresa hasta la necrosis con insuficiencia renal aguda. Es probable que la mucoproteína producida por el epitelio tubular, al aumentar pueda taponar tubulos en pacientes deshidratados (17).

En forma similar a los informes de McKenzie (4), encontramos que el ritmo de eliminación de las mucoproteínas de T.H. depende del grado de función renal (Ccr), deprimiéndose progresivamente a medida que la insuficiencia renal progresa (coeficiente de correlación 0.81 cuando Ccr es inferior a 60 ml/min.). Con depuraciones superiores, la excreción de mucoproteínas es variable. Gráfica No. 1 Tampoco encontramos correlación entre grado de proteinuria vs excreción de la mucoproteína en ninguno de los grupos ($r=0.16$ para el grupo total).

GRAFICA No. 1



Excreción de mucoproteínas de Tamm-Horsfall versus Filtración Glomerular (C cr ml/min.) La excreción disminuye paralelamente al deteriorarse la función renal, con depuraciones inferiores a 60 ml/min., pero es variable por encima de este valor.

RESUMEN

Se determinó el ritmo de excreción de la mucoproteína de Tamm-Horsfall en 526 pacientes.

El ritmo de excreción en 51 controles normales fue de 9.18 ug/min/1.73 m² de superficie sin diferencias para uno u otro sexo.

Se encontraron aumentos significativos en el síndrome nefrótico, en el lupus y en diversas vasculitis, en la tuberculosis y la litiasis renal, las toxemias y la malaria. La excreción no varió en las glomerulonefritis, la pielonefritis ni la hipertensión arterial primaria.

Al disminuir la función renal, la excreción de la mucoproteína de Tamm-Horsfall disminuye en forma paralela.

Se discuten los resultados.

SYNOPSIS

The rate of excretion of Tamm-Horsfall mucoprotein was determined in 526 patients.

In normal controls the mean excretion was 9.18 ug/min/1.73 m² of body surface without sex differences.

The excretion rate increased significantly in nephrotic syndrome, vasculitis, renal tuberculosis and lithiasis, toxemia and malaria. There were no changes in glomerulonephritis, pyelonephritis or primary arterial hypertension. The excretion rate decreased upon diminishing renal function.

The results are discussed.

REFERENCIAS

1. Tamm, I, and Horsfall, F.L., Jr. Characterization and separation of an inhibitor of viral Haemagglutination found in urine Proc. Soc. Exp. Biol, 74: 108, 1950.
2. ---- A mucoprotein derived from human urine which reacts with Influenza, mumps, and Newcastle disease virus J. Exp. Med. 95: 71, 1952.
3. Perlmann, G.E., Tamm, I., and Horsfall, P.L., Jr. An electrophoretic examination of a urinary mucoprotein which reacts with variones viruses, J. Exp. Med. 95: 99, 1952.
4. McKenzie, J.K. Patel, R., and McQueen. E.G. the excretion rate of Tamm-Horsfall urinary mucoprotein in normals and in patients with renal disease. Aust. Ann. Med., 13: 32, 1964.
5. McQueen, E.G. The nature of urinary casts. J. Clin Path, 15: 367, 1962.
6. ---- E.G. The composition of urinary casts. Lancet, 1: 397, 1966.
7. Pollak, V.E., and Arbel, C. The distribution of Tamm-Horsfall mucoprotein (uromucoid) in the human nephron. Nephron, 6: 667, 1967.
8. Grant, G.H., The proteins of normal urine. II. From The urinary tract. J. Clin. Path. 12: 510, 1959.
9. Foster, P.W., Pick J.J., and Wolfson, W.Q. Studies in serum proteins VI. The extension of the standard Biuret method to the estimation of total protein in urine J. Lab. and Clin. Med. 39: 618, 1952.
10. Richter, H.J., and Lapointe, J.A. A simple method for the determination of blood urea nitrogen with special reference to automatic colorimetric analysis. Clin. Chemistry, 5: 617, 1955.
11. Bousnes, R.W. and Tansky, H.H. On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction J. Biol. Chem, 158:581, 1954.
12. Heptinstall, R.H. Pathology of the Kidney. Little, Brown and Company. Boston 1966, 546.
13. Chinard, F.P., Lanson, H.D., Eder, H.A. Greif, R.L., and Hiller, A. Study of the mechanism of proteinuria in patients with the nephrotic syndrome J. Clin. Invest., 33: 612, 1954.
14. Joachim, G.R., Cameron, J.S. Schwartz M., Becker E.J. Selectivity of protein excretion in patients with the nephrotic syndrome J. Clin. Invest., 43: 4332, 1964.
15. Freeman T. and Joekes, A.M. Nephrotic proteinuria: A tubular lesion? Acta Med. Scand, 157: 43, 1957.
16. Govan, A.D.T. Renal changes in eclampsia J. Path. Bact., 67: 311, 1954.
17. Patel, R., McKenzie J.K., and McQueen E.G. Tamm-Horsfall urinary mucoprotein and tubular obstruction by casts in acute renal failure Lancet, 1: 457, 1964.

EFEECTO PROTECTOR DE ALGUNAS AMINAS FRENTE A DISTINTOS TOXICOS.

“Tratamiento de la intoxicación por órganofosforados en el perro con un antihistamínico carente de acciones centrales”.

*Dr. Raúl Guillermo Osorio G. **
*Dr. Jairo Isaza Cadavid. ***
*Dr. Darío Córdoba P. ****
*Dra. Elsa H. de Córdoba. *****
*Sta. Dilia López L. ******
*Sta. Silvia García J. ******

INTRODUCCION

Cuando se publicó por primera vez el resultado eficaz del tratamiento de una intoxicación por órganofosforados en pacientes humanos con difenhidramina, hecho casual y accidentalmente descubierto en el año de 1968 tal como lo relata su autor (1), nos dimos a la tarea de tratar de comprobar experimentalmente en animales (perros), las buenas consecuencias obtenidas en la clínica humana. Nuestros esfuerzos culminaron exitosamente al haber terminado con felicidad la investigación que próximamente saldrá a la luz con el nombre que aparece en la correspondiente cita bibliográfica (2).

Aunque en ese trabajo dejábamos entrever tímidamente una teoría del mecanismo de acción de la difenhidramina (numerales 4.3 y 4.4 del acápite RESUMEN (2), hoy nos atrevemos a consignarla sin ambages en vista de los resultados de todas nuestras investigaciones, parte de las cuales damos a conocer en esta publicación. (2, 3, 4).

* Profesor Asistente II. Departamento de Farmacología y Toxicología, Jefe de la Sección de Toxicología.

** Profesor Titular. Departamentos de Ciencias Básicas y Medicina Oral. Facultad de Odontología. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina.

*** Médico Jefe de Consulta Externa y Policlínica Infantil. Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

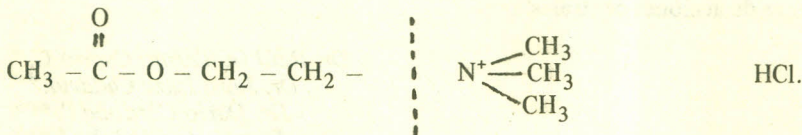
**** Profesora Adjunta. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina.

***** Técnicas de Laboratorio Clínico IV. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín - Colombia.

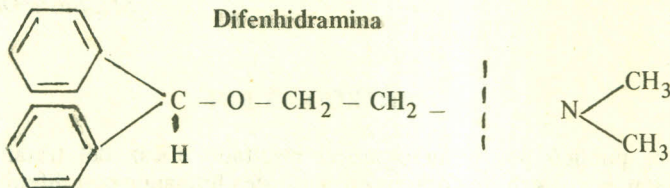
Los autores quieren agradecer a Sandoz su contribución financiera para llevar a feliz término ésta y otras investigaciones, lo mismo que la donación de algunas de las drogas utilizadas especialmente el antihistamínico clemastine, carente de acciones centrales y de acciones anticolinérgicas.

Efectivamente si miramos con detenimiento las fórmulas químicas de la Acetil Colina y de la Difenhidramina (5, 6) podremos darnos cuenta de la similitud de los grupos amínicos terminales, aunque en el antihistamínico sea terciario y en el transmisor colinérgico lo sea cuaternario.

Acetilcolina.

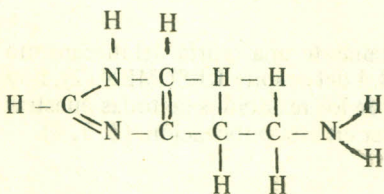


Difenhidramina



Recordemos, además, para facilitar la comprensión de la teoría, cuál es el mecanismo de acción de los antihistamínicos frente a la histamina: la antagonizan por competición, fijándose en los mismos receptores celulares que ella, por semejanza de su estructura química, (7, 8). Es fácil darse cuenta de ésto, si se comparan los grupos amínicos terciarios en la difenhidramina y en la histamina.

Histamina

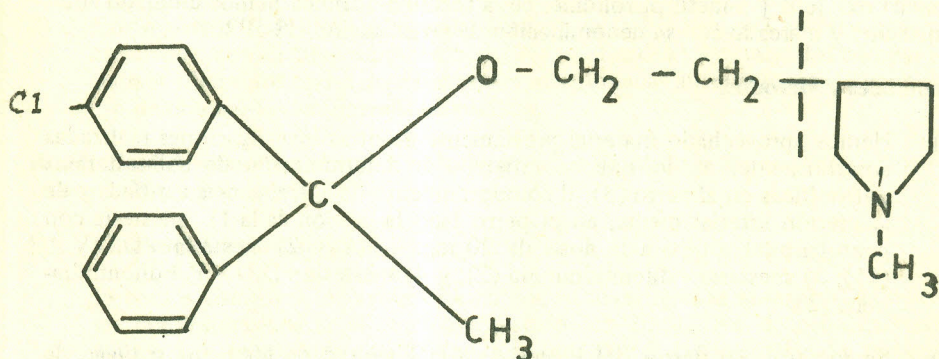


Pues bien, uno de nosotros (Isaza-Cadavid), ha postulado que los antihistamínicos, por la similitud de la estructura química terminal con la de la acetilcolina (compárense las fórmulas químicas), compiten con ésta por el receptor colinérgico.

Es necesario tener "in menti" que la sintomatología en la intoxicación por fosforados orgánicos, se origina en un exceso de acetilcolina *nó* destruída por las colinesterasas que han sido envenenadas por el tóxico. (9) Si logramos que una sustancia asiente en el receptor que iba a ser ocupado por aquéllas podremos, según nuestra creencia, mantener por fuera el transmisor neurohumoral y controlar la sintomatología.

Si como en el caso de la histamina y los antihistamínicos, según varios autores (7, 8) la parte de la molécula que compete es la amínica terminal, lo mismo es factible de ocurrir con la acetilcolina y la difenhidramina. En ayuda nuestra viene la investigación que para determinar la radioactividad del material biológico por medio del "Liquid Scintillation Counting" (10), realizó el Dr K. Zehnder al estudiar una substancia antihistamínica denominada HS-592* (11). Textualmente dice así: "Métodos. En las experiencias en ratas y perros que se describen a continuación se utilizó un preparado marcado que se obtuvo de la base inactiva del HS-592 mediante un intercambio Protium-tritium, catalizado con *platina* (SIC), que mostró una actividad específica del 1.43×10^9 dpm/mg., es decir, 296 mC/mM.

Alrededor del 90o/o de la radioactividad contenida en este preparado, que abreviadamente podemos designar como ^3H - HS-592, se encuentra en la parte pirrolidínica. Mas de 1/4 del 10o/o de la radioactividad restante se encuentra en el grupo alfa-metilo y menos de los 3/4 en los dos anillos aromáticos de la parte clorbencidri-
lo.



HS-592 (CLEMASTINA)

La radioactividad del material biológico se determinó, tras la incineración, mediante el Liquid Scintillation Counting (Kalberer y Rutschman, 1961**) (11, pág. 1).

Como vemos existe una gran similitud entre las fórmulas del HS-592 y de la difenhidramina, con excepción de su parte terminal que en el primero es un anillo pirrolidínico y en la segunda una dimetil-amina. Lo cierto es que tanto aquél como ésta son "partidos" en el organismo a continuación del último grupo - CH - dejando independientes el anillo y la amina, como se ha comprobado experimentalmente para la clemastina (nombre del Bencidril éter que hemos traído como ejemplo) (12) y como lo sugieren los resultados de nuestras investigaciones para el derivado de las

* Clemastina Tavegil, nombres de este preparado.

** Helv. Chim. Acta 44, 1956 (1961).

etanolaminas (1, 2, 3, 4), (8, pág. 432). Parece entonces que la actividad antidotal de los antihistamínicos contra los fosforados orgánicos, reside en la porción amínica

terminal -N $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ principalmente y que sea privativa de aquellos con esta estructura

química definida para desarrollar sus acciones anticolinérgicas. No está por demás citar nuevamente a Litter (8, págs. 439-440) cuando emite sus enunciados acerca de las relaciones entre la estructura química y la acción farmacológica de los antihistamínicos.

Precisamente para tratar de comprobar la veracidad de nuestros asertos, hemos diseñado la investigación objeto de esta comunicación, utilizando para tratar el perro intoxicado con D.D.V.P., un antihistamínico potente pero carente casi en su totalidad de efectos depresores sobre el S.N.C. y carente también en su totalidad de actividad anticolinérgica (13). Se trata del (+)-2- [2- [(p-cloro alfa-metil-alfa-fenil-bencil) oxi]etil]-1-metil pirrolidina, cuya fórmula química hemos dibujado anteriormente y marcado con su denominación de investigación HS-592.

Materiales y Métodos.

- 1) Hemos aprovechado material previamente de otras investigaciones realizadas anteriormente, en lo que se refiere a la determinación de colinesterasas eritrocíticas en el perro (3), al comportamiento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial media, en el perro bajo la acción de la 1) anestesia con pentobarbital sódico a la dosis de 20 mg./Kg (14); 2) anestesia + D.D.V.P. (15); 3) anestesia + difenhidramina (2); y 4) anestesia + D.D.V.P. + difenhidramina (2).
- 2) Se tomaron 10 perros del Bioterio de la Facultad de Medicina y luego de anestesiados con pentobarbital sódico I.V. a la dosis de 20 mg./Kg. se les disecó la arteria y la vena femorales (16) con el objeto de cateterizarlas con tubos de polietileno para conectar la primera al polígrafo y para administrar las drogas la segunda.

El diseño del experimento contemplaba una hora de trabajo a partir de la administración intraperitoneal del D.D.V.P. (O-O dimetil 2-2 dicloro vinil fosfato) (15, pág. 87), seguida 3 minutos más tarde, de la del antihistamínico I.V. a la dosis de 1 mg./Kg., teniendo en cuenta los registros del polígrafo* en los minutos 2 - 7 - 12 - 17 - 22 - 27 - 32 - 37 - 42 - 47 - 52 - 57 a velocidad de 2.5 mms/segundo, para la frecuencia cardíaca la presión arterial media y el electrocardiograma.**

* La arteria fué conectada a un polígrafo Grass modelo 7PB, por medio de un "Traductor" de presión Staham modelo P 23 A C. El electrocardiograma se registró a través de un preamplificador Grass modelo 7P 613, en posición II de Einthoven (17).

** Velocidad de preconteo es decir antes de los minutos citados en el texto: 10 mms/seg. - Velocidades para registro y lectura de los complejos electrocardiográficos: 25 y 50 mms. Por segundo.

- 3) Naturalmente que con anterioridad al inicio del conteo de los registros, se tomaron las muestras de sangre para verificar la determinación de las colinesterasas eritrocíticas (3, 18) y lo hemos citado bajo este numeral solamente para no interrumpir la exposición sobre la metodología utilizada con el polígrafo.
- 4) Se observó la supervivencia de los animales.
- 5) Se anotó la sintomatología.
- 6) Se tabularon los resultados de las colinesterasas y se compararon con las del perro intoxicado con D.D.V.P. y tratado con difenhidramina, utilizando el *t* de Student (19) para obtener la significancia estadística (20).
- 7) Los complejos electrocardiográficos fueron estudiados por un experto cardiólogo (21).
- 8) Los registros de la Presión Arterial Media y de la Frecuencia Cardíaca fueron tabulados, convertidos a porcentajes (22), graficados y comparados con parámetros obtenidos en las investigaciones mencionadas anteriormente (2) con el fin de obtener la significancia estadística.

Resultados: Alteraremos el orden colocando estos datos de la manera que a nosotros nos parece más lógica, así:

1) Colinesterasas eritrocíticas:

Debemos comparar los valores obtenidos en investigación anterior (3) (Valores colinesterásicos en el perro anestesiado con 20 mg./Kg. de pentobarbital sódico I.V., intoxicado con 20 mg./Kg. de D.D.V.P. intraperitoneal y tratado con difenhidramina a la dosis de 5 mg./Kg), contra los obtenidos en este trabajo (perro intoxicado en las mismas condiciones pero tratado con Hs-592 en vez de difenhidramina).

CUADRO No. 1.

Colinesterasas del 1o. caso.

$\frac{q/o}{\bar{X}_2}$

$$\bar{X}_2 = 17.70 \pm 4.71$$

$$SE\bar{X}_2 = 1.49$$

20.68.....14.72 Intervalos de confianza para un margen de seguridad del 95o/o.

Colinesterasas del 2o. caso.

$$\bar{X}_1 = 17.68 \pm 3.93$$

$$SE\bar{X}_1 = 1.24$$

20.16.....15.20 Intervalos de confianza para un margen de seguridad del 95o/o.

$$t = 0.089, \text{ para } 18 \text{ grados de libertad.}$$

$$P = >09 \text{ No significativo.}$$

II) Signos y Síntomas:

Se observó en los animales utilizados para la investigación una sintomatología esencialmente colinérgica, con excepción de midriasis aparecida en algunos de ellos y que más adelante tendremos la oportunidad de explicar cuando entremos al acápite "discusión".

Los principales síntomas y signos médico-veterinarios observados fueron los siguientes:

1. Salivación y secreciones.
2. Miosis.
3. Micción.
4. Defecación.
5. Fasciculaciones musculares.
6. Convulsiones francas.
7. En ocasiones cambios pupilares.

III) Supervivencia:

De la tabulación de los datos de la supervivencia, con una máxima de 17 minutos para uno de los animales y una mínima de 7 minutos para 6 de ellos, podemos ver que este parámetro fue inferior, aún a aquél encontrado con los perros intoxicados y sin ningún tratamiento (15).

CUADRO No. 2.

Supervivencia.

| <i>Animal.</i> | <i>Tiempo en minutos.</i> |
|----------------|---------------------------|
| Perro No. 1 | 12 |
| Perro No. 2 | 12 |
| Perro No. 3 | 7 |
| Perro No. 3 | 7 |
| Perro No. 5 | 12 |
| Perro No. 6 | 7 |
| Perro No. 7 | 7 |
| Perro No. 8 | 7 |
| Perro No. 9 | 17 |
| Perro No. 10 | 7 |

IV) La conducta de la Presión Arterial Media, la hemos reportado en las gráficas Nos. 1 - 1' - 2 - 3 y 4, que comprenden el trazado de las rectas obtenidas por la ecuación de los mínimos cuadrados (20, pág. 16-24) de las líneas de comportamiento con los fármacos "Pentobarbital - D.D.V.P.", "Pentobarbital - Difenhidramina", "Pentobarbital - D.D.V.P. - Difenhidramina" y "Pentobarbital - D.D.V.P. - HS-592", es decir, con un antihistamínico diferente a la difenhidramina.

Los valores inicial y final de las rectas para este parámetro son los siguientes:

"Pentobarbital + D.D.V.P."... - 12.43..... - 115.03
 "Pentobarbital + D.D.V.P. + HS-592"+ 0.20 - 118.05
 (Tabulados hasta el minuto 27, máxima supervivencia de los animales en nuestras investigaciones.)

"Pentobarbital+ Difenhidramina".....+ 3.87..... + 3.75
 "Pentobarbital+ D.D.V.P.+ Difenhidramina" - 3.50 -4.10

V) Para la Frecuencia Cardíaca hemos elaborado las gráficas Nos. 2' - 5 - 6 - 7 y 8, donde están consignados los valores inicial y final de las rectas correspondientes.

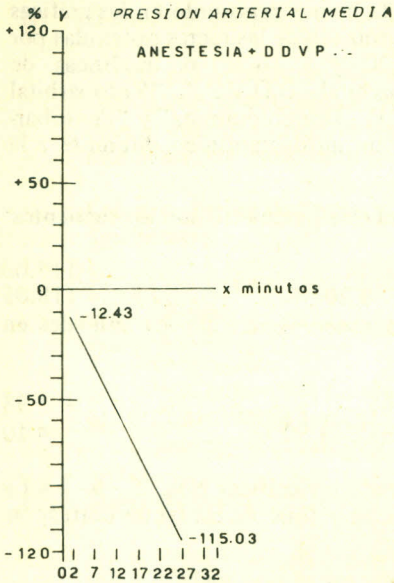
VI) Los complejos electrocardiográficos (21) muestran desde el principio notables alteraciones, sobre todo en el ritmo.

VII) Por último en el cuadro No. 3, hemos consignado los valores de t y de P con respecto a las colinesterasas comparando unos valores contra otros.

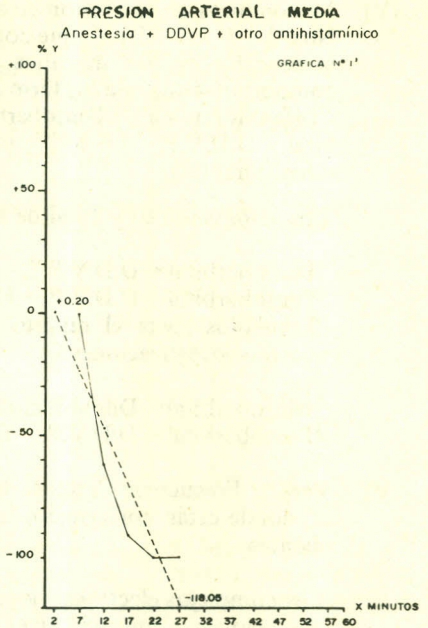
Discusión: Cuando iniciamos la investigación de la difenhidramina como tratamiento de la intoxicación por fosforados orgánicos (1, 2) fundamentándonos en la experimentación animal, pensamos que cualquier antihistamínico era capaz de desarrollar las mismas propiedades anticolinérgicas que aquel derivado de las etanolaminas con que empezamos a trabajar. Pero a medida que la consulta bibliográfica avanzaba nos convencimos de que no era así y logramos encontrar una explicación que nos parece lógica, resultante de nuestras inquisiciones bibliográficas y de nuestras actividades experimentales.

A nuestras manos llegaron cuatro importantes artículos (10, 11, 12, 13) con la descripción de las investigaciones realizadas con un antihistamínico del grupo de los bencidriléteres, el HS-592 denominado genéricamente "Clemastina" y fabricado por la casa Sandoz Limitada con el nombre de Tavegil (R). En uno de ellos se habla de "la potente actividad antihistamínica pero de la mínima anticolinérgica" (13, pág. 112) del preparado.

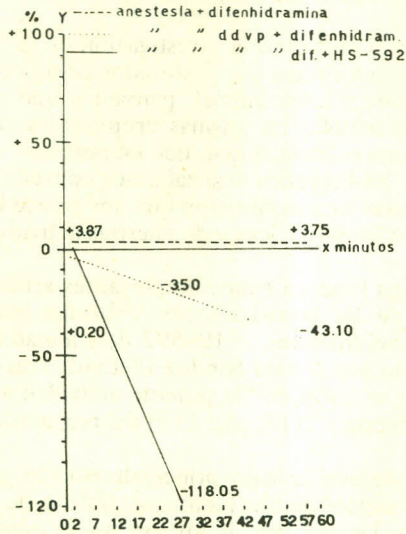
Fué la lectura de este trabajo principalmente lo que nos hizo dudar de la efectividad de ciertos antihistamínicos (faltos de efectos anticolinérgicos) para antagonizar las acciones de los fosforados orgánicos y fué por eso por lo que diseñamos la investigación objeto de esta comunicación. Los resultados de ella nos dan pie para hacer algunas consideraciones especiales:



GRAFICA No. 1



PRESION ARTERIAL MEDIA -



GRAFICAS No. 2,3,4.

- A) Es cierto que no hay diferencia significativa estadísticamente entre las tasas de las colinesterasas eritrocíticas determinadas en el perro anestesiado, intoxicado con D.D.V.P. y tratado con difenhidramina y el anestesiado e intoxicado, pero tratado con clemastina (HS-592). Este hecho se debe sin duda a que el tiempo transcurrido entre la administración de la difenhidramina y de la clemastina como tratamiento, solamente es de tres minutos a partir de la inyección intraperitoneal del D.D.V.P. Por lo tanto, no ha habido tiempo para producirse una variación en la tasa de las colinesterasas. Pero merece una explicación el porqué de un tiempo tan corto transcurrido entre la aplicación del tóxico y el medicamento utilizado para tratar el perro: aunque la máxima supervivencia en esta investigación fué de 17 minutos, la mayoría de los animales, únicamente sobrevivió 5 minutos, por lo cual urgía instaurar rápidamente el tratamiento.
- B) Como quedó consignado atrás, la sintomatología médico-veterinaria fué exclusivamente colinérgica, pero manifestamos también que en algunos casos se presentó midriasis, lo cual podría ser interpretado por alguien como síntoma adrenérgico; pero si recordamos que la acetilcolina es el transmisor neurohumoral preganglionar del sistema nervioso simpático, encontraremos lógico que un exceso de acetilcolina originado en la intoxicación por fosforados orgánicos produzca un estímulo sobre las fibras simpáticas y sobre la médula adrenal con liberación de cantidades extras de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina), causando en última instancia de la dilatación pupilar distinta a aquélla que se presenta con poca anterioridad a la muerte (anoxia).
- C) De acuerdo con el cuadro No. 2, la supervivencia máxima fué de 17 minutos para 1 de los sujetos de experimentación y la mínima de 7 minutos para 6 de ellos. Esto nos indica la poca o ninguna efectividad del tratamiento. Si como ya lo comentamos anteriormente, el HS-592 carece de acciones centrales aunque conserve una potente actividad periférica, es apenas lógico que no sirva como medicación anticolinérgica. Pero indagemos porqué algunos antihistamínicos si la tienen:

R -



- 1) Según Kalberer (10), la mayor radioactividad encontrada al analizar farmacocinéticamente la clemastina se halló en la porción pirrolidínica de la molécula y la menor en los anillos aromáticos. Esto quiere decir que el punto más lábil de la estructura química está en la unión del anillo pirrolidínico con el resto de ella.
- 2) Obsérvese la semejanza entre la fórmula química de la clemastina y la de la Difenhidramina a partir del anillo pirrolidínico en la primera y del grupo amínico terciario en la segunda: en ambas existen el grupo $-C-O-CH_2-CH_2-$ y en ambas existe también un doble anillo aromático; es cierto que el HS-592 posee además un ión cloro pero creemos que esto no invalide la similitud anotada.

3) Hemos visto que la difenhidramina es efectiva en el tratamiento de las intoxicaciones por fosforados orgánicos y que la clemastina no lo es, lo que forzosamente nos lleva a concluir -(dado que la molécula de ésta última se fractura por el $-CH_2-$ unido al anillo pirrolidínico y el resto es muy semejante a la porción estructural de la difenhidramina a partir del $-CH_2-CH_2-$ unido al nitrógeno terminal)- que la actividad anticolinérgica no reside en la porción molecular constituida por los dos anillos aromáticos mas el grupo $-C-O-CH_2-CH_2-$, sino en la porción amínica terciaria y exclusivamente en élla.

4) Así como por este procedimiento razonado y basado en la experimentación, hemos llegado a la conclusión de que la actividad anticolinérgica de los antihistamínicos reside en la porción amínica terciaria de la molécula principalmente, es fácil llegar a la conclusión también, de que igualmente la acetilcolina tendrá su punto mas lábil en la molécula a partir del $-CH_2-$ unido al nitrógeno ya que su hidrólisis por las colinesterasas se lleva a cabo en el radical acetilo. La similitud entre los grupos amínicos de la difenhidramina y de la acetilcolina hace viable nuestra teoría de que aquélla compite con ésta por el receptor colinérgico desplazándola de él, ocupando su puesto e impidiendo que desarrolle sus acciones.

D) La Frecuencia Cardíaca y la Presión Arterial Media, como puede verse en las gráficas correspondientes, descienden a valores porcentuales tan bajos, que son incompatibles con la vida. Las rectas cubren hasta el minuto 27 a pesar de haber dejado constancia de que en esta investigación la mínima y la máxima supervivencia estaban comprendidas dentro del rango "7 - 17 minutos"; pero nosotros lo tabulamos hasta el minuto 27 porque esta fué la máxima supervivencia encontrada en una investigación anterior (15, págs. 91 - 92 - 93).

E) Los complejos electrocardiográficos, como ya lo anotamos atrás, presentan graves alteraciones, cosa apenas natural por la prontitud con la que se presentó la muerte.

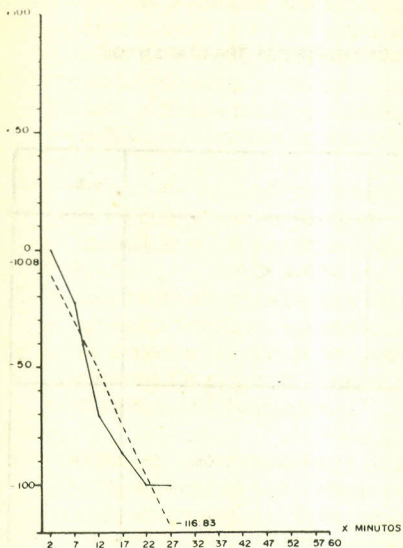
Conclusiones: Dentro de nuestras condiciones de investigación, podemos extraer las siguientes:

1) No todos los medicamentos antihistamínicos poseen una actividad anticolinérgica que los habilite como drogas efectivas en el tratamiento de la intoxicación por fosforados orgánicos.

2) Esta propiedad reside en la función amínica terciaria que poseen los antihistamínicos pertenecientes a los grupos de las etilendiaminas, etanolaminas y propilaminas.

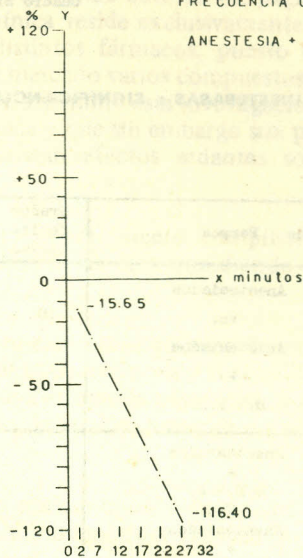
FRECUENCIA CARDIACA

Anestesia + DDVP + otro antihistaminico



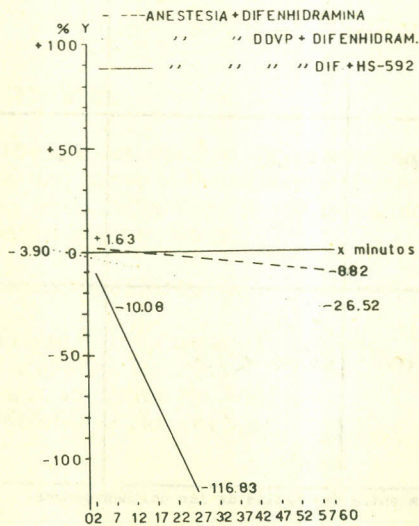
FRECUENCIA CARDIACA

ANESTESIA + DDVP

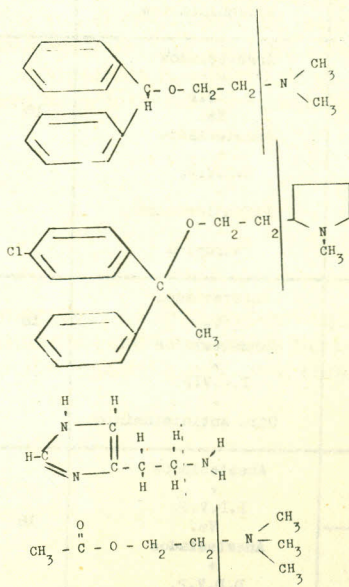


GRAFICA No. 5

FRECUENCIA CARDIACA



GRAFICAS Nos 6, 7, 8



FORMULAS QUIMICAS

- 1) Difenhidramina.
- 2) Clemastina.
- 3) Histamina.
- 4) Acetilcolina.

COLINESTERASAS : SIGNIFICANCIA ENTRE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS

| Nro. de Perros | Grados de libertad | t | P | S.E. | |
|----------------|--|----|-------|------------------|---|
| 10 | Anestesiados | 18 | 1.422 | $> 0.1 < 0.2$ | - |
| 10 | Vs. Anestesiados + D.D.V.P. | | | | |
| 10 | Anestesiados + D.D.V.P. | 18 | 2.370 | $> 0.02 < 0.05$ | + |
| 10 | Vs. Anestesiados + D.D.V.P. + Difenhidramina | | | | |
| 10 | Anestesiados + D.D.V.P. | 18 | 3.697 | $> 0.001 < 0.01$ | + |
| 10 | Vs. Anestesiados + D.D.V.P. + Difenhidramina + Atropina | | | | |
| 10 | Anestesiados | 18 | 6.667 | < 0.01 | + |
| 10 | Vs. Anestesiados + D.D.V.P. + Otro antihistaminico | | | | |
| 10 | Anestesiados + D.D.V.P. | 18 | 3.444 | $> 0.001 < 0.01$ | + |
| 10 | Vs. Anestesiados + D.D.V.P. + Otro antihistaminico | | | | |

1) Para el primer compartimento no hay significancia entre las medias de las colinesterasas.

2) Para los dos segundos, éstas aumentan.

3) Para los dos últimos compartimentos del cuadro, la positividad en la significancia, se refiere a la baja de las colinesterasas al hacer la comparación entre las medidas de tendencias central y las de dispersión.

- 3) Debe revisarse el concepto emitido por varios autores (8, págs. 439 - 443) de que la actividad antihistamínica reside exclusivamente en los grupos amínicos terciarios de los distintos fármacos, puesto que ya hemos visto que han aparecido en el mercado varios compuestos (entre ellos el que nos ha servido para llevar a término esta investigación) que no lo muestran en su estructura química y que sin embargo son poderosos antihistamínicos, aunque no posean efectos sedantes sobre el S.N.C., ni acciones anticolinérgicas.
- 4) Los medicamentos mencionados en el numeral tercero, compiten con la acetilcolina por el receptor, desplazándola de él e impidiendo que se manifiesten los síntomas colinérgicos.
- 5) Los antihistamínicos que carecen en su estructura química de un grupo amínico terciario, no poseen actividad anticolinérgica y si se utilizan en el tratamiento de la intoxicación por fosforados orgánicos, no serán capaces de evitar la muerte del sujeto, la cual se presenta en un lapso máximo de 17 minutos.
- 6) Aunque no encontramos ni aumento ni disminución de colinesterasas con respecto al tratamiento con difenhidramina, (por razones expuestas con anterioridad), debe recordarse que al aumentar con aquéllas los eritrocitos por el efecto cocaínico de algunos antihistamínicos (6, págs. 87 y 182, 5 pág. 494), simultáneamente con el crecimiento de la cantidad de eritrocitos, deben crecer las colinesterasas en ellos contenidas, lo que en parte nos ayuda a explicar el porqué de la utilidad de unos pocos antihistamínicos en el tratamiento de la intoxicación, por fosforados orgánicos.

SYNOPSIS:

The authors searched the anticholinergic properties of a drug without the aminic tertiary group in the molecular structure (Clemastine) and found that in the contrary to diphenhydramine, it was not effective in the organophosphorated compounds intoxication treatment.

Dirección de los autores.

Centro de Información Toxicológica.
Facultad de Medicina
Apartado Aéreo No. 5661
Medellín - Colombia S.A.

REFERENCIAS

- 1) Valencia de la Torre, Carlos; Córdoba P., Darío; Echeverri E., Jairo; Mantilla P., Bernardo; Cano P., Guillermo; Heredia de Córdoba, Elsa; "Nuevo método para el tratamiento de las intoxicaciones por fosforados orgánicos con difenhidramina". Antioquia Médica - Vol.20, No. 5, 1970. Medellín, Colombia. Pág.252.
- 2) Córdoba P., Darío; Isaza Cadavid, Jairo; García J., Silvia; Osorio G., Raúl Guillermo; Heredia de Córdoba, Elsa; López L., Dilia; "Efecto protector de algunas aminos frente a distintos tóxicos. II.) Nuevo estudio clínico sobre el uso de la Difenhidramina en el tratamiento de las intoxicaciones por fosforados orgánicos. |fundamentación experimental". Inédito.
- 3) Isaza C., Jairo; Osorio G., Raúl Guillermo, et. al: "Efecto protector de algunas aminos frente a distintos tóxicos. I.) Determinación de colinesterasas eritrocíticas en el perro". Boletín Informativo del Colegio de Médicos Veterinarios y Zootecnistas de Antioquia (COLVEZA). Vol.I., No.10. pp. 5 - 20. 1972.
- 4) Heredia de Córdoba, Elsa; Osorio G., Raúl Guillermo; Isaza Cadavid, Jairo, et al: "Efecto protector de algunas aminos frente a distintos tóxicos". III.) Tratamiento del perro intoxicado con fosforados orgánicos con atropina-difenhidramina". Inédito.
- 5) Goth, Andres; "Medical pharmacology", Fifth edit. The C.V. Mosby Company, Saint Louis. pp. 62. 1970.
- 6) Goodman S., Louis, Gilman Alfred: "The pharmacological bases of therapeutics". Fourth Edition. The MacMillan Company, New York. pp.636. 1972.
- 7) Feinberg, S.M.: "Antihistaminic Drugs. Pharmacology and Therapeutic effects". Am. J. Med. 1947, 3, Pág.560.
- 8) Litter, Manuel: "Farmacología". 3a. Edición. El Ateneo, Buenos Aires 1966. Págs.439 y 443.
- 9) Klimmer, O.R.: "Plaguicidas: Toxicología, sintomatología y Terapia". Edit. Oikos - Tau S.A. 1968.
- 10) Kalberer, Rutschmann: "Determinación de la radioactividad en material biológico tras la incineración". Helv. Chim. Acta 44, 1956. (1961).
- 11) Zehnder, K.: "Farmacocinética del HS-592". Sandoz S.A. Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie. Junio 9 de 1967. Págs. 1-10.
- 12) Brown, H. Morrow: "An antihistamine drug with purely antihistamine effects". Excerpta Medica Internacional Congress Series Nos. 211. Published as Abstract No.272. VII International Congress of Allergology. Florence, 12-17 October, 1970.
- 13) Hedges, Anmarie; Hills, M.; Maclay, William P.; Newman Taylor, A.J.; Turner, Paul: "Some Central and Peripheral effects of Meclastine, a new antihistaminic drug in men". J. Clin. Pharmacol. 11, 112, 119, 1971. Pág.1.
- 14) Isaza, Cadavid, Jairo; García J., Silvia: "Banco de Datos Biológicos" del Centro de Información Toxicológica del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Tarjetas. Medellín, Colombia S.A. 1972.
- 15) Isaza Cadavid, Jairo; García J., Silvia; Osorio G., Raúl Guillermo; et al: "Estudio experimental sobre el efecto protector del Dipiridamol frente a distintos tóxicos. II) Fosforados orgánicos". Antioquia Médica, Vol. 21, No. 2. 1971.

- 16) Markowitz J., Archibald; Downie, H. G.: "Fisiología experimental y Fisiología Quirúrgica". Editorial Interamericana S.A. Méjico. 1967. 5a. ed. p.p.384 - 411.
- 17) Sauquet, A. Nadal: "Interpretación electrocardiográfica. Aplicación clínica". Ediciones Toray. S.A. Barcelona 1966. p.p. 92 - 93.
- 18) Michel, H.O.: "An electrometric method for the determinations of red blood cells and plasma cholinesterase activity". J. Lab. & Clin. Med, 34: 1564 - 1568 - 1949.
- 19) Murray, S., Spiegel: "Statistics". Shaun publishing Company. New York, 1961. Págs. 69 - 73.
- 20) Isaza-Cadavid, Jairo; García J., Silvia: "Manual de Estadística aplicado a la investigación biológica". Edit. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá 1972. Págs 25 y 37. 1a. ed.
- 21) Martínez, Humberto: "Comunicación personal". 1972.
- 22) Isaza-Cadavid, Jairo; García J., Silvia, et al: "Estudios experimentados sobre el efecto protector del dipiridamol frente a distintos tóxicos. I.) Anestésicos locales". Temas Odontológicos, Vol.11, No.101. 1970. Pág.25.

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE IDIOPATICA

ESTUDIO DE 25 CASOS

*Jaime Leyva T. M. D.**

*Alberto Restrepo M. M. D.***

INTRODUCCION

La Anemia Hemolítica Autoinmune es una entidad en la cual se presenta autosensibilización contra los eritrocitos de un individuo. Los anticuerpos son inmunoglobulinas de tipo IgG, IgG más IgM, IgM únicamente y ocasionalmente, IgG mas IgA(1). Los anticuerpos pueden reaccionar igualmente con sitios antigénicos similares compartidos por otros elementos celulares sanguíneos.

El diagnóstico se establece con la presencia de estado hemolítico y la demostración de anticuerpos contra los eritrocitos del paciente (2). El signo cardinal ha sido la positividad de la prueba de Coombs. Ocasionalmente esta prueba puede ser negativa debido al bajo número de moléculas de anticuerpos que recubren al eritrocito, las cuales son insuficientes para que ocurra la aglutinación de los glóbulos rojos con el suero antiglobulina humana (3). Debe tenerse en cuenta las circunstancias en las cuales hay prueba de Coombs falsa positiva, debido a que el eritrocito, actuando como "espectador inocente", ha adsorbido complejos antígeno anticuerpo no relacionados con él, o se ve involucrado en reacciones inmunológicas a haptenos y drogas unidas a su membrana (4), o a aquellos estados en los cuales, presumiblemente, por un defecto de su membrana, se le fijan globulinas sin actividad de anticuerpos contra los glóbulos rojos, como puede ocurrir en la Anemia Perniciosa, en la Mielosis Eritrémica y en el Mieloma Múltiple (2). El Síndrome clínico siempre incluye el acortamiento de la vida media de los glóbulos rojos y la presencia de estado hemolítico, con o sin anemia, dependiendo del balance existente entre el ritmo de destrucción, las características fisicoquímicas de los anticuerpos y la capacidad de producción de glóbulos rojos de la médula ósea.

La Anemia Hemolítica Autoinmune puede ser primaria o idiopática y secundaria o sintomática. En este último caso se asocia a entidades de tipo infeccioso, autoinmu-

* Residente 3o. año - Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín.

** Profesor de Medicina. Jefe Sección de Hematología, Universidad de Antioquia. Medellín.

ne o neoplásicas, especialmente linfomioproliferativas (5), también, a drogas (4). Tanto la Anemia Hemolítica Autoinmune primaria como secundaria se pueden deber a la formación de anticuerpos "calientes", de tipo incompleto y no fijadores de complemento. Estos reaccionan óptimamente a 37°C. Los anticuerpos pueden ser también "fríos", completos y fijadores de complemento. Su actividad aumenta progresivamente de 30° a 0° (1, 5).

El presente trabajo tiene como objeto mostrar y comentar la experiencia local con la Anemia Hemolítica Autoinmune Idiopática en la Ciudad de Medellín en los últimos 8 años.

MATERIAL Y METODOS

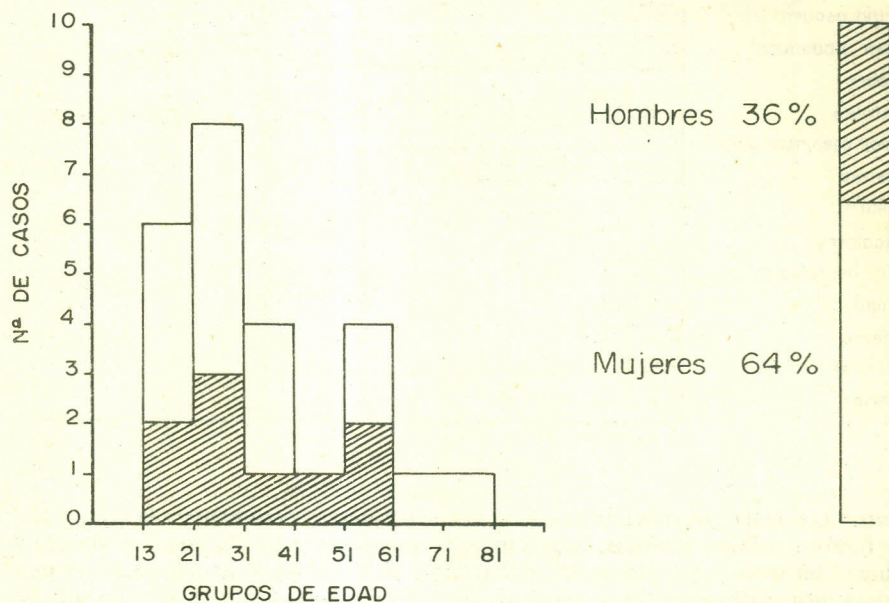
Se revisaron las historias clínicas y el estudio hematológico de 25 pacientes mayores de 12 años clasificados con el Diagnóstico de Anemia hemolítica Autoinmune Idiopática, en el período comprendido entre Enero de 1964 y Diciembre de 1971. Veinte pacientes fueron estudiados en la Sección de Hematología del Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, y los otros cinco en forma privada por médicos particulares y uno de los autores. El criterio mayor fué la demostración de estado hemolítico y prueba de Coombs positiva. Se descartaron los casos, que en la revisión, se clasificaron como secundarios; en el examen inicial o en la evolución posterior. A 18 pacientes se les practicó estudio de medula ósea por aspiración, prueba de fragilidad osmótica de los eritrocitos y determinación cuantitativa de anticuerpos. En 17 casos se obtuvo electroforesis de hemoglobina. En 16 pacientes se determinó la electroforesis de proteínas, en 15 se hicieron preparaciones para células L.E. Otros exámenes incluyeron serología (KAHN-VDRL) en 11 oportunidades y FTA. ABS en 3. Se revisó el estudio anatomopatológico del bazo de 4 de los pacientes esplenectomizados. Se incluyen en el trabajo 5 miembros de una familia que llenan los criterios de autoinmunidad, aunque una mujer nunca ha presentado anemia. Se reportan los resultados del primer examen hematológico, por lo cual no todos los pacientes aparecen con anemia inicialmente, pero la presentaron en uno u otro momento del período de observación con la excepción anotada. En 18 pacientes se pudo seguir la evolución con período de seguimiento entre 3 y 90 meses, con un promedio de 38 meses.

RESULTADOS

En la gráfica No. 1 se registra la distribución según sexo y edad; 16 pacientes (64o/o) son mujeres y 9 pacientes (36o/o) hombres. La edad de aparición de la anemia varió entre los 14 y los 72 años, siendo la edad promedio 34 años. El 72o/o de los pacientes tenían menos de 41 años. Los casos de Anemia Hemolítica por anticuerpos fríos se presentaron únicamente en hombres mayores de 50 años.

Cuadro Clínico: Antecedentes: En 5 casos hay historia familiar de Anemia Hemolítica Autoinmune como se discute más adelante. A uno de los pacientes se le había practicado colecistectomía por coleditiasis, antes de establecer el diagnóstico de la Anemia que había pasado desapercibida, como hemolítica autoinmune. En 3 pacientes hubo antecedentes de enfermedades venéreas y en otros cuatro historia

DISTRIBUCION SEGUN SEXO Y EDAD DE LOS 25 PACIENTES ESTUDIADOS

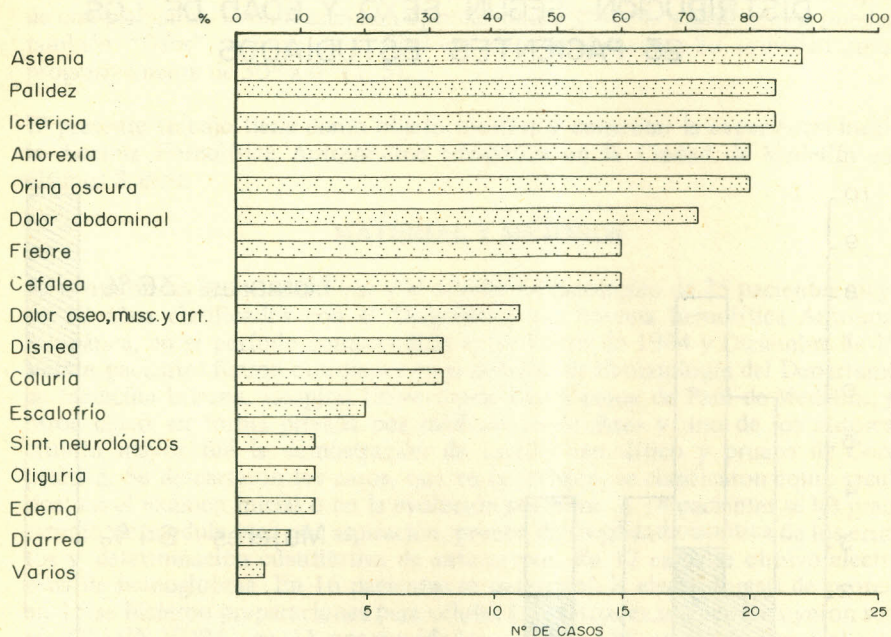


anterior de bronquitis crónica, TBC pulmonar tratada, multiparasitismo y úlcera duodenal, respectivamente.

En 10 pacientes se estableció antecedentes de ingestión de drogas, cuando ya presentaban síntomas atribuibles a la anemia: anticolinérgicos 2; aspirina 2, fenilbutazona, cloranfenicol, tetraciclina, fenacetina, anfetamina, dipirona, de a uno, respectivamente,

Síntomas: Como se aprecia en la gráfica No. 2, los síntomas principales fueron, en frecuencia decreciente: astenia, palidez, ictericia, anorexia, pigmentación de la orina, dolores abdominales, fiebre, cefalea, vómito y dolores osteomusculares, disnea, coluria, escalofrío y manifestaciones neurológicas (vértigo - inconciencia - convulsiones); estas últimas se presentaron en una paciente con eclampsia grave y en otra que además presentaba doble lesión valvular aórtica. Los síntomas habían tenido una duración de 15 días hasta 5 años y en promedio fué de 6, 8 meses.

GRAFICA N° 2
SINTOMATOLOGIA



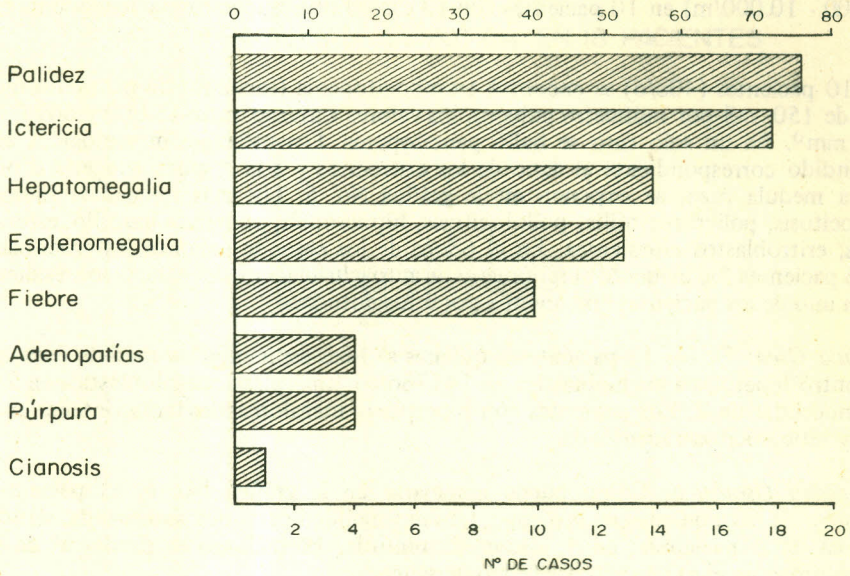
Signos: Los hallazgos más constantes al examen físico se presentan en la gráfica No. 3 y fueron: palidez, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia discreta o moderada y fiebre. Con menos frecuencia se encontraron adenopatías y manifestaciones purpúricas, principalmente como pequeñas hemorragias en el fondo de ojo. En solo un caso hubo francas manifestaciones hemorrágicas de piel y mucosas por trombocitopenia. Ninguno de los pacientes presentaba úlceras en las extremidades.

Enfermedades Asociadas: Fuera del parasitismo intestinal tan frecuente en nuestro medio, se encontraron las siguientes entidades asociadas temporalmente a la Anemia Hemolítica en 8 pacientes: Eclampsia grave, tromboflebitis profunda, doble lesión valvular aórtica, osteomielitis crónica, fiebre tifoidea, neumonía bacteriana, infección urinaria y mola hidatiforme, sin que pudiera establecerse relación causal con respecto a la Anemia Hemolítica Autoinmune, aunque en algunas de ellas, se puede producir hemólisis por mecanismo diferente.

Estudio Hematológico: Los valores de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, reticulocitos y plaquetas se presentan en la gráfica No. 4. En el examen inicial cinco pacientes presentaron valor de hemoglobina normal, con estado hemolítico compensado. En 16 casos los valores de hemoglobina fueron de 10 gramos y en 4, de 5 gramos %. La anemia fue macrocítica en el 42.10/o de los casos, normocítica en el

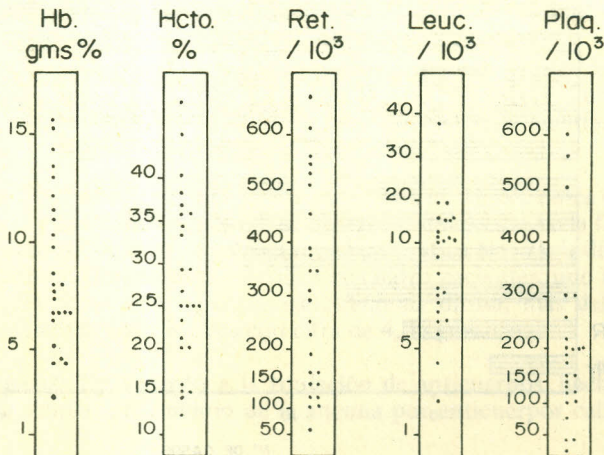
GRAFICA Nº 3

SIGNOS AL EXAMEN FISICO



GRAFICA Nº 4

CUADRO HEMATICO



57.9o/o. Todos los pacientes, excepto uno, tenían reticulocitosis en el exámen inicial. Los valores absolutos de reticulocitos variaron entre 58.000 y 660.000, con un promedio de 304.000 por milímetro cúbico. El recuento de leucocitos fué normal (5.000 - 10.000/m) en 10 pacientes. En 13 casos hubo leucocitosis y leucopenia en 2.

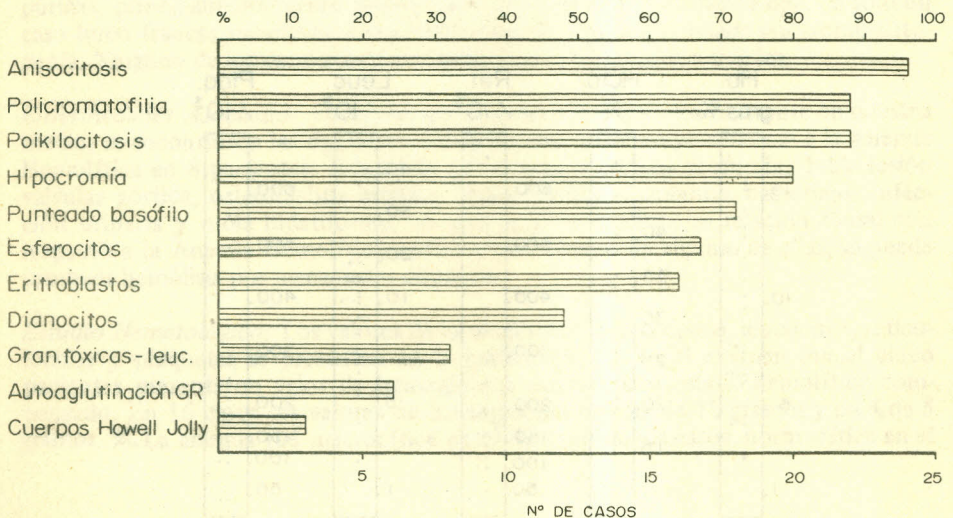
En 10 pacientes (40o/o) se encontró trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de 150. mil por milímetro cúbico), los valores variaron entre 15.000 y 609.000 por mm^o. En un solo caso se halló pancitopenia. Los hallazgos morfológicos del extendido correspondiente al daño de los eritrocitos y a la respuesta regeneradora de la medula ósea, se exponen en la gráfica No. 5. Los más frecuentes fueron anisocitosis, policromatofilia, poikilocitosis, hipocromía, punteado basófilo, esferocitos, eritroblastos circulantes. En el 68o/o de los casos se encontró esferocitosis. En 6 pacientes fué evidente el fenómeno de autoaglutinación, de manera sobresaliente en uno de los pacientes con anemia por crioaglutininas.

Medula Osea: De los 18 pacientes a quienes se hizo aspiración de medula ósea, se encontró hiperplasia normoblástica en 14 (78o/o), hiperplasia megaloblástica en 2 y normocelular en 2. Los pacientes con hiperplasia megaloblástica tenían intensa anemia y reticulocitosis acentuada.

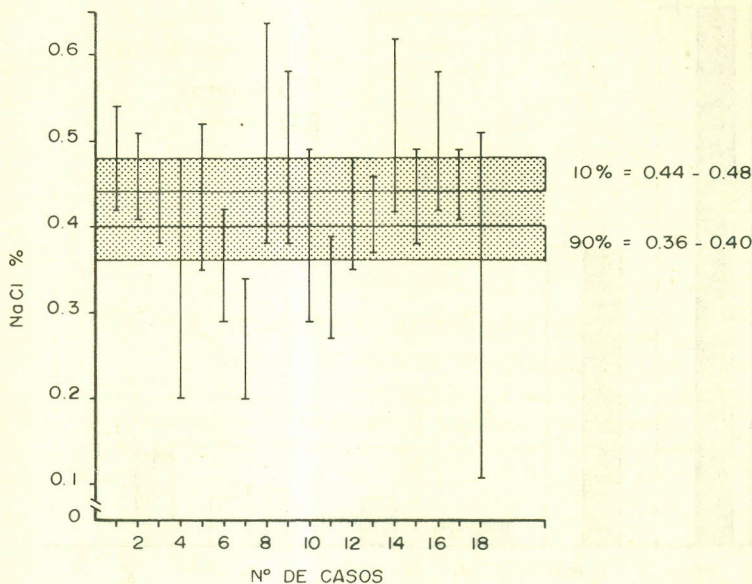
Fragilidad Osmótica: Como puede apreciarse en la gráfica No. 6, 11 pacientes (61o/o), de 18 a quienes se investigó, tenían fragilidad osmótica aumentada, siendo normal en 6 pacientes; en 1 estuvo disminuída. El hallazgo es similar al de la esferocitosis en el extendido periférico de sangre.

GRAFICA N° 5

EXTENDIDO PERIFERICO



FRAGILIDAD OSMOTICA EN 18 PACIENTES

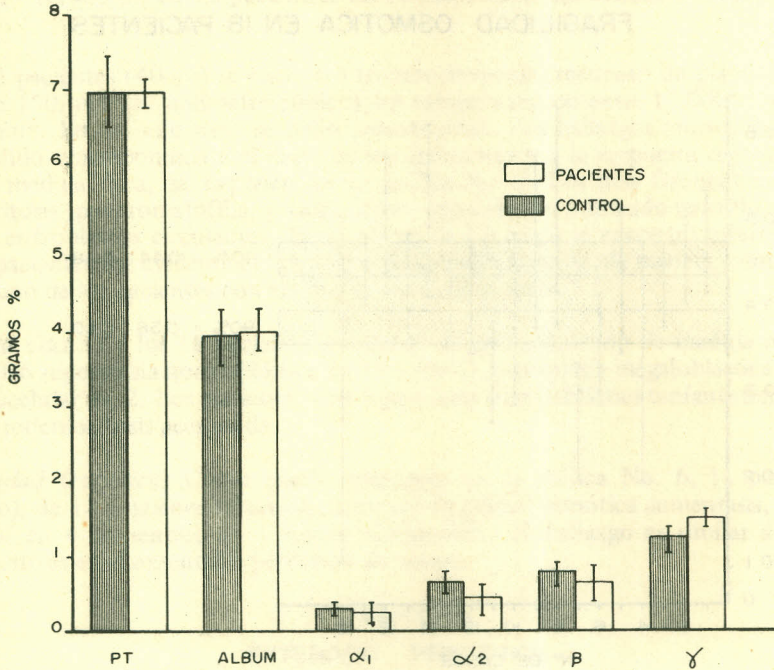


La electroforesis de hemoglobina, fracción de hemoglobina A2 y hemoglobina Fetal fueron normales en los 18 pacientes estudiados.

La bilirrubina estuvo aumentada en 20 pacientes en quienes se hizo la determinación, habiendo predominio de la fracción indirecta en 9 pacientes (43o/o). Ninguno de los pacientes con predominio de la bilirrubina directa tenía manifestaciones de obstrucción biliar.

Electroforesis de Proteínas: Los promedios obtenidos en 16 pacientes están dentro del margen de la normalidad. En general, se observó disminución de la fracción Alfa 2 globulina y aumento difuso de la gamaglobulina. (Gráfica No. 7). Individualmente es apreciable la disminución de gamaglobulina en cuatro pacientes, uno de los cuales tenía 0.42 gms.o/o. A su vez, hipergamaglobulinemia difusa, más del 100o/o, se halló en cuatro pacientes, uno de ellos con cifra de 4.05 gms.o/o.

Aspectos Serológicos: De acuerdo a la titulación de anticuerpos, hecha en 18 pacientes, hubo un amplio predominio de la anemia por anticuerpos calientes, en el

VALORES PROMEDIO DE ELECTROFORESIS DE PROTEINAS
EN 16 PACIENTES

89o/o de los casos, con una mayor incidencia de ésta en el sexo femenino, 78o/o. La anemia por anticuerpos fríos se encontró en 2 pacientes, ambos del sexo masculino, como se aprecia en el cuadro No. 1. Los títulos de anticuerpos calientes variaron entre 1:2 y 1:256. Los títulos de crioaglutininas variaron entre 1:64 y 1:9984. En 9 pacientes, se demostraron panaglutininas.

Otros Exámenes Serológicos: En 11 oportunidades se hizo KAHN y VDRL. Este examen fué positivo en 4 pacientes con título desde débil positivo hasta 1:32, a 3 de los cuales se les practicó prueba de FTA ABS, la cual fué negativa, descartando la lúes como causa de la positividad.

Las preparaciones para células L.E. fueron negativas en 15 pacientes en quienes se buscaron. Ver cuadro No. 2.

Cursó Clínico: Durante el período en el cual se hizo el diagnóstico de la Anemia Hemolítica, en 3 pacientes se presentaron complicaciones de insuficiencia cardíaca por anemia severa únicamente. En un caso de una paciente con insuficiencia cardíaca por doble lesión valvular/aórtica, fue factor agravante y en 2 pacientes hubo manifestaciones de insuficiencia renal aguda.

CUADRO Nº 1

CLASIFICACION DE 18 Ptes CON AHAI
SEGUN TIPO DE ANTICUERPOS

| | ♂ | ♀ | total |
|-----------------------|---|----|-------|
| Anticuerpos calientes | 2 | 14 | 16 |
| Anticuerpos fríos | 2 | 0 | 2 |
| Total | 4 | 14 | 18 |

CUADRO Nº 2

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE IDIOPATICA
OTROS ASPECTOS SEROLOGICOS

| examen | Nº casos | positivo | negativo |
|----------------|----------|----------|----------|
| Kahn | 3 | | 3 |
| VDRL | 8 | 4 | 4 |
| FTA ABS | 3 | | 3 |
| Células LE | 15 | | 15 |
| Latex | 3 | 3 | |
| Crioglobulinas | 7 | | 7 |

Al concluir el estudio se había podido seguir la evolución a 18 pacientes. Desafortunadamente no se conoce la suerte de los otros 7 pacientes que completan el grupo estudiado. Se pudieron observar entre 3 y 90 meses. Entre el grupo seguido solo se había presentado una muerte en un paciente a los 7 meses de diagnosticada la enfermedad y quien murió en el acto operatorio de una neumectomía total por neumonía abscedada y paquipleuritis. El curso de la enfermedad de este paciente, quien tenía hipogamaglobulinemia se caracterizó por infecciones respiratorias bacterianas intercurrentes frecuentes. Los otros 17 pacientes vivían, 3 de ellos con descompensación del estado hemolítico; 2 de estos últimos pacientes presentaban anemia a pesar de haber sido esplenectomizados y recibieron tratamiento de sostén con esteroides. Solo pueden considerarse como "curados" 3 pacientes, todos hombres de la familia estudiada. Dos de ellos luego de la esplenectomía, con negativización de la prueba de Coombs y remisión clínica y hamatológica completas, el tercero luego de recibir esteroides. Una cuarta paciente se encontraba en remisión luego de

un año de suspender esteroides, pero continúa con prueba de Coombs positiva. Los pacientes "curados" llevan 6 años de remisión. Nueve pacientes se encuentran en control recibiendo tratamiento permanente con inmunosupresores y sin anemia. Véase cuadro No. 3.

CUADRO N° 3

EVOLUCION EN 25 Ptes CON ANEMIA HEMOLITICA
AUTOINMUNE IDIOPATICA

| vivos | tratamiento | | total |
|--------------------|-------------|----------|-----------|
| | si | no | |
| Con anemia | 2 | 1 | 3 |
| Sin anemia | 9 | 5 | 14 |
| Total | 11 | 6 | 17 |
| Muertos | | | 1 |
| Desconocido | | | 7 |

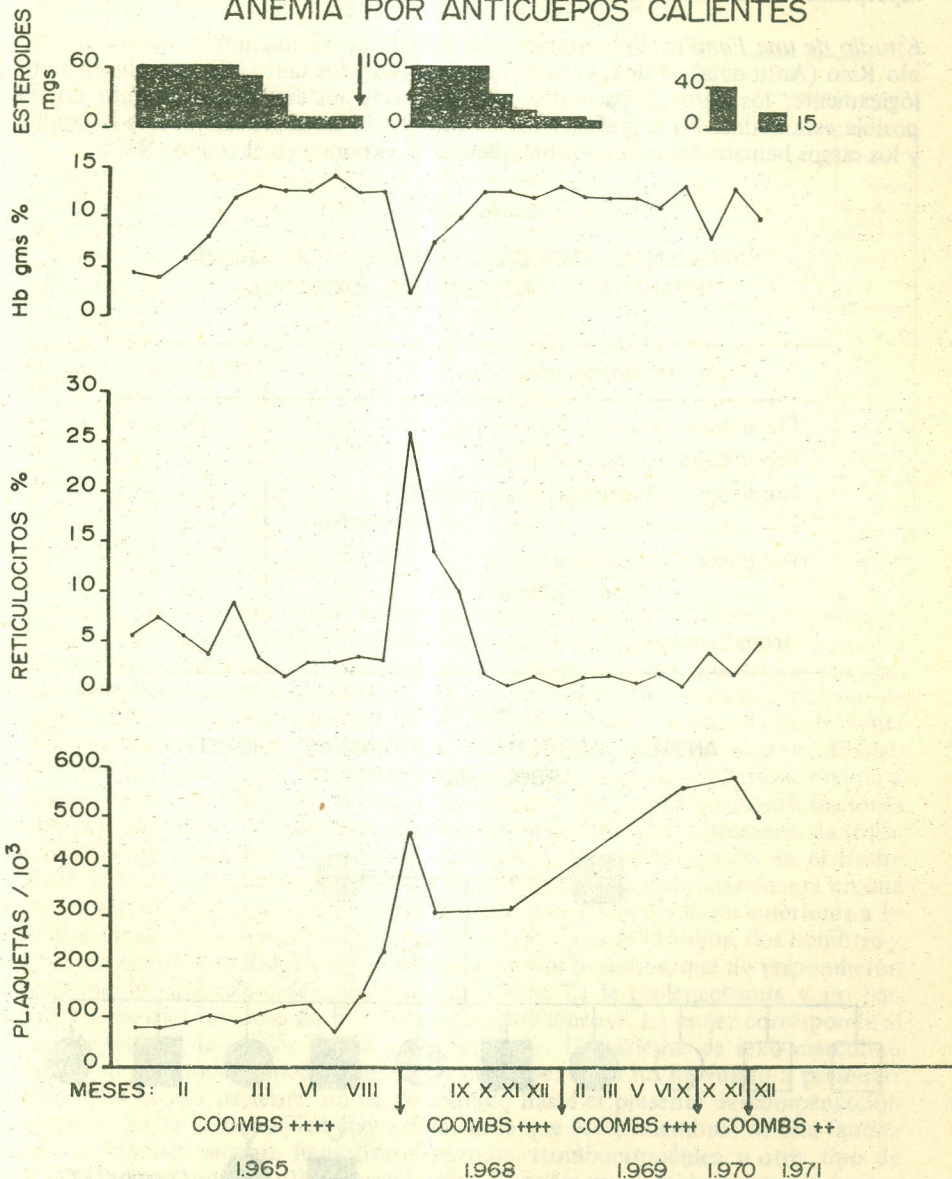
Descripción de un Caso: En la gráfica No. 8 se presenta la evolución hematológica de una paciente, miembro de la familia estudiada, con anemia por anticuerpos calientes, durante 6 años de seguimiento. Esta paciente, con hipogamaglobulinemia, ha presentado varias recaídas luego de la esplenectomía con infección y embarazos, 3 de los cuales han terminado en abortos o partos prematuros; solo tiene una niña viva. En la actualidad requiere tratamiento permanente con prednisona y en 1971 a la edad de 25 años se le practicó amputación de la pierna derecha por gangrena debida a oclusión arterial.

Tratamiento: En todos los pacientes tratados se empleó inicialmente prednisona a dosis de 1 o 2 mgs por kilogramo de peso, disminuyéndolas posteriormente a dosis de mantenimiento. Se practicó esplenectomía en 6 pacientes, cuando no hubo respuesta al tratamiento con esteroides en 5 casos y en uno por la aparición de púrpura Trombocitopénico muy sintomático clínicamente, también sin respuesta al tratamiento médico. En solo dos casos la esplenectomía produjo remisión completa. Los demás pacientes continúan recibiendo esteroides únicamente o asociados con otro tipo de inmunosupresores: Ciclofosfamida, 6 Mercaptopurina, Clorambucil. En el cuadro No. 4 se exponen las combinaciones del tratamiento empleado. En una sola paciente se presentó como complicación de la esplenectomía, la formación de absceso subfrénico.

Anatomía Patológica: Se pudo revisar el estudio del bazo en 4 casos. El peso varió entre 280 y 360 gramos, con un tamaño promedio del 16X10X4 cm. Macroscópicamente eran de consistencia blanda, congestivos y con folículos linfoides muy aparentes. El estudio microscópico mostró dilatación sinusoidal, con notable congestión, hiperplasia reticuloendotelial y depósitos de hemosiderina con variable grado

GRAFICA N° 8

EVOLUCION HEMATOLOGICA DE UNA PTE CON ANEMIA POR ANTICUEROS CALIENTES



✓ ESPLENOMEGALIA

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE IDIOPATICA FAMILIAR
ASPECTOS HEMATOLOGICOS Y EVOLUCION

| Iden. | Edad | Grupo sang. | Electro Hb | Hb fetal | Coombs | Frag osmótica | | Gramos % | | Retic. % | Hb gms% /10 ³ | Pla. /10 ³ | Tratamiento | Evolución |
|--------|------|-------------|------------|----------|--------|---------------|------|----------|---------|----------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------|
| | | | | | | 10% | 90% | P.T | % Glob. | | | | | |
| Padre | 70 | A + | AA | 1.3 | - | 0.48 | 0.38 | 6.6 | 1.80 | 1.2 | 15.2 | 250 | - | Sano |
| Madre | 52 | O + | AA | 1.6 | - | 0.45 | 0.33 | 6.2 | 1.30 | 1.0 | 15.8 | 109 | - | Muerte A.C.V. |
| M.I Q | 37 | A + | AA | 1.7 | - | 0.46 | 0.27 | 7.0 | 0.89 | 2.0 | 13.1 | 290 | - | Sana |
| B ♂ | 29 | O + | AA | 1.2 | +++ | 0.46 | 0.37 | 5.9 | 1.00 | 13.2 | 10.3 | 158 | Esteroides | Asintomat. |
| A.R Q | 26 | O + | AA | 1.3 | - | 0.49 | 0.36 | 6.9 | 1.20 | 2.8 | 15.8 | 164 | - | Sana |
| J.I ♂ | 27 | O + | AA | 0.6 | ++ | 0.48 | 0.38 | 6.3 | 0.90 | 7.0 | 15.4 | 106 | Esteroides Esplenect. | Asintomat. |
| A Q | 19 | O + | AA | 1.1 | ++++ | 0.54 | 0.42 | 6.4 | 0.45 | 5.4 | 4.3 | 83 | Esteroides Esplenect. | Anemia |
| J.M. ♂ | 14 | O + | AA | 1.1 | ++++ | 0.48 | 0.20 | 7.6 | 1.45 | 25.0 | 6.5 | 120 | Esteroides Esplenect. | Asintomat. |
| M.A Q | 18 | A + | AA | 1.4 | + | 0.48 | 0.35 | 7.0 | 1.21 | 1.2 | 14.2 | 120 | - | Asintomat |

Cinco hijos, dos mujeres y tres hombres tenían prueba de Coombs positiva y se incluyeron en el grupo total de pacientes. Ninguno de los dos padres tenía prueba de antiglobulina positiva. Por los estudios apropiados se descartaron las anemias hemolíticas hereditarias y congénitas de otra naturaleza. Clínicamente ninguno de los padres presentó o había presentado anemia hemolítica y aunque la madre tenía trombocitopenia, tampoco presentó manifestaciones clínicas al respecto. Inicialmente con el estudio, 3 de los hijos tenía anemia, uno la presentó posteriormente y la quinta, nunca ha presentado descompensación hemolítica ni manifestaciones purpúricas, aunque tenía trombocitopenia. Llama la atención la presencia de trombocitopenia en 5 de los 9 miembros estudiados, y en otros estaba en el límite inferior de lo normal. La fragilidad osmótica estuvo aumentada claramente en una de las hijas. En tres casos se encontró la gamaglobulina en valores inferiores a lo normal y en un caso en valores menores del 10o/o. Tres de los hijos, dos hombres y una mujer fueron sometidos a esplenectomía; ambos hombres, que no respondieron al tratamiento con esteroides, se "curaron" luego de la esplenectomía y no han vuelto a presentar recaídas en 6 y 7 años respectivamente. La mujer corresponde al caso expuesto en la gráfica No. 8 ya comentado. El paciente de sexo masculino tratado con esteroides únicamente, luego de suspenderlo no ha vuelto a presentar recaídas. La quinta paciente, no ha presentado hasta el presente descompensación hemolítica. En la actualidad no hay evidencia de que otros miembros de ésta familia hayan presentado anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, u otro tipo de enfermedad autoinmune o linfoproliferativa. El padre vive y la madre murió recientemente por accidente cerebrovascular.

DISCUSION

Comparada nuestra casuística con otras series, Dacie 108 casos en 14 años (5), Dausset y Colombani (6), 93 casos en 11 años, Crosby y Rappaport (7), 34 en 10 años, Silverstein y colaboradores (8), de 117 casos en 10 años, es relativamente pequeña, teniendo sin embargo presente, que nuestra serie solo incluye pacientes adultos. Similarmente a lo hallado por la mayoría de ellos, la incidencia de Anemia Hemolítica Autoinmune Idiopática es mayor en mujeres que en hombres en relación de 2:1, presentándose en todas las edades; sin embargo discriminando el tipo de anticuerpos encontramos que la anemia por anticuerpos calientes es más frecuente en adultos jóvenes, en tanto que la anemia por crioanticuerpos lo es en pacientes de mayor edad y ancianos.

El no hallazgo de anemia en el examen inicial de algunos pacientes está de acuerdo con la evolución natural de esta entidad que se caracteriza por crisis y remisiones inducidas por tratamiento aún espontáneas, adoptando un curso crónico como ocurrió en la mayoría de nuestros casos, excepto en 2 que fueron de curso agudo. La evolución más prolongada aún antes de ser diagnosticada, hasta por 5 años. La presencia y tamaño de la esplenomegalia en la mitad de nuestros pacientes, estuvo en proporción al tiempo de evolución de la enfermedad. A este respecto Schwartz y Costea (2) afirman que debe sospecharse malignidad en presencia de Anemia Hemolítica Autoinmune y esplenomegalia importante. Aunque 10 pacientes presentaron trombocitopenia, hubo manifestaciones purpúricas solo en quienes tuvieron recuentos menores de 40.000 por mm³. En ningún caso se asoció a tromboembolismo como han indicado otros (7). Conocido es que la asociación de Anemia Hemolítica Autoinmune, Púrpura Trombocitopénico Idiopático y en ocasiones Leucopenia, constituyen el síndrome de Evans; se han demostrado aglutininas contra las plaquetas y los leucocitos, pero es posible que la sensibilización de los diferentes elementos celulares sanguíneos resulte de compartir sitios antigénicos comunes a los mismos (2). Solo en un paciente hubo reticulocitopenia, la cual ha sido considerada por algunos (5, 6 y 7), signos de mal pronóstico, particularmente si se asocia a anemia grave, trombocitopenia, leucopenia o anticuerpos circulantes. Este concepto no ha sido confirmado por otros (8), ni tampoco lo compartimos de acuerdo a lo observado en nuestra serie. La esferocitosis y el aumento de la fragilidad osmótica, principalmente durante las crisis han sido hechos bien reconocidos aunque inconsistentes. No encontramos ninguna explicación para uno de nuestros casos en la cual estuvo disminuída. La inducción de formación de esferocitos por anticuerpos de tipo Ig G1 y G3 ha sido expuesta por Jandl y otros (9, 10 y 11) y revisada por Cooper y colaboradores (12). La esferocitosis facilita la eritrofagocitosis y lisis de los eritrocitos sensibilizados, por parte del sistema retículoendotelial especialmente del bazo (13) y es un paso importante en el mecanismo de hemólisis de la anemia por anticuerpos calientes. Schwartz y Costea en su serie de 10 casos de Anemia Hemolítica Idiopática (2) encontraron hipergamaglobulinemia en un solo caso, contra 5 de 6 casos de Anemia Hemolítica Autoinmune por Lupus Eritematoso Diseminado y en ningún caso secundario a linfomas. Dacie informa hipo o disgamaglobulinemia en el 50o/o de los casos idiopáticos. Nuestros resultados difieren de ellos por el hallazgo de aumento de los valores promedios de gamaglobulina de los pacientes estudiados y de 4 casos de disminución de la misma fracción con un solo caso de disminución de valores menor del 10o/o.

En esta serie hubo mayor incidencia de anemia por anticuerpos calientes y solo en dos casos fué por crioglobulinas. Ambas tienen diferencias serológicas, clínicas, de evolución y pronóstico (5), que dado el bajo número de segundo de nuestros casos, no es posible cotejar. Ninguno de los dos pacientes con anemia por crioglobulinas presentó fenómeno de Raynaud, ni esplenomegalia. Uno de ellos presentó el tiempo de evolución más prolongado antes del diagnóstico con crisis espaciadas y síntomas leves.

El promedio de supervivencia para 18 pacientes que se pudieron seguir hasta 90 meses es de 43 meses. En 7 casos se desconoce la suerte por no haber vuelto al servicio. Teniendo este hecho en mente, de todos modos llama la atención que solo se registre una muerte a los 7 meses del diagnóstico, lo cual contrasta con la mortalidad de series anteriores; así Dacie (5) encontró una mortalidad del 46o/o de un año en 50 casos de Anemia Hemolítica Autoinmune Idiopática por anticuerpos calientes. Crosby Rappaport (7) registran un 53o/o de mortalidad; Dausser y Colombani (6) 27o/o. Por el contrario, está de acuerdo con series recientes en las cuales se aprecia que el pronóstico ha variado fundamentalmente con el advenimiento de los esteroides (2). Silverstein (8) en 117 casos reportó supervivencia del 91o/o a un año, 76o/o a 5 años, 73o/o a 10 años, observando mejor pronóstico cuando los pacientes fueron tratados con esplenectomía y esteroides. De los 6 pacientes de la presente serie en quienes se practicó esplenectomía, produjo remisión completa y permanente en dos, aunque ha modificado la trombocitopenia. Los demás han requerido continuar con tratamiento médico para el control de la hemólisis. El 50o/o de nuestros casos seguidos requieren tratamiento permanente, a pesar del cual dos pacientes continúan con anemia moderada. Estamos de acuerdo con Silverstein (8) en que el pronóstico no es influenciado por factores tales como edad, intensidad de la anemia, reticulocitopenia o depresión de algunas de las otras series medulares. Aunque inicialmente el tratamiento debe ser con inmunosupresores si estos no controlan la hemólisis o se requieren dosis altas de mantenimientos de esteroides se recurre a la esplenectomía en casos seleccionados adecuadamente para obtener mejor resultado de ella, como cuando hay ausencia de autoaglutinación, se demuestra in vitro que los anticuerpos son incompletos y se demuestra por centelleo con isótopos (eritrocitos marcados con ^{51}Cr) un papel importante del bazo en el secuestro de glóbulos rojos, indicado por mayor actividad en el área esplénica (5). El curso de la anemia por anticuerpos fríos permite un mejor control evitando exposición a bajas temperaturas. Si es severa, responde menos a los inmunosupresores y esplenectomía.

Es de notorio interés, que aunque han aumentado los informes sobre Anemia Hemolítica Autoinmune familiar (14, 15, 16, 17, 18 y 19), algunos de ellos con alteraciones de las globulinas séricas, trombocitopenia, etc. Este es el primer reporte de 5 miembros de una misma familia, cuatro de ellos sintomáticos, afectados por la enfermedad. En animales, Bielchowsky (20) ha demostrado, que factores genéticos pueden influenciar la ocurrencia de Anemia Hemolítica Autoinmune en ratones híbridos NZB/B1

En efecto, a los 9 meses la mayoría de ratones de una misma camada tiene prueba de antiglobulina positiva; una gran proporción muere de anemia, en un 40o/o se pueden detectar anticuerpos antinucleares. Howie y Helyer (21) ha mostrado que esa característica se hereda por un factor dominante, pero su expresión puede ser modificada por la contribución genética del padre "no autoinmune". La consideración de factores genéticos debe involucrarse con las teorías que tratan de explicar la causa de la formación de anticuerpos (1): 1o. La terminación de la tolerancia inmunológica, al modificarse algunos antígenos del eritrocito por agentes exógenos. 2o. La formación de anticuerpos de reacción cruzada. 3o. Aumento de la capacidad de formación de iso, hetero y autoanticuerpos. 4o. La aparición espontánea de clonos no malignos de inmunocitos que no pueden ser eliminados por el individuo y que pueden formar anticuerpos contra antígenos naturales del mismo. Esta teoría, basada en la selección clonal de Burnet (22) es de bastante aceptación, y el factor genético podría regular la aparición o no de tales clonos. La opinión predominante en la actualidad, como sostienen Schwartz y Costea (2), es que la anemia hemolítica autoinmune obedece en su origen a un defecto de las células inmunológicamente competentes. El factor genético determina la predisposición a desarrollar enfermedad autoinmune pero falta aún por esclarecer otros factores determinantes de la manifestación clínica de la enfermedad. Aunque la anemia hemolítica autoinmune puede asociarse a anemia hemolítica familiar de otras causas (15) y se presta particularmente a confusión con la esferocitosis hereditaria (23), en la familia presentada hay suficiente evidencia de que se trataba únicamente de Anemia Hemolítica Autoinmune Idiopática asociada a Trombocitopenia e Hipogamaglobulinemia, con diferente expresión entre sus miembros. Dobbs (18) ha propuesto, al estudiar un número de individuos en varias generaciones, para la transmisión de las distintas alteraciones que acompañan a la Anemia Hemolítica Autoinmune en algunas familias, un carácter hereditario recesivo. Nuestra familia será objeto de un seguimiento más prolongado que permita hacer otras observaciones y sacar conclusiones valederas.

RESUMEN

Se presentan los resultados del estudio clínico y hematológico de 25 pacientes adultos con Anemia Hemolítica Autoinmune Idiopática observados en 8 años. Hubo predominio del sexo femenino y se encontró la variedad por anticuerpos calientes más frecuente en adultos jóvenes en tanto que la variedad por anticuerpos fríos se halló solo en pacientes mayores de 50 años. El valor promedio de la fracción de gamaglobulina estuvo aumentada para todo el grupo. La supervivencia en 18 casos fué en promedio de 43 meses, con una sola muerte y no se encuentra influencia pronóstica en los valores hematológicos, la edad del paciente, ni la intensidad de la prueba de Coombs. Se presenta, hasta donde sabemos, el mayor número de miembros de una misma familia con manifestaciones de la enfermedad, asociada en los mismos y otros miembros de la misma familia, a trombocitopenia e hipogamaglobulinemia, hallazgos que llaman la atención sobre el papel desempeñado por factores genéticos en la etiopatogenia de la enfermedad autoinmune.

SYNOPSIS

Clinical and hematological result in 25 patients with Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia, seen in the last eighth year, on presented. The majority of patients

were women and twenty three of the twenty five patients have warm type antibodies. At the electrophoresis the gamaglobulin fraction were increased. The average follow up in 18 patients were 43 month. All one alive except one. Were not found significant pronostic value in age, title of Coombs test or blood cell counts.

In a family of 12 members 9 were studied. Five of these have autoimmune hemolytic syndrome (two women and three men). Some member of the family have thrombocytopenia and hipogamaglobulinemia.

The clinical, laboratory finding and the characteristics of the family are discussed.

REFERENCIAS

1. Dacie, J.V. Autoimmune Hemolytic Anemias. Brit. Med. J. 1 : 381, 1.970.
2. Schwartz, R.S., Costea, N. : Autoimmune Hemolytic Anemia: Clinical correlations and Biological Implication. Seminars in Hematology 3 : 2, 1.966.
3. Gilliland, B.C., Baxter, E., Evans, R.S. Red cell antibodies in acquired Hemolytic Anemia, With negative antiglobulin serum test. N. Engl. J. Med. 285: 252, 1.971.
4. Bohan, R.F., Ultmann, J.E., Corman, J.G., Faranghi, M., Scudder, J. : The direct Coombs test: Its clinical significance. Am. Intern. Med. 68: 19, 1968.
5. Dacie, J.V. : The Hemolytic Anemias, Congenital and acquired. Part II The Autoimmune Hemolytic, 2o. ed. Grune and Stratton, Inc. New York, 1.962.
6. Dausset, J, Colombani, J. : The serology and prognosis of 128 cases of autoimmune Hemolytic Anemia. Blood 14: 1280, 1.959.
7. Crosby, W.H., Rappaport, H. : Autoimmune Hemolytic Anemia. Analysis of Hematologic observations with particular reference to their prognostic value. A survey of 57 cases. Blood 12: 42, 1.957.
8. Silverstein, M.N., Gómez, M.R., Elveback, L.R. Re Mine, W.H., Liman, J.W.: Idiopathic, acquired hemolytic anemia. Survival 117 cases. Arch. Intern. Med.129: 85, 1972.
9. Jandl, J.H., Jones, A.R., Castle, W.B. : The destruction of red cells by antibodies in Man. I. Observations on the sequestration and lysis of red cells altered by inmune mechanism. J. Clin. Invest. 36: 1428, 1957.
10. Abramson, N., Gelfand, E.W., Jandl, J.H. et al: The interaction between human monocytes and red cells: specificity for IgG subclasses and IgG fragments. J. Exp. Med. 132: 1207, 1970.
11. Abramson, N., Lo Buglio, A.F. Jandl, J.H., et al: The interaction between human monocytes and red cells binding characteristics. J. Exp. Med. 132: 1191, 1970.
12. Cooper, R.A., Ghattil, S.J.: Mechanisms of hemolysis. The minimal red cell defect. New Eng. J. Med. 285: 1514, 1971.
13. Jacob, H.S., MacDonald, R.A., Jandl, J.H.: Regulation of spleengrowth and sequestering function. J. Clin. Invest. 42: 1476, 1963.
14. Kissmeyer, Nielsen, F., Bent O Hansen, K., J.: Immuno-hemolytic Anemia with familial occurrence. Acta. Med. Scand. 14: 35, 1952.

15. Kaplan, E., and Zuelzer, W.W.: Erythrocyte survival studies in childhood III. Unusual familial hemolytic anemias associated with intrinsic erythrocyte abnormality. *J. Lab. Clin. Med.* 36: 524, 1950.
16. Pollock, J.G., Fenton, E., Barret, K.E.: Familial autoimmune hemolytic anemia associated with rheumatoid arthritis and pernicious anemia. *Brit. J. Hemat.* 18: 171, 1970.
17. Cordova, M.S., Baez-Villasenor, J., Mendez, J.J., Campos E.: Acquired hemolytic anemia with positive antiglobulin (Coombs test) in mother and daughter. *Arch. Int. Med.* 117: 692, 1966.
18. Dobbs, C.E.: Familial autoimmune hemolytic anemia. *Arch. Int. Med.* 116: 273, 1965.
19. Fialkow, P.J., Funderberg, H., Epstein, W.V.: Acquired hemolytic anemia and familial aberrations in gamaglobulin. *A. J. Med.* 36: 188, 1964.
20. Bielchowzky, M., Helyer, B.J., and Howie, J.B.: Spontaneous hemolytic anemia in mice of the NZB/Bl strain. *Proc. Univ. Otago. Med. School* 37: 9, 1959.
21. Howie J.B. and Helyer, B.J.: Autoimmune disease in mice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 124: 167, 1965.
22. Burnet, F.M.: Concepts of autoimmune disease and their implication for therapy. *Perspect. Biol. Med.* 10: 141, 1967.
23. Bohnem, R.F., Lowman, J.T.: Diagnostic confusion associated with spherocytes in Coombs positive acquired hemolytic anemia. *Lancet* 82: 431, 1962.

SERVICIOS DE EPIDEMIOLOGIA (Organización y Funciones)

*Dr. Arturo Morales B.**
*Dr. Rodrigo Barceló***
*Dra. Helena Espinosa de R.****

INTRODUCCION

Basados en los modernos criterios de vigilancia epidemiológica, los servicios de epidemiología, que deben ser más bien una organización funcional que estructural, comparten con la atención médica y el saneamiento ambiental la cualidad de ser uno de los ejes en un organismo sanitario integral que pretende planificar con bases en la realidad y ejecutar acciones efectivas, haciendo rendir los recursos existentes muchas veces subutilizados a pesar de su escasa disponibilidad. Estos servicios para realizar sus objetivos requieren de una organización que contemple actividades orientadas al estudio epidemiológico de la enfermedad como proceso dinámico, desde el conocimiento del problema hasta la aplicación de medidas de control.(1) Por ello es necesario adoptar las estructuras sanitarias nacionales muchas veces inadecuadas y no funcionales, a un criterio racional y científico cambiando pautas de trabajo para lograr una organización efectiva entre los servicios epidemiológicos y las demás unidades del sector salud y otros sectores, al igual que la unificación de normas entre los organismos centrales, regionales y locales. Es importante hacer énfasis en que adjudicar el nombre de "divisiones, secciones o servicios de epidemiología" a organismos preexistentes, o hacer "programas de vigilancia epidemiológica" nacionales o regionales, sin modificar los métodos de trabajo, ni establecer un nivel central capaz de coordinar integralmente las acciones y de recopilar, analizar y distribuir la información completa y adecuada además de implementar una red nacional de referencia e investigación, no soluciona el problema, y crea la falsa imagen de que se está haciendo "epidemiología" cuando la verdad es, que la misma rígida organización impide la aplicación de la metodología científica que agilizaría la solución de los problemas de salud pública y permitiría un mayor aprovechamiento de los recursos existentes.

* Residente de Epidemiología 3er. año.

** Residente de Epidemiología 3er. año.

*** Jefe Sección de Epidemiología Escuela Nacional de Salud Pública. Medellín, Colombia.

I. ORGANIZACION

Bajo las anteriores consideraciones, la estructura epidemiológica, puede tomar diversas formas y grados de complejidad, dependiendo de las condiciones socioeconómicas y geográficas, los recursos y las estructuras previamente establecidas. (2) El proceso de organización debe iniciarse con la formación previa de comités multidisciplinarios, que censando los recursos disponibles y estableciendo criterios realistas presenten a los niveles decisorios, generalmente de tipo político, las varias alternativas para su realización.

Estos comités de estudio deben estar constituidos por especialistas en las diversas ramas de las llamadas ciencias de la Salud y del comportamiento, además de involucrar en su mecánica a los asesores internacionales, a los centros médico-asistenciales, facultades de medicina, escuelas de salud pública, servicios nacionales de estadística etc.

De estos comités deben surgir grupos dirigidos por los epidemiólogos existentes y médicos de salud pública que estudiarán la formación de las unidades o secciones específicas tanto nacionales como regionales y locales en el campo epidemiológico. Deben crearse a la vez los mecanismos jurídicos para el funcionamiento de estas unidades y la elaboración de un manual o código epidemiológico normativo que sustente oficialmente el futuro desarrollo de los programas propuestos.

II. ESTRUCTURA Y FUNCIONES

A NIVEL CENTRAL

El organismo central del sistema epidemiológico (Departamento, División u otro) debe depender en línea directa del órgano técnico-político del sistema sanitario que mas acorte la cadena decisoria en materia de financiación y trámite administrativo.

Como es una estructura que requiere especial agilidad de acción, debe ser en lo posible autónoma en la administración de los recursos económicos, contando como es natural con contraloría interna.

Este organismo central debe abarcar todo el campo epidemiológico, para evitar la marginalidad en su interés de cierta patología que podría exigir por parte de los especialistas en la materia la creación posterior de otros órganos de acción, desvinculados o descentralizados, que no solo duplicarían esfuerzos sino que además debilitarían la unidad del sistema epidemiológico.

Este nivel que es la estructura capital responsable de los programas para el conjunto de un país y que debe tener una visión amplia de su problemática tendrá las siguientes funciones(3):

1. Planear programar y ejecutar en el aspecto epidemiológico nacional.
2. Dirigir programas de investigación epidemiológica de interés nacional.

3. Crear un sistema de vigilancia epidemiológica.
4. Dictar normas epidemiológicas y supervisar su cumplimiento.
5. Condensar la información estadística para su presentación a organismos nacionales e internacionales.
6. Dirigir los programas de erradicación de enfermedades que existan a nivel nacional.
7. Orientar el adiestramiento de personal médico y paramédico en el área de epidemiología.
8. Prestar asesoría técnica a distintos niveles.
9. Supervisar y evaluar los programas periódicamente.
10. Coordinarse con el Laboratorio Nacional de Salud Pública en el caso de que este funcione separadamente.

Las principales unidades o secciones a este nivel han de ser:

1. Enfermedades Transmisibles
2. Enfermedades Crónicas
3. Enfermedades Mentales
4. Accidentes e intoxicaciones
5. Zoonosis
6. Investigación
7. Bioestadística y dibujo
8. Adiestramiento de personal
9. Laboratorio de Salud Pública

En los casos en que esta última unidad por su tamaño y complejidad figure como organismo descentralizado, debe al menos lograrse una buena coordinación con la misma.

Cada una de las unidades o secciones conformarán grupos especiales de acuerdo a las prioridades y problemas de Salud Pública en cada país, tales como por ejemplo, grupo de tuberculosis, cáncer, toxicomanías, etc.

Tanto la vigilancia epidemiológica como la vacunación deben ser responsabilidad de todas aquellas unidades a quienes les incumbe, con adopción de criterios y normas unificadas para su funcionamiento (4).

Es de aclarar que si bien todas las unidades, tienen entre sus funciones específicas la investigación, la creación de una unidad investigativa tiene como objeto centralizar todos los recursos para que las investigaciones propuestas, puedan realizarse con un máximo de rendimiento evitando duplicación de recursos especialmente operativos.

Personal:

Básicamente la dirección de la división Nacional debe estar encomendada a un epidemiólogo de alta calificación en investigación, vigilancia epidemiológica y administración.

A nivel de grupos especiales o unidades deben operar individuos de reconocida idoneidad y experiencia, preferentemente médicos con formación de salubristas y especialización en Epidemiología. Sería conveniente que estos epidemiólogos tuvieran un conocimiento adecuado de la realidad del país desde el punto de vista económico, social y cultural.

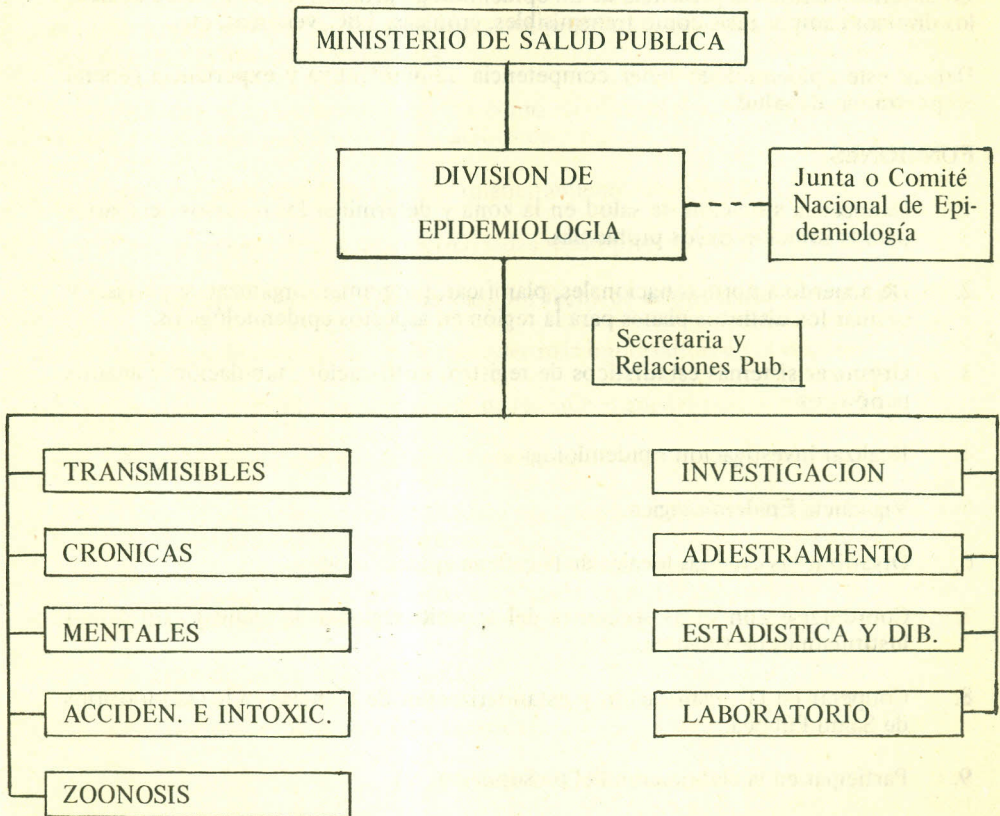
Sólo a este nivel y para dirigir las unidades, se aconseja la presencia de epidemiólogos con énfasis en una área específica. En su defecto, médicos salubristas entrenados en epidemiología pueden cumplir tal labor.

La unidad de Zoonosis deberá ser dirigida preferentemente por un veterinario de Salud Pública con adiestramiento en Epidemiología.

La unidad de Estadística ha de ser encabezada por un estadístico de alto nivel e idealmente especialista en técnicas de muestreo.

A la unidad de investigaciones, dirigida por un epidemiólogo general se le adscribirán las funciones para emergencias epidémicas, además de las antes anotadas. El nivel central ha de contar con una junta o comité de epidemiología presidida por el Jefe del mismo y conformada por todos los directores de unidad de dicha división. Esta junta tomará las decisiones que en materia de normas, investigación, logística o planeación sean requeridas contando con la asesoría de otros Departamentos o divisiones del organismo sanitario (planeación, atención médica, saneamiento, etc.) Es de igual importancia y con el objeto de mantener una coordinación adecuada con el nivel regional el fomentar reuniones periódicas con la participación de los directores de epidemiología de cada una de las regionales o áreas. Según las anteriores consideraciones se propone el siguiente organigrama general para el nivel central.

FIGURA I.
ORGANIGRAMA



III. ESTRUCTURA Y FUNCIONES

DEL NIVEL REGIONAL

El nivel regional, que desempeña el principal papel en el campo operativo, puede ser basado en delimitaciones político-administrativas de cada país, o bien, en áreas ecológicas, específicas que circunscriben características comunes.

Este nivel, ceñido a normas nacionales ha de ser autónomo para su funcionalidad, manteniendo una buena coordinación tanto con el nivel central como con el local.

Sus registros e información estadística deben ser lo más detallados posible pues en ellos recaerá el éxito de las investigaciones epidemiológicas que darán la base para una buena política epidemiológica en su jurisdicción, además de ser el soporte para las decisiones que a nivel central se adopten para investigaciones de interés nacional.

Lo anterior justifica la presencia de un epidemiólogo general, es decir, debe abarcar los diversos campos tales como transmisibles, crónicas, TBC, venéreas, etc.

Deberá este epidemiólogo tener competencia administrativa y experiencia general en programas de salud.

FUNCIONES:

1. Conocer la situación de salud en la zona y determinar los recursos necesarios para la solución de los problemas.
2. De acuerdo a normas nacionales, planificar, programar, organizar, supervisar y evaluar los distintos planes para la región en aspectos epidemiológicos.
3. Organizar sistemas estadísticos de registro, notificación, tabulación y análisis periódicos.
4. Realizar investigación Epidemiológica.
5. Vigilancia Epidemiológica.
6. Organizar las oficinas locales de la cadena epidemiológica.
7. Coordinarse con otras secciones del servicio regional de Salud y con demás instituciones pertinentes.
8. Cooperar en la organización y estandarización de técnicas en los laboratorios de Salud Pública.
9. Participar en la elaboración del presupuesto.
10. Informar al jefe regional de Salud y a la opinión pública sobre hechos y actividades epidemiológicas.

ESTRUCTURA:

La sección de epidemiología ha de contar al menos con las siguientes unidades que como en el nivel central formarán según sus necesidades grupos específicos:

1. Unidad para el control de enfermedades transmisibles.
2. Unidad para el control de enfermedades crónicas.

3. Unidad de Investigación.
4. Unidad de Zoonosis.
5. Unidad de Estadística y dibujo.

Al igual que en el nivel nacional la vigilancia epidemiológica y la vacunación serán funciones de las unidades respectivas.

Los problemas de salud mental pueden como en el nivel precedente constituir una unidad o bien funcionar como grupo dentro de crónicas.

La unidad de estadística debe tener permanentemente actualizados (5) (6):

- a. Cuadro de prevalencia de enfermedades según prioridades.
- b. Incidencia semanal de transmisibles por fecha de notificación y localidad.
- c. Indices endémicos de las enfermedades más importantes en la región.
- d. Tasas de morbilidad y mortalidad de las enfermedades más importantes.
- e. Tasas de morbilidad y mortalidad por causa.
- f. Tabla de inmunizaciones realizadas, por grupo de edad y localidad, además del Registro de niveles inmunitarios.
- g. Población calculada para cada año basada en el último censo y distribución porcentual por edades.
- h. Registro de datos en los formularios.
- i. Mapas epidemiológicos y otros gráficos.

IV. NIVEL LOCAL

A este nivel no se puede justificar la presencia de un epidemiólogo por varias razones: En primer lugar, porque sería un lujo innecesario y porque habitualmente existen algunos recursos humanos que pueden absorber las funciones.

En segundo lugar, por no existir epidemiólogos suficientes para dotar a estas áreas de tal elemento.

Por lo tanto es razonable sugerir, que las tareas de epidemiología sean responsabilidad del jefe de salud local y del personal de enfermería, con algún entrenamiento en tales funciones.

Este nivel tiene como objetivos principales:

1. Limitar el esparcimiento de enfermedades transmisibles, controlando casos, localizando contactos y determinando focos o fuentes de infección.
2. Adiestrar y educar sobre problemas epidemiológicos locales.
3. Ejecutar los programas determinados por el nivel regional.
4. Valorar epidemias locales.
5. Notificación y registro oportunos.

La cooperación del hospital local es de gran importancia para el desarrollo de las labores que a este nivel se ejecuten.

Una continua supervisión, asesoría y adiestramiento por parte del nivel inmediatamente superior, son condiciones necesarias para el logro de los objetivos locales arriba mencionados, recordando que los cimientos de la pirámide estructural y funcional del sistema epidemiológico, están constituidos por el nivel local, el cual debe alimentar con su información a todo el sistema para evitar la desintegración de esta principal labor del organismo sanitario.

RESUMEN:

Un sistema epidemiológico, debe estructurarse en base a los recursos existentes, tratando de adecuar en la forma más óptima una cadena de vigilancia, control, investigación y acción epidemiológica entre los niveles central, regional y local.

La coordinación sustentará el sistema que guiado por normas nacionales será capaz con criterios racionales y científicos establecer la realidad epidemiológica, sobre la cual la planeación de cualquier actividad sanitaria encontrará un adecuado respaldo.

Es ideal contar en el nivel central con epidemiólogos expertos en áreas específicas y en el nivel regional con epidemiólogos generales de gran idoneidad. La función epidemiológica a nivel local debe ser encomendada al jefe médico y al personal auxiliar entrenado y actualizado periódicamente.

La permanente asesoría y supervisión por parte del nivel inmediatamente superior darán la clave para el éxito del funcionamiento de la pirámide epidemiológica.

SYNOPSIS

An epidemiological system, has to be structured based on the actual resources, trying to establish in optimal terms a surveillance chain, control, research and an epidemiological action between the central, regional and local levels.

The coordination will reinforce the system which guided by national norms will be able, with rational and scientific criterios, to establish the epidemiological reality, under which plans of any sanitation activity will find an adequate support.

It would be ideal to have in the central level epidemiologies experts in specif areas, and in the regional level to have general epidemiologists with a great deal of competence.

The epidemiological function in the local level will be in charge of the general practitioner and the paramedical personen who will be train periodically.

It is important the continous evaluation and supervition of the upper levels of administration.

REFERENCIAS

1. Barquete Osorio, *Un servicio de vigilancia epidemiológica nacional*. Salud Pública de México (México) 14 (2): 243 - 247, Marzo, Abril 1972.
2. Díaz José, *Organización del servicio de Salud Pública y epidemiología*. Salud Pública de México (México) 14 (2): 249 - 252, Marzo, Abril 1972.
3. Flórez, G., Melchor E. y Mario Miranda. *Administración de servicios de epidemiología a nivel regional y local*. Bol. O.P.S. (Washington) 67 (6): 469 - 476, Diciembre 69.
4. Raska K., *La vigilancia Epidemiológica y su papel en los programas de inmunización*. Bol. O.P.S. (Washington 66 (5): 450 - 464, 1969.
5. Ortíz M., Carlos y Enrique Espinosa. *Organización de un servicio de epidemiología con aplicación a los servicios rurales cooperativos*. Bol. Epidemiológico (México) 19 (4): 115 - 119, Octubre 55.
6. Trimmer H., Carlos. *La participación de los servicios de estadística en los programas de vigilancia epidemiológicos*. Salud Pública de México (México) 13 (4): 497 - 507, Julio, Agosto 1971

DEFINICION DE LA MUERTE Y SUS CONSECUENCIAS

MEDICO LEGALES

*César Augusto Giraldo G.**

*Jaime Borrero Ramírez***

*Gustavo Peláez Vargas****

El concepto de la muerte y su diagnóstico han variado desde la clásica descripción de Bichat (1771-1802) quien la definió como "La detención funcional del sistema nervioso, de la circulación, de la respiración y de la temperatura corporal"(1); el significado cultural de la muerte también ha variado según las creencias de los pueblos(2), y por mucho tiempo prevaleció el concepto de que el tránsito a la muerte lo daba la detención de la circulación(3,4,5). Los adelantos de la medicina y la realidad ya no experimental sino terapéutica del trasplante de algunos órganos, pusieron en duda el concepto anterior al constatarse que la muerte no coincidía con la detención de los movimientos cardíacos(6).

Históricamente, los autores franceses en 1960 fueron los primeros en llamar la atención sobre el "coma dépasse" o "coma sobrepasado"(7,8), entidad que desde el principio diferenciaron de los comas prolongados; en el llamado "coma sobrepasado" las manifestaciones vitales de latidos cardíacos y respiración eran sostenidas artificialmente pero el electroencefalograma era plano; en estos casos prácticamente sólo persistía una preparación "corazón pulmón"(7). Posteriormente estudios anatómopatológicos demostraron que en personas con electroencefalogramas planos y respiración y circulación sostenidas por medios artificiales, se encontraban a la necropsia cambios de autólisis del sistema nervioso central, iguales a los observados en encéfalos que sufrían cambios post-mortem(9,10).

* Departamento de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia y Departamento de Estudios Criminológicos del Municipio de Medellín (Sección de Medicina Forense).

** Jefe Sección de Nefrología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

*** Magistrado Tribunal Superior de Antioquia. Profesor de Derecho Penal. Universidad Pontificia Bolivariana e Instituto de Criminología, Universidad de Medellín.

El cúmulo de estudios existentes sirvió para volcar la atención hacia la llamada "muerte cerebral" y el concepto de la pérdida irreversible de la función cerebral, indicada por un electroencefalograma isoelectrico, fue tenido como criterio de muerte (11,12,13,14,15,16). Una recopilación reciente hecha por el "National Advisory Neurological Diseases and Stroke Council", de los Estados Unidos reunió 340 referencias bibliográficas (17) que enfocaban el criterio de muerte cerebral desde los más diversos ángulos médicos, filosóficos y morales.

La Corte de —ansas en 1967 definió legalmente la muerte, y fué el primer estado en el mundo en sentar legislación sobre este tema. Por ser de interés vale mencionar lo que la Corte de Kansas, acepta como definición de muerte. Considera dos alternativas; la una en la que el diagnóstico de muerte corresponde al médico de cabecera y acepta que los parámetros clásicos de la cesación de las funciones cardíacas y respiratoria, sin esperanza de reanimación por medios artificiales, son válidos. La otra alternativa considera que una persona muere cuando la función cerebral está ausente y con base a una experiencia médica razonable no hay esperanza de recuperación; lo anterior debe ser certificado por dos médicos (18).

En 1968 un comité ad hoc de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard (13) definía la muerte de una persona en coma cuando:

1. Había ausencia de respiración espontánea.
2. Ausencia de reflejos superficiales o profundos (incluidos el reflejo pupilar a la luz).
3. Ausencia de movimientos espontáneos o secundarios a estímulos dolorosos.
4. Electroencefalograma plano (isoelectrico).
5. Ningún cambio en los hallazgos anteriores 24 horas más tarde.

El 24 de Abril de 1968 el Ministerio de Asuntos Sociales de Francia promulgó la circular 67 en la cual precisa la manera de determinar la muerte:

- A. "La ocurrencia de la muerte puede establecerse por la presencia de cambios irreversibles en el sistema nervioso, basados en los siguientes puntos: historia clínica, ausencia de respiración espontánea, ausencia de reflejos, carencia de tono muscular, dilatación pupilar, desaparición en todas las señales electroencefalográficas en un paciente normotérmico al cual no se le han administrado sedantes. El tratamiento no se podrá abandonar ni extraer ningún organo hasta que la muerte así definida, se haya establecido".
- B. "Debe firmarse el certificado de defunción por dos médicos, no conectados con ningún grupo de trasplantes" (19).

Los anteriores conceptos son ampliamente aceptados, y algunos autores afirman que puede haber reflejos automáticos originados en la medula espinal (12,13) y aún otros son de la opinión que un detenido examen neurológico puede ser suficiente para el diagnóstico de muerte cerebral, sin que necesariamente haya de recurrirse al electroencefalograma (9,20). Del concepto de muerte cerebral con electroencefalograma plano, debe excluirse a las personas que presentan intoxicación o sobredosis de sustancias depresoras del sistema nervioso central (11,12,19,20,21) o que estén bajo hipotermia (11,12,20). Las opiniones varían respecto al criterio de la persistencia del electroencefalograma plano por 24 horas, por considerar algunos autores, que si se desconectan los medios artificiales por 5 minutos y la respiración espontánea no se inicia, la anoxia ya ha añadido al encéfalo cambios irreversibles (22,23).

El punto de vista ético fué absuelto desde 1957 por el Papa Pio XII (24). Dijo el Pontífice: "si la lesión del cerebro es tan grave, que es muy probable o incluso prácticamente cierto, que el paciente no sobrevivirá, el anestesista se plantea la cuestión angustiosa de valorar las maniobras de resucitación....." "Pero puede encontrarse en una situación delicada si la familia considera estos esfuerzos inconvenientes y no se aviene a ellos. La mayor parte de las veces, esto se produce, no al principio de las tentativas de reanimación, sino cuando el estado del paciente, después de una ligera mejoría, no progresa y cuando está claro que sólo la respiración artificial automática le mantiene la vida. Se pregunta entonces si se debe o si se puede proseguir la tentativa de reanimación, aunque el alma quizá haya ya abandonado el cuerpo".

"Los problemas que se plantean en la práctica moderna de la reanimación, pueden pues formularse en tres preguntas: Se tiene el derecho, o hasta la obligación de utilizar los aparatos modernos de respiración artificial, en todos los casos, aún en aquellos, en que a juicio del médico se consideran como completamente desesperados? ; en segundo lugar, ¿Se tiene el derecho o la obligación de retirar el aparato respiratorio cuando, después de varios días el estado de inconciencia profunda no se mejora, mientras que si se prescinde de él, la circulación se detendrá en algunos minutos? . En tercer lugar un paciente que cae en la inconciencia por parálisis central, en el cual la vida -es decir la circulación sanguínea- se mantiene gracias a la respiración artificial y sin que sobrevenga ninguna mejoría después de varios días, debe considerarse como muerto de facto, o también de jure"... El Pontífice en el mismo discurso, al absolver las dudas, manifestó: "En estos casos obliga habitualmente sólo el empleo de medios ordinarios"; "*Una obligación más severa sería demasiado pesada para la mayor parte de los hombres*"... "por otra parte no está prohibido hacer más de lo estrictamente necesario para conservar la vida y la salud, a condición de no faltar a deberes más graves". En cuanto al momento de la muerte la doctrina pontificia fué clara en afirmar que es "al propio médico a quien compete dar una definición clara y precisa de la muerte" y sobre el momento de ella, dijo "La comprobación del hecho en casos particulares, la respuesta no se puede deducir de ningún principio religioso ni moral, y bajo este aspecto no es de competencia de la iglesia" (24).

Definir el momento de la muerte y no el instante de ella (6,25,26,27) tiene obvias implicaciones médico legales y consecuencias médicas.

En centros hospitalarios donde hay un equipo médico con la técnica para el trasplante de órganos, la decisión del momento de la muerte, debe ser dada por dos médicos que no pertenezcan al equipo que realiza el trasplante y uno de ellos ojalá sea neurólogo (7,8,11,12,13,18,20,21).

La importancia de certificar la muerte para el caso de trasplantes radica en que hay órganos que de ser utilizables para estos menesteres deben tomarse del cadáver con intervalo de minutos, como es el caso de los riñones o del hígado; en cambio otros tejidos pueden ser útiles en un lapso de horas después de la muerte, tales como córnea, piel, hueso, arterias y válvulas cardíacas (28).

La intención para la donación de órganos debería idealmente ser expresada por el donante, mediante alguna nota en que constara que libremente accedía a donar algunos de sus órganos en caso de sufrir accidente (16,29,30,31) o en su defecto el consentimiento debe ser dado por los padres, la esposa, el esposo, o el familiar más allegado. En caso de no haber deudos no es inmoral que un equipo médico consciente tome algunos de los órganos de la persona muerta.

En Colombia no hay legislación específica sobre la muerte, diferente a la del Código Civil en su artículo 94, tomado a su vez de la Ley 57 de 1887 que dice en su artículo 9o. "La existencia de las personas termina con la muerte (32), y el artículo 315 del Código Penal que castiga con pena de presidio de 6 meses a 2 años para el que cometiere actos de profanación en el cadáver de una persona (33), actos que de ninguna manera pueden asimilarse a la toma de un órgano con fines de trasplante.

Se propone que en la Legislación Colombiana se incluya la siguiente definición de muerte:

"En circunstancias normales el diagnóstico de muerte corresponde al médico de cabecera y los parámetros clásicos de cesación de las funciones respiratoria y cardíaca, sin esperanza de reanimación por medios artificiales, son válidos". "En pacientes sostenidos por medios artificiales como respiradores mecánicos u otros aparatos de sostén cardiovasculares, se acepta que la persona muere cuando la función cerebral está ausente y con base a una experiencia médica razonable no hay esperanza de recuperación. En estos casos se deben llenar los siguientes requisitos indicativos de cambios irreversibles en el sistema nervioso y que caracterizan la muerte cerebral: historia clínica compatible, ausencia de respiración espontánea, ausencia de reflejos superficiales y profundos, carencia de tono muscular, desaparición de todas las señales electroencefalográficas (electroencefalograma plano), en un paciente normotérmico al cual no se han administrado sedantes. El tratamiento no se podrá abandonar ni extraer ningún órgano hasta que la muerte así definida se haya establecido. El certificado de defunción debe ser firmado por dos médicos sin conexión con ningún grupo de trasplante de órganos".

Desde el punto de vista práctico los posibles donantes de órganos los forman las personas con daño espontáneo del sistema nervioso central por accidente vascular u otras lesiones, sin implicaciones medicolegales y las personas que llegan a un centro de urgencias con severos traumas encefálicos; en este segundo caso debería contarse con el consentimiento del funcionario que ha de practicar el levantamiento del cadáver y señalarle a él las heridas que fueron hechas postmortem para el retiro de los órganos.

RESUMEN

Se presenta una revisión del concepto de muerte a la luz de los actuales conocimientos médicos orientada principalmente hacia la definición de muerte cerebral. Se citan los conceptos de la Corte de Kansas (E.U.A.) la primera en legislar sobre la muerte, las recomendaciones del Comité de la Universidad de Harvard y la circular del Ministerio de Asuntos Sociales de Francia. Estas recomendaciones para determinar la ocurrencia de la muerte, se propone sean adoptadas en la legislación Colombiana en forma modificada.

SYNOPSIS

We have reviewed the concept of death according to the actual medical knowledge with the intention a definition of brain death. We take the concepts of the Kansas Court (USA), the first that produced such legislation about brain death and the recommendations of the Harvard University Committee as well as the French Social Affairs Ministry Document. We propose that this recommendations will be adopted by the Colombian law with appropriate modifications.

REFERENCIAS

1. Bichat Javier, citado por Bonnet "Lecciones de Medicina Legal". López libreros Editores, Buenos Aires, 1970.
2. Restrepo Moreno, Alonso. Meditaciones Biológicas sobre la Muerte. Tipografía Bedout, 1944.
3. Thoinot L. Précis de Médecine Légale. Colletion Testut. (G. Doin et cie Editeurs. Paris 1913).
4. Lacassagne A., Compendio de Medicina Legal. (Herederos de Juan Gili Editores, Barcelona, 1912)
5. Vitani Ch. Legislation de la Mort. (Masson et Cie Editeurs, Paris 1962)
6. Camps F.E. Recents advances in Forensic Pathology (J.A. Churchill Ed. London, 1969)
7. Malherbe J. Médecine et Droit Modern (Masson Cie. Editeurs Paris, 1968)
8. Cerebral Death: The history of the Syndrome and its identification. JAMA (Editorial) 74: 1003- 1005, 1971.
9. Mohands A. and Chou S.N.: Brain Death. A Clinical and Pathological study. J. Neuro surg. 35: 211- 217, 1971.
10. Grunnet M. L. and Paulson G. Pathological changes in irreversible brain death. Dis Nerv. System. 32: 690- 694, 1971
11. Beecher H.J. Definition of life and death for medical science and practice. Annals of the New York academy of Sciences 169: 471- 474, 1970.

12. Grafoord C.C. Cerebral death and the transplantation Era. *Dis Chest* 55: 141- 145, 1969.
13. Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of Brain Death: A definition of irreversible coma. *JAMA* 205: 337- 340, 1968. (Editorial)
14. Wath and when is death? *JAMA* 204: 219- 220, 1968 (Editorial)
15. Legal aspects of the decision not to prolong life. *JAMA* 203: 65- 68 (Editorial) 1967.
16. Halley M. and Harvey W. Medical Vs. Legal Definition of Death. *JAMA* 204: 423- 425, 1968
17. Nids Bibliography series No. 1 - Brain death. June 1972
18. Curran W. Legal and Medical Death. Kansas takes the first step *The New England Journal of Medicine* 284: 260- 262, 1971.
19. Hamburger, J., Crosnier, J., Dorimont, J., Bach, J.F. Renal Transplantation. Theory and practice. The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1972. 241p.
20. Moritz, A., and Morris, C. Handbook of Legal Medicine (Mosby st. Louis, 1970)
21. Trasplante de Corazón. Crónica de O.M.S. Mayo, 1970. 226- 27p.
22. Plum T. Brain Histologie in Anoxic Encephalopathy after short period of Apnea. *JAMA*, 244: 1895, 1970.
23. Trillet M. "Comas prolonges et Morts Cerveau Post Traumatiques". *Acta Psuychiat. Belg.* Fasc. 3, Vol. 70: 378, 418, 1970.
24. Pio XII. Discurso a los miembros del Instituto Italiano de Genética Gregorio Mendel; 24 de Noviembre de 1957. *Anuario Petrus. La Voz del Papa Pio XII* (Ed. Estela Barcelona, 1957. 211- 213p.
25. Graswol's. Legal Medicine Edited by Camps, F.E., Wright Bristol 1968. 80- 82p.
26. Polson. C.J. The Essentials of Forensic Medicine. Thomas Publisher, Springfield - Illinois, 1965.
27. Gee, D.J. Lecture notes on Forensic Medicine. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1968
28. Couch, N., Curran, W., and Morre, F. The use of cadaver tissues in transplantation. *The New England Journal of Medicina* 271: 691 - 695, 1964.
29. Stickel, D. Medicolegal an Ethical aspects of Organ Transplantation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 169: 362- 375, 1970
30. Ethics in Medical Progress: A comentary on life and death. *world Med. J.* 14: 150: 151, 1967 (Editorial)
31. Shelley, E. Ethical Guidelines for Organ Transplantation *JAMA* 205: 341- 342, 1968
32. Código Civil Colombiano. Colección "Codex Brevis". Editorial Voluntad, Bogotá, 1967.
33. Código Penal Colombiano. Colección "Codex Brevis". Editorial Voluntad, Bogotá, 1969.

12 AGN 1973
RECIBIDO

NIVELES DE COMPLEMENTO EN ENFERMEDADES

REUMATICAS Y VARIANTES

Dr. Javier Molina López.

INTRODUCCION

Desde principios del siglo, el complemento sérico ha sido una importante pero limitada herramienta inmunológica, observándose su acción casi exclusivamente al final de la citolisis del eritrocito o de la célula bacteriana. Esta función se realiza conjuntamente con un antígeno y su anticuerpo correspondiente. El complemento participa también en las reacciones inflamatorias aunque ellas no estén relacionadas con anticuerpos. Se ha investigado principalmente la relación del complemento con las enfermedades renales, con el lupus eritematoso diseminado, con la hepatitis de células plásmáticas asociada con lesión renal y con el rápido rechazo de los injertos renales.(1)

La determinación de los niveles de complemento es de gran utilidad para establecer el diagnóstico y hacer una mejor evaluación de los pacientes con afecciones articulares. Su actividad hemolítica total puede determinarse fácilmente en la mayoría de los laboratorios y se mide como la capacidad del suero para hemolizar una suspensión de eritrocitos de carnero sensibilizados. En las personas normales los niveles de complemento son constantes por largos períodos.

El sistema del complemento en los seres humanos está compuesto por 11 sustancias proteínicas cuyas interacciones son necesarias para la citolisis final. Todas ellas parecen ser globulinas de la clase alfa o beta, con excepción de una gamaglobina. El principal evento que debe preceder la actividad del complemento, es la modificación del anticuerpo por el antígeno. En esencia, una vez que el anticuerpo se combina con el antígeno, su función inmunológica se cumple. Al reconocer el anticuerpo una proteína extraña, toma una forma que activa algunos de los sistemas enzimáticos presente en el suero; de estos el más importante parece ser el complemento que daría la energía necesaria para los efectos inmunológicos secundarios: fagocitosis, quimiotaxis, citolisis, etc.

Unidad de Antígenos

12 AGN 1973

RECIBIDO

Por estudios en glomerulonefritis experimental, se ha visto que la fijación de componentes del complemento en el glomérulo constituye un mediador responsable de ciertos aspectos de la respuesta inflamatoria y del daño inmunológico presentes en este modelo de enfermedad.(2) En ciertos tipos de nefritis puede demostrarse la presencia de inmunoglobulinas y de C'3 en los glomérulos, estableciéndose la posibilidad de que el complemento juegue un papel importante en la patogenesis de las enfermedades renales.(3).

Se han informado cambios de los niveles del complemento en el suero y en el líquido sinovial en pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Reiter, etc.,(4) y también en pacientes con glomerulonefritis aguda postestreptococcica y nefritis crónica.(5). El objeto del presente trabajo es presentar nuestras observaciones personales acerca de las variaciones del complemento en el suero y en el líquido sinovial de pacientes con diferentes tipos de enfermedades reumáticas y sus variantes. Del grupo total, doce pacientes con lupus eritematoso sistémico con claro compromiso renal, en quienes los niveles de complemento eran reducidos, se siguieron exhaustivamente desde el punto de vista clínico y de laboratorio, con el fin de evaluar la secuencia de los niveles séricos en relación con el tratamiento por corticosteroides.

MATERIAL Y METODOS

Se obtuvo suero y/o líquido sinovial de 428 pacientes en fase activa o inactiva de su enfermedad respectiva (cuadro No. 1).

Los sueros utilizados como controles se obtuvieron de personas sin historia de enfermedad reumática. Los sueros y los líquidos sinoviales se almacenaron a menos 70°C para ser procesados en un período no mayor de 7 días. Los niveles de complemento se determinaron mediante un micrometodo, de acuerdo con una modificación de la técnica descrita por Nelson y colaboradores. Las células rojas de carnero se lavan tres veces en solución 0.15M de Na Cl; se suspenden en 0.01M EDTA gelatinizado en buffer de veronal pH7.35 por 30 minutos; se centrifuga y se hace una suspensión al 30/o con el mismo buffer, al cual se añade un volumen igual de hemolisina al 1:250 en el mismo buffer. La mezcla se incuba a 37°C por 30 minutos con agitación ocasional; luego se coloca a una temperatura de 4°C por 30 minutos. La mezcla se centrifuga y se lava dos veces con buffer gelatinizado de veronal (sin EDTA).

Los niveles séricos normales por esta técnica son de 480 a 1.920 unidades. Los líquidos sinoviales de la clase I o no inflamatorios, se utilizaron como controles, con variaciones de 240 a 480 unidades.

NIVELES DE COMPLEMENTO EN ENFERMEDADES
REUMATICAS

| | Nº DE CASOS |
|------------------------------|-------------|
| LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO | 89 |
| CONTROLES | 82 |
| LIQUIDO SINOVIAL | 73 |
| ARTRITIS REUMATOIDEA | 58 |
| ENFERMEDADES RENALES | 31 |
| PRONESTYL | 27 |
| MISCELANEAS | 20 |
| SINDROME DE REITER | 13 |
| ESCLERODERMA | 11 |
| SINDROME DE SJÖGREN | 10 |
| LUPUS DISCOIDE | 8 |
| DERMATOMIOSITIS | 6 |
| TOTAL | 428 |

RESULTADOS

Controles: se examinaron 82 sueros de individuos normales discriminados así: 9 pacientes sin enfermedades reumáticas; con niveles entre 640 y 1.920. 15 residentes médicos femeninos, con niveles entre 480 y 1.280 unidades. 41 residentes médicos masculinos, valores entre 480 y 1.920 unidades. Se practicaron 17 determinaciones en un solo individuo durante diferentes períodos fluctuando siempre los valores entre 480 y 1.920 unidades.

Lupus Eritematoso.

Se estudiaron 89 pacientes con lupus eritematosos diseminado como diagnóstico inicial, en un período de exacerbación o en tratamiento. 50 de los pacientes tenían niveles de complemento sérico reducido, 40 presentaban nefritis activa (determinada por la presencia de más de 1 gramo de proteína en la orina de 24 horas, cilindros hialinos, hemáticos y eritrocitos en los citoquímicos de orina). De los 40 pacientes con nefritis, 33 tenían niveles de complemento reducido. En el grupo de pacientes con complemento normal, se hicieron varias determinaciones en diferentes períodos de la enfermedad, encontrándose siempre valores dentro de la normalidad.

NIVELES DE COMPLEMENTO EN ENFERMEDADES REUMATICAS

(Controles)

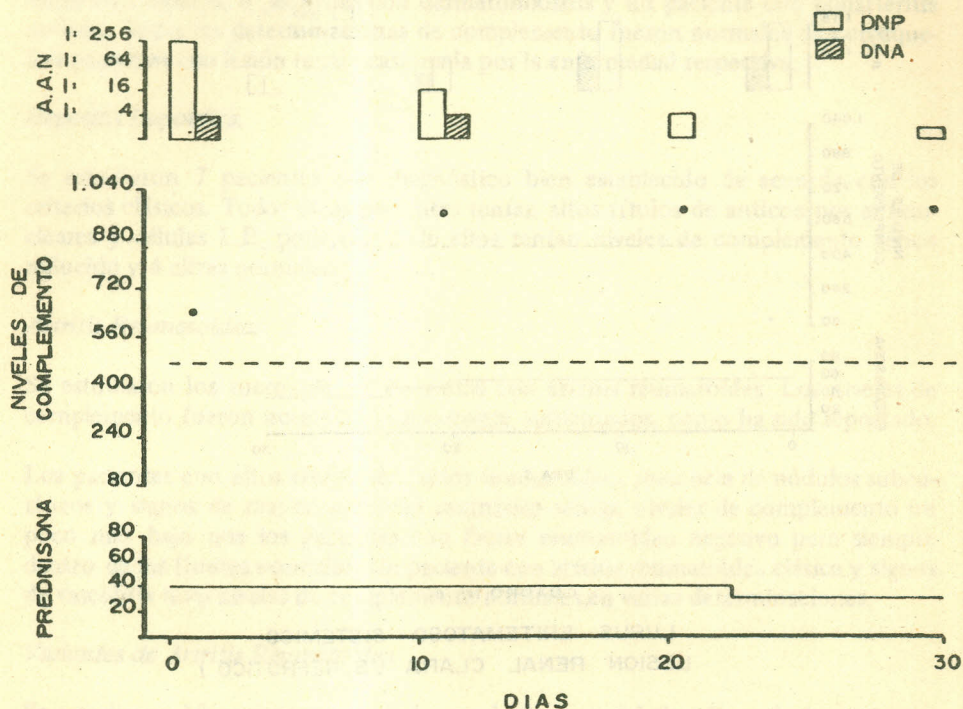
| | | | |
|---------------------------------|----|---|-------|
| Pacientes | 9 | } | 640 |
| | | | 1.920 |
| Residentes femeninos | 15 | } | 480 |
| | | | 1.280 |
| Residentes masculinos | 41 | } | 480 |
| | | | 1.920 |
| Uno solo | 17 | } | 480 |
| | | | 1.920 |

NIVELES DE COMPLEMENTO EN ENFERMEDADES REUMATICAS

Tres estudios

| ENFERMEDAD | (MOLINA) | | | (TOWNES), | | | (ASHERSON) | | |
|-----------------|----------|----------|--------|-----------|----------|--------|------------|----------|--------|
| | Ptes | REDUCIDO | NORMAL | Ptes | REDUCIDO | NORMAL | Ptes | REDUCIDO | NORMAL |
| L.E.D | 89 | 50 | 39 | 80 | 60 | 20 | 12 | 8 | 4 |
| (CON NEFRITIS) | 40 | 33 | 7 | 49 | 47 | 2 | | | |
| A. REUMATOIDEA | 58 | 0 | 58 | | | | 13 | 1 | 12 |
| S.DE REITER | 13 | 0 | 13 | | | | | | |
| S.DE SJÖGREN | 10 | 0 | 10 | 12 | 4 | 8 | | | |
| ESCLERODERMA | 11 | 0 | 11 | 17 | 2 | 15 | | | |
| LUPUS DISCOIDE | 8 | 0 | 8 | 19 | 1 | 18 | | | |
| PRONESTYL | 27 | 0 | 27 | | | | | | |
| DERMATOMIOSITIS | 6 | 0 | 6 | | | | | | |
| E. RENAL | 31 | 0 | 31 | | | | | | |
| H. LUPOIDICA | 7 | 3 | 4 | | | | | | |

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO SIN LESION RENAL

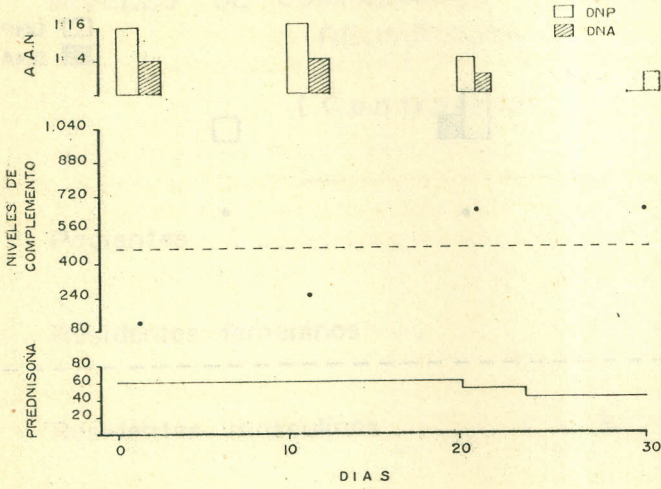


CUADRO No. 4

Todos los pacientes con compromiso renal activo tenían igualmente títulos altos de anticuerpos antinucleares, particularmente el anticuerpo contra el ácido desoxirribonucleico (anti D.N.A.). 8 pacientes con lupus discoide tenían niveles normales. 12 pacientes con lupus eritematoso diseminado con lesión renal establecida y en fase activa, con títulos altos de anticuerpos antinucleares y niveles de complemento, se trataron con dosis altas de corticosteroides y se siguieron exhaustivamente desde el punto de vista clínico y de laboratorio, encontrándose que son necesarios alrededor de 4 a 8 semanas para normalizar los niveles de complemento y reducir los títulos de anticuerpos antinucleares, requiriendo mayor tiempo los pacientes con glomerulonefritis o síndrome nefrótico que aquellos con lesiones mínimas. (glomerulitis).

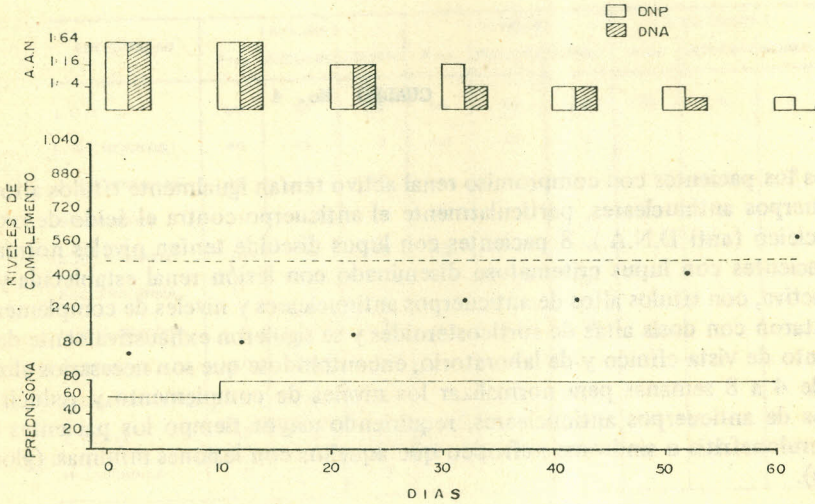
CUADRO N° 5

LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO
 LESION RENAL MINIMA (GLOMERULITIS)



CUADRO N° 6

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
 LESION RENAL CLARA (S. NEFROTICO)



Otras Colagenosis.

Se estudiaron los sueros de 11 pacientes con esclerosis sistémica progresiva en diferentes estados; 6 pacientes con dermatomiositis y un paciente con poliarteritis nodosa. Todas las determinaciones de complemento fueron normales aún en aquellos pacientes con lesión renal ocasionada por la enfermedad respectiva.

Hepatitis Lupoidica.

Se estudiaron 7 pacientes con diagnóstico bien establecido de acuerdo con los criterios clásicos. Todos estos pacientes tenían altos títulos de anticuerpos antinucleares y células L.E. positivas; 3 de ellos tenían niveles de complemento sérico reducido y 4 cifras normales.

Artritis Reumatoidea.

Se estudiaron los sueros de 58 pacientes con artritis reumatoidea. Los niveles de complemento fueron normales o ligeramente aumentados, como ha sido reportado.

Los pacientes con altos títulos de factor reumatoideo, presencia de nódulos subcutáneos y signos de mayor actividad reumática tenían niveles de complemento un poco más bajo que los pacientes con factor reumatoideo negativo pero siempre dentro de los límites normales. Un paciente con artritis reumatoidea clásica y signos de vasculitis tuvo niveles de complemento normales en varias determinaciones.

Variantes de Artritis Reumatoidea.

Se estudiaron 10 pacientes con síndrome de Sjogren del tipo B, es decir, pacientes con queratoconjuntivitis sicca, xerostomía y artritis reumatoidea. Todos tenían altos títulos de factor reumatoideo y 70o/o de ellos anticuerpos antinucleares positivos. 9 pacientes mostraron niveles de complemento normales y uno ligeramente aumentado.

13 pacientes estudiados con Síndrome de Reiter tenían niveles de complemento sérico ligeramente elevados y definitivamente altos en el líquido sinovial.

Procainamida (Pronestyl).

Un alto porcentaje de los pacientes que reciben Procainamida como tratamiento para ciertas arritmias cardíacas, desarrollan anticuerpos antinucleares y células L.E. positivas. Un 33o/o de nuestros pacientes estudiados tenían anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico, pero ninguno de ellos desencadenó lesión renal y la determinación del complemento estuvo siempre dentro de los límites normales.

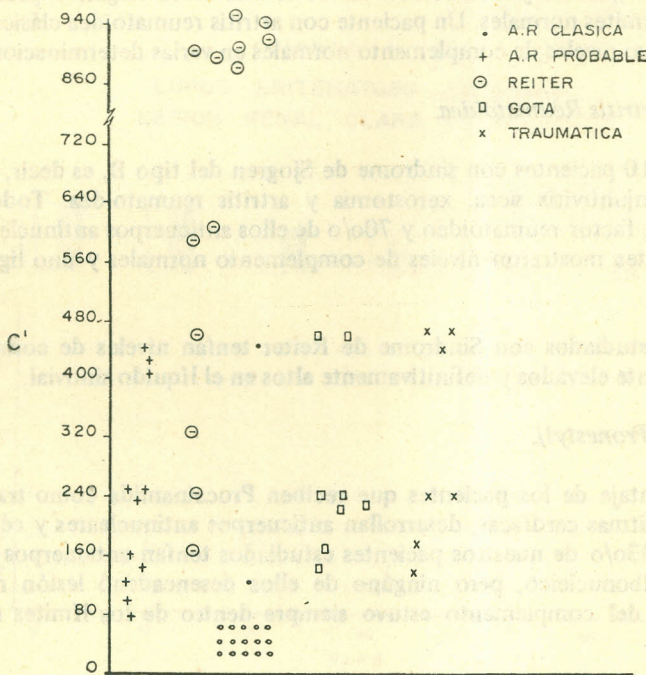
Se estudiaron 31 pacientes con diferentes tipos de nefropatía, excluyendo pacientes con glomerulonefritis aguda postestreptococcica. Todos los 31 pacientes mostraron cifras de complementos séricos normales. Se estudió un paciente con síndrome de Good Pasture quien mostró cifras normales.

Determinación del complemento en el Líquido Sinovial.

Se estudiaron 74 líquidos sinoviales discriminados así: 19 de pacientes con artritis reumatoidea clásica; 11 de pacientes con artritis reumatoidea probable o posible; 13 de pacientes con síndrome de Reiter, 8 de pacientes con Gota o pseudogota; 7 de pacientes con enfermedades del colágeno; 7 de pacientes con artritis traumática u osteoartritis; 6 de pacientes con artritis séptica y el resto de pacientes con otras artropatías menos frecuentes.

CUADRO N° 7

DETERMINACION DEL COMPLEMENTO
EN EL LIQUIDO SINOVIAL



Los 19 pacientes con artritis reumatoidea clásica tenían títulos altos de factor reumatoideo tanto en sangre como en el líquido sinovial, al igual que un alto porcentaje de ragocitos. Los niveles de complemento fueron muy reducidos en el líquido sinovial y siempre normales en la sangre.

CUADRO No. 8

DETERMINACION DEL COMPLEMENTO EN EL LIQUIDO SINOVIAL
Artritis reumatoidea clásica

| ptes | edad | sexo | estado | mucina | leucocitos | latex | | ragocitos % | ANA | C ⁱ | |
|------|------|------|--------|---------|------------|-----------|-----------|-------------|-----|----------------|-----|
| | | | | | | S | LS | | | S | LS |
| 1 | 61 | F | III | pobre | 22.500 | I: 5.120 | I: 1.280 | 50 | - | 1.280 | <80 |
| 2 | 41 | F | III | pobre | 15.000 | I: 2.560 | I: 160 | 50 | - | 640 | <80 |
| 3 | 41 | F | III | regular | 20.000 | I: 1.280 | I: 1.280 | 70 | - | 1.920 | <80 |
| 4 | 52 | F | III | pobre | 30.000 | I: 5.120 | I: 320 | 70 | + | 1.920 | <80 |
| 5 | 55 | M | II | regular | 16.000 | I: 10.240 | I: 1.280 | 30 | + | 1.920 | <80 |
| 6 | 54 | F | II | regular | 40.000 | I: 2.560 | I: 2.560 | 80 | - | 1.280 | <80 |
| 7 | 58 | M | III | bueno | 6.000 | I: 2.560 | neg. | 5 | - | 1.920 | <80 |
| 8 | 46 | F | III | pobre | 10.200 | I: 10.240 | I: 20.480 | 20 | - | 960 | <80 |
| 9 | 52 | M | II | regular | 2.500 | I: 10.240 | I: 10.240 | 50 | - | 480 | <80 |
| 10 | 43 | F | II | pobre | 22.000 | I: 20.480 | I: 10.240 | 60 | - | 640 | 80 |
| 11 | 37 | F | II | pobre | 26.400 | I: 2.560 | I: 20.480 | 20 | + | 960 | 240 |
| 12 | 59 | M | III | pobre | 22.230 | I: 5.120 | I: 10.240 | 20 | - | 1.920 | 120 |
| 13 | 50 | F | III | pobre | 16.720 | I: 20.480 | I: 20.480 | 40 | - | 960 | <80 |
| 14 | 62 | M | III | pobre | 30.200 | I: 5.120 | I: 120 | 40 | - | 1.280 | <80 |
| 15 | 52 | F | II | pobre | 10.300 | I: 5.120 | I: 5.120 | 30 | - | 1.280 | <80 |
| 16 | 45 | F | II | pobre | 10.200 | I: 20.240 | I: 2.560 | 30 | - | 1.280 | <80 |
| 17 | 50 | F | III | pobre | 25.420 | I: 5.120 | I: 5.120 | 40 | - | 1.280 | <80 |
| 18 | 32 | F | II | pobre | 16.300 | I: 40.960 | I: 40.960 | 60 | - | 1.280 | <80 |
| 19 | 41 | F | II | pobre | 12.700 | I: 5.120 | I: 5.120 | 40 | - | 480 | <80 |

Los 11 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea probable o posible con factor reumatoideo negativo o con títulos bajos tanto en la sangre como en el líquido sinovial y con bajo porcentaje de ragocitos, mostraron niveles de complemento más altos que los pacientes con artritis reumatoidea clásica.

Los 13 pacientes con síndrome de Reiter tenían niveles de complemento definitivamente muy por encima de las cifras normales guardando cierta relación con la severidad del proceso inflamatorio.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico tenían cifras similares a los con artritis reumatoidea clásica.

Los pacientes con gota, pseudogota, artritis degenerativa y artritis traumática tenían en general cifras que oscilaban dentro de la normalidad.

CUADRO N° 9

DETERMINACION DEL COMPLEMENTO EN EL LIQUIDO SINOVIAL

Artritis probable o posible

| Pte | EDAD | SEXO | ESTADO | MUCINA | LEUCOCITOS | LATEX | | RAGOCITOS | ANA | C' | |
|-----|------|------|--------|---------|------------|-------|-------|-----------|-----|-------|-----|
| | | | | | | S | LS | | | S | LS |
| 1 | 33 | F | II | BUENA | 48.000 | - | - | 10% | - | 1.920 | 120 |
| 2 | 36 | F | II | POBRE | 22.250 | - | - | 50% | - | 1.280 | 480 |
| 3 | 35 | F | I | REGULAR | 9.600 | - | - | 20% | - | 960 | 240 |
| 4 | 29 | F | II | POBRE | 10.000 | - | - | 20% | - | 1.280 | <80 |
| 5 | 52 | F | I | REGULAR | 11.200 | - | - | 5% | - | 960 | 480 |
| 6 | 56 | M | I | BUENO | 5.000 | - | 1:60 | - | - | 960 | 240 |
| 7 | 65 | M | II | BUENO | 1.500 | - | 1:640 | - | - | 1.280 | 240 |
| 8 | 60 | M | II | BUENO | 6.000 | - | - | 10% | - | 1.920 | 480 |
| 9 | 52 | F | II | BUENO | 30.000 | - | - | 50% | - | 1.280 | 160 |
| 10 | 62 | F | II | BUENO | 4.500 | 1:280 | 1:280 | 15% | - | 960 | 120 |
| 11 | 52 | M | II | REGULAR | 12.000 | - | - | 5% | - | 1.920 | 160 |

CUADRO N° 10

DETERMINACION DEL COMPLEMENTO EN EL LIQUIDO SINOVIAL

Sindrome de Reiter

| Ptes | EDAD | SEXO | MUCINA | LEUCOCITOS | LATEX | | RAGOCITOS | ANA | C' | |
|------|------|------|---------|------------|-------|----|-----------|-----|-------|-------|
| | | | | | S | LS | | | S | LS |
| 1 | 31 | M | REGULAR | 14.200 | - | - | - | - | 1.280 | 160 |
| 2 | 40 | M | BUENO | 8.000 | - | - | 20% | - | 1.280 | 240 |
| 3 | 23 | M | REGULAR | 15.900 | - | - | - | - | 2.560 | 960 |
| 4 | 22 | M | REGULAR | 30.200 | - | - | 20% | - | 1.280 | 640 |
| 5 | 20 | M | POBRE | 8.900 | - | - | 5% | - | 1.280 | 480 |
| 6 | 50 | M | POBRE | 22.200 | - | - | - | - | 1.280 | 320 |
| 7 | 49 | M | REGULAR | 6.400 | - | - | - | - | 1.920 | 960 |
| 8 | 21 | M | REGULAR | 50.000 | - | - | 5% | - | 1.280 | 640 |
| 9 | 41 | M | REGULAR | 18.600 | - | - | - | - | 1.920 | 1.280 |
| 10 | 43 | M | POBRE | 15.400 | - | - | - | + | 1.920 | 960 |
| 11 | 32 | M | POBRE | 12.600 | - | - | - | - | 2.560 | 960 |
| 12 | 29 | M | POBRE | 18.900 | - | - | - | - | 1.920 | 1.920 |
| 13 | 31 | M | REGULAR | 26.200 | - | - | - | - | 1.920 | 1.920 |

CUADRO No. 11

DETERMINACION DEL COMPLEMENTO EN EL LIQUIDO SINOVIAL

Otras artropatias

| Ptes | EDAD | SEXO | Dx | MUCINA | LEUCOCITOS | LATEX | | RAGOCITOS | ANA | C' | |
|------|------|------|----------------|---------|------------|-------|----|-----------|-----|-------|-----|
| | | | | | | S | LS | | | S | LS |
| 1 | 8 | M | LUPUS | REGULAR | 2.000 | - | - | - | - | 240 | 240 |
| 2 | 52 | F | LUPUS | BUENA | 5.000 | - | - | - | + | 960 | 120 |
| 3 | 42 | F | LUPUS | REGULAR | 8.000 | 10240 | - | 5% | + | 180 | 180 |
| 4 | 32 | F | LUPUS | BUENO | 5.500 | - | - | - | - | 640 | 180 |
| 5 | 19 | F | LUPUS | POBRE | 6.000 | - | - | - | + | 960 | 180 |
| 6 | 42 | F | DERMATOMIOSIS | REGULAR | 5.000 | - | - | - | - | 1920 | 960 |
| 7 | 41 | F | ESCLERODERMIA | REGULAR | 11.000 | - | - | 5% | - | 1280 | 640 |
| 8 | 43 | M | SORIASIS | REGULAR | 12.200 | - | - | 10% | - | 960 | 240 |
| 9 | 45 | M | SORIASIS + F.A | BUENO | 12.500 | - | - | 15% | - | 1520 | 80 |
| 10 | 22 | M | LEPRA | BUENO | 8.000 | - | - | - | - | 1.230 | 80 |

CUADRO N° 12

DETERMINACION DEL COMPLEMENTO EN EL LIQUIDO SINOVIAL

Gota y pseudogota

| Ptes | EDAD | SEXO | Dx | MUCINA | LEUCOCITOS | LATEX | | RAGOCITOS | CRISTALES | AFA | C' | |
|------|------|------|------------|---------|------------|-------|------|-----------|----------------|-----|------|-----|
| | | | | | | S | LS | | | | S | LS |
| 1 | 48 | M | GOTA | POBRE | 50 250 | - | - | 10% | AURICO | - | 1280 | 160 |
| 2 | 35 | M | GOTA | BUENO | 30 200 | - | 1640 | 5% | AURICO | - | 1920 | 480 |
| 3 | 62 | M | GOTA | POBRE | 26 500 | - | - | 10% | AURICO | - | 1280 | 120 |
| 4 | 50 | M | GOTA | REGULAR | 15 100 | - | - | - | AURICO | - | 1920 | 240 |
| 5 | 76 | M | GOTA | REGULAR | 15 000 | - | - | - | AURICO | - | 1920 | 240 |
| 6 | 62 | M | SEUDO GOTA | POBRE | 2 500 | - | - | - | PIROFOSF DE Ca | - | 1280 | 240 |
| 7 | 62 | M | SEUDO GOTA | REGULAR | 15 000 | - | - | - | PIROFOSF DE Ca | - | 1920 | 480 |
| 8 | 52 | M | SEUDO GOTA | REGULAR | 10 200 | - | - | - | PIROFOSF DE Ca | - | 1920 | 240 |

DETERMINACION DEL COMPLEMENTO EN EL LIQUIDO SINOVIAL
Artritis traumática y osteoartritis

| Ptes | EDAD | SEXO | Dx | MUCINA | LEUCOCITOS | LATEX | | RAGOCITOS | ANA | C' | |
|------|------|------|--------|-----------|------------|-------|----|-----------|-----|-------|-----|
| | | | | | | S | LS | | | S | LS |
| 1 | 52 | M | TRAUMA | BUENO | 400 | - | - | - | - | 1.280 | 240 |
| 2 | 51 | F | TRAUMA | BUENO | 800 | - | - | 5% | - | 1.280 | 480 |
| 3 | 55 | M | TRAUMA | EXCELENTE | 200 | - | - | - | - | 960 | 480 |
| 4 | 45 | M | TRAUMA | BUENO | 100 | - | - | - | - | 1.280 | 480 |
| 5 | 40 | M | TRAUMA | BUENO | 50 | - | - | - | - | 1.960 | 160 |
| 6 | 60 | F | O A | EXCELENTE | 2.000 | - | - | - | - | 1.920 | 120 |
| 7 | 59 | F | O A | BUENO | 10.000 | - | - | - | - | 960 | 240 |

DISCUSION

Los desórdenes del sistema del complemento se han reconocido en patología humana por muchos años. Gunn en 1.914 reportó niveles de complemento sérico reducido en pacientes con glomerulonefritis postestreptococcica.(6).

En los últimos años se ha informado variaciones del complemento en pacientes con diferentes tipos de compromiso renal, incluyendo pacientes con lupus eritematoso, endocarditis bacteriana subaguda, crioglobulinemia, artritis reumatoidea, otras colagenosis etc.(7.) Igualmente se han reportado variaciones del complemento en estudios del líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea, colagenosis, síndrome de Reiter etc.(8).

Los niveles de complemento sérico se encuentran reducidos en la mayoría de los pacientes con lupus eritematoso diseminado, en cualquier momento de su evolución y suelen ser normales en los pacientes con lupus discoide (9). Estudios de los componentes del complemento en pacientes con lupus eritematoso diseminado activo, han demostrado niveles bajos de las fracciones de C'1q, C' 2, C' 4 y C' 3 (10): y también se han informado en pacientes con albuminuria, sedimentación sanguínea acelerada, leucopenia y lesiones cutáneas. (11). En pacientes con daño renal, existe una buena correlación entre niveles bajos del complemento sérico total y el de

actividad del compromiso renal.(12). Los niveles de complemento sérico reducido reflejan la fijación del complemento por complejos inmunes formados en la circulación y depositados en ciertos tejidos.(13). Estudios del suero y de los riñones de pacientes con lupus eritematoso sistémico sugieren que los complejos inmunes se forman en la circulación, entre el ácido desoxirribonucleico (D.N.A.) y anticuerpos contra el (D.N.A.) Esta interacción entre D.N.A y anti D.N.A. fija el complemento.(14). Los pacientes con anticuerpo contra el D.N.A. generalmente se encuentran en fase activa de la enfermedad y los niveles de complemento están reducidos (15). El D.N.A. se localiza en la membrana basal glomerular junto con el complemento, particularmente la fracción C' 3 (16). La presencia del antígeno (D.N.A.) al igual que el complemento, sugiere que este sistema inmune contribuye a los niveles bajos de complemento en esta enfermedad y puede intervenir en la patogenia de la nefritis.

La persistencia en pacientes con nefritis lupica activa de niveles bajos de complemento y títulos elevados de anticuerpos antinucleares, a pesar de dosis de corticosteroides durante 4 a 8 semanas, pueden indicar la necesidad de usar otro tipo de inmunosupresivos, como azatioprine o ciclofosfamida. Por lo tanto la determinación de los niveles séricos de complemento en pacientes con lupus eritematoso diseminado, no solo es de utilidad para establecer o confirmar el diagnóstico sino también como guía importante para el tratamiento o para determinar el pronóstico.

Los pacientes con artritis reumatoidea tienen niveles normales de complemento sérico; se ha notado sin embargo que los pacientes con artritis reumatoidea seropositiva tienen niveles un poco más bajos que los seronegativos (17). Niveles por debajo de lo normal se han reportado ocasionalmente en pacientes con complicaciones sistémicas, nódulos subcutáneos, altos títulos de factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares positivos (18); uno de nuestros pacientes con las características descritas, tuvo siempre niveles normales de complemento. Los pacientes con artritis reumatoidea juvenil presentan variaciones muy similares a las del adulto. En consecuencia, un paciente con manifestaciones articulares y un complemento sérico reducido es muy sugestivo de padecer un lupus eritomatoso diseminado(19).

Los pacientes con síndrome de Sjogren suelen tener niveles de complemento dentro de los límites normales o ligeramente reducidos especialmente aquellos casos con crioglobulinemia. Es interesante notar que en el grupo de nuestros pacientes, aún aquellos con títulos bajos de anticuerpos contra el D.N.A., mostraron niveles normales de complemento. Todos nuestros pacientes con tratamiento antiarrítmico a base de procainamida tenían niveles normales de complemento, inclusive el 33o/o de los pacientes con títulos altos de anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico (anti-D.N.A.). Es importante aclarar que ninguno de estos pacientes desencadenó daño renal en ningún momento, lo cual podría ser explicado por el tipo de inmunoglobulina presente, ya que parece que la subclase 4 de la inmunoglobulina G es la que predomina en el suero de estos pacientes y no fija complemento.(20).

En pacientes con glomerulonefritis aguda postestreptococcica, los niveles del complemento total y de los componentes C' 1, C' 2, C' 4 y C' 3 se encuentran reducidos inicialmente; subsecuentemente se normalizan las fracciones C' 1, C' 2 y C' 4 pero la C' 3 puede permanecer bajo durante unos dos meses. Igualmente se han encontrado niveles de complemento sérico reducido en algunos pacientes con glomerulonefritis membrano-proliferativa. (21).

El líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea contiene inmunoglobulinas alteradas, capaces de activar la secuencia del complemento. Pekin y Svaifler en 1.962 y Hedberg y Norden en 1.963 demostraron que los niveles de complemento en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea se encuentran reducidos en relación con controles normales. Estudios previos correlacionaban la severidad de la inflamación de la membrana sinovial, con el aumento de la cuenta leucocitaria y con la concentración de las proteínas. La membrana sinovial no inflamada permite el paso de pequeñas moléculas como glucosa, úrea y ácido úrico a la cavidad articular en concentraciones aproximadamente iguales a las del plasma sanguíneo. Moléculas más grandes, especialmente las proteínas, se difunden en menor cantidad. Los niveles de complemento aumentan proporcionalmente de acuerdo con la severidad del proceso inflamatorio. La osteoartritis y la artritis traumática, asociadas con discreto grado de inflamación, muestran ligera elevación de los niveles de complemento. El síndrome de Reiter y algunos casos de gota con mayor grado de inflamación muestran niveles mucho más altos de complemento. La única excepción la constituye la artritis reumatoidea; sin embargo no está suficientemente clara la razón por la cual se encuentran niveles reducidos, en presencia de inflamación activa y se sugiere como evidencia de una reacción local antígeno-anticuerpo que consume el complemento.(22)

El complemento se eleva en pacientes con síndrome de Reiter más que en otros procesos inflamatorios, lo cual puede ser la consecuencia de un grado más severo de inflamación. Por lo tanto los niveles de complemento altos en el líquido sinovial en estos pacientes, pueden deberse a una mayor inflamación articular como también al aumento de los niveles séricos. En consecuencia el hallazgo de valores altos en esta entidad, pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de los diferentes procesos articulares inflamatorios, principalmente si se contrastan con los niveles reducidos que se encuentran en pacientes con artritis reumatoidea y con lupus eritematoso sistémico.

RESUMEN

Se hicieron determinaciones de los niveles de complemento en el suero y/o el líquido sinovial en 428 pacientes con diferentes manifestaciones articulares. También se practicaron determinaciones seriadas en 12 pacientes con lupus eritematoso sistémico, con el fin de valorar la efectividad del tratamiento y determinar el pronóstico.

De los 89 pacientes con lupus eritematoso sistémico, 50 tenían niveles de complemento sérico reducido; de 40 pacientes con compromiso renal, 33 tenían niveles bajos de complemento. Los 18 pacientes con otras enfermedades del colágeno, tenían niveles de complemento sérico dentro de los límites normales. Los 58 pacientes con artritis reumatoidea al igual que aquellos con variantes de la misma mostraron niveles de complemento sérico dentro de la normalidad.

Los 19 pacientes con artritis reumatoidea clásica tenían niveles de complemento muy reducido en el líquido sinovial, al igual que los pacientes con lupus eritematoso sistémico, mientras que los líquidos sinoviales de los pacientes con el síndrome de Reiter tenían niveles definitivamente por encima de las cifras normales.

Se concluye que la determinación de los niveles séricos o articulares del complemento es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial y para seguir la evolución en diversas enfermedades reumáticas o donde el compromiso inmunológico es evidente.

SYNOPSIS

Complement levels of the serum and for synovial fluid of 428 patients with different articular manifestation were analyzed.

Serial determinations in 12 patients with systemic lupus erythematosus were also analyzed with the purpose of evaluating the effectiveness of the treatment and determining the prognosis.

Of the 89 patients with SLE, 50 had low serum complement levels, of 40 patients with kidney involvement 33 had low complement levels. The 18 patients with other collagen diseases had serum complement levels within the normal limits.

The 58 patients with rheumatoid arthritis as well as those with rheumatoid arthritis variants showed normal serum complement levels.

The 19 patients with classical rheumatoid arthritis had very low complement levels in the synovial fluid just as did the patients with SLE, whereas the synovial fluid of patients with Reiter Syndrome had definitely higher than normal levels of the complement.

It was concluded that determining the levels of complement in the serum or synovial fluid is useful in the differential diagnosis and in following the evolution in various rheumatic diseases or where the immunity is evident.

REFERENCIAS

1. Gewurz H: The immunologic role of complement. Hospital Practice. September 1967.
2. Cochrane CG, Unanue ER, Dixon FJ: A role of polymorpho nuclear leukocytes and complement in nephrotoxic nephritis J Exp Med 122: 99-116, 1965.
3. Lewis EJ, Carpenter CB, Schur PH: Serum complement component levels in human glomerulonephritis. Annals of Internal Medicine 75: 555-560, 1971.
4. Ellis HA, Davies DF: Serum complement, rheumatoid factor, and other serum proteins in rheumatoid disease and systemic lupus erythematosus, Ann Rheum. Dis 18, 215, 1959.
5. Kurt L, Slobody L: Serum Complement in acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome, Pediatrics 8: 814, 1951.
6. Gunn WC: Variation in the amount of complement in the blood in some acute infectius diseases and its relation to clinical feactures. J Pathol Bact 19: 155-181, 1914.
7. Schur PH, Austen KF: Complement in humand disease, Annual Review of Medicine 19: 1-24, 1968.
8. 9. Schur PH, Austen KF: Complement in the rheumatic diseases, Bulletin on the Rheumatic Diseases 1971-72 Series Numbers 5 and 6.
10. Kohler PF and Ten Bensel R: Serial complement component alterations in acute glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus Clin Exp Immunol, 4, 191-202, 1969.
11. Elliot JA, JR and Mathieson OR: Complement in systemic lupus erythematosus. Ach Derm, 68, 119-128, 1953.
12. Kofler D, Schur PH and Kunklel HG: Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. J Exp Med, 126, 607-624, 1967.
13. Lewis EJ, Busch GJ and Schur PH: Gamma G Globulin subgroup composition of the glomerular deposits in human renal deseases. J. Clin Invest, 49, 1103-1113, 1970.
14. 15. Schur PH, Sandson: Immunologic factors and clinical activity in lupus erythematosus The New England Journal of Medicine 278: 533-538, 1968.
16. Dixon FJ: Glomerulonephritis and immunopathology Hospital Practice, Nov, 1967.
17. Mongan ES, Cass RM, Jacox RF and Vaughan JH: A study of the relation of the seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing vasculitis. Am J Med, 47, 23-35, 1969.
18. Franco AE and Schur PH: Hypocomplementemia in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 14, 231-238, 1971.
19. Williams RC, Law D: Serum complement in connective tissue disorders, J. Lab and Clin Med. August 1958.
20. Tojo T, Friou GJ: Lupus nephritis varyng complement fixing properties of immunoglobulin G antibodies to antigens of cell nuclei. Science: 161, 904-906, 1968.

21. Lews FJ, Carpenter CB, Schur PH: Serum complement levels in human glomerulonephritis *Annals of Internal Medicine*. 75: 555-560, 1971.
22. Pekin, TJ JR, Zvaifler NJ: Hemolytic complement in synovial fluid. *Journal of Clinical Investigation* 43: 1372-1382, 1964.
23. Pekin TJ JR, Malinin TI, Zvaifler NJ: Unusual synovial fluid finding in Reiter's syndrome.
24. Fostiropoulos G, Austen F, Bloch KJ: Total Hemolytic complement and second component of complement activity in serum and synovial fluid. *Arthritis and Rheumatism* 8: 219-232, 1965
25. Hedberg H: The depressed synovial complement activity in adult and juvenile rheumatoid arthritis *Acta Rheum Scand*, 10, 109-127. 1964.
26. Ruddy S, Austen KF: The complement system in rheumatoid synovitis *Arthritis and Rheumatism* 13, 713-723, 1970.
27. Molina J, Dubois E, Bilitch M: Procainamide induced serologic changes in asymptomatic patients. *Arthritis and Rheumatism* 12, 608-614, 1969.
28. Muller Eberhard H: Complement. *Ann. Rev. Biochem*, 38: 389-414, 1969.
29. Townes AS, Stewart CR, Osler AG: Immunologic studies of systemic lupus erythematosus. *Bull Hopkins Hosp*. 112: 183-201, 1963.
30. Hanauer LB, Christian CL: Clinical studies of hemolytic complement and the 11 S component. *American Journal of Medicine* 42: 882-890, 1967.
31. Cass RM, Mongan ES, Jacox RF, Vaughan JH: Immunoglobuling G, A, And M systemic lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine* 69: 749-756, 1968.
32. Asherson GL: Serum complement levels in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Australian Annals of Medicine* 9: 57-63, 1960.
33. Miyasato F, Pollak V, Barcelo R: Serum BIA globulin levels in systemic lupus erythematosus their relationship to clinical and renal histologic findings. *Arthritis and Rheumatism* 9: 308-317, 1966.
34. Schubart AF, Ewald W: Serum Complement Levels in rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 24: 439-449, 1965.
35. Reader R: Serum Complement in acute nephritis. *Brit J. Exper Path.* 29: 255-263, 1948.
36. West CD: Serum Complement and chronic glomerulonephritis. *Hospital practice*. January 1970.
37. Ellis HA, Walton KW: Variations in serum complement in the neprotic syndrome and other forms of renal disease. *Immunology*, 1: 234-250, 1958.