

*Diego A. Vargas S.*

# ANTIOQUIA MEDICA

Vol. 24 - Número 1, 1974

## CONTENIDO:

República de Colombia  
 Medellín Antioquia  
 Universidad de Antioquia  
 Facultad de Medicina  
 Apartado Aéreo 52278  
 Teléfono 42-90-91

---

Decana de la Facultad:  
 Dra. Vilma Piedrahíta E.

Presidente de la Academia:  
 Dr. Alfredo Naranjo V.

Editor:  
 Dr. Alberto Robledo C.

Comité Editorial:  
 Dr. Ramón Córdoba P.  
 Dr. Rafael Elejalde S.  
 Dra. Angela Restrepo M.

Consejo de Redacción:  
 Srta. Melba Aristizábal  
 Dr. Víctor Bedoya  
 Dr. Fernando Cardona  
 Dra. Leni Oberndorfer  
 Dr. Jorge Restrepo M.  
 Dr. J. Iván Vargas G.

---

Publicación bimensual de la Facultad de Medicina y de la Academia de Medicina de Medellín.

Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina".

---

Licencia del Ministerio de Gobierno N° 000957.

Tarifa Postal reducida N° 255 de la Administración Postal Nacional.

*Editorial*  
 La nueva "Antioquia Médica" 3

*Del lector*  
 Qué es y para qué sirve la epidemiología  
 Dr. Héctor Abad Gómez ..... 5

Disentería amibiana en perros  
 Dres. David Botero R., Pedro J. Vallejo E.  
 y Horacio Zuluaga Z. .... 8

Uso de la asociación de la Neostiquinina y el potasio en el tratamiento de la intoxicación por talio. Dr. Max Hernández B., M. D. .... 10

*Artículos originales*  
 Cuantificación e identificación de las inmunoglobulinas en la paracoccidiodiomicosis  
 Dres. Alberto Correa L. y Roberto Giraldo M. .... 13

Malaria cerebral. Dr. Sigifredo Betancur Mesa, Srtas. María Estela Ricaurte B. y Rosa Ramírez M. 27

Niveles de complemento sérico total en varias entidades clínicas. Dres. Marcos Restrepo, Javier Molina, Carlos Agudelo y Srta. Luz Aristizábal 35

Enfermedad tasalémica por hemoglobina H.  
 Dr. Alberto Echavarría R., Srta. Consuelo Molina V. 47

*Informes cortos*  
 Nocardiosis pulmonar. Dr. Fernando Sierra, Dra. Angela Restrepo y Dra. Helena Moncada F. .... 63

*Revisión de temas*  
 Trasplante renal. Dr. Jaime Borrero R. .... 71

Reflexiones acerca de la atención integral del adolescente. Dr. Ramón Córdoba Palacio ..... 79

*Conferencias de patología clínica*  
 Dres. Victor Bedoya, M. D. y Jorge Holguin A. 85

Publicaciones de médicos colombianos en el exterior ..... 93

Contenido de los últimos números de las revistas médicas colombianas ..... 96



## la nueva ANTIOQUIA MEDICA

*Cumpliendo un viejo anhelo del Editor y del Consejo de Redacción de la revista y gracias a la colaboración del Ministerio de Salud Pública, por medio del IMPES y de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina —ASCOFAME—, entregamos hoy a los lectores este número de Antioquia Médica señalada como el 1 del volumen 24 de 1974.*

*Como puede observarse se han hecho cambios no sólo en la parte editorial sino en el contenido, procurando corresponder a los afanes e inquietudes del médico moderno, que dispone de poco tiempo para mantenerse informado. Así es, como hemos incorporado algunas secciones nuevas como: revisión de temas, informes cortos, noticias médicas, resúmenes de las publicaciones de los médicos colombianos en revistas extranjeras, contenido de las últimas revistas médicas colombianas; además las secciones clásicas, artículos originales y editorial.*

*Queremos hacer una revista moderna, bien presentada, con un contenido ágil y variado, sin salirnos de los objetivos de las entidades a quienes sirve de órgano de divulgación, la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y la Academia de Medicina de Medellín.*

*Esperamos confiadamente que el esfuerzo que esta nueva revista significa no sea en vano y que sea recibida con agrado por nuestros lectores y apoyada por las casas de drogas de quienes depende al fin y al cabo su supervivencia.*

*No queremos convertirnos ni en copia ni en competencia de ninguna publicación médica; únicamente pretendemos afirmar que una publicación universitaria y académica sí puede modernizarse. Representamos las opiniones, esfuerzos e intereses de un grupo importante de médicos que moran en esta región de Colombia y que laboran diariamente al servicio de la comunidad y de todo el país.*

*Apreciado lector: al entregar este ejemplar de la nueva revista, esperamos atentos tus observaciones, críticas y tu importante colaboración.*

Hemos querido que sea la sección propia de: informes preliminares de estudios. Comentarios de algunos de los artículos publicados en anteriores ediciones de ANTIOQUIA MEDICA. Le invitamos a participar, porque es la sección reservada al lector.

## qué es y para qué sirve la epidemiología

La epidemiología es el método de estudio de las enfermedades dentro de su ambiente social, con el fin de encontrar las maneras por medio de las cuales éstas puedan disminuirse de una comunidad determinada. Es, por lo tanto, una ciencia eminentemente local y pragmática, al alcance de todo médico general que se preocupe por conocer y hacer algo en relación con la incidencia y la prevalencia de las enfermedades en el medio en donde actúa.

Se refiere, fundamentalmente, al fenómeno enfermedad en un lugar y averiguar el dónde, el cómo y el a quiénes afecta tal enfermedad en un tiempo dado.

Parte de hechos particulares, de enfermos concretos y específicos, hacia categorizaciones y generalizaciones que sirvan para una acción colectiva.

La epidemiología estudia la enfermedad en la comunidad, el número y proporción de personas que afecta, las condiciones de las personas a las que más afecta, sus circunstancias, su vivienda, sus méto-

dos de vida, sus condiciones económicas, educativas, culturales y sociales, sus edades, su sexo, sus antecedentes, sus hábitos, sus creencias y costumbres, su ocupación, las circunstancias en las cuales fueron afectadas por la enfermedad, su gravedad, su impacto familiar y colectivo, etc.

Una buena epidemiología se hace, fundamentalmente, cuando hay buenas historias clínicas de los enfermos, que comprendan las circunstancias arriba anotadas, complementadas con todos los exámenes que sean necesarios para un buen diagnóstico de la enfermedad.

La epidemiología es el diagnóstico clínico de la enfermedad en una comunidad, efectuado por cualquier médico que se preocupe por el fenómeno colectivo y que tenga el tiempo y la paciencia de recoger y aunar, organizar y tabular, los datos significativos que le den el cuadro objetivo y real de una enfermedad determinada en una comunidad determinada.

La epidemiología nació con John Snow, un médico londinense, que

en el siglo XIX analizó tres epidemias de cólera asiático y determinó, con lógica irrefutable, que las condiciones del agua de la ciudad en esa época eran las que hacían que la enfermedad se produjera, mucho antes de que el vibrión cólerico fuera descubierto. Snow logró que una de las compañías que distribuían el agua contaminada en Londres cambiara de fuente de abasto, para terminar con la serie de epidemias que hicieron perder la vida a centenares de sus conciudadanos.

Con este mismo método, después de Snow, se descubrieron las causas principales de la pelagra, de las caries dentales, del paludismo, del polio, de la fiebre amarilla, de la peste, del cáncer del pulmón, etc., y cada día se avanza más en el descubrimiento de las causas reales y prevenibles de los infartos cardíacos, de los accidentes, de las violencias y, últimamente, de la pobreza, de la prostitución, de la adicción a las drogas, de las enfermedades mentales, etc.

Ninguna enfermedad o patología social se escapa al método epidemiológico, que no es otro que el método científico aplicado a las sociedades humanas, con el aditivo ético de señalar las acciones necesarias para eliminar las causas principales productoras de los fenómenos patológicos estudiados y analizados por la epidemiología.

Uno de los grandes descubrimientos de esta ciencia es el que las enfermedades y la patología social no tienen una causa única sino causas múltiples.

Muy atrás queda, por ejemplo, el concepto obsoleto de que el bacilo de Koch sea la causa de la enfermedad tuberculosis.

Cuando se analiza la tuberculosis en una comunidad, el hecho de que se hallen bacilos vivos dentro de un grupo de personas, y que, por lo tanto, sean tuberculino positivos, es apenas uno de los aspectos a estudiarse y probablemente no el más importante.

Son las condiciones de vida económico-sociales en las que viven los expuestos al bacilo, las que van a ser *determinantes* de que la enfermedad se produzca o no. Y son estos factores lo que hay que tomar más especialmente en cuenta, al programar y efectuar las acciones que servirán para reducir la cantidad y gravedad de la tuberculosis en una comunidad. Lo mismo sucede con el alcoholismo, con la malaria, con los accidentes, con las parasitosis.

En Urabá, por ejemplo, no se ha logrado combatir exitosamente la malaria, no porque no se conozcan las técnicas de su prevención y control. Sino porque las condiciones económicas y sociales de los trabajadores del banano o de otros cultivos de la región, es tal, que las chozas en donde viven no tienen ni siquiera paredes en donde pueda rociarse el D.D.T.

A los patronos, que viven en casas con anejo, no les da paludismo. Les da a sus trabajadores y a los hijos de éstos. Lo mismo, por supuesto, se puede decir de la desnutrición, de las distintas avitaminosis, de las dermatosis, etc., etc., allí y en toda Colombia.

Y para qué decir, de las tasas estrictamente diferenciales, de la mortalidad infantil, de la mortalidad materna, del índice del Swaroop (mortalidad en mayores de 50 años), cuando se comparan los estratos socio-económicos altos con los estratos bajos de la comunidad.

Lo que también sucede, al revés, para la diabetes, la obesidad, la arterioesclerosis, etc. De la misma manera el cáncer del cervix y muchas otras condiciones patológicas tienen claras diferenciaciones, de acuerdo con las capas sociales investigadas. Lo mismo los niveles de inmunidad, de susceptibilidad a ciertas infecciones, las tasas de tifoidea, de gastroenteritis, de difteria, tosferina, etc., etc.

Hay casos tan dramáticos y conocidos, que no se necesita mucha epidemiología para aplicar los conocimientos que ya tenemos y para practicar las cosas que ya sabemos deberíamos aplicar.

Pero es que entre el conocimiento y la acción siempre ha habido un lapso, más largo mientras las condiciones de subdesarrollo y atraso sean mayores. (Cosas que son muy claras en la universidad, se osurecen y entran cuando se van a aplicar en la realidad).

Pero la epidemiología no puede seguir siendo una ciencia meramente académica. Sus avances son ya lo suficientemente dramáticos como para que se haga un esfuerzo por aplicarlos a las personas concretas, afectadas por los males que descubre. Que no son causados por el epidemiólogo, que apenas denuncia y esclarece, sino por las condiciones sociales y económicas producidas por nuestra estructura político-administrativa.

La reiteración de estos hechos hacen antipática a la universidad en determinados círculos. Pero aún a costa de éllo, hay que seguir martillando, hasta el cansancio. Alguien dije que toda constancia produce una flor.

Siguen siendo las enfermedades intestinales, las infecciosas respiratorias, la pobreza y el hambre, los mayores de nuestros males. Todos los estudios médicos y la salud pública así lo confirman. Pero mientras estos conocimientos no se apliquen para la mejoría de la población colombiana, seguiremos insistiendo en que hay mucho todavía que se puede hacer para mejorar la salud de nuestros compatriotas, así se fatiguen los que hace tantos años nos están oyendo decir las mismas cosas.

Insistimos, porque hay indicios suficientes que nos hacen creer que nos estamos acercando a la "masa crítica" que hará que del conocimiento y de la prédica se pase a la acción.

La epidemiología nos muestra claramente lo que se debe hacer. Ya llegarán las condiciones económicas, sociales y políticas que lo hagan posible.

DR. HECTOR ABAD GOMEZ\*

\*Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Medellín, Col.

## disentería amibiana en perros

Se acepta que el hombre es el principal reservorio de *Entamoeba histolytica* y que la gran mayoría de las amibiasis humanas se adquieren a partir de otras personas infectadas. Se ha estudiado poco la existencias de reservorios animales. En la India se han efectuado inoculaciones experimentales por vía oral a perros y se ha comprobado que se pueden infectar fácilmente y desarrollar amibiasis disintérica aún mortal. Estos animales raramente padecen de infección amibiana natural y en ninguna circunstancia llegan a ser portadores asintomáticos de quistes (1).

La observación de dos casos de amibiasis aguda en perros de la ciudad de Medellín, uno de los cuales fue fatal, es el motivo de esta comunicación. El primero se refiere a un perro pastor alemán de 8 meses de edad perteneciente a la cárcel de La Ladera de esta ciudad, el cual fue traído en 1970 al consultorio de la Facultad de Medicina Veterinaria por diarrea persistente con moco y sangre, ulceración perianal y mal estado general (2). El examen coprológico reveló abundantes trofozoítos hematófagos de *E. histolytica*, los cuales fueron cultivados y mantenidos por pases

seriados durante 10 semanas. La morfología de las amibas observadas en coloraciones con hematoxilina férrica mostraron las características típicas de *E. histolytica*. El perro fue tratado con dehidroemetina parenteral, Falmonox (R) y eritromicina por vía oral, a pesar de lo cual murió. A la autopsia se encontraron extensas zonas de necrosis en el intestino grueso y abundantes ulceraciones de tipo amibiano, algunas perforadas, las cuales contenían gran cantidad de trofozoítos del parásito. Había congestión hepática pero no se encontraron abscesos en este órgano. Es de gran importancia el antecedente de que el perro fue observado comiendo heces humanas en la cárcel de La Ladera, donde la amibiasis intestinal en los reclusos es muy frecuente. Otro perro, de los 6 que existían en esta institución, había muerto 30 días antes con un cuadro clínico similar.

El segundo caso se refiere a una perra de 5 años, raza Dachshund traída en el presente año al mismo consultorio por presentar tenesmo rectal, diarrea con sangre, vómito esporádico, pérdida de apetito y dolor abdominal a la palpación. El examen coprológico reve-

ló trofozoítos de *E. histolytica* muy abundantes y gran cantidad de eritrocitos y leucocitos, además de Uncinarias y *Trichuris vulpis*. La cepa de amiba se cultivó con éxito en el medio de Boeck y Drbohlav a base de huevo (3) y en el de Inoki y col., a base de sangre (4), en los cuales se ha mantenido por 5 meses con un total de 54 repiques. Esta cepa ha mostrado gran patogenicidad para cobayos, los cuales se han inoculado por vía intracecal. En algunos de estos animales la amibiasis ha sido fatal y el in-

testino ha mostrado las lesiones amibianas características. La cepa ha sido recuperada de estos animales y actualmente se mantiene en medio de cultivo. Es interesante hacer notar que en los antecedentes de este caso figura el hecho de haber caído a una quebrada de aguas negras una semana antes de la iniciación de la enfermedad. La perra fue tratada con metronidazol (Flagyl (R)), antidiarréicos y antihelmínticos, con lo cual se logró su recuperación.

DR. DAVID BOTERO R.  
DR. PEDRO J. VALLEJO E.  
DR. HORACIO ZULUAGA Z.  
Facultades de Medicina y Veterinaria.  
Universidad de Antioquia.  
Medellín, Colombia.

#### REFERENCIAS

1. Grewal, M. S., Krishman, S. and Chuttani, P. N. Experimental studies on *Entamoeba histolytica* with special reference to asymptomatic cyst passer Indian J. Med. Res. 58: 1272-1278, 1970.
2. Vallejo, P. J. Amebiasis Canina. Colveza (Rev. Colegio Med. Vet. Zoot de Ant.). I: 25-28, 1972.
3. Boeck, W. C. and Drbohlav, J. The cultivation of *E. histolytica*. Am. J. Hyg. 5: 371-407, 1925.
4. Inoki, S., Suehisa, T. and Nakabayasi, T. New culture mediums for *Endamoeba histolytica*. Am. J. Clin. Path. 23: 197-199, 1953.

## uso de la asociación de la neostigmina y el potasio en el tratamiento de la intoxicación por talio

La intoxicación por talio es muy frecuente en nuestro medio tanto con fines suicidas como homicidas, estos nos ha dado la oportunidad de tratar 21 casos en el servicio de Medicina Interna del ICSS, en el transcurso de los dos últimos años. Los usos más frecuentes de la sustancias que se elaboran con dicho metal, son como rodenticidas y despiladores.

Los elementos que normalmente se han usado como antídotos contra el Talio: son: los quelantes, la penicilina, el potasio y el azul de prusia entre otros; dejando todos mucho que desear, según los diferentes autores consultados.

Aquí queremos informar que accidentalmente en un paciente intoxicado con Talio y quien sufrió también dentro de sus molestias generales un ilio paralítico, observamos una dramática mejoría de las manifestaciones neuromusculares al aplicarle neostigmina para el ilio. Esta observación nos llevó a continuar el uso de la neostigmina en 20 pacientes más y a la dosis de medio miligrano muscular cada 8 horas, habiendo observado que los que llegaron al servicio antes de tener manifestaciones osteomuscula-

res no las presentaban, y los que venían con ellas mejoraban rápidamente, por lo que ninguno de dichos pacientes necesitó rehabilitación.

Conjuntamente con el tratamiento con neostigmina agregábamos 16 mgs. x kg. de peso de gluconato de potasio oral cada 12 horas, con el fin de aumentar la eliminación del Talio, según algunos autores.

A todos los pacientes se les hizo al llegar al servicio, una buena historia clínica y lavado gástrico a los que llegaron dentro de las primeras 24 horas después de haber ingerido el tóxico; radiografía simple de abdomen con el objeto de observar restos del Talio en el tubo digestivo; además se verificaba un lavado de cuero cabelludo con un litro de agua, sin jabón y se ordenaba la dosificación de Talio en dicha agua de lavado, habiendo obtenido un 60% de positividad para aquellos pacientes que llegaron al servicio después de 10 horas de haber ingerido el tóxico; posteriormente iniciamos la recolección de orina durante 24 horas para hacer también la dosificación del Talio en dicha orina, examen que repeti-

mos cada ocho días, dentro de los exámenes que sistemáticamente pedimos a todos estos pacientes también se encontró el ionograma; a los 5 días pedimos electroencefalograma, electrocardiograma y electromiograma.

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas después de 10 a 12 días de haber ingerido el tóxico, encontramos; Taquicardia, dolor retroesternal, dolores osteomusculares, alopecia, constipación, mastodinia, un caso de galactorrea y dificultad para leer por mala convergencia.

Dos pacientes tuvieron electrogramas compatibles con síndrome miastenoide, y fueron los que vinieron con lesiones musculares más avanzadas. Todos los pacientes que ingirieron el tóxico con fines de suicidio padecían manifestaciones psíquicas que motivaron interconsultas psiquiátricas y fueron tratados también con psicofármacos.

En general todos los pacientes permanecieron con Talio positivo en la orina durante 5 a 6 semanas después de haber ingerido el tóxico; el tratamiento sólo fue suspendido cuando en dos muestras, con 8 días de diferencias la una de la

otra, el Talio era negativo en la orina colectada durante 24 horas.

Nos llamó la atención que algunos de los pacientes no tenían caída del cabello después de haber ingerido Talio en buena cantidad, 60 cc. de una solución al 1.5%, que es la concentración de uso común en nuestro medio como rodenticida; mientras que otros con menores dosis de tóxico y con la misma terapia a los 10 a 12 días presentaban la caída del cabello

Después de la salida de los pacientes del servicio se han controlado mensualmente, algunos desde hace dos años, sin presentar ninguna sintomatología; excepto un caso que continuó con manifestaciones miastenoideas por más de un año, lo que obligó a continuar el tratamiento ambulatorio.

Presentamos este informe sobre 21 casos de intoxicación con Talio tratados con neostigmina y potasio, tratamiento que podemos considerar seguro, fácil e inocuo según nuestra experiencia.

¿Cuál podrá ser el mecanismo de acción de la neostigmina en estos casos? No nos arriesgamos a responder, pues esto será materia de mejores estudios.

Max Hernández B., M. D.  
Dirección: Calle 32EE, N° 80C-35.  
Medellín - Colombia.

#### REFERENCIAS

1. Bernardo Posada S. y Emilio Jaramillo. Intoxicaciones. Talio. 3.601. Fundamentos de Medicina. Universidad de Antioquia. Tomo IV. Primera Edición, 1971.
2. F. J. Kayne. Thallium (1) Activarion of pyruvate Kinase. Archives of Biochemistry and Biophysics 143, 232-239, (1971).
3. José Antonio Linfordo Arruda e Marco Antonio Rodríguez Torres. Intoxicacao por Talio. Apresentacao de um caso. "O Hospital". Junho de 1970. Vol. 77, N° 6. Pág. 1976.
4. Jay M. Arena, B. S., M. D. Poisoning Secon Edition - 103.
5. H. H. Kamerbeex, A. G. Rauws, M. Ham and A. N. P. van Heijst: Prussian Blue In Therapy Of Thallotoxicosis. An Experimental and clinical Investigation. Acta med. scand. Vol. 189, pp. 321-324, 1971.
6. Papp, J. P., Gay, P. C., Dodson, V. N., and Pollard, H. M. Ann. Intern. Med. 7: 119 (1969).
7. Banks, W. J., Please, D. E. Suzuki, K., Nigro, M., and Katz, R. Arch. Neurol. 26: 456, (1972).

Bajo este nombre se agrupan los estudios realizados sobre determinado tema de las ciencias médicas, ya sean básicas o clínicas. La descripción de los experimentos o análisis realizados deben ir en el capítulo de materiales y métodos. Los resultados deben ser comparados con los de otros investigadores si existen estudios semejantes en la literatura médica. Las conclusiones obtenidas deben ser claras y precisas. Estos artículos llevan resúmenes en inglés y español.

ANTIOQUIA MEDICA  
Vol. 24 - N° 1: 13-25, 1974  
Medellín - Colombia

## cuantificación e identificación de las inmunoglobulinas en la paracoccidiodomicosis

Dr. Alberto Correa L. \*

Dr. Roberto Giraldo M. \*\*

### RESUMEN

Se analizan 113 sueros provenientes de 68 pacientes con Paracoccidiodomicosis, determinándose en ellos los niveles de las inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), al momento del diagnóstico y en periodos posteriores hasta por más de tres años. Además, se realiza inmunoelectroforesis en sueros seleccionados y se relacionan los hallazgos con los obtenidos en las pruebas serológicas usualmente usadas en el diagnóstico. Fijación de complemento e inmunodifusión en gel de agar).

Al momento del diagnóstico, la IgG se encuentra elevada; el tratamiento restablece las cifras normales. No ocurren cambios significativos en las concentraciones de la IgM y la IgA.

Se aprecia relación directa entre los niveles de la IgG y los títulos de fijación del complemento.

La inmunoelectroforesis permite suponer que el anticuerpo precipitante corresponde a la sub-clase 3 de la IgG.

\* Banco de Sangre H.U.S.V.P.

\*\* Departamento de Microbiología - Parasitología.

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

## INTRODUCCION

La Paracoccidiodomicosis, la micosis sistémica más importante en América Latina, está relativamente bien conocida en sus manifestaciones clínicas (8-10-14). Sin embargo, no se dispone de información adecuada sobre los diferentes aspectos relacionados con la inmunidad del huésped afectado por el *Paracoccidoides brasiliensis*.

El presente trabajo explora las relaciones entre las inmunoglobinas (IgG, IgM e IgA) y la evolución de la enfermedad e intenta identificar las inmunoglobulinas responsables de las reacciones serológicas usualmente utilizadas en el diagnóstico de la entidad (6-13).

En varias enfermedades infecciosas se han establecido patrones de los niveles de las inmunoglobulinas, tanto en formas agudas como en crónicas: Malaria (17), Lepra (1-12), Kala-azar (12), Mononucleosis infecciosa (20), Sífilis (5); como también en algunas micosis: Criptococosis (12), Blastomicosis (3-12), en algunas de estas enfermedades se ha identificado, además, el anticuerpo comprometido en las reacciones serológicas: Histoplasmosis (3), y Coccidiodomicosis (16-19).

## MATERIALES Y METODOS

### *Diagnóstico de los Pacientes:*

El diagnóstico se hizo por observación microscópica (directo con KOH, biopsia) y por aislamiento del agente causal en cultivos. Los diagnósticos fueron establecidos en la sección de Micología del Departamento de Microbiología y en el Departamento de Anatomía Patológica

de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (14).

### *Historias Clínicas:*

De ellas tomamos datos referentes a edad, sexo, tiempo de evolución de los síntomas hasta el momento de hacer el diagnóstico, diferentes formas clínicas de la Paracoccidiodomicosis, asociación con otras enfermedades y tratamientos recibidos.

### *Sueros:*

Se disponía de una colección de 113 sueros provenientes de 68 pacientes con paracoccidiodomicosis comprobada, de los cuales 34 fueron tomados en el momento del diagnóstico a un número igual de pacientes, correspondiendo al resto a sueros tomados en diferentes etapas del seguimiento. (Cuadro N° 1). Para cada paciente sólo se procesó una muestra por intervalo. Sin embargo, no todos los pacientes tenían muestra de suero en todos los intervalos. El seguimiento completo sólo fue posible en unos pocos casos, pero dispusimos de un número comparable de muestras obtenidas de diversos pacientes en los distintos períodos de evolución. Todos los sueros, previamente adicionados de mertiolato (Timerosal, Lilly) al 1:/10.000, permanecieron almacenados a -20°C., hasta el momento de su uso, por períodos variables entre los 15 días y 7 años; 14 de los sueros fueron sometidos a liofilización y luego concentrados 3X para practicarles inmuno-electroforesis. Dichos sueros fueron seleccionados considerando las variaciones existentes entre el número de bandas de precipitado en la inmunodifusión y los títulos de fijación del complemento.

## Técnicas Serológicas:

a) *Fijación del Complemento e inmunodifusión en gel de agar*: A los 113 sueros se les había practicado previamente reacción de fijación del complemento e inmunodifusión, según técnicas descritas (4-13). El antígeno utilizado en estas reacciones fue un filtrado de cultivo de *Paracoccidioides brasiliensis* en su fase levadura (13).

b) *Dosificación de inmunoglobulinas*: Se utilizaron inmunoplasmas comerciales (1) para la dosificación de IgG, IgM e IgA. Las inmunoplasmas empleadas constan de 24 perforaciones de las cuales tres se utilizan para los sueros controles con niveles conocidos de inmunoglobulinas y las restantes para los sueros problemas. Las placas fueron secadas y leídas según el método de Mancini y colaboradores (11). Para la IgG la incubación se realizó a 4°C. por 16 a 18 horas, para la IgM a temperatura ambiente ( $\pm 22^\circ\text{C}$ ) por 24 a 48 horas y para la IgA a temperatura ambiente por 20 a 24 horas. Se procesaron además 21 sueros obtenidos de personas normales (personal médico del Hospital Universitario de Medellín), obteniéndose cifras normales de inmunoglobulinas similares a las dadas por la casa productora de las inmunoplasmas, a saber, IgG: 770-1130 mg% (98-114 U. I.), IgM: 90-170 mg% (109-201 U. I.) e IgA: 80-200 mg% (89-169 U. I.). Utilizamos mg% a pesar de lo recomendado recientemente por la Organización Mundial de la Salud (9-15), ya que los trabajos con los que vamos a comparar el nuestro están calibrados en iguales unidades.

1) Melpar Biological Products Laboratory. Fallchurch Va. Usos.

c) *Inmunolectroforesis*: Este análisis se efectuó por la técnica de microinmunolectroforesis, variante de Scheidegger del método original de Grabar y Williamns (7), utilizando un equipo Kallestad (2). Sobre láminas de vidrio de 7.5 por 2.5 cms., se colocó una capa de Bactoagar Diíco purificado al 1%, lavado y tamponado a un pH 8.2 con un tampón de veronal sódico de fuerza tónica 0.05.

Con la ayuda de un perforador se practicó un orificio central de 2 mm. de diámetro y de una capacidad aproximada de 0.004 ml. y a cada lado, zanjas paralelas de 42 x 2 mm. a una distancia de 3.1 mm. de orificio central. En el orificio central se depositó el suero del paciente, practicándose la electroforesis a 160 voltios durante 2 horas, a temperatura ambiente. Cada suero fue procesado por triplicado. Luego de la electroforesis se llevó a cabo la inmunodifusión colocando, en la zanja inferior de cada lámina, el antígeno de *P. brasiliensis* mencionado atrás pero concentrado por liofilización 10X y en la zanja superior, una de las tres anti-inmunoglobulinas (Anti-IgG, Anti-IgM y Anti-IgA) comerciales<sup>2</sup>.

La difusión se realizó en cámara húmeda a temperatura ambiente por un máximo de 2 días, al cabo de los cuales las láminas fueron fotografiadas.

### Análisis Estadístico:

Todos los valores fueron analizados a un nivel de significancia del 95% (P. 0.0456).

2) Kallestad Laboratories Inc., Minneapolis, Min. Usa.

CUADRO N° 1

DISTRIBUCION DE LOS 113 SUEROS (68 PACIENTES) CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS SEGUN EL INTERVALO DE TIEMPO EN EL CUAL FUERON TOMADOS DESPUES DE HECHO EL DIAGNOSTICO

DIAS	0 - 14	15 - 59	60 - 179	180 - 359	360 - 1.079	1.080 y más	TOTAL
N° SUEROS	34	19	19	13	15	13	113

CUADRO N° 2

VALORES DE LAS Igs EN 22 PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS AL MOMENTO DEL Dx Y SU RELACION CON EL TIEMPO DE INICIACION DE LOS SINTOMAS

Tiempo / Igs	0 - 6 m.		7 - 12 m.		13 y más meses	
	Prom. <sup>x</sup>	Ptes <sup>xx</sup>	Prom.	Ptes	Prom.	Ptes
Ig G 770 - 1.130	1.932	9	2.251	7	1.293	6
Ig M 90 - 170	123		123		72	
Ig A 80 - 200	173		153		135	

<sup>x</sup> Promedio de inmunoglobulina en mgs %

<sup>xx</sup> Número de pacientes

## RESULTADOS

### *Edad y Sexo:*

La edad de los pacientes fluctuó entre 13 y 68 años con un promedio de 42 años. Este grupo estuvo formado por 66 hombres y 2 mujeres.

### *Relación entre el nivel de Inmunoglobulina y el tiempo de evolución de los síntomas al momento del diagnóstico*

En 22 de los 34 pacientes estudiados al momento del diagnóstico, se logró establecer el tiempo de la sintomatología; de ellos, 9 tenían una evolución de menos de 6 meses, 7 estaban entre 7 y 12 meses y 6 entre 13 y más meses. (Cuadro N° 2). Nótese que los niveles de IgM e IgA se encontraron dentro de límites normales. En cambio, los niveles de IgG, siempre estuvieron por encima de los valores normales. A pesar de lo anterior, al alza en dicha inmunoglobulina tuvo significancia estadística, sólo en los pacientes con una evolución menor de 12 meses ( $P=0.004$ ). No se encontró diferencia estadística significativa entre uno y otro intervalo.

### *Relación entre el nivel de Inmunoglobulinas al momento del diagnóstico y las diferentes formas clínicas de la Paracoccidiodomicosis*

Treinta y uno de los 34 pacientes estudiados al momento mismo del diagnóstico fueron clasificados dentro de una de las formas clínicas de la entidad (tegumentaria, ganglionar, pulmonar o mixta). El cuadro N° 3, muestra los valores de las IgG, IgM e IgA obtenidos. Es posible observar que los valores de IgG están, en todos los casos,

por encima del valor máximo normal, con una diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.00003$ ). Por el contrario, la IgM y la IgA permanecieron dentro de los límites normales.

Este grupo incluye 2 pacientes en los cuales se demostró una tuberculosis pulmonar concomitante; en ellos, además, del aumento significativo ( $P=0.0000004$ ) de la IgG, se observa un aumento de la IgA explicado por azar, ( $P=0.19$ ).

### *Variaciones de los niveles de Inmunoglobulinas a partir del diagnóstico*

En los 34 sueros tomados al momento del diagnóstico (0 - 14 días), los niveles de IgG variaron entre 680 y 4.600 mg%, con un promedio de 1.948 mg%, valor altamente significativo ( $P=0.0000004$ ) con relación al valor normal. Para la IgM, la variación osciló entre 60 y 235 mg%, con un promedio de 123 mg%. En cuanto a la IgA, los valores estuvieron entre 53 y 420 mg%, con un promedio de 174 mg%. (Figura N° 1). Los 19 sueros correspondientes al período de 15 a 59 días después del diagnóstico, cuando ya se había iniciado el tratamiento, muestran una disminución significativa ( $P=0.002$ ) de los niveles de IgG, mientras que las 2 restantes inmunoglobulinas permanecen dentro de los límites normales. Los sueros obtenidos para los períodos siguientes muestran que la IgG se mantiene en el límite superior normal (1130 mg%), salvo en el intervalo de 1800 y más días (3 y más años), cuando ocurre una nueva alza (1522 mg%) desprovista de significancia ( $P=0.168$ ). En lo que respecta a la IgM, se observa una tendencia al aumento, que culmina en el período de 180 a 359 días (6 meses a 1 año) con un va-

lor de 209 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, (P=0.009), hay retorno a los límites normales en los posteriores intervalos. La IgA no experimenta variaciones por fuera de los límites normales.

*Influencia del tratamiento en los niveles de las Inmunoglobulinas*

De los pacientes estudiados, 9 habían recibido tratamiento similar a dosis terapéuticas con Anfoterina B (Fungizona, Squibb), seguida de sulfas, lo que hace de ellos un grupo comparable. Si analizamos las tendencias de las IgM e IgA (Figura N° 2), observamos que ambas tienen un curso irregular e independiente, aparentemente, del tratamiento; en cambio, la IgG que al momento del diagnóstico tiene un promedio por encima de lo normal (1877 mg% con una significancia estadística de 0.0000004) va disminuyendo gradualmente.

*Relación entre Inmunoglobulinas y fijación del complemento*

Buscando correlacionar los niveles de las varias inmunoglobulinas con los títulos de fijación del complemento en los 9 pacientes tratados en forma similar, encontramos que no existe relación entre la IgM o la IgA y tales títulos; en cambio los niveles de la IgG guardan una clara relación con los títulos de anticuerpos fijadores del complemento (Figura N° 3). Esta misma relación se observa al promediar los valores de los 113 sueros de todos los pacientes (Fig 4).

*Identificación de los anticuerpos por inmunolectroforesis*

El cuadro N° 4 correlaciona los hallazgos de la inmunolectroforesis con las pruebas de inmunodifu-

CUADRO N° 3

VALORES DE LAS Igs EN 31 PACIENTES AL Dx Y SU RELACION CON LAS FORMAS CLINICAS DE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Igs valores normales	T + P		P		P + G		T + G + P		P + TBC	
	Prom. <sup>x</sup>	Ptes <sup>xx</sup>	Prom.	Ptes	Prom.	Ptes	Prom.	Ptes	Prom.	Ptes
Ig G 770 - 1.130	1.682		2.320		1.592		2.283		1.850	
Ig M 90 - 170	126	12	130	8	149	5	124	4	168	2
Ig A 80 - 200	204		157		168		144		249	

T = Tegumentaria { Piel  
Mucosas

G = Ganglionar

P = Pulmonar

TBC = Tuberculosis

<sup>x</sup> Promedio de Ig en mgs %

<sup>xx</sup> Número de pacientes

cuadro N° 4

CORRELACION ENTRE LA INMUNOELECTROFORESIS Y LAS PRUEBAS DE INMUNODIFUSION Y FIJACION DEL COMPLEMENTO

PACIENTE	TITULO DE FIJACION DE COMPLEMENTO	INMUNOELECTROFORESIS N° BANDAS	INMUNODIFUSION EN AGAR N° BANDAS
L.A	1: 1.024	2	3
J.O	1: 256	2	3
A.A	1: 1.024	1	3
M.A	1: 2.048	1	3
S.S	1: 256	2	2
J.G	1: 32	3	2
F.R	1: 128	2	2
C.T	1: 256	2	1
G.M	1: 32	2	1
J.T	1: 16	0	0
D.R	—	0	1 débil
P.N.O	—	0	0
F.S	—	0	0
J.M.R	—	1	1

## NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS AL MOMENTO DEL Dx EN VARIAS MICOSIS

MICOSIS	N° casos	Ig G	Ig M	Ig A	VALORES NORMALES			AUTORES Y N° REFERENCIA
					Ig G	Ig M	Ig A	
HISTOPLASMOSIS CRONICA	21	1.115	110	431	700 - 1.500	50 - 150	60 - 200	CHANDLER Y COL. C.D.C KANSAS 1.969 (3)
HISTOPLASMOSIS AGUDA	4	1.042	106	1301				
BLASTOMICOSIS CRONICA	10	972	68	200				
COCCIDIOIDOMICOSIS CRONICA	6	1.860	144	448	1.020 - 1.460	85 - 155	210 - 350	Mc KELVEY Y COL. NATIONAL CANCER INST. BETHESDA, Md. 1.965 (12)
CRIPTOCOCOSIS CRONICA	10	868	108	196				
HISTOPLASMOSIS CRONICA	15	1.364	120	336				
BLASTOMICOSIS CRONICA	14	1.240	132	336				
PARACOCCIDIOIDO-MICOSIS TOTAL	34	1.948	123	174	770 - 1.130	90 - 170	80 - 200	CORREA Y GIRALDO U. DE A MED. COL. 1.972
PARACOCCIDIOIDOMICOSIS SIN TBC	32	1.954	120	169				
PARACOCCIDIOIDO-MICOSIS PULMONAR	29	2.000	121	176				

sión en gel de agar y de fijación de complemento. Puede observarse como 10 de los 14 sueros presentaron banda(s) de precipitado en la inmunolectroforesis, mientras que 4 sueros fueron negativos en esta prueba. Ahora bien, las bandas de precipitado reveladas en la inmunolectroforesis (Figuras Nos. 5 y 6), tenían longitud y posición que parecen corresponder a la zona de migración de la sub-clase 3 de la IgG, (2-18).

### DISCUSION

No se demostró deficiencia en la concentración de las inmunoglobulinas G, M o A en los pacientes estudiados, lo que hace suponer que la Paracoccidiodomicosis no está condicionada a una deficiencia cuantitativa de estas inmunoglobulinas.

Al momento del diagnóstico los niveles de la IgG se encuentra muy

por encima de los límites normales. Es interesante anotar que la IgM y la IgA están dentro de los límites normales. Existe una discrepancia con lo informado para la IgA tanto en la Histoplasmosis crónica y aguda (3) como en la Coccidiodomicosis crónica (12), entidades en las cuales esta inmunoglobulina se encuentra elevada (Cuadro N° 5). Este mismo cuadro permite observar que la Coccidiodomicosis crónica (12) y en la Paracoccidiodomicosis no existe diferencia en cuanto a la IgG.

Es aceptado que después del estímulo antigénico la primera inmunoglobulina que aparece en el suero es la IgM, la que permanece elevada sólo por corto tiempo. La IgG, en cambio, aparece más tardíamente que anterior pero conserva niveles altos por un tiempo largo. De acuerdo a este modelo, entre

FIGURA Nº 1  
 EVOLUCION DE LAS Igs. EN 68 PACIENTES SEGUIDOS POR MAS  
 DE 3 AÑOS DESPUES DEL DIAGNOSTICO

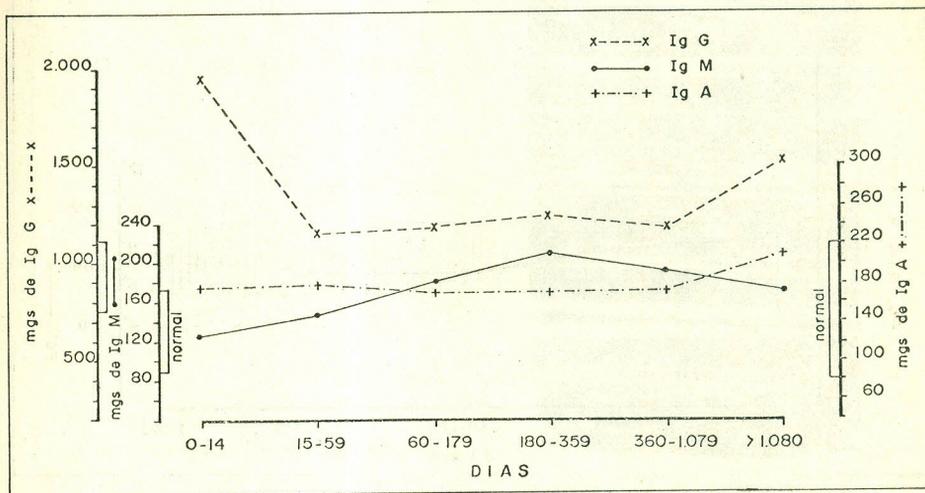


FIGURA Nº. 2  
 EVOLUCION DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN 9 PACIENTES CON PARACOC-  
 DIDOMICOSIS TRATADOS EN FORMA SIMILAR

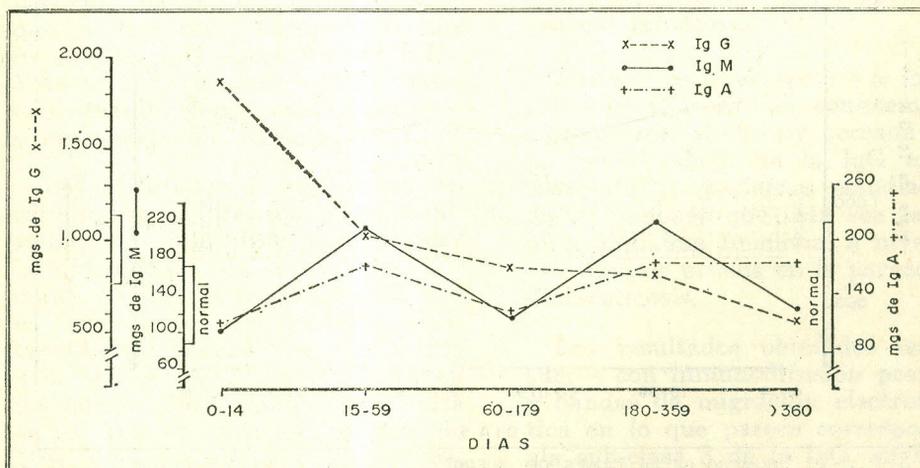


FIGURA N° 3

RELACION ENTRE Ig G Y LA FIJACION DEL C' EN 9 PACIENTES TRATADOS EN FORMA SIMILAR

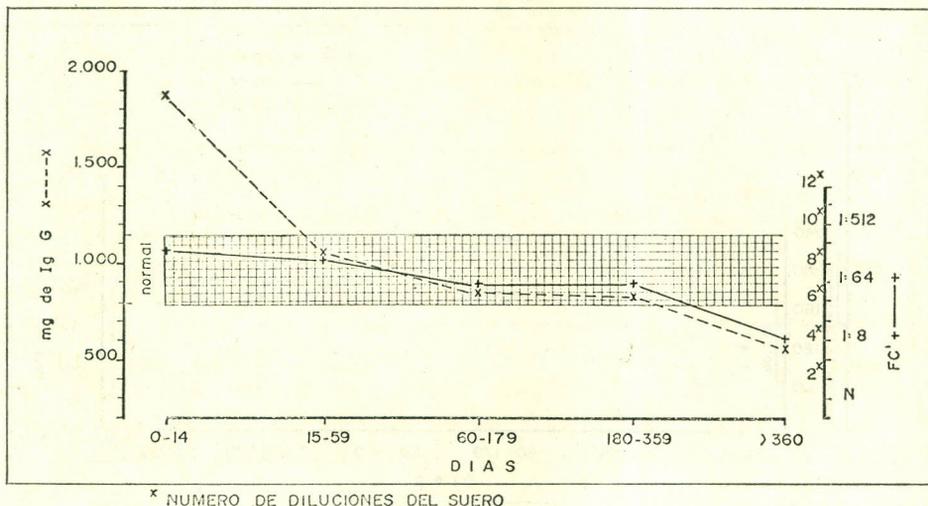
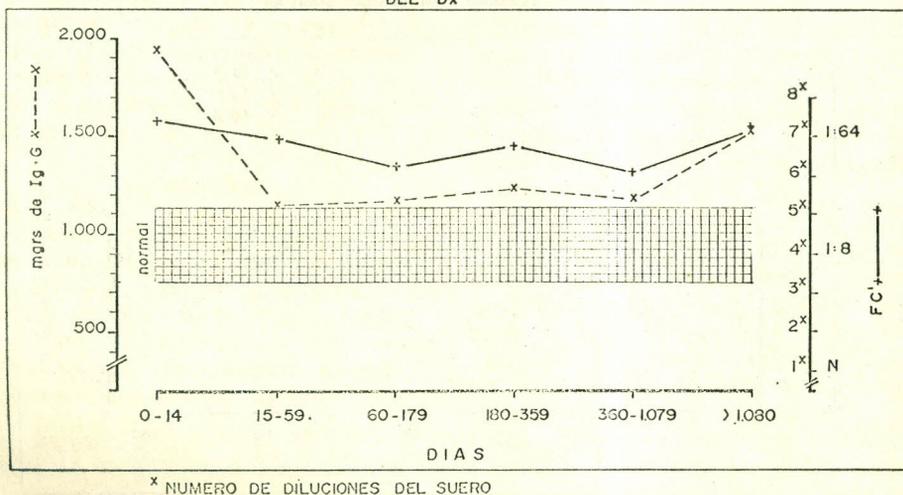
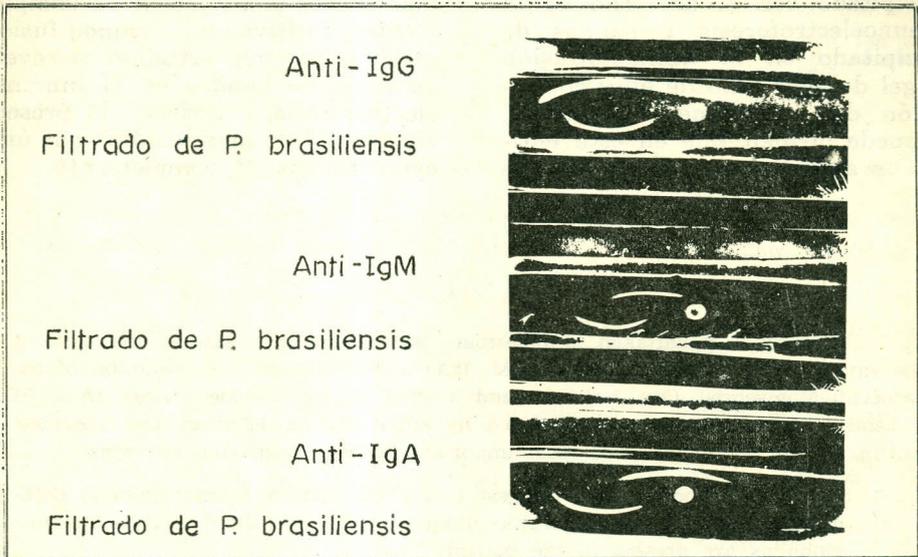


FIGURA N° 4

RELACION ENTRE Ig G Y LA FIJACION DEL C' EN 68 PACIENTES SEGUIDOS POR MAS DE 3 AÑOS DESPUES DEL Dx



INMUNOELECTROFORESIS CON UNA SOLA BANDA



Observese que entre el suero (orificio central) y el filtrado de *P. brasiliensis* se formó 1 banda de precipitado que corresponde a la migración de la subclase 3 de la IgG.

nosotros el diagnóstico de la Paracoccidioidomicosis se efectúa en un período que no es inicial, puesto que ya hay un predominio en los niveles de IgG sobre los de IgM. Esto está de acuerdo con la lenta evolución de la enfermedad que ocasiona una tardía consulta (10).

Los resultados brindados por el estudio de los 9 casos tratados similarmente permiten aceptar que la disminución de los niveles iniciales de IgG está relacionada con el tratamiento. Una relación similar no pudo demostrarse con la IgM y la IgA. El seguimiento de los 68 pacientes reveló también una alza en la IgG durante el período de 1080 y más días (3 y más años),

la cual creemos sea debida a la suspensión voluntaria de la terapia, con la consecuente reactivación del proceso infeccioso (6).

Nos parece interesante que los títulos de fijación del complemento coincidieron en forma cercana con la concentración de la IgG en el suero de los pacientes estudiados. Es de suponer que ésta sea la inmunoglobulina funcional a nivel de este tipo de prueba en la paracoccidioidomicosis.

Los resultados obtenidos en 10 sueros con inmunodifusión positiva y bandas de migración electroforética en lo que parece corresponder a la sub-clase 3 de la IgG, sugieren

que el anticuerpo precipitante pertenece a este grupo de inmunoglobulinas. Además de los 3 sueros que mostraron una sola banda de precipitado con el antígeno en la inmunoelectroforesis y bandas de precipitado en la inmunodifusión en gel de agar, uno de ellos con fijación del complemento negativa, se puede deducir que en esta entidad un anticuerpo puede actuar co-

mo precipitador y no fijar el complemento.

Aunque será necesario analizar más sueros con fijación de complemento positiva e inmunodifusión negativa, el que estudiamos reveló ausencia de bandas en la inmunoelectroforesis, sugiriendo la presencia de una inmunoglobulina que únicamente fija el complemento.

## S Y N O P S I S

A study is undertaken to determine the relationship between the level of the various immunoglobulins (IgG, IgM, IgA) and the stages and evolution of paracoccidioidomycosis. One hundred and thirteen serum samples taken from 34 patients with the disease were analyzed by radial immunodiffusion and immunoelectrophoretic techniques. The most important findings were the following:

1. There is no indication to suggest that a quantitative immunoglobulin deficiency takes place in paracoccidioidomycosis. All three major immunoglobulins are present in the patients.
2. At time of diagnosis IgG levels are higher than normal. IgM and IgA are within normal limits. This indicates that diagnosis is not accomplished in the earlier stages of the disease process as IgM —The first immunoglobulin to appear— has already been replaced by IgG.
3. Specific treatment causes a decrease in the levels of IgG while IgM and IgA remain undisturbed.
4. Patients exhibiting the higher CF titers were also the ones to have the higher IgG levels. This immunoglobulin may be the one actively participating in the CF test.
5. Immunoelectrophoresis studies indicated that the precipitating antibody formed in response to invasion by *P. brasiliensis* is mainly IgG, sub-class, 3.

Other aspects related to the level of immunoglobulins present at a particular time during the course of the disease are discussed in the text.

## AGRADECIMIENTOS

*Damos los más sinceros agradecimientos a la Doctora Angela Restrepo M. por su colaboración en la orientación del trabajo y revisión del manuscrito. Al Doctor Quentin N. Myrvik, quien gentilmente nos suministró las inmunoplasmas utilizadas en la investigación. Al Doctor Donald L. Greer quien nos envió muestras de sueros de algunos pacientes. Y a la señorita Luz Helena Moncada, técnica de Laboratorio por su colaboración en los procedimientos serológicos.*

REFERENCIAS:

1. Bullock, W. E., Jr., M. F. Ho and M. J. Chen. Studies of Immune mechanisms in Leprosy. II. Quantitative relationships of IgG, IgA and IgM immunoglobulins. *J. Lab. Clin. Med.* 75: 866-870, 1970.
2. Butler, J. E. Bovine immunoglobulins: A review. *J. of Dairy Science*, 52: 1895-1909.
3. Chandler, J. W., Jr., T. K. Smith, W. M. Newberry, Jr., T. D. Y. Chin and C. H. Kirkpatrick. Immunology of the Mycoses. II. Characterization of the immunoglobulin and antibody responses in Histoplasmosis. *J. Infect. Dis.* 119: 247-254, 1969.
4. Crowle, A. J. *Immunodiffusión*. New York Academic Press. 1961.
5. Delhonty J. J. et al. Immunoglobulins in Syphilis. *Lancet*. 2: 1099, 1969.
6. Fava Netto C. The Immunology of South-American Blastomycosis. *Mycopath. Mycol. Appl.* 26: 349-358, 1965.
7. Grabar, P., P. Burtin. *Analyse immunoelectrophorétique*, Masson Edit., Paris 1960.
8. Lacaz, C. S. South American Blastomycosis. *Ann. Fac. Med. Univ. Sao Paulo* 29: 1-120, 1955.
9. *Lancet*: (Editorial). Sanders for Immunoglobulins. *Lancet* 2: 82-83, 1971.
10. Machado, J. Y., J. L., Miranda. Consideracoes relativas a Blastomycose Sul sul-Americana; evolucão, resultados terapêuticos e molestias associadas em 391 casos consecutivos. *O. Hospital (Rio)*. 60: 375-412, 1961.
11. Mancino G., J. P. Vaerman, A. O. Carbonara, and J. F. Heremans. A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins. *Protides Biol. Fluids* 11, 370, 1964.
12. McKelvey E. M. and J. L. Hahey. Immunoglobulin changes in disease: quantitation on the basis of heavy polypeptide chains. IgG (g), IgA (A) and IgM (M) and of Light polypeptide chains, Type K (I) and type L (II). *J. Clin. Invest.* 44: 1778-1787, 1965.
13. Restrepo M. A. and L. H. Moncada. Serologic procedures in the diagnosis of Paracoccidioidomycosis. *Proceedings International Symposium on Mycoses. Scientific Publication N° 205. Pags. 101-110. Pan American Health Organization. Washington, 1970.*
14. Restrepo M. A., M. Robledo, F. Gutiérrez, M. Sanclemente, E. Castañeda and Calle. Paracoccidioidomycosis: a study of 39 cases observed in Medellín, Colombia. *Amer. J. Trop. Med.* 19: 68-76, 1970.
15. Rowe D. S., S. C. Anderson and B. Grab. A research standard for human serum immunoglobulins IgG, IgA and IgM. *Bull. W. H. O.* 42: 535-552, 1970.
16. Sawaki Y., M. Huppert, J. W. Bailey and Y. Yagi. Patterns of human antibody reactions in Coccidioidomycosis. *J. Bact.* 91: 422-427, 1966.
17. Tobie J. E., D. C. Abole, S. M. Wolff, P. C. Contacos and C. B. Evans. Serum immunoglobulin levels in human malaria and their relationship to antibody production. *J. Immun.* 97: 489-505, 1966.
18. Weir, D. M. *Handbook of experimental immunology*. Sac. 1 F. A. Davis Co, Philadelphia, 1967.
19. Wilson J. W. and W. R. Bartok. Aspectos inmunoalérgicos de la Coccidioidomycosis. *Dermatología - Revista Mexicana*. 14: 173-181, 1970.
20. Wollheim F. A. and R. C. Williams. Studies on the macroglobulins of human serum. I. Polyclonal immunoglobulin class M (IgM) increase in infectious mononucleosis. *New Eng. J. Med.* 274: 61-67, 1966.

# malaria cerebral

revisión clínica de 30 casos - informe preliminar

\* Dr .Sigifredo Betancur Mesa

\*\* Estudiantes:

María Estela Ricaurte B.

Rosa Ramírez M.

## R E S U M E N

Alertados por el reciente resurgimiento de la Malaria en nuestro medio, en el presente trabajo se hace una revisión clínica de 30 casos de Malaria Cerebral con la intención de contribuir al mejor conocimiento de esta condición para lograr su identificación oportuna y la institución precoz del tratamiento específico a fin de disminuir mortalidad y secuelas. Se define la Malaria Cerebral con criterios clínicos precisos. Se analizan las diversas manifestaciones sistémicas y neurológicas y se hace énfasis en la necesidad de practicar estudios hematológicos completos en todo caso con parasitemia por plasmodio a fin de comprobar o excluir la existencia de coagulopatía de consumo. Finalmente se propone un esquema de tratamiento.

\* Profesor Auxiliar, Servicio de Neurología y Neurocirugía, Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia.

\*\* Estudiantes 4º año, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Alertados por el resurgimiento de la Malaria en nuestro medio, particularmente en los últimos años, y con la intención de contribuir al mejor conocimiento de la historia natural de la Malaria Cerebral, presentamos este trabajo en el que se describen 30 casos de esta condición, haciendo énfasis en los aspectos clínicos y diagnósticos, a la vez que se propone un esquema de tratamiento. Lo anterior con el ánimo de lograr la identificación precoz de esta enfermedad para la institución oportuna del tratamiento específico y con ello reducir mortalidad y secuelas. Se espera además promover la acción oficial, dirigida al control oportuno de esta situación que se supone ha de continuar como un problema médico de carácter progresivo con todas las implicaciones sociales y económicas para el futuro del país.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron las historias clínicas del archivo general del Hospital Universitario San Vicente (Medellín, Colombia), con diagnóstico de Malaria durante los últimos 7 años (1966-1972) y de éstas se clasificaron como Malaria Cerebral 30 casos.

Los criterios diagnósticos empleados para la designación de estos casos como Malaria Cerebral fueron los siguientes: verificación de parasitemia por plasmodio asociada a un cuadro neurológico no explicable por fiebre, anemia, efectos colaterales de drogas, trastornos metabólicos o enfermedades concomitantes conocidas como causantes de disfunción neurológica.

## RESULTADOS

De un total de 357 casos clasificados como Malaria en estos siete años, 30 correspondieron a Malaria Cerebral (8.4%).

*Distribución Geográfica.* (Gráfico N° 1). La vasta mayoría de los pacientes provenía de las vecindades de los ríos Cauca y Magdalena y de la región de Urabá.

*Distribución de Frecuencias por años.* Se encontró un claro incremento en el último año: 17 casos en 1972 vs. 3 casos en 1966.

### Cuadro N° 1

#### MALARIA GENERAL

##### Distribución por Sexos

Sexo	N° de Casos	%
Femenino	8	25
Masculino	22	75

*Distribución de Frecuencias por sexo.* (Cuadro N° 1) *y edad.* (Cuadro N° 2). Hubo un predominio de hombres en la segunda y tercera décadas de la vida, con extremos entre los 6 y 52 años de edad.

### Cuadro N° 2

#### MALARIA GEREBRAL

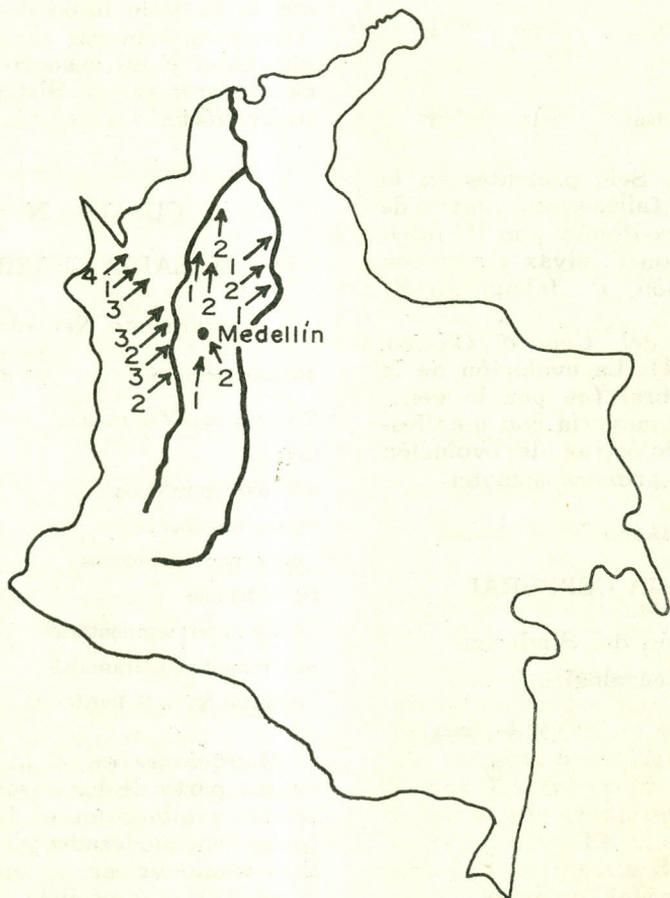
##### Distribución por edad

Edad en Años	N° de Casos
6 — 10	5
11 — 20	9
21 — 30	9
31 — 40	4
41 — 50	2
51 — 52	1

Grafica N° 1

MALARIA CEREBRAL

Distribución Geográfica



*Tipo de Plasmodio.* (Cuadro N° 3). 40% correspondió a *P. falciparum*, 37% a la combinación *P. falciparum-P. vivax* y 23% a *P. vivax*. No hubo ningún caso en nuestra serie con parasitemia por *P. malariae* o *P. ovale*.

Cuadro N° 3

MALARIA CEREBRAL

Tipo de Plasmodio		
<i>Plasmodio</i>	<i>N° de Casos</i>	<i>%</i>
Falciparum	12	40
Vivax	7	23
Falciparum-vivax	11	37

*Mortalidad.* Seis pacientes en la serie (20%) fallecieron, cuatro de ellos con parasitemia por *P. falciparum*, uno con *P. vivax* y otro con la combinación *P. falciparum-P. vivax*.

*Evolución del Cuadro Clínico.* (Cuadro N° 4). La evolución de la Malaria Cerebral fue por lo general rápida, la mayoría con manifestaciones neurológicas de evolución dentro de la primera semana.

Cuadro N° 4

MALARIA CEREBRAL

Evolución del Síndrome Neurológico

<i>N° de Días</i>	<i>N° de Casos</i>
1 — 7	12
8 — 14	1
15 — 21	2
22 — 28	3
Desconocido	12

*Características del Cuadro Neurológico.* (Cuadro N° 5). Las manifestaciones más frecuentes fueron, en su orden: trastornos de conciencia, cambios en los reflejos profundos y cefalea. En una tercera parte de los pacientes se presentó rigidez de nuca a pesar de las pocas alteraciones en el LCR en los casos estudiados..

Aproximadamente la misma proporción de pacientes se presentó con síndrome cerebeloso, síndrome convulsivo o con déficit motor segmentario. Sólo hubo dos casos con trastornos motores de tipo extrapiramidal y un caso con evidencia de compromiso de Sistema Nervioso Periférico.

CUADRO N° 5

MALARIA CEREBRAL

Síndrome Neurológico

<i>Manifestaciones</i>	<i>N° de casos</i>	<i>%</i>
Trastornos de Conciencia	22	72
Cefalea	19	63
Cambios en reflejos	18	60
Signos meníngeos	11	36
Trastornos cerebelosos	8	27
Convulsiones	7	23
Déficit motor segmentario	7	23
Síndrome Extrapiramidal	2	7
Compromiso S. N. Periférico	1	3

*Alteraciones en el LCR.* En una cuarta parte de los casos se encontraron cambios en el LCR consistentes en moderada pleocitosis de tipo mononuclear y aumento discreto de las proteínas. La glucosa en todos los casos estudiados fue normal.

*Características del Síndrome de la Malaria Cerebral.*

Cuadro N° 6)

El 100% de los pacientes se presentó con fiebre generalmente mayor de 38.5°C; aproximadamente  $\frac{1}{3}$  partes de ellos presentaba escalofrío,  $\frac{1}{3}$  parte sudoración y en poco más de la mitad de los casos se halló esplenomegalia, siempre moderada. En 27 de los 30 casos (90%) se encontró un síndrome digestivo caracterizado por vómito y/o diarrea de grado importante.

Cuadro N° 6

**MALARIA CEREBRAL**

**Síndrome Sistémico**

Características	N° de Casos	%
Fiebre	30	100
Escalofrío	20	66
Esplenomegalia	17	57
Vómito	16	54
Diarrea	11	36
Sudoración	10	33

*Características de las Alteraciones Hematológicas en la Malaria Cerebral.* (Cuadro N° 7 - Cuadro N° 8)

Solamente en 2 casos se comprobó anemia de importancia y en los 23 casos estudiados específicamente para coagulopatía de consumo, se verificó su existencia en 8, todos ellos parasitados por *P. falciparum* (tres pacientes con la combinación *P. falciparum* - *P. vivax*). En el único paciente con alteraciones en S. N. Periférico se encon-

tró coagulopatía de consumo de grado importante, sin anemia ni evidencia de disfunción de S. N. Central.

Cuadro N° 7

**MALARIA CEREBRAL**

**Grado de Anemia**

	N° de Casos	%
Ausente	5	17
Leve	11	36
Moderada	12	40
Severa	2	7

Cuadro N° 8

**MALARIA CEREBRAL**

**Coagulopatía de Consumo**

	N° de Casos	%
Sin datos	7	23
Comprobada	8	27
Ausente	15	15

*Pronóstico.* (Cuadro N° 9)

A las dos terceras partes de los pacientes se les dio de alta en la primera semana de hospitalización, sin secuelas neurológicas aparentes. Todos los fallecidos ingresaron al hospital con compromiso severo de la conciencia. En cinco de se comprobó coagulopatía de consumo; al sexto paciente fallecido no se le practicó estudio hematológico completo.

## Cuadro N° 9

### MALARIA CEREBRAL

#### Tiempo de Hospitalización

Días	N° de Casos
1 — 7	20
8 — 14	4
15 — 21	2
22 — 28	3
Más de 1 mes	1

### DISCUSION

Considerando como factor primordial la adaptabilidad genética del vector, con aparición de resistencia a los insecticidas, en la explicación del rápido resurgimiento de la Malaria en nuestro medio, se impone un conocimiento completo de las características del cuadro clínico de la Malaria Cerebral, así como las medidas terapéuticas específicas en esta situación.

En diversos estudios sobre el tema, particularmente en los efectuados durante la segunda guerra mundial y en el recientemente concluido conflicto de Viet Nam, se ha clasificado la Malaria Cerebral con criterios diagnósticos sencillos, como son: "Comprobación da Parasitemia por plasmodio en un paciente con signos de disfunción cerebral no explicable por hiperpirexia severa o anormalidades metabólicas" (1). En el presente estudio se designa la Malaria Cerebral con criterios más estrictos, así: verificación de parasitemia por plasmodio en un paciente con evidencia de disfunción neurológica no explicable por fiebre alta, anemia de importancia, efectos colaterales de

drogas, trastornos metabólicos y existencia de enfermedades concomitantes conocidas como causantes de alteraciones neurológicas.

Según se observa en esta serie y de acuerdo con lo ya establecido en otros estudios (2, 3) el cuadro neurológico producido por la Malaria es de fácil identificación y, a pesar de su forma dramática de presentación, el pronóstico es en general bueno si se inicia el tratamiento específico en forma oportuna, siendo posible la recuperación rápida y ad integrum de los pacientes. Igualmente, es de suma importancia practicar estudios hematológicos completos dirigidos a excluir coagulopatía de consumo en todos los pacientes con parasitemia verificada, aún en aquellos sin manifestaciones clínicas de trastornos hematológicos, ya que según se observa en nuestra serie, la presencia del Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada influye directamente en el pronóstico, aumentando la severidad del cuadro neurológico y por lo tanto la frecuencia de secuelas y de letalidad.

En el análisis de la frecuencia de Malaria Cerebral relativa al número de casos de Malaria, en nuestra serie, ésta se acercó al 10%, lo cual es una cifra alta, explicable por el traslado a este hospital de un mayor número de casos con complicaciones neurológicas, siendo tratados en el lugar de origen los casos no complicados.

La frecuencia de Malaria Cerebral en relación a edad y sexo, coincide con la información en la literatura. (1, 2, 3).

El tipo de plasmodio más frecuentemente hallado fue el Falcipa-

rum, luego la combinación Falci-parum - vivax y finalmente el Vivax.

La Malaria Cerebral estuvo siempre precedida por un síndrome sistémico en el cual, como es de suponer, la fiebre, el escalofrío y la sudoración fueron las manifestaciones predominantes, junto con trastornos digestivos (diarrea y/o vómitos) los cuales se presentaron en el 90% de los casos. La esplenomegalia se presentó solamente en cerca de la mitad de los casos. Anemia de importancia solamente se presentó en aproximadamente 50% de los pacientes.

En el síndrome neurológico causado por la Malaria, en esta serie como en todos los trabajos sobre el tema, los trastornos de conciencia dominan el cuadro clínico; en muchos casos son la primera y única evidencia de disfunción neurológica y son expresión del compromiso vascular cerebral difuso, particularmente de capilares de sustancia blanca (Microangiopatía Cerebral Malárica). Un hallazgo que merece destacarse fue la combinación de hipotonía generalizada con Babinski bilateral en 12 pacientes. Llama la atención también el compromiso poco frecuente del Sistema Nervioso Periférico (1 caso) en esta como en otras series. Las alteraciones en el LCR son inconstantes, inespecíficas y poco notorias (pleocitosis de predominio mononuclear y ligero aumento de proteínas, sin modificación en los niveles de glucosa).

La mortalidad de la Malaria (20%) está en relación directa con la presencia de compromiso severo de la conciencia y con la existencia de coagulopatía de consumo. De acuerdo con el análisis de nues-

tros casos, la aparición de trastornos neurológicos focales está también directamente relacionada con la duración del cuadro neurológico. Por el contrario, el reconocimiento precoz de la Malaria Cerebral garantiza un excelente pronóstico, con posibilidad de recuperación rápida y completa en la mayoría de los casos: 20 pacientes fueron dados de alta del hospital dentro de la primera semana.

## ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas que a continuación se enuncian, se recomiendan para Malaria Cerebral 1), 2) y 3), con Coagulopatía de Consumo comprobada 4) y 5) y presencia de Síndrome convulsivo 6).

- 1) QUININA (Gluquinal <sup>(R)</sup>, ampollas de 10 cc. x 500 mg.; Quinina <sup>(R)</sup>, cápsulas x 500 mg.), 2 gramos diarios (500 mg. cada 6 horas), durante 12-14 días. La forma parenteral (venosa) se emplea en pacientes inconscientes, con vómito o con intolerancia digestiva a las tabletas. Puede administrarse por vía venosa directa o en infusión continua.
- 2) PIRIMETAMINA (Erbaprelina <sup>(R)</sup> y Daraprim <sup>(R)</sup> tabletas x 25 mg.) 50 mg. diarios (25 mg. cada 12 horas), durante 5 días
- 3) ESTEROIDES (Prednisona <sup>(R)</sup>, tabletas x 5 mg. 40-60 mg. diarios) o (Dexametasona = Decadrón <sup>(R)</sup> o Dexa-scherosona <sup>(R)</sup>, ½-1 ampolla IM o IV cada 6-8 horas, durante una semana. Al igual que la Quinina, la forma parenteral se recomienda para los pacientes inconscientes o con vómito.

- 4) DEXTRAN (Rheomacrodex 10% <sup>(R)</sup>, Fc. x 500 cc. cada 24 horas, durante 3-6 días.
- 5) HEPARINA (Liquemine <sup>(R)</sup>, Heparina <sup>(R)</sup>) 1 mg. (100 Un.) kg. de peso cada 6 horas, hasta llevar el tiempo de Coagulación al doble o triple de lo normal, durante 2 o 3 días.
- 6) HIDANTOINA (Epamin <sup>(R)</sup>, cápsulas x 100 mg.) 300 mg diarios cuando las crisis son generalizadas o PRIMIDONA (Mysoline <sup>(R)</sup>, tabletas x 250

mg.) 500-1000 mg. diarios, si las convulsiones son focales. Si el paciente está inconsciente, las convulsiones se pueden controlar con Valium <sup>(R)</sup> parenteral a necesidad.

### PROXILASIS

La forma más efectiva de prevención —recomendada para toda persona mientras permanezca en zona endémica— es la siguiente: Pirimetamina 1 tableta cada cinco días.

### SYNOPSIS

Alerted by the recent reappearance of Malaria in our country, in this paper a clinical review of 30 cases of Cerebral Malaria is made with the purpose of contributing to the better understanding of this condition. In spite of its ofthen dramatic form of presentation, prompt identification of Cerebral Malaria and the opportune initiation of specific therapy permit sharp diminution of mortality and sequelae. Precise clinical criteria are used to define Cerebral Malaria, an analysis of its diverse systemic and neurological manifestations is made and the necessity of ruling out the coexistence of Consumption Coagulopathy is stressed. Finally a therapeutich scheme is proposed.

### REFERENCIAS

- Daroff, R. B., Deller, J. J. Jr. y Kastl, A. J. Jr. Cerebral Malaria. *Jama* 202: 679-682, Nov./67.
- Potes, Jaime, Ordóñez, Nelson y Palacios, Eduardo. Paludismo cerebral. *El Médico* 16: 23-27, 1971.
- Lemercier, G., Bert, J. y Nouhovayi, A. Le neuropaludisme. *Path Biol.* 17: 459-472, May/60.

## niveles de complemento sérico total en varias entidades clínicas

Marcos Restrepo*	M. D.
Javier Molina*	M. D.
Luz Aristizábal*	T. L.
Carlos Agudelo*	M. D.

### R E S U M E N

Se presentan los resultados de las cifras de complemento sérico total en 600 pacientes con diferentes entidades clínicas.

Se encuentra una clara correlación entre los hallazgos clínicos y los resultados de laboratorio y la disminución del complemento sérico en grupos de pacientes con lupus eritematoso diseminado, formas severas de artritis reumatoidea y algunos tipos de nefritis.

Se discuten las alteraciones en otras entidades donde los procesos inmunes no son manifiestos.

\* Sección de Inmunología, Reumatología y Alergias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

## INTRODUCCION

Las alteraciones en la concentración del complemento sérico total, o de sus fracciones, ha sido motivo de interés en varias enfermedades. La hipocomplementemia por una deficiencia hereditaria de algunos de los componentes (1, 2, 3) es de rara aparición. En cambio, las variaciones en los niveles del complemento sérico y su relación con depósitos en los tejidos, han sido informadas, repetidamente, en entidades donde existen reacciones antígeno-anticuerpo. Entre estas enfermedades se mencionan el lupus eritematoso diseminado (3 a 8), la glomerulonefritis, el síndrome nefrótico (9-10), la glomerulonefritis

aguda postestreptocócica (11, 12) y otras enfermedades reumatológicas (8).

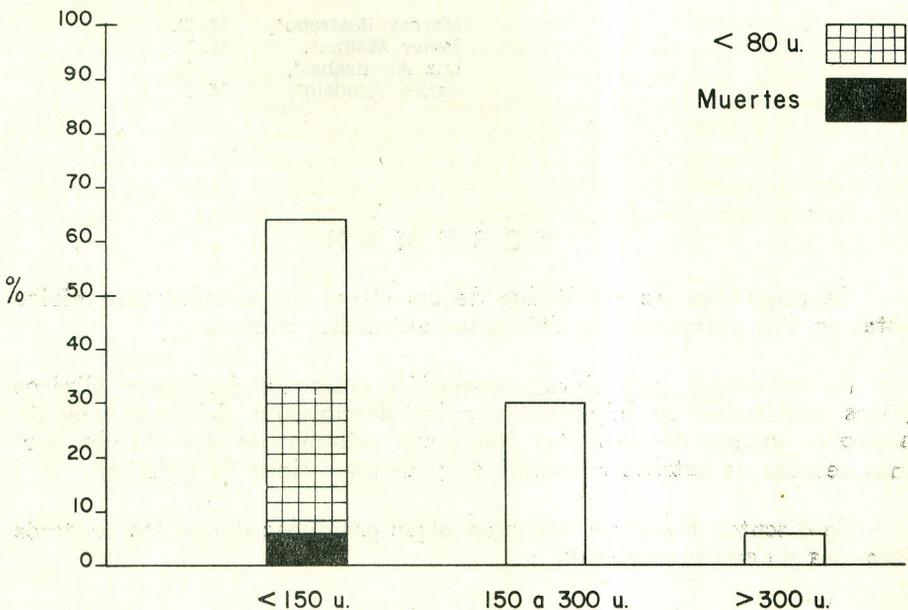
El presente trabajo tuvo por objeto conocer las variaciones del complejo sérico total en varias entidades, cuyo diagnóstico clínico presuntivo estuvo relacionado con alguna enfermedad de tipo autoinmune, mostrando nuestra experiencia en este campo.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron un total de 600 pacientes en los que, desde su primera consulta, se sospechó clínicamente una entidad reumatológica o de tipo renal; a todos ellos se

### LUPUS ERYTEMATOSO DISEMINADO

135 PACIENTES

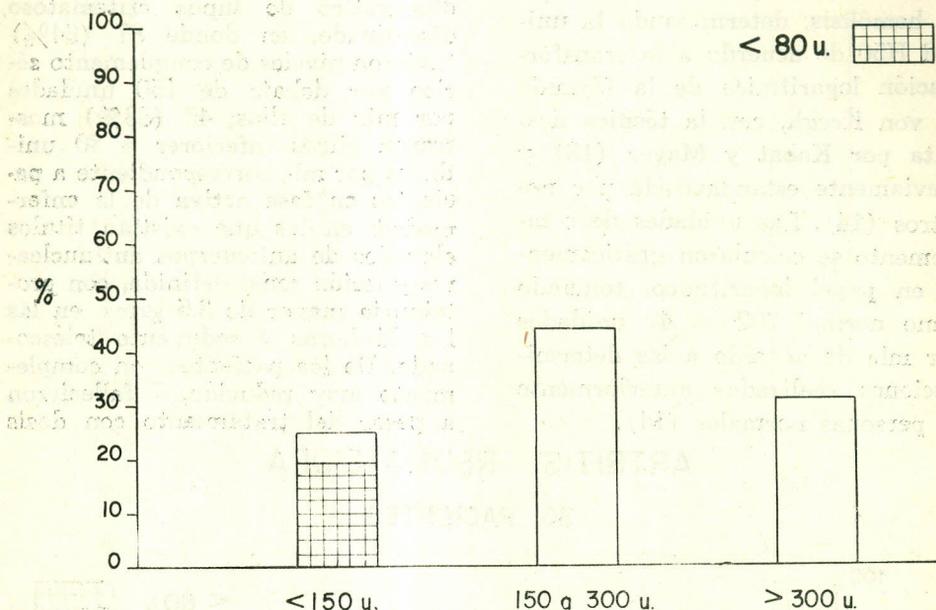


COMPLEMENTO SERICO

GRAFICA Nº 1

# COLAGENOSIS

16 PACIENTES



## COMPLEMENTO SERICO

GRAFICA Nº 2

les determinó el complemento sérico total además de otros exámenes de laboratorio, orientados a aclarar el diagnóstico. Los diagnósticos presuntivos fueron:

- Lupus eritematoso diseminado.
- Lupus discoide.
- Colagenosis (distintas al lupus).
- Artritis reumatoidea.
- Artritis diferentes a la reumatoidea.
- Síndrome de Reiter.
- Fiebre reumática.
- Vasculitis.
- Epilepsia.
- Nefritis.
- Miscelánea.
- Diagnóstico diferido.

No todos los pacientes fueron examinados, o seguidos, por nosotros y por consiguiente desconocemos el diagnóstico definitivo en algunos de ellos.

Para el estudio del complemento los pacientes fueron sangrados en ayunas por punción venosa, colocando aproximadamente 8 ml. de sangre en un tubo estéril y sin anticoagulante. Todo el equipo de sangría y el de la reacción estaban completamente secos y previamente lavados de tal manera de tenerlo libre de restos proteicos, ácido o álcali, que pudieran alterar la reacción. La sangre se dejó coagular a temperatura ambiente y el sue-

ro fue separado rápidamente en condiciones estériles.

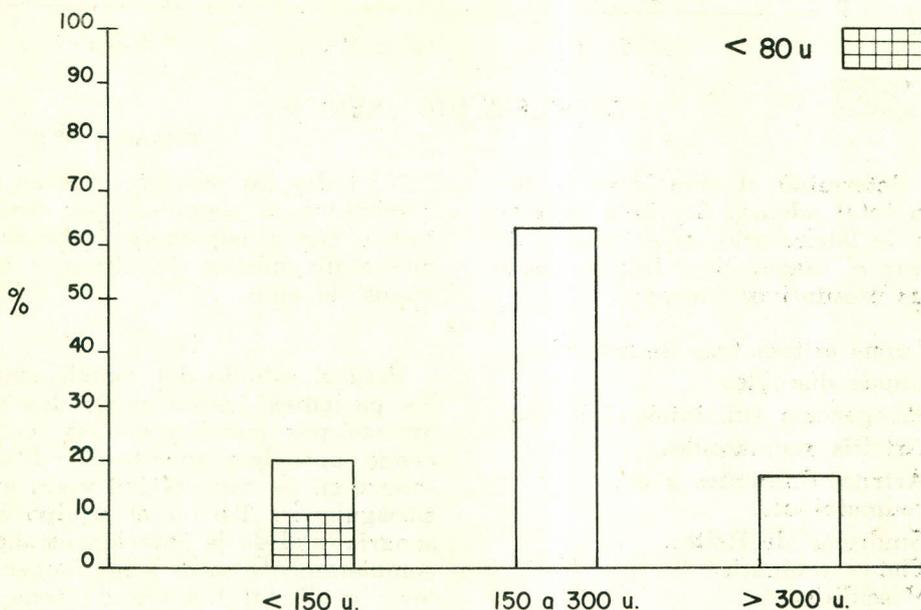
La técnica empleada fue del 50% de hemólisis, determinando la unidad H50 de acuerdo a la transformación logarítmica de la fórmula de von Krogh, con la técnica descrita por Kabat y Mayer (13) y previamente estandarizada por nosotros (14). Las unidades de complemento se calcularon gráficamente en papel logarítmico, tomando como normal  $202 \pm 47$  unidades por ml., de acuerdo a las determinaciones realizadas anteriormente en personas normales (14).

## RESULTADOS

En el gráfico N° 1 aparecen los resultados de 135 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso diseminado, en donde 87 (64%) tuvieron niveles de complemento sérico por debajo de 150 unidades por ml.; de ellos, 46 (33%) mostraron cifras inferiores a 80 unidades por ml., correspondiente a pacientes en fase activa de la enfermedad, en los que existían títulos elevados de anticuerpos antinucleares y lesión renal definida, con proteinuria mayor de 3.5 grms. en las 24 horas y sedimento telescopado. De los pacientes con complemento muy reducido, 7 fallecieron a pesar del tratamiento con dosis

### ARTRITIS REUMATOIDEA

30 PACIENTES

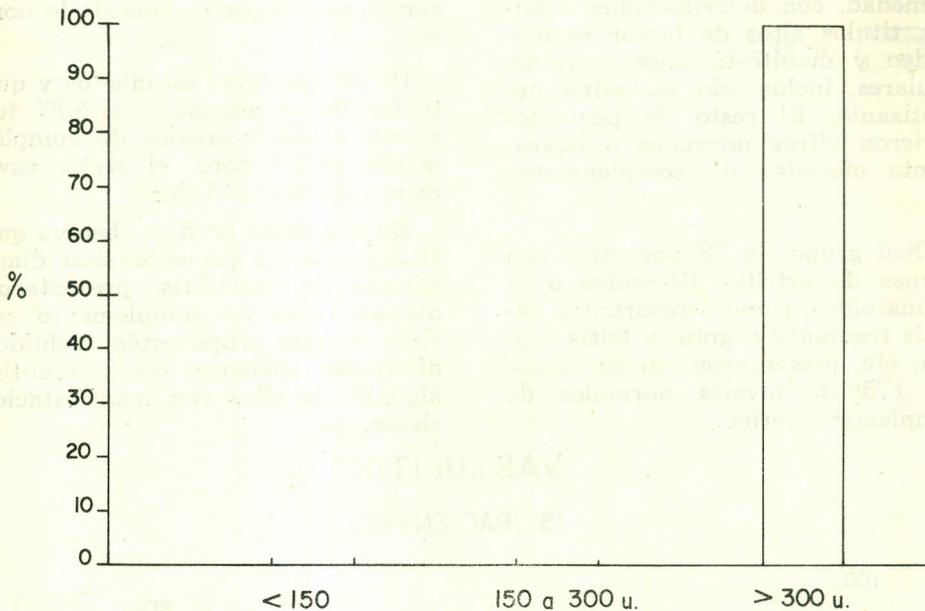


COMPLEMENTO SERICO

GRAFICA N° 3

# SINDROME DE REITER

## 4 PACIENTES



### COMPLEMENTO SERICO

GRAFICA N° 4

elevadas de corticosteroides sin que, en ningún momento, se normalizara su complemento sérico. En los otros pacientes con el complemento entre 80 y 150 unidades/ml., se sospechó compromiso renal con cambios mínimos, posiblemente del tipo glomerulonefritis focal, no obstante tener depuración de creatinina y sedimento normales, con moderada proteinuria (menos de un gramo en 24 horas).

En el mismo gráfico vemos que 48 (36%) de los pacientes tenían niveles normales de complemento, correspondiendo a aquellos que presentaban las formas más leves de la enfermedad y que, en general, no tuvieron evidencia clínica de lesión renal.

En un grupo adicional de 5 pacientes con diagnóstico de lupus discoide, 2 presentaron niveles por debajo de 150 unidades/ml. los que pudieran tener signos y síntomas de diseminación.

La gráfica N° 2 nos muestra los resultados de 16 pacientes con diagnóstico de otras colagenosis (esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, poliarteritis nodosa); los niveles de complemento estuvieron bajos en la cuarta parte de los pacientes, la mayoría de ellos con menos de 80 unidades/ml.

Se estudiaron 30 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea, gráfica N° 3, en quienes se encon-

traron 6 (20%) con niveles menores de 150 unidades/ml. Estos 6 casos correspondieron a personas con la forma más severa de la enfermedad, con deformaciones clásicas, títulos altos de factor reumatoideo y manifestaciones extra-articulares, incluyendo vasculitis necrotizante. El resto de pacientes tuvieron cifras normales o ligeramente elevadas de complemento.

Otro grupo de 28 pacientes con formas de artritis diferentes a la reumatoidea, como osteoartritis, artritis traumática, gota, artritis séptica, etc, presentaron, en su mayoría (75%), niveles normales de complemento sérico.

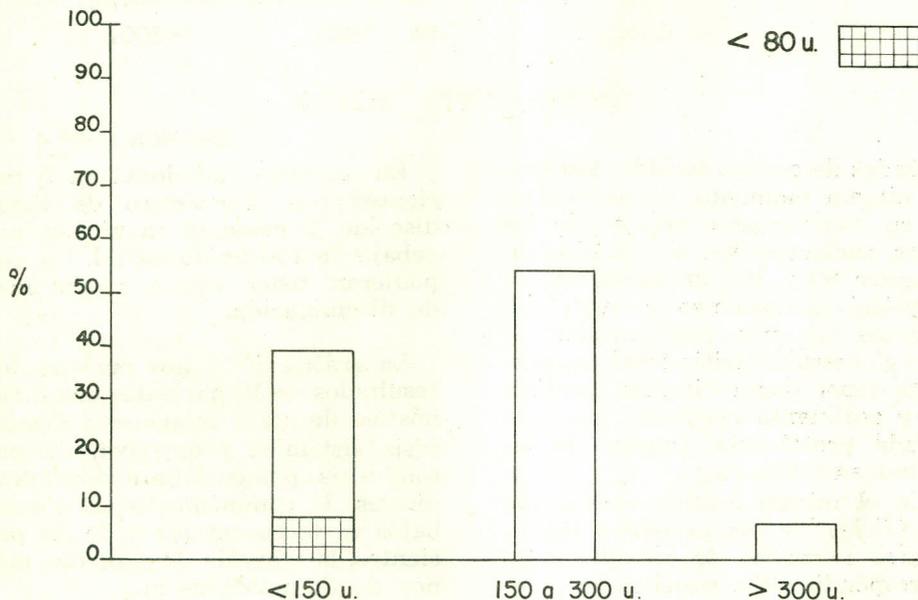
En 4 pacientes con diagnóstico comprobado de síndrome de Reiter, gráfico N° 4, se observa claramente que todos tuvieron cifras de complemento por encima de lo normal.

De 10 pacientes estudiados y que tenían fiebre reumática, el 80% tuvieron cifras normales de complemento sérico pero, el resto, tuvo menos de 80 unidades.

En el gráfico N° 5 se observa que el 39% de 13 pacientes con diagnóstico de vasculitis, presentaron niveles bajos de complemento sérico; en este grupo están incluidos diferentes pacientes con vasculitis, algunos de ellos con manifestaciones sistémicas.

## VASCULITIS

13 PACIENTES

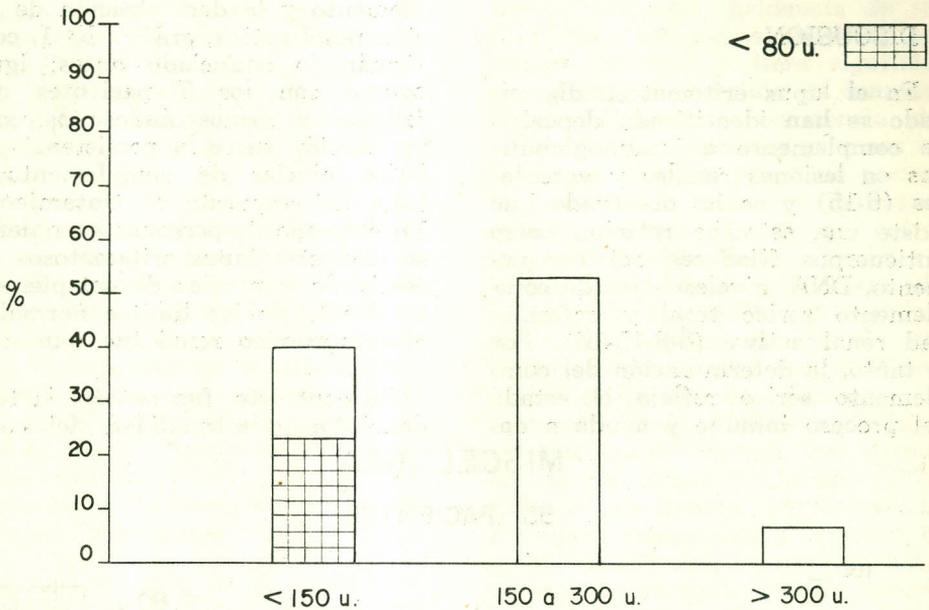


COMPLEMENTO SERICO

GRAFICA N° 5

# NEFRITIS

249 PACIENTES



## COMPLEMENTO SERICO

GRAFICA Nº 6

Se incluyeron también 14 pacientes con epilepsia, quienes venían recibiendo hidantoinatos, los que se estudiaron con el objeto de averiguar la relación entre la droga y la presencia de anticuerpos antinucleares, células L. E. y variaciones del complemento sérico; se encontró que la mayoría (71%) tenían su complemento normal.

Un grupo importante para el estudio del complemento es el correspondiente a 249 individuos con diagnóstico de nefritis, gráfico Nº 6, donde están incluidos pacientes con glomerulonefritis aguda y crónica, distintas a las nefritis ocasionadas por el lupus eritematoso diseminado. Se observa que el 40%

de ellos tenían su complemento reducido y, más de la mitad de estos, con cifras por debajo de las 80 unidades/ml.

El gráfico Nº 7 nos muestra los niveles de complemento sérico de un grupo con otros diagnósticos, donde el componente inmunológico no era predominante, notándose que el 20% tenían cifras por debajo de lo normal. Hacemos referencia a entidades como: infección urinaria, pielonefritis, tuberculosis, reumatismo extra-articular, dermatitis inespecífica, etc.

Un último grupo, está compuesto por 41 pacientes, en quienes, inicialmente, no se logró establecer

plemento en pacientes con lupus discoide. En los 2 pacientes con esta entidad y cifras disminuidas, no nos enteramos de la posible presencia de signos y síntomas de diseminación. Sin embargo, Schur y Austen (17), creen que pacientes con lupus discoide, pueden ocasionalmente, tener niveles de complemento sérico por debajo de lo normal.

En la cuarta parte de los pacientes con otras colagenosis los niveles de complemento fueron bajos, gráfico N° 2, pero no fue posible establecer una clara relación entre esta disminución y la enfermedad. Otros autores han observado baja en las cifras del complemento sérico en algunos pacientes con esclerosis sistémica (12-16-17), en dermatositis o poliarteritis no se informan alteraciones (12).

Hace poco más de 20 años, Vaughan y col. (18), informaron que los niveles de complemento sérico eran normales, o elevados, en los pacientes con artritis reumatoidea; pero, en 1969, Mongan y col (19), encontraron que los niveles de complemento sérico estaban ligeramente más bajos en los pacientes con artritis reumatoidea seropositiva que en aquellos seronegativos. Más recientemente Franco y Schur (20), observaron que 11 de 250 pacientes con artritis reumatoidea tenía niveles de complemento sérico reducido; estos pacientes presentaron formas severas de la enfermedad, presencia de nódulos subcutáneos y altos títulos de factor reumatoideó y además la hipocomplementemia estuvo asociada a exacerbaciones de la enfermedad, vasculitis o pleuritis reumatoidea.

Hace poco Hunder y McDuffie (21), informaron 16 pacientes con

características clínicas similares a las del grupo anterior, encontrando niveles disminuidos del complemento sérico e, igualmente, demostraron una alta incidencia de infecciones bacterianas en estos pacientes, lo cual pudiera significar que dichas anomalías inmunológicas alteran la resistencia del huésped a determinados procesos infecciosos. Nuestro grupo de pacientes concuerda con los hallazgos descritos anteriormente por otros autores, recalcando la estrecha relación entre las características clínicas de la enfermedad y la reducción del complemento. En el resto de nuestros pacientes con cifras normales o ligeramente elevadas, las manifestaciones clínicas y de laboratorio, coinciden con las afirmaciones de Schur y Austen (17), quienes observaron pacientes con artritis reumatoidea y niveles de complemento sérico normales, o aumentados, asociados a una menor actividad, bajos títulos de factor reumatoideo, menor cantidad de nódulos subcutáneos y menos cambios radiológicos. Además encontraron que en pacientes con complemento sérico alto, los cambios tienen menos severidad que en aquellos con cifras normales.

Al analizar otro de nuestros grupos con formas de artritis diferentes a la reumatoidea como: osteoartritis, artritis traumática, gota, artritis séptica, etc., vemos que, en su mayoría 75% presentaron niveles normales de complemento sérico. Los pacientes de este grupo con el complemento bajo, pudieran corresponder a personas cuya sintomatología articular esté relacionada con otras entidades compactivas con un proceso inmune.

Los pacientes con Síndrome de Reiter tienen niveles séricos de

complemento total por encima de lo normal, lo cual parece estar directamente relacionado con la severidad del proceso inflamatorio (17). Todos nuestros pacientes con diagnóstico de Síndrome de Reiter, tuvieron cifras de complemento total por encima de 300 unidades/ml. lo que está de acuerdo con todas las publicaciones al respecto (8-17-22).

En cuanto a la fiebre reumática ha existido discrepancia en los resultados, habiéndose informado la coexistencia de niveles de complemento elevado, normal o disminuido (17-23-24). En nuestro grupo con esta entidad, los niveles fueron normales en el 80% y el resto con cifras bajas.

El grupo de pacientes con vasculitis tuvo complemento bajo en el 39% de los casos; en este tipo de paciente no fue posible establecer una clara relación entre el cuadro clínico con complemento normal o con complemento disminuido.

En los pacientes con síndromes lúpicos inducidos por drogas, los niveles de complemento sérico siempre están dentro de los límites normales (8). Tratando de establecer la relación que pudiera existir entre la administración, por tiempo prolongado de hidantoinatos y la aparición de síndromes de tipo inducido, por otras drogas, notamos la ausencia de anticuerpos antinucleares y de células L. E así como complemento normal en la mayoría de ellos (79%).

No conocemos informes donde se haya observado una baja de complemento asociado a la administración de esta droga; por lo tanto creemos que estos pacientes pudie-

ren haber tenido otro proceso inmunológico que no se advirtió y que estuvo alterando el complemento.

Al estudiar el complemento sérico en diferentes tipos de nefritis, encontramos que el 40% de ellos tenían niveles reducidos. En este grupo hemos incluido pacientes con diagnóstico de glomerulonefritis aguda o crónica y síndrome nefrótico. No incluimos las nefritis lúpicas. Es de aceptación general que el complemento sérico total se reduce en la mayoría de las glomerulonefritis aguda (10-25-26) y en algunos pacientes con glomerulonefritis subaguda y crónica (8-10). Igualmente, existen publicaciones que informan la baja del complemento sérico total en pacientes con síndrome nefrótico (10-27). Ha sido bien demostrada la participación de diferentes fracciones del complemento en la patogenesis de la glomerulonefritis y su directa relación con la disminución de los niveles séricos del complemento total (28 y 29).

En un variado grupo, compuesto por entidades cuyo componente inmunológico no era predominante (infecciones urinarias, pielonefritis, tuberculosis, reumatismo extra-articular dermatitis inespecífica, etc.), se presentó un bajo porcentaje de niveles disminuidos de complemento pero, los mecanismos de su reducción no son claros. Varios de estos pacientes tenían algún tipo de infección lo que, para algunos, podría explicar las alteraciones de complemento sérico. Ciertos autores informan elevación en el complemento total en varias infecciones y disminución en otras (24-28-30). Sin embargo, los resultados no son concluyentes.

## SYNOPSIS

The total level of complement was determined in 600 patients in whom a rheumatological or renal entity was clinically suspected. In 135 patients with disseminated lupus erythematosus, 64% had low levels of complement (<150 units). There was a direct relationship between such low levels, disease activity, and severity of the renal lesion. Various fatal cases occurred in this group. In a group of 16 patients with other collagenosis, 4 had low complement levels. From 30 patients with rheumatic arthritis, 20% had levels below 150 U. Again, these cases corresponded to patients exhibiting the most severe clinical symptoms. Four patients with the Reiter's syndrome showed complement units above the normal value. From 249 individuals with the diagnosis of nephritis, different to that of lupus, 40% had low complement levels.

Findings related to other clinical entities, as well as the importance and value of complement determinations, are presented and discussed in the text.

### REFERENCIAS

1. Alper, C. A., Propp, R. P., Klemperer, M. R., Rosen, F. S. Inherited deficiency of the third component of human complement (C'3). *J. Clin. Invest.* 48: 553-557, 1969.
2. Klemperer, M. R., Woodworth, H. C., Rosen, F. S., Austen, K. F. Hereditary deficiency of the second component of complement (C'2) in man. *J. Clin. Invest.* 45: 880-890, 1966.
3. Ruddy, S., Gigli, I. and Austen, K. F. The complement system of man (Third of Four Parts). *N. Engl. J. Med.* 287: 592-596, 1972.
4. Ellis, H. A., Félix Davies, D. Serum complement in rheumatoid factor and other serum proteins, in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheumat. Dis.* 18: 215-224, 1959.
5. Molina, J., Restrepo, M. y Ochoa, O. Algunos aspectos inmunológicos en pacientes con lupus eritematoso diseminado. En publicación.
6. Schur, P. H., Landson, J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 278: 533-538, 1968.
7. Elliott, J. A., Mathieson, D. R. Complement in disseminated (systemic) lupus erythematosus. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 68: 119-128, 1953.
8. Molina, J. Niveles de complemento en enfermedades reumáticas y variantes. *Antioquia Med.* 23: 245-260, 1973.
9. West, C. D., McAdams, A. J., McConville, J. M., Davis, N. C. and Holland, N. H. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis; clinical and pathologic characteristics. *J. Pediat.* 67: 1089-1112, 1965.
10. Arango, J. L., Restrepo, M., Lema, R., Sanclemente, E., Borrero, J. y Aristizábal, L. Niveles de complemento sérico en glomerulonefritis y en el síndrome nefrótico. *Tribuna Med.* 47: A13-A16, 1973.

11. Fischel, E. E., Gadjusek, G. Serum complement in acute glomerulonephritis and other renal diseases. *Am. J. Med.* 12: 190-196, 1952.
12. Townes, A. S. Complement levels in diseases. *John Hopk. Med. J.* 120: 337-343, 1967.
13. Kabat, E. A. and Mayer, M. M. *Experimental Immunochemistry*. 2<sup>a</sup> Ed. Charles C. Thomas Publisher. Springfield, Illinois, 1961.
14. Restrepo, M. y Bustamante, A. Complemento sérico en individuos normales. *Antioquia Med.* 22: 617-624, 1972.
15. Koffler, D. and Kunkel, H. G. Mechanisms of Renal Injury in Systemic Lupus Erythematosus. *Am. J. Med.* 45: 165-169, 1968.
16. Kourilsky, O., Peltier, A. P., et Sèze, S. L'abaissement du complement sérique en pathologie. *Etude de 50 cas. N. Presse Med.* 1: 1883-1888, 1972.
17. Schur, P. H. and Austen, K. F. Complement in the Rheumatic Diseases. *Bull. Rheumat. Dis.* 22: 666-673, 1972.
18. Vaughan, J. H., Balyes, T. B., Favour, C. B. Serum complement in rheumatoid arthritis. *Am. J. Med. Sci.* 222: 186-192, 1951.
19. Mongan, E. S., Cass, R. M., Jacox, R. F. et al. A study of the relation of seropositive rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing vasculitis. *Am. J. Med.* 47: 23-35, 1969.
20. Franco, A. E. and Schur, P. H. Hypocomplementemia in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis-Rheumatism.* 14: 231-238, 1971.
21. Hunder, G. G. and McDuffie, F. C. Hypocomplementemia in Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Med.* 54: 461-471, 1973.
22. Agudelo, C., Molina, J. y Restrepo, M. Síndrome de Reiter. En publicación.
23. Fischel, E. E., Pauli, R. H. and Lesh, J. Serological studies in rheumatic fever. II. Serum complement in the rheumatic state. *J. Clin. Invest.* 28: 1172-1181, 1949.
24. Cooper, N. R. and Fogel, B. J. Complement in normal and disease processes. *J. Pediatrics* 70 (6): 982-996, 1967.
25. Tina, L. U. Acute glomerulonephritis, associated with normal serum B1C globulin. *Am. J. Dis. Child.* 115: 29, 1968.
26. Lange, K., Wasserman, E. and Slobody, L. B. The significance of serum complement levels for the diagnosis and prognosis of acute and subacute glomerulonephritis and Lupus erythematosus disseminatus. *Ann. Inter. Med.* 53: 636-646, 1960.
27. Gotoff, S. P., Fellers, F., Vawter, G. F., Janeway, C. A. and Rosen, F. S. The beta 1c globulin in childhood nephrotic syndrome: laboratory diagnosis of progressive glomerulonephritis. *N. Engl. J. Med.* 273: 524-529, 1965.
28. Ruddy, S., Gigli, I. and Austen, K. F. The complement System om Man. (Fourth of Four Parts). *N. Engl. J. Med.* 287: 642-646, 1972.
29. Dixon, F. U. The pathogenesis of glomerulonephritis. *Am. J. Med.* 44: 493-, 1968.
30. Schur, P. H. and Austen, K. F. Complement in Human Disease. *Ann. Rev. Med.* 19: 1-24, 1968.

# enfermedad talasémica por hemoglobina H

tercer forma de alfa talasemia encontrada en colombia

Dr. Alberto Echavarría R.    x  
Srta. Consuelo Molina V.    xx

## RESUMEN

Se describe el primer caso de enfermedad por hemoglobina H encontrado en Colombia. Fue hallado en una mujer de 58 años de edad, de raza blanca, natural de Medellín, en una familia antioqueña sin antecedentes de inmigración al menos durante cinco generaciones. Su hermana gemela sufrió la misma enfermedad y murió a los 3 años de edad. La paciente sufre desde la infancia una anemia crónica que evoluciona por crisis intermitentes con niveles de hemoglobina fluctuantes alrededor de 7 gramos%, reticulocitosis alta, anomalías eritrocíticas de tipo talasémico, presencia de numerosos cuerpos de inclusión con azul de cresilo brillante y presencia de dos hemoglobinas anormales, demostradas por el electroforesis en gel de almidón: la hemoglobina H en proporción de 5% y la hemoglobina de Bart en proporción de 1%.

El estudio de la familia reveló solamente trazas de hemoglobina H en un hermano de la paciente y presencia de cuerpos de inclusión en varios parientes cercanos.

Se presentan una serie de estudios especiales, en los cuales se discuten los cuerpos de inclusión, los hallazgos hemoglobinicos y los aspectos genéticos de la enfermedad.

Se hace una discusión desde el punto de vista antropológico para tratar de explicar la presencia de los dos genes de talasemia alfa en la población autóctona.

- x Profesor Agregado, Jefe del Servicio de Hematología Infantil. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina, U. de A., Medellín, Colombia.
- xx Técnica de Laboratorio. Servicio de Hematología Infantil. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina, U. de A., Medellín, Colombia.

Este trabajo fue presentado en el Congreso Internacional de Hematología que tuvo lugar en Sao Paulo, Brasil en 1972.

La enfermedad por hemoglobina H es una rara anemia hemolítica de tipo talasémico, de expresividad clínica variable y que se caracteriza por anomalías morfológicas de los glóbulos rojos, inclusiones intra-eritrocíticas peculiares que aparecen con el azul de cresilo brillante, niveles normales de hemoglobinas A2 y Fetal en la sangre y presencia de una hemoglobina anormal de gran movilidad electroforética en proporción que fluctúa entre 5 y 30% del total, denominada hemoglobina H. Esta hemoglobina, descubierta en 1955 por Gouttas y cols., en griegos (1) y por Rigas y col., en Estados Unidos, (2) tiene una anomalía estructural que consiste en la ausencia de cadenas alfa y la presencia de 4 cadenas beta (3). Su aparición es el resultado de una producción deficiente de cadena alfa, lo cual significa que la enfermedad por hemoglobina H es una forma de alfa-talasemia. (4).

La talasemia alfa es una anomalía genética ligada a las razas del Asia Suroriental (5, 6, 7) y a los países de la cuenca del Mediterráneo (1, 2), pero también ha sido encontrada esporádicamente en el Africa (8) y en otras áreas, como consecuencia de mezclas raciales. En Latinoamérica ha sido encontrada solamente desde 1961 en algunos individuos en Jamaica (9), Curazao, Venezuela (10), México y Argentina (11). Todos estos casos son inmigrantes del Extremo Oriente o del área mediterránea.

El objeto de la presente comunicación es presentar en detalle el primer caso de hemoglobina H encontrado en Colombia, el cual no tiene antecedentes raciales de inmigración. Asimismo, se hará una

revisión de la enfermedad talasémica derivada de esta hemoglobinopatía, con el fin de actualizar el tema.

## METODOS

Los exámenes hematológicos de rutina fueron hechos según técnicas clásicas descritas previamente. (12). La demostración de la hemoglobina H se hizo mediante técnicas electroforéticas en gel de agar a pH 8.8 (13), gel de almidón a pH 8.6 según Smithies, membrana de acetato de celulosa según la técnica de Giorgio y gel de almidón a pH 7.1 con buffer de fosfatos (14). Esta última técnica fue usada para separar las hemoglobinas H y Bart, las cuales emigran hacia el ánodo mientras que las demás hemoglobinas emigran hacia el cátodo (15). La investigación para cuerpos de inclusión se hizo tomando sangre fresca con anticoagulante (Liquemine, Roche), mezclándola con doble volumen de solución de azul de cresilo brillante al 1% en solución salina, durante 2 horas, después de lo cual se hicieron extendidos, se secaron al aire y se miraron al microscopio sin coloración adicional, con objetivo de inmersión. La prueba de la desnaturalización al álcali se hizo por la técnica de Singer y Singer (16). La desnaturalización por el calor fue hecha según el método de Dacie, calentando la sangre diluida con buffer de fosfatos pH 7.4, durante 1 hora a 50 grados C. La prueba fue considerada positiva solamente cuando se observó un precipitado o enturbiamiento completo (14).

## PRESENTACION DEL CASO

S. S. Mujer de 58 años de edad, de piel blanca y rasgos faciales caucasicos. Ha consultado periódicamente durante 43 años por una anemia crónica de exacerbadón periódica. Su hermana gemela murió a los 3 años de edad por anemia intensa del mismo tipo, mientras que ella empezó a sufrir los primeros síntomas desde los 5 años de edad. A los 15 años sufrió una crisis grave que necesitó varias transfusiones. Se casó a los 24 años y su primogénito sufrió una gran ictericia, acompañada de anemia intensa y murió a los 9 días, a pesar de recibir transfusión sanguínea. Su segundo hijo fue normal. Desde hace 10 años sus crisis anémicas se asociaron a dolores abdominales difusos y esplenomegalia creciente. Fue esplenectomizada y mejoró transitoriamente. Hace 3 años presentó un episodio neurológico compatible con una trombosis cerebral y luego otro episodio que semejava una trombosis de la pierna izquierda, de los cuales se recuperó posteriormente.

El examen clínico reveló palidez marcada de los tegumentos y de las mucosas. Ligera ictericia conjuntival. Cicatriz para-umbilical y abdomen flácido sin hepatomegalia. La paciente se queja de debilidad general, mareos, cefaleas y dolor osteo-muscular en las extremidades. El color de la orina es variable, a veces intensamente amarillo. Los exámenes de laboratorio revelan: hemoglobina 7.1 gms.%, hematocrito 28%, eritrocitos 3.240.000 por milímetro, reticulocitos 8%. El extendido de sangre periférica ha mostrado siempre anisocitosis, poikilocitosis e hipocromía predominantes. Se observaron también dia-

nocitos, policromatofilia y eritrocitos elongados de contorno irregular (ver figura N° 1).

La incubación de la sangre con azul de cresilo brillante durante 2 horas hizo aparecer numerosos cuerpos de inclusión con apariencia de "bolas de golf" (14), en proporción variable en las diferentes épocas en que se efectuó, pero con fluctuaciones entre 25% y 60% del total de eritrocitos.

Se demostró por medio de las pruebas electroforéticas con gel de de almidón y gel de agar una nítida banda de hemoglobina "rápida" de movilidad mayor que la hemoglobina J que utilizamos como testigo comparativo. Entre la hemoglobina A y la hemoglobina anormal se observó una segunda pequeña banda anormal. Estudios posteriores indicaron que la primera de ellas era hemoglobina H y la segunda hemoglobina de Bart y que su concentración era de 5% y 1%, respectivamente.

## ESTUDIOS ESPECIALES

*Estudios cito-morfológicos:* La formación de cuerpos de inclusión es una característica descrita desde la primera comunicación de Rigas y col. (2), como "inclusiones grandes y esféricas que aparecen en los eritrocitos cuando se tratan por el azul de cresilo". Su morfología es variable, como lo describen los autores antes mencionados: la primera, está constituida por "grandes esferas rojo-violeta" y la segunda por "inclusiones pequeñas de tipo Heinz" (17). En 1963, Fessas y Kataghanas, encontraron que en los eritroblastos de la médula ósea existían cuerpos de inclusión de tres formas distintas a los cuales denominaron clase I, II

y III (18), la primera de las cuales está formada por figuras cocoides pequeñas o coloración difusa, la segunda, por inclusiones de tamaño mediano y la tercera, por grandes precipitados de color más intenso (18). Estudiando detenidamente las preparaciones de nuestras pacientes pudimos observar que había una gran variación en la capacidad para formar cuerpos de inclusión en diferentes épocas y que el aspecto morfológico era eminentemente variable. Pudimos observar 3 tipos diferentes a semejanza de los encontrados en la medula ósea: un tipo I, el más pequeño, que se ve al microscopio como un eritrocito con el estroma finamente fragmentados, del mismo color de los eritrocitos circundantes es el eritrocito de "apariencia pecosa" de que habla Griblett (19). El tipo II, está constituido por citoplasma fragmentado de color más intenso sobre un fondo más claro, lo cual le da a la célula la apariencia de "pelota de golf" (14). El tipo III, está constituido por aglomeraciones grandes oscuras, escasas, de color azul oscuro, marginadas contra la membrana celular, mientras que el resto del eritrocito es casi incoloro. Estos detalles pueden observarse en la figura N° 1.

El significado de estos cuerpos de inclusión está ligado con el mecanismo de la oxidación de la hemoglobina anormal. Ellos están formados por precipitados proteicos de cadenas beta desnaturalizadas (18) por la acción oxidante de azul de cresilo. La methemoglobina formada se adhiere a la membrana celular provocando la ruptura de ella, si no es extraída por el bazo (17). Este fenómeno de precipitación alcanza su máximo cuando los eritrocitos alcanzan una vida me-

dia de 40-45 días, cuando sus mecanismos enzimáticos protectores empiezan a decrecer (20) y la hemoglobina H empieza a sufrir un proceso de oxidación, al cual es muy sensible debido a sus 4 cadenas beta (21).

*Estudios hemoglobínicos:* La demostración de la hemoglobina H en la sangre de la paciente fue hecha mediante el reconocimiento de las propiedades fisico-químicas de ella y los efectos que desencadena en los portadores. Ellos son:

1. Emigración electroforética más rápida que todas las demás hemoglobinas conocidas, excepto la I, a pH 8.6 (2).
2. Es la única hemoglobina que emigra al ánodo a pH 6.5 (12).
3. Emigra hacia el ánodo con mayor movilidad electroforética que la hemoglobina de Bart, a pH 7.7 mientras que las demás hemoglobinas emigran hacia el cátodo (22).
4. Es altamente inestable. Se desnaturaliza por el envejecimiento, el calor, el frío excesivo y la congelación (2).
5. Es un tetrámero formado por 4 cadenas beta exclusivamente (3).
6. Su proporción es variable entre 5 y 35% del total (20).
7. Se oxida en presencia de sustancias oxidantes débiles, como el azul de cresilo, produciendo precipitados intracelulares (23).

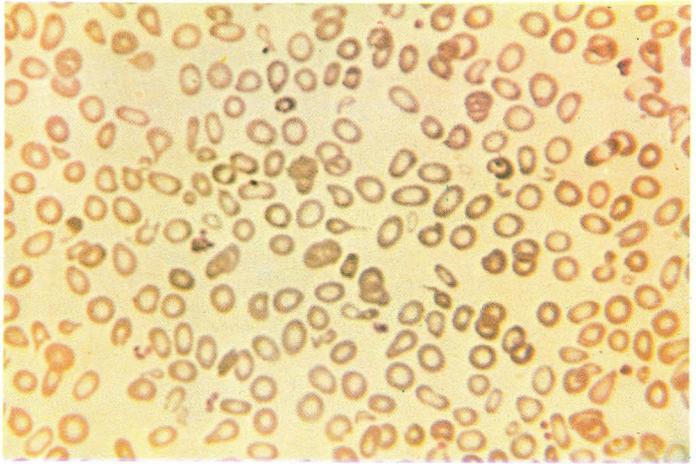


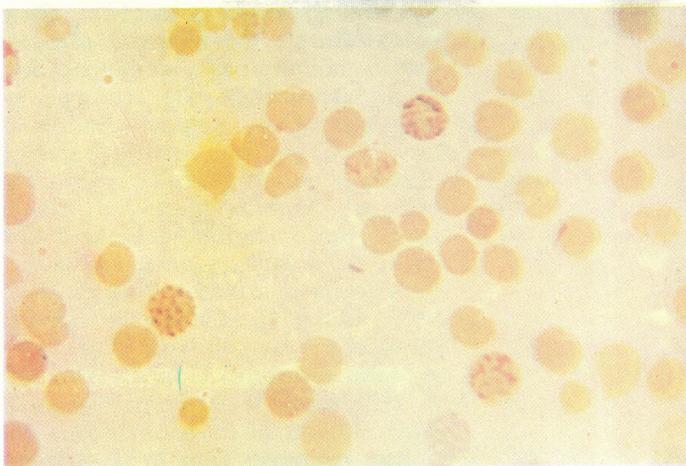
FIGURA A:

Extendido de sangre periférica de la paciente con hemoglobinopatía H. Nótese las anomalías de tipo talasémico especialmente la aniso-poikilocitosis, la hipocromía, la eliptocitosis y las células fragmentadas y distorsionadas. Coloración de Wright.



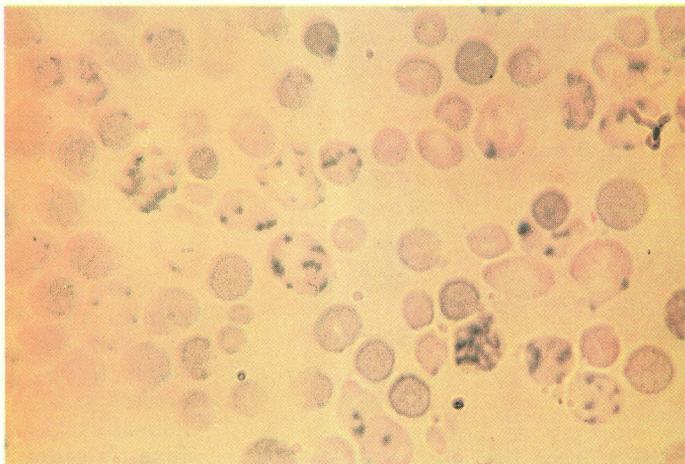
FIGURA B:

Preparación con azul cresilo brillante de sangre periférica de la paciente. Nótese los cuerpos de inclusión finos del tipo I que aparecen como eritrocitos "pecosos".



**FIGURA C:**

Preparación igual a la anterior. Se observan cuerpos de inclusión del tipo II, que dan la apariencia de "pelotas de golf".



**FIGURA D:**

Preparación igual a la anterior. Grandes cuerpos de inclusión del tipo III que semejan cuerpos de Heinz. Nótese la diferencia con los reticulocitos.

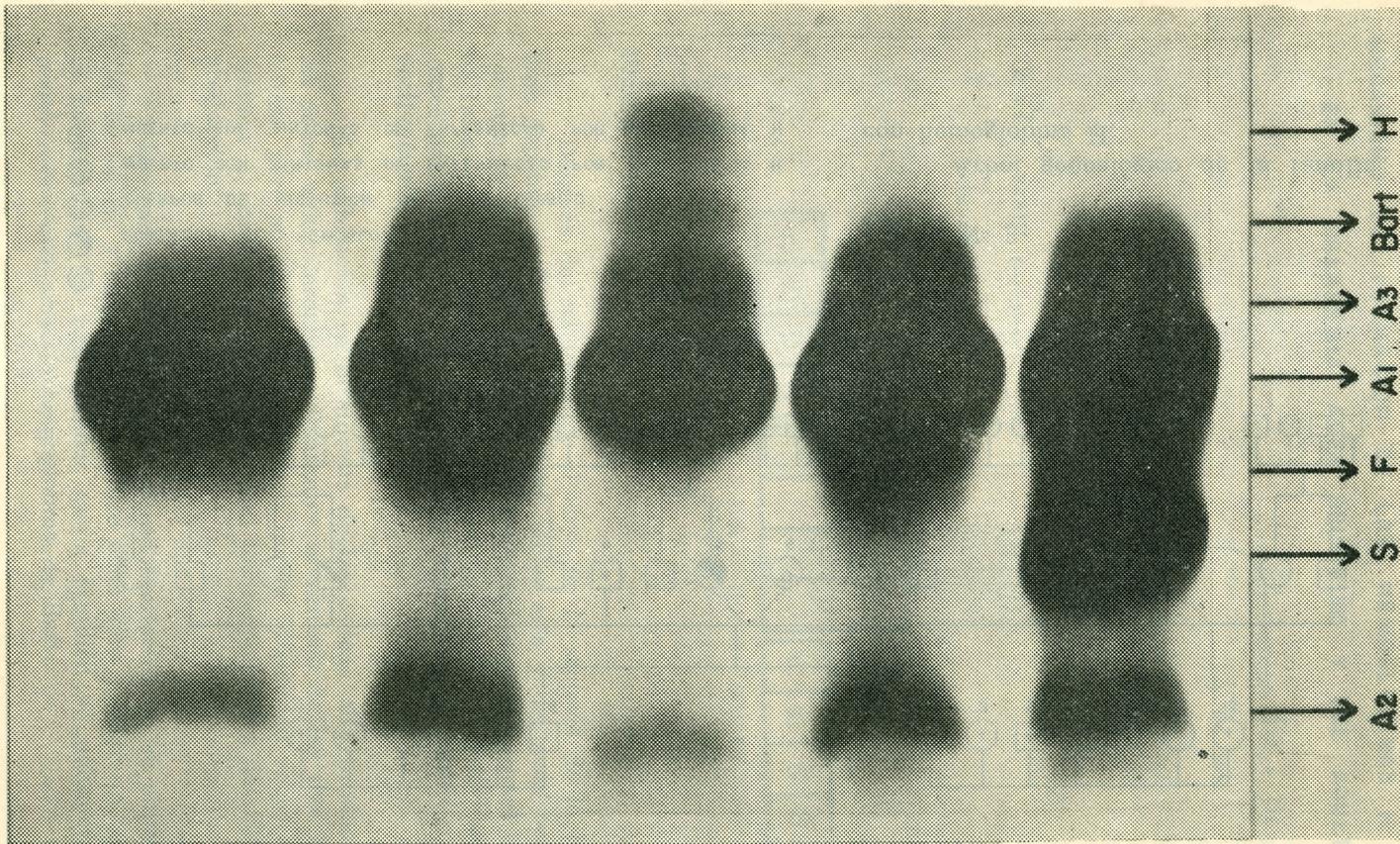
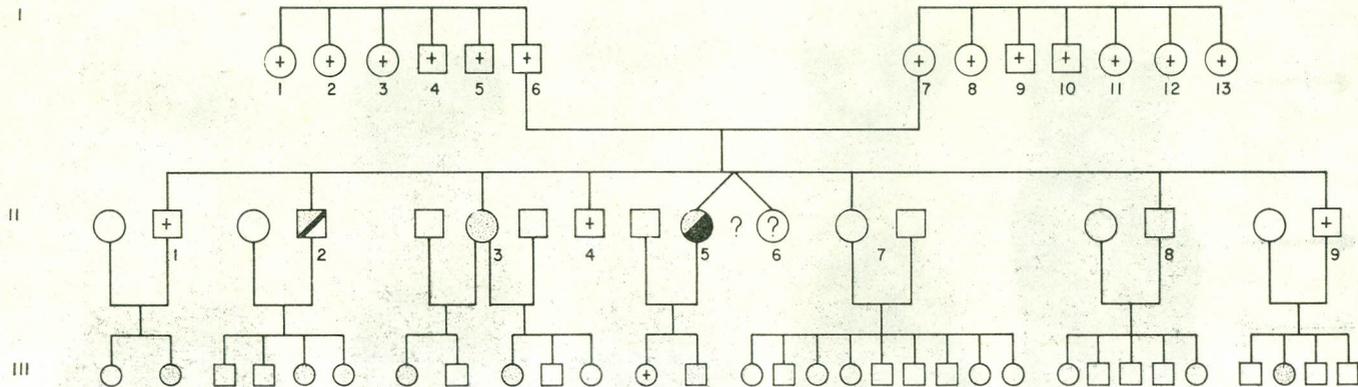


FIGURA No. 2:

Electroforesis en gel de almidón a pH 8.6 después de coloración con benzidina. De arriba hacia abajo se observan: 1. Persona normal. 2. Portador de beta-talasemia heterocigote con aumento de hemoglobina A2 y Fetal. 3. Paciente con hemoglobinopatía H, en el cual se nota el par de bandas anormales H y Bart junto con la disminución de A2 y ausencia de F. 4. Beta-talasemia heterocigote. 5. Beta-talasemia y hemoglobina S, con aumento de A2 y F.

# ARBOL GENEALOGICO DE LA FAMILIA CON HEMOGLOBINA H



- NORMAL
- PORTADOR DE HEMOGLOBINA H.
- ⊙ CUERPOS DE INCLUSION DE AZUL CRESILO
- ⊙ MUERTO CON SINTOMAS DE ENFERMEDAD POR HEMOGLOBINA H.
- ⊕ MUERTO SIN SINTOMAS DE ENFERMEDAD POR HEMOGLOBINA H.

Figura N° 3:

Arbol genealógico de la familia con hemoglobina H.

## MECANISMO DE FORMACION DE LAS HEMOGLOBINAS H y BART EN LA TALASEMIA ALFA DEL NIÑO Y DEL ADULTO

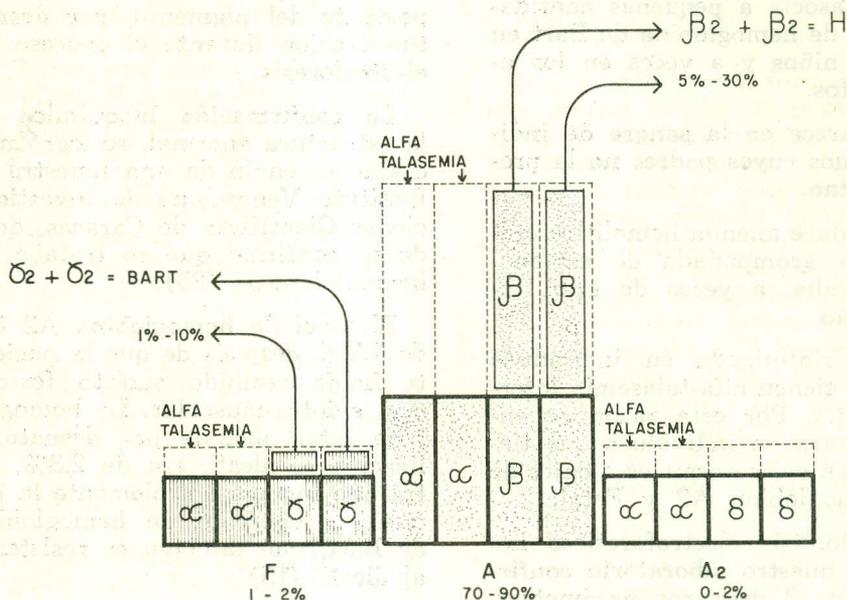


Figura N° 4:

Después del nacimiento, el 95% de la síntesis de la hemoglobina depende de la actividad de los genes alfa y del gene beta cuyas cadenas se combinan para formar la hemoglobina A normal del adulto (alfa 2 - beta 2). El 5% restantes resulta de la actividad de los genes gama y delta que producen las hemoglobinas Fetal y A<sub>2</sub>, respectivamente.

La inhibición en la síntesis de las cadena alfa producidas por las genes alfa talasémicos, disminuye la síntesis de las tres hemoglobinas, pero su acción se ejerce con mayor intensidad sobre la hemoglobina A porque los genes beta son los responsables del 95% de la producción.

Las cadenas beta, que no sufren limitación en su síntesis, quedan en exceso y se polimerizan entre ellas para formar un tetrámero, la hemoglobina H. Las cadenas gama también se polimerizan formando otro tetrámero, la hemoglobina de Bart.

8. Aparece progresivamente en los 6 meses que siguen al nacimiento.
9. Se asocia a pequeñas cantidades de hemoglobina de Bart en los niños y a veces en los adultos.
10. Aparece en la sangre de individuos cuyos padres no la presentan.
11. Produce anemia hemolítica crónica acompañada de esplenomegalia, a veces de gran tamaño.
12. Es sintetizada en individuos que tienen alfa-talasemia intermedia. Por esta razón se encuentra en individuos que tienen niveles normales o bajos de hemoglobina A2 y Fetal.

Los análisis electroforéticos hechos en nuestro laboratorio confirmaron los 3 primeros parámetros. Como puede apreciarse en la figura N° 2, se logró una separación completa de la fracción rápida en gel de almidón a pH 8.6. La medición cuantitativa hecha por densitometría en el Analytrol Spinco fue de 5% para la banda de hemoglobina H y 1% para la hemoglobina de Bart.

La inestabilidad de la hemoglobina fue estudiada por varios procedimientos. Desaparecía por los trazados electroforéticos después de la congelación y descongelación sucesivas, por envejecimiento a temperatura ambiente y por purificación de la solución de hemoglobina con el cloroformo. La prueba de precipitación por el calor, medida por el método de Dacie (24), demostró que al cabo de una hora se precipitaba el 66% del total de la hemoglobina. Esta cifra está en aparente contradicción con la que

se encontró en los trazados electroforéticos, pero ello es debido a que en las hemoglobinas altamente inestables se pierde un porcentaje importante del pigmento, por desnaturalización durante el proceso de electroforesis.

La confirmación bioquímica de la estructura anormal, se logró mediante el envío de una muestra al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas de Caracas, donde se confirmó que se trataba de hemoglobina H (25).

El nivel de hemoglobina A2 fue de 1.3%, después de que la paciente había recibido sulfato ferroso oral e intra-muscular. La hemoglobina fetal, medida por desnaturalización al álcali, era de 2.3%, cifra que incluye posiblemente la pequeña proporción de hemoglobina de Bart, que también es resistente al álcali (15).

Todos estos datos adicionales permiten descartar una talasemia beta y están acordes con una talasemia alfa (4).

*Estudios genéticos:* Es bien sabido que la enfermedad por hemoglobina H es una forma de talasemia alfa que aparece en individuos cuando existen dos genes diferentes para este efecto (7): el primero se ha denominado alfa 1 y el segundo, alfa 2. La doble heterocigocia se manifiesta por la polimerización tetramétrica de las cadenas beta y la expresión clínica de un síndrome de talasemia intermedia (14). El reconocimiento de estos dos genes en forma heterocigote es muy difícil, ya que hay una compensación casi total del defecto y solamente el único criterio de anomalía es la presencia de cuerpos de inclusión intracelulares con azul de cresilo (26, 27).

Con el fin de estudiar estos aspectos genéticos, se hizo un estudio familiar, el cual se presenta en la figura N° 3. El padre de la paciente, natural de Santo Domingo, falleció de neumonía a los 60 años sin haber presentado ningún signo de enfermedad hemolítica. La madre de la paciente, de 60 años de edad, sufrió de anemia en varias ocasiones y murió de cáncer. Ninguno de los antecesores hasta la cuarta generación había sido inmigrante o había venido de otra región del país.

Solamente en uno de los hermanos de la paciente se encontró una mínima proporción de hemoglobina H, junto con cuerpos de inclusión. La presencia de inclusiones sin ninguna hemoglobina anormal fue puesta de presente en 5 sobrinas y una hermana de la paciente. En ninguno de los miembros de la familia se encontraron anomalías eritrocticas compatibles con talasemia, ni se encontraron cifras anormales de hemoglobina A2 o Fetal.

De acuerdo con este estudio, solamente es posible deducir que únicamente la paciente y su hermana gemela heredaron los dos genes alfa productores de la enfermedad. Los demás hermanos solamente heredaron una forma heterocigote y H-2, el hermano que tenía en su sangre trazas de hemoglobina H, probablemente heredó más de un gene anormal para talasemia alfa. La presencia de inclusiones de azul de cresilo en otros miembros de la familia indica la existencia de genes heterocigotes "silenciosos" para alfa-talasemia como se ha descrito en otras ocasiones (7). Merece recordarse aquí, que este gene totalmente asintomático ha sido puesto en evidencia en nuestra po-

blación mestiza, en estudios verificados en Colombia (28) y Venezuela (29).

## COMENTARIOS

Las hemoglobinas formadas por una misma cadena de peptidos no aparecen en la sangre nunca normalmente, excepto en la vida embrionaria, cuando aparecen dos de estos tetrámeros: la hemoglobina Glower I formada por 4 cadenas épsilon y la hemoglobina de Bart, formada por 4 cadenas gama (4, 22). La presencia de 4 cadenas beta en la hemoglobina H produce trastornos funcionales profundos. Su curva de equilibrio con el oxígeno es anormal, ya que tiene una afinidad mucho mayor (21, 23), lo cual la hace casi inservible como elemento transportador de oxígeno. Por otro lado, los tetrámeros H son incapaces de combinarse con la haptoglobina (30) y son altamente inestables como resultado de su gran susceptibilidad a la oxidación (20).

La hemoglobina H resulta de la polimerización de dos dímeros de cadenas beta, cuando hay una disminución muy marcada en la síntesis de las cadenas alfa, lo que sucede en la talasemia alfa (26). En esta enfermedad, la síntesis de todas las hemoglobinas está deprimida, debido a que todas las hemoglobinas normales del feto y del adulto están formadas por dos cadenas alfa, según puede verse en diagrama de la figura N° 4. Esta es la razón por la cual hay disminución de la hemoglobina A2 y fetal en la talasemia alfa (34). La proporción en la síntesis de cadenas alfa comparada con la de cadenas beta, es de 1.5 a 3 veces menor en la enfermedad por hemoglobina H (32).

Los estudios de autores tailandeses han demostrado que existen dos genes distintos en la talasemia alfa; el gene alfa 1, capaz de estimular la producción de hemoglobina de Bart a niveles mayores de 5% en el momento del nacimiento y el gene alfa 2, más débil, que se caracteriza por la presencia de cantidades menores del 5% de hemoglobina de Bart en el cordón umbilical. La homocigocia para el gene alfa 1 produce el síndrome de hidrops fetalís descrito por Eng, en Malaya (33) y la doble heterocigocia para el gene alfa 1 y el gene alfa 2, daría lugar a la aparición de la enfermedad por hemoglobina H (7). La razón de este fenómeno, es que la síntesis de cadenas alfa en esta enfermedad queda confinada casi exclusivamente a la actividad del gene alfa 2, que por ser más débil tiene una menor actividad en la síntesis de estas cadenas (34).

Desde el punto de vista clínico, la talasemia-hemoglobina H ha sido denominada "talasemia intermedia alfa", por Huhens (35), para indicar así sus características clínicas de moderada intensidad en la mayoría de los casos y las anomalías eritrocíticas también moderadas, asociadas a un nivel de hemoglobina que raras veces excede la mitad del normal. La única sintomatología que es notoria y a veces grave es la esplenomegalia persistente, que frecuentemente alcanza la espiña iliaca y provoca la aparición de un síndrome de hipersecuestación que hace necesaria la esplenectomía (15). Este cuadro clínico se asemeja en muchos casos benignos a una anemia ferropénica crónica y en los más graves al síndrome de "malaria crónica", en el cual no se observan hemoparásitos circulantes pero hay anemia hemolítica crónica con anisocitosis, hipocromía, au-

mento de reticulocitos, hiperbilirrubinemia, ligera esplenomegalia persistente y caquexia (36).

De acuerdo con el sub-título de este artículo, ésta es la tercera forma de talasemia alfa encontrada en Colombia; la primera fue la hemoglobinopatía de Bart, cuyos primeros casos fueron presentados al XII Congreso Internacional de Hematología (37) en 1968 y la segunda, que describe la asociación de alfa-talasemia con la hemoglobina S, fue publicada en 1971 (28).

Hasta el momento, sólo existen cerca de una docena de casos de enfermedad por hemoglobina H en el área Latino-americana, pues la enfermedad ha sido encontrada en relación íntima con las razas mongoloides del sureste asiático (5, 6, 7, 33) y con las del sector Oriental del mar mediterráneo (2, 18, 27). La mayoría de los casos descritos en nuestro continente tienen un ancestro racial de inmigración ligado a estas razas; la familia descrita en Jamaica, por Went y Mc Iver, que es la primera descripción de la enfermedad en América Latina, era de raza china mezclada con negros (9); casos descritos en Curazao y Suriman, tenían ascendencia oriental y el descrito en Venezuela, era hijo de inmigrantes italianos (10), igual que el caso encontrado en México (38); de los 6 casos encontrados en la Argentina, 4 de ellos eran de familias inmigrantes del Norte de Italia (11, 53) y los 2 restantes eran judíos sefarditas provenientes de Alepo (39). De acuerdo con esta revisión, el caso encontrado por nosotros es el primero que no tiene antecedentes de sangre extranjera en 5 generaciones.

¿Cómo puede explicarse la aparición de este síndrome, que nece-

sita de dos genes diferentes anormales, lo cual excluye la posibilidad de mutación espontánea, en una población que tradicionalmente no lo había presentado? ¿Cuál de las razas que formaron nuestro conglomerado humano son las portadoras de los genes para alfa talasemia? Estas 2 preguntas que tiene un sentido antropológico claro, exigen para su respuesta un análisis detenido sobre este problema.

Nuestra población está formada por una tríada racial compuesta por blancos, negros e indios, mezclados en un alto porcentaje desde hace ya varias generaciones (40). En las razas indígenas de nuestro país, no se encuentra ninguna anomalía hemoglobínica que indique talasemia, bien sea alfa o beta talasemia (41); en indígenas venezolanos, tampoco han sido encontradas (10), ni tampoco en las razas indígenas mexicanas de la meseta central (42). Sin embargo, hay que aclarar que el reconocimiento del gene alfa talasemia heterocigote es muy difícil de detectar y puede haber pasado desapercibido.

En la raza negra existen estudios que prueban la existencia del gene alfa. Weatherall, encuentra el gene alfa 2 en cerca del 2% de los niños negros recién nacidos en Estados Unidos (43) y en el 10% de los neonatos de Nigeria, los autores ingleses detectan la misma anomalía (8), que también ha sido confirmada por los estudios de los holandeses (44). Sin embargo, en esta raza no ha podido encontrarse ningún individuo con hemoglobina H, según se deduce de los estudios de Weatherall, quien no ha podido detectar esta anomalía en 4.000 negros estudiados sistemáticamente en el hospital John Hopkins de Baltimore (26). En cambio, sí se ha podido encontrarla,

cuando hay un cruce racial entre negros y orientales (2, 9, 45) lo cual induce a pensar que el gene alfa 1 no existe en la población negra. Esta hipótesis está de acuerdo con la observación de que no hay tampoco hidrops fetalís en neonatos negros, que es un síndrome resultante de la homocigocia para el gene alfa 1, y que no tiene equivalente en la homocigocia para gene alfa 2, cuyo cuadro clínico no se ha podido configurar, pero que parece ser asintomático.

La raza blanca que forma nuestro tercer componente poblacional, vino en su inmensa mayoría de la península ibérica, desde los tiempos de la conquista y colonización española. No vamos a discutir los aspectos antropológicos de esta mezcla de razas que dio como resultado al español de esa época, sino que vamos a considerar algunos aspectos de la inmigración española. Se ha sostenido que entre toda la corriente inmigratoria al territorio de Antioquia vinieron numerosas familias de origen vasco, lo cual es posible comprobar ya que este núcleo racial es el que presenta el mayor porcentaje de Rh negativos en el mundo (46). Nuestros estudios preliminares sobre el factor Rh en Antioquia demostraron que existía una mayor incidencia de Rh negativos (11.8% de la población) que en otras zonas del país, para lo cual se postuló la hipótesis del ancestro vasco (47).

Se ha sostenido también, que por aquella época inmigraron numerosas familias de judíos sefarditas conversos, del gran grupo que fue expulsado de la península por los reyes de España. Si nos atenemos a los documentos que existen en los archivos de Simanca, en 1492 existían en el reino de Castilla, entre 168.000 y 800.000 judíos

de un total de 6.750.000 habitantes, o sea, cerca del 10% de la población (48). Podemos suponer que de este núcleo racial pudieron llegar a nuestra población los genes para talasemia alfa 1 que combinados con los genes alfa 2 de la población negra, pueden determinar la aparición de la enfermedad por hemoglobina H. En apoyo de esta teoría hay un hecho significativo en la paciente estudiada por nosotros: la presencia de hemoglobina H en asociación con hemoglobina de Bart. Esta rara anomalía que representa la persistencia de una función fetal en la edad a-

dulta, cual es la producción de cadenas gama, fue descrita por primera vez por Ramot y colaboradores, en judíos babilónicos (49) en 1959 y confirmado por Huhens y colaboradores al año siguiente (50). Más tarde fue encontrada en una familia alemana (51) y más recientemente en una niña árabe de Israel (52). Todo parece indicar que la asociación de las dos hemoglobinas tetraméricas en el adulto representa una forma de talasemia alfa que se expresa con mayor intensidad en los grupos antes mencionados.

## SYNOPSIS

This paper describes the first case of hemoglobin H found in Colombia. The patient, a 58 years-old white woman, was born in Medellín and her family had no immigrational ancestry in, at least, five generation. Her tween sister suffered from the same disease and died at the age of 3. The patient has had chronic hemolytic anemia since she was a child. The anemia progresses on the basis of intermitten crisis characterized by the following: low hemoglobin levels around 7 gr.%, high reticulocyt counts; erythrocyte alterations of the thalassemic type; large number of inclusion bodies demonstrated by cresyl blue and the presence of two abnormal hemoglobins as revealed by starch gel electrophoresis, namely, hemoglobin H (5) and Bart's (1%).

Studies performed in members of the family showed that only a brother had traces of hemoglobin H. Inclusion bodies were detected in various close relatives.

The results of special studies as well as the significance of the inclusion bodies, the homoglobins found and the genetic aspects of the disorder are discussed in the text. (Also, the presence of the 2 genes for alfa thalassemia in natives is discussed on anthropologic grounds).

## AGRADECIMIENTO

Agradecemos al señor Alvaro J. Echavarría, estudiante de Medicina, por su ayuda en el trabajo fotográfico.

## REFERENCIAS

1. Goultas, A., Fessas, P., Tsevrenis, H. and Kefferi, E.: Description d'une nouvelle variété d'anémie hémolytique congénitale. *San.* 26, 911, 1965.
2. Rigas, D. A., Koller, R. D. and Osgood, E. E.: New hemoglobin possessing a higher electrophoretic mobility than normal adult hemoglobin. *Science*, 121, 372, 1955.
3. Jones, R. T., Schoeder, W. A., Balog, J. E. and Vinograd, J. R.: Gross structure of the hemoglobin H. *Am. Chem. Soc.* 81, 3161, 1959.
4. Ingram, V. M. and Stretton, A. O.: Genetic basis of thalassemia diseases. *Nature* 184, 1903, 1959.
5. Minnich, V., Na-Nakorn, S., Tuchinda, S., Wasi, P. and Moore, C. V.: Inclusion bodies anemia in Thailand (Hemoglobin H thalassemia disease). *Proc. International Soc. Hematology* 1958 pag. 743.
6. Link, K-S.: Hemoglobin H disease among Chinese resident in Taiwan. *Acta Hematol.* 33, 178, 1965.
7. Wasi, P., Na-Nakorn, S., and Svingdumrong, A.: Hemoglobin H disease in Thailand: a genetical study. *Nature* 204, 907, 1964.
8. Hendrickse, R. C., Boyo, A. E., Fitzgerald, P. A., and Kutu, S. R.: Studies on the hemoglobin of newborn Nigerians. *Brit. J. of Hematol.* 1, 611, 1960.
9. Went, L. N. and McIver, J. E.: Thalassemia in the West Indies. *Blood* 17, 166, 1961.
10. Arends, T.: Abnormal hemoglobins, G6PD, Deficiency and thalassemia in Latin America, New Zealand *J. Of. Med.* Supplement 65, 412, 1966.
11. Iparraguirre de Weinstein, B., Peñalver, J. A., Bonnesana, A. N. C., Bresti, P. M., Carmena A., Cavagnaro, A., Osatinsky, R. y Bomchil G.: Observaciones sobre hemoglobinopatías en la Argentina. *Proc. X Congr. Int. Soc. Hem. atol. México*, 1962.
12. Jonxis, J. H. P. and Huisman, T. H. J.: A laboratory manual on abnormal hemoglobins. Blackell Scient. Public. Oxford, 1958.
13. Echavarría, A., Molina, C.: Un nuevo método de electroforesis en gel de agar para la separación de las hemoglobinas anormales especialmente la hemoglobina A2. *Antioquia Médica* 13, 507, 1963.
14. Lehman, H. Huntsman, R. G.: Man's Hemoglobins. J. V. Lippincott and Co. Philadelphia Montreal, 1966.
15. Nechelles, T. F., Cates, M., Sheeham, R. G. and Meyer, H.: Hemoglobin H disease: a family study. *Blood* 28, 501, 1966.
16. Singer, K., Chernoff, A. I. and Singer, L.: Studies on abnormal hemoglobins. *Blood* 6, 413, 1951.
17. Rigas, D. A. and Koller, R. D.: Decreased erythrocyte survival in hemoglobin H disease as a result of the abnormal properties of hemoglobin H. *Blood* 18, 1, 1961.
18. Fessas, P., and Kataghanas, T.: Inclusions of hemoglobin H in erythroblasts and erythrocytes of thalassemia. *Blood* 21, 21, 1963.
19. Giblett, E. R.: Genetic markers in human blood. Blackwell Scientific Publications Oxford and Edinburg. First Ed. 1969.
20. Rigas, D. A., Koller, R. D.: Erythrocyte enzymes and reduced glutathion (GSH) in hemoglobin H disease. *J. Lab. Clin. Med.* 58: 417, 1961.
21. Benesch, R. E., Ranney, H. M., Benesch, R. and Smith, G. M.: The chemistry of the Bohr effect. II. Some properties of hemoglobin H. *J. Biol. Chem.* 236, 2926, 1961.
22. Huhens, E. R., Flynn, F. V., Buttle, E. A. and Shooter, E. M.: Two new hemoglobin variants in a very young human embryo. *Nature* 189, 496, 1960.
23. Benesch, R. and Benesch, R. E.: Properties of hemoglobin H and their significance in relation to function of hemoglobin. *Nature* 202, 773, 1964.
24. Nagel, R., Ranney, H., Bradley, T., Jacobs, A. and Udem, L.: Hemoglobin L Ferrara in a Jews family associated with a hemolytic state in the propositus. *Blood* 34, 157, 1969.
25. Arend, T.: Comunicación personal.

26. Weatherall, D. J.: Relationship of hemoglobin Bart's and H to alpha thalassemia. *Ann. of the New York Acad. Sci.* 119, 463, 1964.
27. Weatherall, D. J., Clegg, J. B., Blankson, J. and Mc Neil, J. R.: A new sickling disorder resulting from the interaction of the genes for hemoglobin S and alpha-thalassemia. *Brit. J. of Hematol.* 17, 517, 1969.
28. Echavarría, A., Martínez, A., Molina, C. y Zapata, C.: Talasemia en Colombia. VI Alfa-talasemia y alfa talasemia hemoglobina S. *Antioquia Méd.* 21, 811, 1971.
29. Arends, Tulio: Variantes hemoglobínicas encontradas en la sangre del cordón umbilical. *Anales de las V Jornadas Nacionales de Hematología y transfusión.* Valencia, noviembre de 1970.
30. Nagel, R. L. and Ranney, H. M.: Haptoglobin binding capacity of certain abnormal hemoglobins. *Science* 144, 1044, 1964.
31. Todd, D., Lai, C-S, Braga, C. H. and Soo, H. N.: Alpha-thalassemia in chinese. *Cord blood studies.* *Brit. J. of Hematol.* 16 155, 1969.
32. Weatherall, D. J., Clegg, J. B. and Naughton, M. A.: Globin synthesis in thalassemia. *Nature*, 208, 1061, 1965.
33. Eng, L. L.: Alpha-thalassemia and hidrops fetalis in Malaya. *Blood* 20, 581, 1962.
34. Clegg, J. B., and Weatherall, D. J.: Hemoglobin synthesis in alpha-thalassemia (Hemoglobin H disease). *Nature* 215, 1241, 1967.
35. Huhens, E. R., Shooter, E. M.: Human hemoglobins. *J. Med. Gen.* 2, 1, 1965.
36. Stitt, E. R., and Strong, R. P.: *Diagnosis, Prevention and Treatment of Tropical disease.* The Blackistone Co. Philadelphia, 7a. Ed., 1945.
37. Echavarría, A., Molina, C.: Thalassemic syndromes in Colombia. *Proceedings XII Congress Intern. Soc. Hematol.*, New York, 1968.
38. Lisker, R.: Comunicación personal.
39. Iparraguirre de Weinstein, B.: Clasificación de los síndromes talasémicos. *Sangre.* 15, 137, 1970.
40. Pineda de Pineda, Virginia: Orígenes del hombre colombiano. *Revista El Médico* 7, 5, 1962.
41. Restrepo, A.: Abnormal hemoglobins, thalassemia, G.6 P. D. and Haptoglobins in Colombia. *Proc. XII Congress Int. Soc. Hematol.* New York, 1968.
42. Ruiz, Reyes, G.: Frecuencia de las hemoglobinas anormales, talasemia y G.6 P. D. en México. *En prensa. Sangre (España).*
43. Weatherall, D. J.: Abnormal hemoglobins in the neonatal period and their relationship to alpha-thalassemia. *Brit. J. Hematol.* 9, 265, 1963.
44. Huisman, T. H. J.: Genetic aspects of two different minor components found in cord blood of negro babies. *Nature* 188, 589, 1960.
45. Weatherall, D. J.: Biochemical phenotypes of thalassemia in the American negro population. *Ann. of the New York Acad. Sci.* 119, 450, 1964.
46. Race, R. R. and Sanger, R.: *Blood groups in man.* 3rd. Ed. Springfield, III. 1959, Charles C. Thomas, Publisher.
47. Echavarría, A.: Frecuencia del factor Rh y eritroblastosis fetal en Antioquia. Trabajo presentado al V Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Cali, 1955.
48. Zelkovicz, H.: Judaísmo y antisemitismo a la luz de la historia. Editorial Norha, Bogotá, 1969.
49. Ramot, B., Sheba, Ch., Fisher, S., Ager, J. A. M. and Lehman, H.: Hemoglobin H disease with persistent hemoglobin Bart's in an oriental Jewes and her daughter. A dual alpha chain deficiency of human hemoglobin. *Brit. Med. J.* 2, 1228, 1959.
50. Huhens, E. R., Flynn, I. V., Buttler, E. A. and Shooter, E. M.: The occurrence of hemoglobin Bart's in conjunction with hemoglobin H, *Brit. J. of Hematol.* 6, 388, 1960.
51. Ronisch, P. and Keilhauer, E.: Alpha-thalassemie mit hemoglobin H und hemoglobin Bart in eine Deutschen Familie. *Klinisch. Woschenchrift* 45, 1193, 1967.
52. Rachmilewitz, E. A. and Harari, E.: Slow rate of hemichrome formation from oxidized hemoglobin Bart's. *Brit. J. of Hematol.* 22, 357, 1972.
53. Peñalver, J. A. y Abreu de Miami, M. S.: Variantes de hemoglobinopatías observadas en nuestro medio. *Sangre*, 18, 111, 1973.

Comprende: presentación de casos, experiencias farmacológicas y terapéuticas, comunicación vivida acerca de casos clínicos interesantes.

## nocardiosis pulmonar

FERNANDO SIERRA \*

ANGELA RESTREPO M. \*\*

LUZ HELENA MONCADA F. \*\*

### Resumen.

Se presenta un caso de Nocardiosis pulmonar, el primer caso colombiano confirmado por cultivos, en una paciente que padecía trastornos de naturaleza crónica. El cultivo repetido de esputos permitió el aislamiento de *Nocardia asteroides*.

*roides*. Los exámenes directos realizados a partir de una segunda tanda de muestras revelaron la presencia de filamentos Gram positivos e inclusive, de pequeños granulos. El tratamiento de la paciente con trimetoprim produjo mejoría marcada del cuadro clínico y radiológico.

\* Hospital Sanatorio La María, Medellín.

\*\* Sección de Micología, Depto. de Parasitología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

La Nocardiosis pulmonar es una enfermedad relativamente infrecuente y en veces, bastante difícil de diagnosticar. Es una infección sub-aguda o crónica, de tipo supurativo que ataca de preferencia el pulmón pero que compromete, igualmente, el sistema nervioso central y otras víceras. El agente causal es la *Nocardia asteroides*, un microorganismo aerobio perteneciente a los Actinomycetales y que existe normalmente en el suelo. Se presenta a continuación el relato de un caso de Nocardiosis pulmonar.

#### Informe del caso.

La paciente M. M. O., es vista en agosto de 1973; se trata de una mujer de 70 años, casada, de ocupación oficios domésticos, residente en Medellín y quien consulta por tos, expectoración francamente mucopurulenta, abundante y por disnea nocturna, de mediana intensidad. Estos síntomas se vienen presentando desde hace 5 años. Ha recibido medicaciones diversas, sin mejoría notoria

El examen físico revela una paciente enflaquecida (51 kilos de peso), pulso 80, presión arterial 140/70, temperatura de 36.8; sin disnea ni cianosis; sordera pronunciada que viene desde la pubertad. Prótesis dentaria; cabeza y cuello sin adenopatías, no hay lesiones cutáneas ni mucosas. Corazón normal, pulmones con disminución del murmullo vesicular y estertores crepitantes en ambas bases; no hay sibilancias expiratorias. Abdomen: cicatriz quirúrgica por histerectomía y eventración post-quirúrgica; extremidades inferiores con várices.

Le fueron practicadas los siguientes exámenes: Citoquímico de

orina: normal, B. K. en esputos, en muestras repetidas: negativo (directo y cultivo); hemoglobina 11,2,, hematocrito 41, leucocitos 10.000, neutrófilos 68, basófilos 0, eosinófilos 0; linfocitos 32, sedimentación 95-102. Transaminas y fosfatasas en límites normales. Glicemia 100, azohemia 0.22. Radiografía del tórax (Fig. 1): lesiones intersticiales en ambas bases pulmonares, confluentes, con pequeños nódulos e imagen en panal de abeja. Compromiso pleural sin derrame. Los estudios de función ventilatoria indican un trastorno de tipo restrictivo, asociado a broncoespasmo.

El estudio sobre hongos comprendió:

1. Pruebas serológicas (fijación del complemento y/o inmunodifusión en gel de agar) para *Paracoccididias brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* y *Aspergillus*, las cuales dieron resultados negativos.
2. Examen directo (KOH) y cultivos de esputos. Para los últimos, las muestras fueron procesadas previamente con pan creatina (1). El sedimento fue sembrado en cajas de Petri con dos medios de cultivo, a saber, Sabouraud dextrosa modificado\* y agar extracto de levadura\*\*. La incubación se realizó a temperatura ambiente (22-26°C) por 4 semanas con observaciones periódicas.

\* Adicionado de 0,5 gr. y de 0,05 gr/litro de clorafenicol y actidiona, respectivamente.

\*\* Adicionado de 1.0 mgr. de polimixina B; 40.0 mgr. de estroptomina, 20.000 U. de penicilina y 0.5 gr. de actidiona por litro.

Inicialmente se procesaron tres muestras tomada en días seriados. La lectura de cultivos realizada 15 días después de las siembras, reveló la presencia de colonias pequeñas, aferradas al agar, rugosas, de aspecto aterciopelado y provistas de pigmentación amarilla (Figura 2). Las preparaciones microscópicas teñidas por Gram, mostraron filamentos Gram positivos, ramificados y delgados, con todas las características descritas para las Actinomyceales (2). Estas características microscópicas y de cultivo, más el hecho de haber crecido en aerobiosis, hicieron pensar en *Nocardia*.

Para corroborar el diagnóstico se procedió a conseguir nuevas muestras de la paciente. A partir de éstas, se verificaron coloraciones de Gram y de Zielh-Nielsen, encontrándose filamentos delgados, entrelazados, Gram +, pero no ácido alcohol resistentes (Fig. 3). En una de estas muestras fue posible observar también la presencia de pequeños gránulos formados por un germen con iguales características. Los cultivos hechos a partir de estas segundas muestras fueron también positivos.

El microorganismo fue clasificado como *Nocardia asteroides* en base a su incapacidad para hidrolizar la caseína y para desarrollarse en gelatina deluída (2). El no haberse comprobado la ácido-alcohol resistencia de las cepas, no invalida la clasificación pues está demostrado que muchos cultivos no presentan tal característica (2, 12). La cepa fue enviada al Centro de Enfermedades Comunicables de Atlanta, Estados Unidos, para un estudio más detallado y donde confirmaron el diagnóstico.

\* Septrin, Borroughs Wellcome.

Establecido el diagnóstico de Nocardiosis pulmonar, la paciente se trata con Trimetoprin\* a dosis de 2 grs. diarios. Al momento de escribir este informe (2 meses después), la paciente ha mejorado clínica y radiológicamente, pero el tratamiento deberá prolongarse aun a menor dosis (1.0 gr. diario).

#### Comentarios.

La *Nocardia asteroides* fue descrita originalmente por Nocard en 1888 (3), como el agente causal de la farcinosis ("farcin du boeuf") Eppinger (3), en 1890, describió el primer caso de la enfermedad en humanos, en un paciente con abscesos cerebrales. En los últimos años la enfermedad ha venido siendo informada con más frecuencia, especialmente en pacientes con neoplasias (4, 5, 6). Cerca del 35% de los casos (7) presenta solo manifestaciones pulmonares, el 5% sólo cereales, correspondiendo las restantes a formas diseminadas. El microorganismo, cuyo habitat natural es el suelo, se adquiere por inhalación. Por consiguiente se acepta que la infección pulmonar es primaria y las restantes manifestaciones, secundarias (3).

El síndrome clínico es extremadamente variable y depende en gran parte de la resistencia del huésped. La Nocardiosis pulmonar es clínica y radiológicamente similar a la tuberculosis; en ciertos casos, además, puede simular neumonías o abscesos pulmonares (8, 8, 10). El diagnóstico difiere con la tuberculosis puede complicarse aún más por el hecho de que la *Nocardia* puede ser parcialmente ácido alcohol resistente.

Desde el punto de vista radiológico, no parecen existir hallazgos

constantes que faciliten el diagnóstico de Nocardiosis (6, 8, 9). Se observan infiltrados difusos, algunas veces en panal de abeja, zonas de consolidación y abscesos así como también masas, e inclusive, cavernas. Los derrames pleurales y el empiema pueden hacerse aparentes.

Debido a la anterior complejidad, el diagnóstico clínico solo puede establecerse por la observación repetida de filamentos o de gránulos en el examen directo del producto patológico, ojalá acompañada por el aislamiento de la *Nocardia* de muestras seriadas.

El tratamiento a base de sulfonamidas parece ser el mejor (3, 7, 8) aunque un cierto número de antibióticos de amplio espectro han sido también utilizados (3). Se ha recomendado el uso combinado de sulfonamidas con un antibiótico como el cloranfenicol (3). Algunos estudios (11) sugieren la necesidad de utilizar antibiogramas para la determinación de la susceptibilidad específica de cada cepa.

La Nocardiosis pulmonar o sistémica es poco conocida entre no-

sotros. Solo conocemos el caso presentado por el doctor Mario Robledo, en una Conferencia de Patología Clínica (aoptosia N° 4004, Mayo 1961. Historia clínica N° 174850). El microorganismo fue observado en cortes del tejido pulmonar. Es posible, sin embargo, que la entidad pase desapercibida debido a su polimorfismo clínico.

Merece destacarse el hecho de que, en el caso que presentamos, los aislamientos, hechos a partir de 5 muestras diferentes de esputos, se hubieran logrado en medios de cultivos con antibióticos (penicilina, cloranfenicol y estroptomicina). La mayoría de los informes hablan de la necesidad de utilizar medios sin antibióticos (2, 3, 12). Es indudable que esta cepa es resistente a las concentraciones de antibióticos incorporados en los medios de cultivo. Roch y colaboradores (11), señalan la presencia de formas resistentes a éstas y a otras drogas.

Con este caso se demuestra como el uso juicioso del laboratorio puede llevar al esclarecimiento de un diagnóstico clínico difícil.

## S Y N O P S I S

A case of pulmonary Nocardiosis is reported. The patient, a 70 years-old woman, had experienced pulmonary symptoms for the last 5 years. The x-ray picture showed bilateral interstitial lesions, located toward the basis. Pleural involvement was noticeable. Five sputum cultures gave rise to colonies with all the characteristics of *Nocardia asteroides*: the fungus was also visualized in Gram-stained preparations. Trimethoprim treatment was accompanied by both clinical and x-ray improvement.

### AGRADECIMIENTO

Los autores expresan su agradecimiento al Dr. William A. Causey del Centro de Enfermedades Comunicables de Atlanta, Georgia, por su cooperación en la clasificación de nuestra cepa.

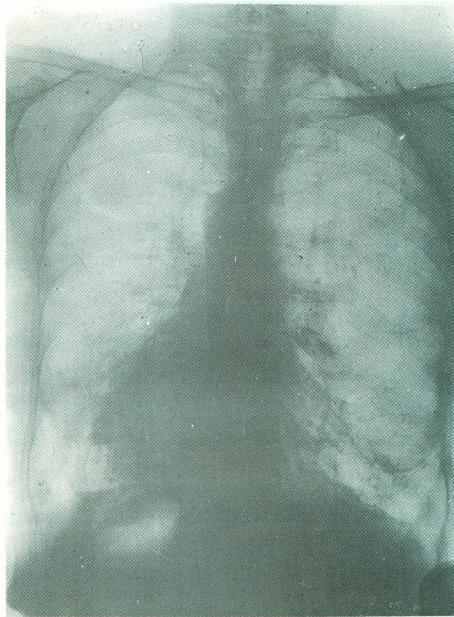


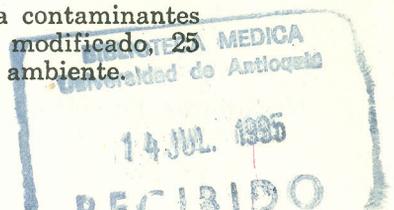
FIGURA 1:

Radiografía ilustrando los cambios pulmonares.



FIGURA 2:

Aislamiento primario a partir de esputos. Todas las colonias amarillosas son *Nocardia asteroides*. Las colonias negras corresponden a contaminantes ambientales. Medio de Sabouraud modificado, 25 días de incubación a temperatura ambiente.



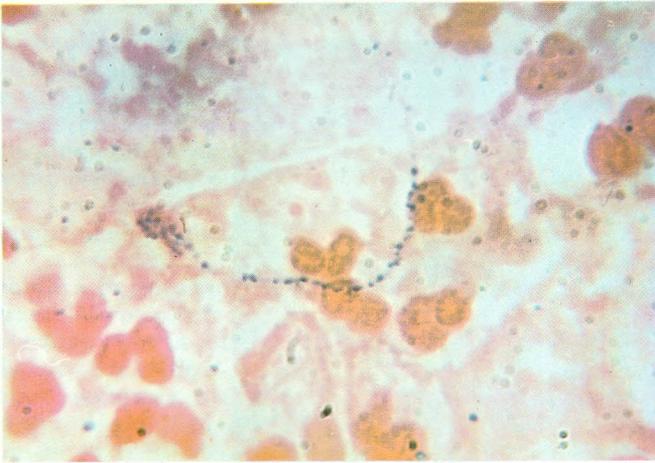


FIGURA 3:

Examen directo del esputo en Coloración de Gram. Obsérvense los filamentos y Gram positivos correspondientes a un Actinomyceto. 100 X.

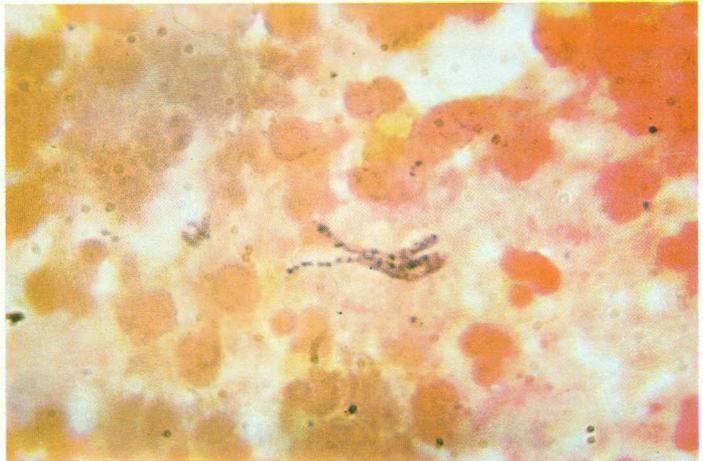


FIGURA 3 A : Idem.

## REFERENCIAS

1. Haley, L. D. Diagnostic Medical Mycology. Appleton Century Crofts, New York, 1964.
2. Ajello, L., L. K. Georg, W. Kaplan y L. Kaufman. Laboratory Manual for medical Micology. U. S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service Publication N° 994, 1963.
3. Kurup, P. V., H. S. Randhawa y N. P. Gupta. Nocardiosis: a Review. Mycopath Mycol. Appl 40: 193-219, 1970.
4. Young, L. S., D. Armstrong, A. Blevins, y P. Lieberman. *Nocardia asteroides* infection complicating neoplastic disease Am. J. Med. 50: 356-367, 1971.
5. Sultzman, H. A., E. W. Chick, N. F. Conant. Nocardiosis as complicating other diseases Lab. Invest. 11: 1110, 1962.
6. Hathaway, B. M. y K. N. Mason. Nocardiosis. Study of 14 cases. Am. J. Med. 32: 903, 1962.
7. Lee, B. Y., F. Tolete y R. Douglas. Pulmonary Nocardiosis successfully treated with chemotherapy and resection. Chest 58: 387-391, 1970.
8. Bach, M. C., A. P. Monaco y M. Finland. Pulmonary Nocardiosis J.A.M.A. 224: 1378-1381, 1973.
9. Lajos, T. Z. y S. V. Jarzylo Pulmonary nocardiosis and empyema. New York State J. Med. 15: 2829-2832, 1970.
10. Yarzabal, L. A., M. A. de Pereyra, E. Navarrete y A. Trenchi. Nocardiosis pulmonar. El Tórax 17: 90-93, 1968.
11. Bach, M. C., L. D. Sabath y M. Finland. Susceptibility of *Nocardia asteroides* to 45 antimicrobiol agents in vitro. Antimicrob Agents Chemot. 3: 1-8, 1973.
12. Pollak, L. Significado del cultivo de *Nocardia asteroides* y *N. brasiliensis* en la patología pulmonar. Rev. Tisiol. Neumal. (Caracas) 6: 187-195, 1964.

En esta sección se incluyen artículos que reúnen, analizan y discuten informaciones ya conocidas y relativas a determinado tema de la ciencia médica.

## transplante renal

estado actual

Dr. Jaime Borrero R. \*

Un informe reciente de la experiencia acumulada por Eurotransplante, un esfuerzo conjunto de Alemania, Holanda, Bélgica, Austria y Suiza para resolver los problemas técnicos del transplante renal en el cual participan 76 hospitales, indica que de 634 riñones transplantados hasta 1971 y con 315 casos seguidos por dos o más años, el 63% seguían funcionando en forma adecuada y se considera a la prueba denominada M L C (Mixed lymphocyte locus) como la más sensible de las utilizadas para averiguar histocompatibilidad tisular. Utilizando un sistema de computadores, si uno de los hospitales participantes tiene un probable dador, envía una muestra de su sangre al centro de clasificación para histocompatibilidad tisular y éste a su vez alerta al resto de los

hospitales participantes por télex o teléfono: dentro de las dos horas siguientes notifica al hospital dador del resultado y de la localización y los nombres de los probables receptores óptimos; por avión se envía el riñón refrigerado en un recipiente estéril dentro de las seis horas siguientes y de inmediato se realiza el transplante (1).

El 1 de julio de 1970, el Registro de Transplante de órganos del AC S/NIH (American College of Surgeons-National Institutes of Health) anotaba un total de 4.320 transplantes renales efectuados en 4050 pacientes en todo el mundo: 2108 con dadores vivos (53 gemelos idénticos, 761 hermanos, 923 padres y 371 dadores de otro parentesco). En los 2212 restantes se utilizó un riñón de cadáver (2). El porcentaje de supervivencia a dos años a nivel mundial es el siguiente: 81% entre hermanos, 73% de padre a hijo y 40% para dadores de cadáver (2).

\* Jefe, Sección Nefrología, Depto. de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

## HISTORIA NATURAL DEL INJERTO

Usualmente el riñón transplantado comienza a funcionar en forma inmediata, siendo el volumen urinario de 5 a 10 cc. por minuto durante las primeras horas y normalizándose a las 48 a 72 horas, (3-4) y con un alto contenido en sodio (100 a 125 mq/lt) y potasio (14 a 27 mq/lt) y con osmolaridad promedio de 352 mosm/litro (4); la filtración glomerular es en promedio de 54 ml/min y el flujo plasmático renal (CPAH) de 672 ml/min (5), factores que contribuyen a normalizar las cifras de urea hacia el tercer día. Es frecuente la proteinuria que puede persistir varias semanas y refleja probablemente la isquemia tubular (6). La anemia desaparece en seis semanas a tres meses y se normaliza la actividad eritropoyética sérica (7-8); similarmente mejora la polineuritis (9).

La mayoría de los pacientes con uremia crónica desarrolla un hiperparatiroidismo secundario, el cual es enmascarado por la insuficiencia renal: paulatinamente después del trasplante los valores tienden a normalizarse y los cambios óseos regresan (10), aun cuando puede presentarse un hiperparatiroidismo secundario autónomo o hiperparatiroidismo terciario que requiera la paratiroidectomía total. (11).

### COMPLICACIONES

#### *Reacción de rechazo precoz*

Histológicamente en encuentran trombosis arteriolares y de los capilares glomerulares con necrosis isquémica (2). Se la ha atribuido

a un fenómeno de Arthus o de Shwartzman (12-13) y se han podido evidenciar cambios compatibles con coagulación intravascular diseminada (14).

#### *Rechazo Agudo*

Bach y Leski, en un estudio de 106 homotransplantes en 100 pacientes, encontraron 107 crisis en 58 pacientes (15); se lo ha observado desde el segundo día al octavo año después del injerto renal, siendo más floridas las manifestaciones en el rechazo precoz que en el tardío, pero consistentes en: a) Oliguria. b) Disminución en la excreción de sodio. c) Disminución en la depuración de creatinina. d) Proteinuria. e) Tumefacción renal. f) Reacción febril. g) Hipertensión. h) Leucocitosis. Los cambios histológicos consisten en edema, infiltrado de células redondas con acúmulos perivasculares, que al microscopio electrónico son células plasmáticas, polimorfonucleares, linfocitos pequeños y eosinófilos con citoplasma abundante y grandes números de ribosomas libres (2-16). Por inmunofluorescencia se demuestran depósitos de inmunoglobulinas IgG, IgM y BIC en los glomérulos o en los vasos (17) y depósitos similares y de fibrina, durante las crisis (18).

#### *Reacción de rechazo Crónico*

Aún en enfermos sin proteinuria y con función renal normal, se pueden evidenciar alteraciones histológicas en un 59% a los 6 meses y en un 53% a los dos años después del trasplante (2), consistentes en: a) Glomerulitis recurrente semejante a la lesión glomerular original (19); b) Glomerulitis de rechazo con lesiones similares a las de la microangopatía trombótica y

lesiones celulares epiteliales y de los podocitos semejantes a la glomerulopatía membranosa (20-21), pero también con depósitos de fibrinógeno e inmunoglobulinas IgG, IgM (2); Fibrosis intersticial progresiva con deterioro funcional progresivo e hipertensión (2); d) Endarteritis arteriolar de progresión rápida (22), demostrable por arteriografía (23).

#### *Diagnóstico de la reacción*

#### *de rechazo*

Además de los parámetros clínicos son de utilidad: a) La cuantificación del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular con <sup>131</sup>yodohipurato sódico e Inulina (24-25). b) El renograma utilizando el radio hipurán (26). c) La gammagrafía o centelleograma renal (27). d) Alteraciones en los niveles del complemento sérico, en especial descenso en la fracción 2 (28), o bien ascenso inicial del factor 3 con descenso posterior (29). e) Aparición de anticuerpos contra injerto demostrables mediante la reacción de consumo de antiglobulina (30). f) El aumento en el nivel sérico de los anticuerpos heterófilos (31). g) La disminución en los niveles séricos de las macroglobulinas del tipo IgM y aumento en la fracción alfa 2 (29-32). h) Cambios en la incorporación de timidina tritiada en los linfocitos (2).

#### *Tratamiento*

Las crisis precoces se yugulan pronta y espectacularmente con esteroides (2) y aumentando las dosis de los agentes inmunosupresores se combaten las crisis de rechazo crónico cuya aparición determina el pronóstico a largo plazo. (15).

#### *Inmunosupresión.*

Se han abandonado la timectomía, que en la experiencia de Starzl, no mejoró la supervivencia de los trasplantes (33); la esplenectomía por inútil y por aumentar el riesgo de tromboembolismo (34), la radiación total y la radiación sanguínea extracorporea, la primera por los peligros de aplasia medular y la infección generalizada (35) y la segunda por inefectiva (36) y el drenaje del conducto torácico por dificultades técnicas y poca efectividad (37). La globulina antilinfocitaria, ampliamente debatida, parece disminuir la incidencia e intensidad de las crisis de rechazo en el primer mes (38), siendo la experiencia más extensa en el campo de trasplantes renales, la de Starzl y su grupo (39): Las principales objeciones en contra de su uso son la aparición de nefritis en animales (40-41) y el posible desarrollo de tumores malignos en humanos (42). Los inmunosupresores químicos con el azathioprine y los esteroides a la cabeza, constituyen la principal arma para tratar las reacciones de rechazo o para prevenirlas. Al dar azathioprine (Imuran\*), la inmunosupresión es óptima los días siguientes al estímulo antigénico (43) e invitro puede inhibir la transformación celular en cultivos mixtos de linfocitos (44). Esta droga y la 6 mercaptopurina tienen también efecto anti-inflamatorio (45\*). La dosis terapéutica del Imurán es de 3 mgm. kf/día en promedio, iniciando con 5 mgm/kg/día los 3 primeros días después del trasplante y disminuyendo luego a las dosis promedio la cual se debe mantener por lo menos dos años (2); dosis mayores

\* Burroughs - Wellcome.

deprimen la médula ósea. Sus principales efectos tóxicos son leucopenia y a veces trombocitopenia.

### *Complicaciones infecciosas y virales*

El azathioprine tiene poca acción contra la actividad humoral y, por ello no favorece la aparición de enfermedades bacterianas; en cambio aumenta claramente la incidencia de las virales y son comunes el herpes simple, el zoster y la hepatitis la cual puede presentarse en un 18% de los transplantados en algún momento (2). Puede provocar también ictericia colestática.

Es probable que favorezca el desarrollo de enfermedades malignas, raras veces (46). El efecto de los esteroides en las crisis de rechazo se demostró desde 1960 (47) y su principal indicación son las crisis de rechazo con resultados espectaculares a veces (48), pero pueden presentarse recurrencias al suspenderlos en un 30% de los casos (15%). Respecto al mecanismo de acción, el azathioprine u otros similares pueden obrar: a) Sobre la proliferación de células sensibilizadas, hipótesis poco probable porque en condiciones experimentales controladas no previenen la proliferación celular (43). b) Sobre los mecanismos efectores, poco probable pues no inhiben la citotoxicidad linfocitaria in vitro (49), o las células formadoras de anticuerpos in vitro o in vivo (50). Sobre el reconocimiento antigénico por los linfocitos porque las drogas inhiben la formación espontánea de rosetas en ratones no inmunizados, efecto de los linfocitos que reconocen el antígeno al introducirse éste al organismo (51). d) Sobre la estimulación de los linfocitos una vez reconocido el antígeno (52).

Los corticoesteroides obrarían quizás por inhibición de fagocitosis y de la captación antigénica por los macrófagos, por inhibición de síntesis proteica y de anticuerpos y por su efecto anticomplementario (53).

### *Complicaciones extrarenales del trasplante Pulmonares*

La neumonía del trasplante es esencialmente un síndrome de bloqueo alveolocapilar (54-55) de naturaleza autoinmune. Se han informado casos de tuberculosis pulmonar (2) y de neumonía por pneumocystis carinii susceptible de diagnóstico por tinciones especiales de esputo (56) o por biopsia pulmonar (57): aparentemente aumenta la frecuencia relativa de la embolia pulmonar. (58).

### *Hepáticas*

La incidencia de hepatitis viral puede llegar al 24% (59) aun cuando puede ser también tóxica y no siempre es posible diferenciarlas (66). Al paso que el antígeno australa disminuye rápidamente al curar una hepatitis viral, puede persistir durante largo tiempo en pacientes transplantados o en diálisis crónica (61).

### *Gastrointestinales y Pancreáticas*

Úlcera péptica y hemorragias digestivas atribuibles a los esteroides (59). Pancreatitis severa o fatal (62) atribuible a infección citomegálica (62), al uso de esteroides (63) o como complicación de la hepatitis viral (64).

## Oculares

Cataratas polares posteriores que perturban poco la agudeza visual y sin tendencia a la progresión quizas debidas a los esteroides (65).

## Osteoarticulares

Además del hiperparatiroidismo terciario ya descrito (11), algunos enfermos desarrollan un síndrome febril con artralgiyas y mialgiyas al reducir los esteroides después de períodos prolongados y que desaparece al subir la dosis de nuevo (66).

## Infecciones y fiebres de causa oscura

Según la experiencia francesa se presentan infecciones en cualquier momento en el 43% de los pacientes transplantados (59), siendo las más comunes las urinarias, las de la piel y las sistémicas, de elevada letalidad (52%) entre ellas tuberculosis miliar y salmonelosis (59). Aumenta la incidencia y severidad de las infecciones virales comunes (herpes, varicela, influenza, parotiditis) y también otras raras como la enfermedad por inclusión citomegálica, cuyo virus puede aislarse de orina o secreciones nasales o identificarse por un aumento en los títulos de anticuerpos (67); Sin embargo, la significación patológica de su hallazgo es cuestionable (68). Se pueden presentar infecciones bizarras por hongos entre ellos, candidiasis diseminada o abscesos por candida albicans, coccidioidomicosis, mucormicosis, nocardiosis, aspergilosis e histoplasmosis (64), así como infecciones curiosas del

tipo pneumocystis carinae, herella y serratia marcescens (64). En la serie de Denver, el 73% de las muertes infecciosas se debieron a Pseudomonas, Nocardia y Hongos (69). A veces se presentan episodios febriles sin explicación los primeros meses después del transplante que ceden al aumentar las dosis de esteroides (59).

## Tumores Malignos

Starzl y su grupo informan de 10 casos en pacientes sin evidencia de enfermedad maligna antes del transplante: 7 cánceres epiteliales y 3 linfomas (70); los dadores eran todos sanos. Este hecho concuerda con los conocimientos oncológicos corrientes. También se ha informado la transferencia de células cancerosas al recipiente con producción de metástasis, cuando el dador tenía un tumor maligno latente (71).

## Complicaciones Urinarias

Puede presentarse reflujo, evitable si se utiliza una anastomosis uretero-vesical a través de un túnel submucoso (72). Estrecheces o fistulas, complicación esta última que puede requerir la remoción del transplante (72), cálculos e infecciones (2) y ruptura espontánea renal (73).

## Complicaciones vasculares

Estenosis de la anastomosis arterial con hipertensión (2). Trombosis arterial renal durante la primera semana con producción de in-

farto renal (2). Ruptura de la arteria renal en cuya génesis es crucial la infección del sitio de la anastomosis (72). También de la vena renal, muy rara (74). Aumenta la incidencia de complicaciones tromboembólicas sin que se evidencien trastornos en la coagulabilidad. (75).

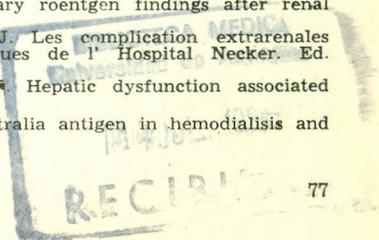
## Retransplante

De acuerdo al registro de trasplantes se han efectuado más de 300 (2), con una supervivencia del 70% en manos de Hume y su grupo (64). Es probable que los anticuerpos séricos del primero, protejan en alguna forma el segundo trasplante (76).

## REFERENCIAS

1. Eurotransplant, 6 of 10 new Kidneys function—Medical World News. November 17, 1972.
2. Hamburger, J., Crosnier, J., Dormont, J., Bach, J. F. Renal transplantation. Theory and practice, pag. 160. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1972.
3. Starzk, T. E., Marchioro, T. L., Holmes, J. H., and Waddell, W. R. The incidence cause and significance of mediate and delayed oliguria or anuria after renal human transplantation. *Surg Gynec. Obstet.* 118: 819, 1964.
4. Ogden, D. A., Sitprijia, V., and Holmes, J. H. Function of the renal homograft in man immediately after transplantation. *Amer. J. Med.*, 38: 873, 1965.
5. Kountz, S. L., Truex, G., Earley, L. E., and Belger, F. O. Serial hemodynamics after allotransplantation in man. *Circulation.* 41: 217, 1970.
6. Crosnier, J., Antoine, B., Dormont, J., Debray, J. Sachs, M., Leski, M., and Bach, J. F. La proteinurie des reins transplantés. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris.* 118: 233, 1967.
7. Mc Main, P. B., Hoffman, G. G., Nakomoto, S., and Kolff, W. J., Erythropoiesis and renal homotransplantation. *Canad. Med. Ass. J.*, 93: 241, 1965.
8. Albrecht, P. H., and Greene, J. A., Jr. Serum erythropoietin after renal homotransplantation. *Ann. Int. Med.* 65: 908, 1966.
9. Figueroa, J. E., Nakamoto, S., Poutasse, E. P., and Kolff, W. J. Renal Hamatransplantation in man: Report of six consecutive casos. *Ann. Int. Med.* 61: 118, 1964.
10. Wilson, R. E., Hampers, C. J., Katz, A. I., Bernestein, D. S. Wackman, A., Merrill, R. E., and Murray, J. E. Management of secondary hyperparathyroidism in renal allograft recipients. *Transplant. Proc.*, 1: 206, 1969.
11. Mc Phaul, J. J. Jr., Mc Intosh, D. A., Hammond, W. S., and Park, O. K. Autonomous, secondary (renal) parathyroid hyperplasia. *New Eng. J. Med.*, 271: 1342, 1964.
12. Myburgh, J. A., Cohen, I., Gecceler, L., Meyers, Am. Abrahams, C., Furman, K. I., Goldbergh, E., and Van Blerk, J. J. P. Hiperacute Rejections in human kidney allo grafts: Shwrtzman or Arthus reaction. *New Eng. J. Med.* 281: 131, 1969.
13. Starzl, T. E., Lerner, R. A., Dixon, F. J., Groth, C. G., Bretschneider, L., and Terasaki, P. I. Shwartzman Reaction after human renal homotransplantation. *New Eng. J. Med.* 278: 642, 1968.
14. Starzl, T. E., Lerner, R. A., Boehmig, H. J., Amemiya, H., Wilson, C. B., Dixon, F. J. Disseminated intravascular coagulation during rapid homograft rejection. *New Eng. J. Med.* 283: 383, 1970.
15. Bach, J. F., and Leski, M. The rejection crisis in human transplantation. *Europ. J. Clin. Biol. Res.* 15: 1048, 1970.
16. Galle, P., and Montera, H. E. Examen au microscope electronique des dellules infiltrant le tissu interstitield d' un homotransplant renal humain. *Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.* 7: 40, 1962.
17. Berge, J., and Galle, P. Depots denses au sein membranes basales du rein. *Presse. Med.* 71: 2351, 1963.
18. Mc Kenzie, I. F. J., and Wittingham, S. Deposit of immunoglobulin and fibrin in human allografted kidneys. *Lancet.* II: 1313, 1968.
19. Glassock, R. J., Feldman, D., Reynolds, E. S., Dammin, G. J., and Merrill, J. P. Recurrent glomerulonephritis in human renal isograft recipients. A. Clinical and Pathologic study. In: J. Daussent, J. Hamburger and G. Mathé, Editors. *Advance in transplantation*, Copenhagen, 1961, pag. 361.
20. Krieg, A. F., Bolande, R. O., Holden, W. D., Huban, C. A., and Persky, L. Membranous glomerulonephritis occurring in man renal homograft. *Amer. J. Clin. Path.* 34: 155, 1960.
21. Hamburger, J., Crosnier, J., and Dormont, J. Observation in patients with tolerated homotransplanted kidney: Possibility of a new secondary disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 120: 558, 1964.
22. Poster, F. A., Thomson, W. B., Owen, K., Kenyon, J. R., Mowbray, J. F., and Peart, W. S. Obliterative vascular changes in four human kidney homotransplants. *Brit. Med. J.* 2: 639, 1963.
23. Alfid, R. J., and Nakomoto, S. Angiographic diagnosis of human renal homograft rejection. *Third International Congress of Transplantation Society*, The Hague, 1970 Abstracts, pag. 31.
24. Blanfox, M. D., and Merrill, J. P. Evaluation of Renal Transplant Function by Iodohippurate Sodium 131, *J.A.M.A.*, 202: 575, 1967.
25. Kormtz, S. L., Truex, G., Early, L. E., and Belzer, F. O. Serial hemodynamics after allotransplantation in man. *Circulation.* 41: 217, 1970.
26. Mobley, J., and Schlegel, J. U. Radiohipuran accumulation in the transplanted kidney as a signal of rejection. *Surgery*, 58: 815, 1965.

27. Figueroa, J. E., Rodríguez-Antunez, A., Nakomoto, A., and Kolff, W. J. The Scintigram after renal transplantation in man. *New Eng. J. Med.*, 73: 1406, 1965.
28. Austen, K. F., and Russell, P. S. Detection of renal allograft rejection in man by demonstration of a reduction in the serum concentration of the second component of complement. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 129: 657, 1966.
29. Carpenter, C. B., Gill, T. J., Merrill, J. P., and Dammin, G. J. Alterations in human serum BIC globulin (C3) in renal transplantation. *Amer. J. Med.* 43: 854, 1967.
30. Ende, N., and Williamson, E. F. Demonstration by the antiglobulin consumption test humoral antibodies after homografting. *Transplantation*, 5: 1525, 1967.
31. Rapaport, F. T., Dausset, J., Hamburger, J., Hume, D. M., Kano, K., Williams, G. M., and Milgrom, F. Serologic factors in human transplantation. *Ann. Surg.* 166, 596, 1967.
32. Riggio, R. R., Schwartz, G. H., Stenzel, K. H., and Rubin, A. L. Alfa hyperglobilemia as a humoral indicator on the homograft reaction. *Lancet*, I: 1228, 1968.
33. Starzl, T. E., Porter, K. A., Andres, G., Groth, G. G., Putman, C. W., Penn, I., Hañgrimson, C. G., Starkie, S. J., and Bretschneider, L. Thymectomy and renal homotransplantation. *Clin. Exp. Immun.* 6: 803, 1970.
34. Hume, D. M., Kidney transplantation. In Rapaport, T. F., and Dausset, J., (Editors), human transplantation Grune Stratton, New York, 1968, pag. 110.
35. Hamburger, J., Vaysse, J., Crosnier, J., Auvvert, J., Lalanne, C. M., and Hopper, J. Jr. Renal Homotransplantation in man after radiation of the Recipient. *Amer. J. Med.* 32: 854, 1962.
36. Symposium on extracorporeal irradiation of the blood. Weizmann Institute, Rehovoth, Israel, 17-19 March 1969. *Brit. J. Haemat.* 17: 405, 1969.
37. Tihney, N. L., and Murray, J. E. The thoracic duct fistula es an adjunct to immunosuppression in human renal transplantation. *Transplantation*, 5: 1204, 1967.
38. Perper, R. J., Glenn, E. M., Yu, T. Z., Momovich, R. J., and Bruden, M. N. Analysis of the biological activities in antilymphocyte serum. In A. Bertelli and A. P. Monaco (Ed), parmmacological treatment in organ and tissue transplantation. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1970, pag. 298.
39. Starzl, T. E., Bretschneider, L., Penn, I., Schmidt, R. W., Bell, P., Kashiwagi, N., Townsend, C. M., and Putnam, C. W. A trial with heterologous antilymphocyte globulina in man. *Transplant. Proc.* 1: 448, 1969.
40. Guttman, R. D., Carpenter, C. B., Lindquist, R.R., and Merrill, J. P. Treatment with heterologous antithymus sera. Nephritis Associated with modifications of Renal allograft rejection and the immune status of the host to the foreign protein. *Transplantation*, 5: 1115, 1967.
41. Bach, J. F. Les serums antilymphocytes., *Europ. J. Clin. Biol. Res.* 15: 28, 1970.
42. Starzl, T. E., Penn, I., Bretschneider, L., Ono, K., and Kashiwagi, N. Selected topics on antilymphocyte serum. *Fed.* 29: 186, 1970.
43. Berenbaum, M. C. Immunosuppressive agents and the cellular kinetics of the immunine response, In: E. Mihic (Ed), *Immunity, cancer and chemotherapy*. Academic Press, New York, 1967, pag. 217.
44. Laborde, M. A., and Bach, J. F. Inhibition et Stimulation par lazathioprine de l'incorporation de thymidine par les lymphocytes en culture mixte. *C. R. Acad. Sci.* 272: 509, 1971.
45. Hurd, R. E., and Ziff, M. Studies on the antiinflammatory action of 6- $\text{MP}$ . *J. Exp. Med.*, 128: 785, 1968.
46. Daak, P. B., Montgmerie, J. Z., North, J. D. K. and Smith, F. Reticulum cell sarcoma after renal homotransplantation and azathioprine and prednisone therapy. *Brit. Med. J.* 4: 746, 1967.
47. Goodwin, W. E., Kaufman, J. J., Mims, M. M., Turner, R. D., Glasscock, R., Goldman, R., and Maxwell, M. M. Human renal transplantation. I. Clinical experiences with 6 cases of renal homotransplantation. *J. Urol.* 89: 13, 1963.
48. Hamburger, J. Renal Transplantation. *Organ transplantation today*. Excerpta Medica. Amsterdam, 1969, pag. 276.
49. Holm, G. The in vitro cytotoxicity of human lymphocytes; the effect of metabolic inhibitors. *Exp. Cell. Res.* 48: 334, 1969.
50. Rose, N. R., Haber, J. A., and Calabresi, P. Immunosuppressive effects of selected metabolic inhibitors in vivo and in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 128: 1121, 1968.
51. Borner, K. T., Manel, J., Cerottini, J. C., and Chapuis, B. Quantitative assay of the lytic action of immune lymphoid cells on 51 Cr-labelled allogenic target cells in vitro; inhibition by isoantibody and by drugs. *Immunology*, 14: 181, 1969.
52. Herch, E. M., Carbone, P. P., and Freireich, E. J. Recovery of immunes responsiveness after drug supression in man. *J. Lab. Clin. Med.* 67: 566, 1966.
53. Mamick, J. A., and Egdahl, R. H. Endocrinologic agents. In: F-T. Rapaport and J. Dausset (Editors). *Human Transplantation-Grune and Stratton*, New York, 1968, pag. 472.
54. Rifkind, D., Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Waddelle, W. R., Rowlands, D. T., Jr. and Hill, R. B., Jr. Transplantation pneumonia. *J.A.M.A.*, 189: 114, 1964.
55. Slapak, M. Lee, H. M., and Hume, D. M. Transplant lung: a new Syndrome. *Brit. Med. J.* 1: 80, 1968.
56. Le tan Vinh, Cochard, A. M., Vu Trien Dong and Solonar, W. Diagnostic in vivo de la pneumonie á pneumocystis. *Arch. Fran. Peidat.*, 20: 773, 1963.
57. Lillehei, J. P., Funke, L. L., Drage, C. W., Sharp, H. L., and Burke, B. A. Pneumocystis carinii pneumonia. Needle biopsy daignosis and successful treatment. *J.A.M.A.*, 206: 596, 1968.
58. Goodman, N., Daves, M. L., and Rifkind, D. Pulmonary roentgen findings after renal transplantation. *Radiology*, 89: 620, 1967.
59. Leski, M., Kreis, H., Descamps, B., and Crosnier, J. Les complication extrarenales des transplantations du rein. *Actualités. Nephrologiques de l' Hospital Necker*. Ed. Med. Flammarion, Paris, 1969, pag. 229.
60. Evans, D. B., Millard, P. R., and Herberstson, B. M. Hepatic dysfunction associated with renal transplantation. *Lancet* II: 929, 1968.
61. Leski, M., Grivaux, C., and Coroucé-pauty, A. M. Australia antigen in hemodialisis and renal transplantation units. *Vox Sang.* 19: 359, 1970.



62. Tihuey, N. L., Collins, J. J., Jr. and Wilson, R. E. Hemorrhagic pancreatitis: a fatal complication of renal transplantation. *New Eng. J. M.* 275: 1051, 1966.
63. Bourne, M. S., and Dawson, H. Acute pancreatitis complicating prednisolone therapy *Lancet*, II: 1209, 1968.
64. Hume, D. M. Kidney transplantation, In. F. T. Rapaport and J. Dausset (Editors), *Human transplantation*. Grune and Stratton, New York, 1968, pag. 110.
65. Perrin, D. Oeil et transplantation renales. *Vie. Med.* 50: 1204, 1969.
66. Bravo, J. F., Hernan, J. H., and Smyth, C. J. Musculoskeletal disorders after renal homotransplantation. *Ann. Int. Med.* 66: 87, 1967.
67. Evans, D. J., and Williams, E. D. Cytomegalic inclusion disease in the adult, *J. Clin. Path.* 21: 311, 1968.
68. Kamch, R. E., and Craighead, J. E. Cytomegalovirus infection and cytomegalic inclusion disease in renal homotransplant recipient. *Amer. J. Med.* 40: 874, 1966.
69. Hill, R. B., Jr. Dahrling, B. E., Starzl, T. E., and Rifkind, D. Editorial: Death after transplantation. An Analysis of Sixty cases. *Amer. J. Med.* 42: 327, 1967.
70. Starzl, T. E., Porter, K. A., Andrés, G. Halgrimson, C. G. Hurwity, R. Seles, G., Terasaki, P. I., Penn, J., Schorter, C. T., Silly, J., Starkie, D. J. and Putnan, C. W. Long term survival after renal Transplantation in humans with special reference to histocompatibility matching, thymectomy, homograft glomerulonephritis, heterologous A. L. G., and recipient malignancy, *Ann. Surg.* 7: 437, 1970.
71. Martin, D. C., Rubine, M. and Rosen, V. J. Cadaveric Renal homotransplantation with inadvertent transplantation of carcinoma *J.A.M.A.*, 192: 752, 1965.
72. Wolsh, A. Some practical problems in kiney transplantation. *Transplant. Proc.* 1: 178, 1969.
73. Lord, R. S. A. Delayed spontaneous rupture of the allografted kidney. *Arch. Surg.* 100: 607, 1970
74. Starzl, T. E. *Experience in Renal tranplantation*, Saunders. Philadelphia, 1964.
75. Von Kaulla , K. L., Von Kaulla, E. Wasantapruck, S., Marchioro, T. L., and Starzl, E. E. Blood coagulation in uremic patients before and after hemodialysis and transplantation of the kidney, *Arch. Surg.* 92: 184, 1966.
76. Hume, D. M., Lee, H. M., Williams, G. M., Withe H. L. O., Ferre, J. Wolff, J. S., Prout, G. R., Slapak, M. O., Brien, J., Kilparick, S. J., Kaufan, H. M. and Cleveland, R. J. The comparative results of cadaver and related donor renal homograft in man and the immunological complications of the outcome of second and paired transplant, *Ann. Surg.* 164: 352, 1966.

# reflexiones acerca de la atención integral del adolescente

Dr. Ramón Córdoba P.

## Introducción.

Desde nuestro primer trabajo sobre adolescentes, presentado a los Congresos de Pediatría en julio de 1970 (1), hemos insistido en que la atención dispensada a aquéllos sea integral.

Y, ¿por qué integral? Acaso no toda atención que haga referencia a la salud humana exige ser integral, mejor aún, completa, íntegra? Así debería ser, como una realidad, no como simple teoría.

Pero la amplitud de los conocimientos científicos y las exigencias profesionales, con sus divisiones y subdivisiones, hacen que en muchas ocasiones, más de las deseadas, la persona que requiere nuestros servicios médicos sea escindida en especie de compartimientos aislados, a veces sin ninguna relación, y que pensemos sólo en lo somático, en lo mental, en el ambiente, en la patología. etc.; que la desintegramos al olvidar que esencialmente es un ser racional y social.

\* Presentado al Simposio sobre Problemas de la Adolescencia en Colombia. Academia Nacional de Medicina. Primer Centenario, Bogotá, 23-25 de agosto de 1973.

Esta atención mutilada es siempre perjudicial y lo es en más alto grado en quienes están todavía en proceso de desarrollo, vale decir, en aquellos cuya existencia transcurre entre la concepción y la condición de adulto. Sin embargo, no todas las etapas de dicho proceso son igualmente vulnerables.

La adolescencia, debido a los fenómenos corporales, los psíquicos y los sociales que acontecen durante ella, y a la síntesis que de ellos tiene que realizar quien los experimenta para llegar a ser un ente normal acorde con su medio, es especialmente lábil y demanda estudio total del sujeto y de su medio para que nuestra labor no sea destructora.

## *Adolescencia*

¿Qué es la adolescencia? Encontramos definiciones que hacen hincapié en uno u otro de los factores de maduración, tales como el crecimiento somático, la función sexual, el equilibrio emocional, la adaptación social, etc.; con fines docentes o de investigación se la enmarca arbitrariamente en cifras cronológicas (2, 3, 4, 5, 6).

Destacamos algunos puntos que nos parecen más trascendentales:

1.- Los adolescentes han dejado de ser niños, pero aún no son adultos; son eso: "adolescentes" con su fisiología, sus necesidades emocionales y sociales propias (7, 8).

2.- La adolescencia no es la pubertad, a la cual rebasa.

3.- La adolescencia es el período final del desarrollo y a ella se llega con toda la carga propia o adversa, genética y ambiental, comprendiendo en ésta los aspectos físicos, los psíquicos, los internos y los externos, de las etapas anteriores.

4.- La adolescencia es un fenómeno esencialmente dinámico, propio de la especie humana, durante el cual lo armónico o inarmónico en las relaciones del individuo con el ambiente se hace más evidente y puede marcarlo definitivamente.

5.- Durante este lapso se reestructuran, después de un severo análisis consciente e inconsciente, muchos de los factores que conforman la personalidad y de los cuales depende el funcionamiento adecuado de la misma de acuerdo con los patrones culturales de su medio, patrones que en una gran proporción también son dinámicos, cambiantes, maleables.

6.- Se acepta que buena parte de las manifestaciones que ocurren en esta etapa de la vida son provocadas o realizadas por las normas culturales. Este concepto se basa en el hecho comprobado de que en los pueblos primitivos dichas manifestaciones no existen o son muy leves.

7.- Lo que diferencia esta "edad vital" de las anteriores, cualesquiera que sean los puntos de referencia que aceptamos para su clasificación, es que el resultado de las que la preceden es un niño, más evolucionado, con dominio de nuevas funciones biológicas, pero al fin un niño, es decir, un ser en desarrollo. En cambio, de la "crisis" de la adolescencia surge, o debe surgir, una persona adulta, estructurada, con alto nivel de raciocinio, capaz de labrarse su porvenir, de llevar una vida útil en medio de la sociedad a cuyo bienestar debe contribuir con responsabilidad (8, 9).

Por esto, opinamos que es absurda, o al menos caprichosa, la división en: biológico u orgánico, psicológico y social al referirse al hombre, pues su plena manifestación biológica incluye esencialmente las tres dimensiones con todas las variantes posibles, o no podemos considerarlo sano, realizado en su integridad.

#### *Relación entre el médico y el adolescente*

Consideramos someramente algunos aspectos de la relación entre el médico y el adolescente como paciente. Casi todo lo expresado se aplica a otras profesiones y al adulto en general, que deseen brindar su colaboración al bienestar de éste.

La gran mayoría de las personas atraviesan esta etapa del desarrollo sin mayores trastornos. A un número les basta un poco de comprensión, una sincera aceptación, una adecuada explicación de los fenómenos que viven, que sienten dentro de sí y a su alrededor, para que la "crisis" se supere sin mayores traumatismos.

La historia clínica incluye: los antecedentes patológicos personales y familiares; los detalles que permiten juzgar de la normal maduración, tales como las edades en las cuales se alcanzaron los diferentes niveles funcionales; los informes de su comportamiento intra y extra familiar; el nivel escolar logrado y su rendimiento académico; el conocimiento y el concepto que tenga de los fenómenos del crecimiento corporal que está experimentando, sin limitarse solamente al área sexual, sin duda una de las más importantes; su opinión acerca de sus nuevos sentimientos y las perspectivas sobre su propio futuro. Con todos estos elementos tenemos que trabajar para llenar el cometido de una acción integral.

El examen clínico debe ser completo, incluye la evaluación de la maduración sexual para la cual bastan, en la generalidad de los casos, los métodos más sencillos como los de Tanner, Grulich, Reynolds y Wines. No es pertinente explicar ahora técnicas semiológicas.

"Hay muy pocas enfermedades limitadas únicamente a la adolescencia", afirma Hammar (2) y en realidad no son éstas las que justifican el interés en el estudio y comprensión de la "edad vital" que nos ocupa (7).

Son los factores fisiológicos, psicológicos y sociales, su interacción en el individuo en desarrollo y las peculiaridades que conllevan los que obligan a una actitud diferente, aunque no exclusiva de esta etapa, en la relación entre el médico y el paciente y en las actividades que buscan la salud, en el más amplio sentido del vocablo, para el adolescente.

No son niños ni son adultos, como lo vimos antes, circunstancia que nos hace buscar una modalidad de comunicación diferente a la empleada con aquéllos. En los primeros años de la vida la relación médica la determina un binomio en el cual uno de los polos está formado por los padres, casi siempre la madre, y el niño, y el otro, por el médico; no quiere decir que la individualidad del hijo, como persona, pueda ignorarse. Con el adulto la relación es directa, salvo casos especiales, y es potestativo de éste excluir o no a los familiares de la intimidad de la consulta.

Frente al adolescente debemos tener presente su necesidad apremiante de sentirse dueño y responsable de sí mismo, y, simultáneamente, el temor que lo embarga de romper los lazos que lo atan a las figuras paternas, de quebrar los moldes infantiles. Dependiendo aún emocional, legal y también económicamente de sus padres o de quienes hacen sus veces, y éstos no deben ser excluidos de su cuidado. Más aún, ellos pueden suministrarlos datos indispensables para lograr nuestro cometido y en no pocas oportunidades su concurso es indispensable para el éxito terapéutico.

Por las razones anteriores la relación entre el médico y el paciente, en estos casos, se basa en un tronomio: el adolescente, el profesional y la familia. Pero, se es médico del adolescente y a él debemos, a él pertenece, por así decirlo, nuestro esfuerzo, nuestra capacidad y nuestro sigilo. Solamente con su autorización o cuando su vida o su integridad están en juego, podemos compartir con los padres el secreto prescrito por la ética; así hay que advertirlo desde la primera entrevista.

La ambivalencia creada en el adolescente por la exigencia de independencia y al mismo tiempo de apoyo, plantea el uso de tacto en la presentación de conceptos, de valores. Además, nuestra misión es propiciar que él, con responsabilidad creciente y con juicio ilustrado, adopte libremente sus propias decisiones, no imponerle las nuestras. Debemos iluminar aspectos dudosos, aclarar objetivamente los pro y los contra, expresar honestamente nuestras preferencias y el porqué de ellas.

El dogmatismo debe ser desterrado de nuestras exposiciones, pues impide el verdadero diálogo que es la mejor contribución a la consolidación de una personalidad comprensiva, abierta a nuevas ideas, dispuesta a escuchar, a reflexionar, a tolerar. El adolescente busca afanosamente solidez en nuestros criterios, claridad en ellos, pero rechaza la rigidez en los mismos y en nuestra posición frente a la vida y a sus continuos cambios. Se perturba y siente mayor inseguridad si en los intentos de hallar su propio camino se estrella contra la muralla insalvable de nuestro 'saber'.

Ese "saber", el acervo de valores culturales, creados o defendidos por las generaciones anteriores, las concepciones de todo orden, transmitidos directa o indirectamente, son sometidos a un riguroso análisis y a una confrontación crítica en los cuales aflora cuanto hay de letra muerta y de verdadera vivencia, rubricada con la práctica y el ejemplo.

Esta crítica, en el sentido más amplio del vocablo, hace parte de la rebeldía sana, normal, constructiva, propia de esta edad, pero se

convierte en "destruktiva" cuando el adolescente descubre que son valores vacíos, carentes de vitalidad, creados para los demás o como simples adornos. Pocas cosas lo exacerban más que comprobar la hipocresía de los adultos, de quienes pregonan unos códigos y rigen su vida por otros en cualquier campo de la actividad humana.

Como un hecho paradójico, pero que tiene explicación psicológica y sociológica, encontramos la "subcultura adolescente", tanto la llamada "transnacional" como la más circunscrita, pero no menos tiránica o autoritaria, de la pandilla, la banda, la "barra", el grupo de amigos o de compañeros, hecho que no puede ser ni desconocido ni despreciado en la atención del adolescente.

El médico en salvaguardia y de su profesión y de su misma libertad de acción como tal, no puede dejarse convertir por el paciente ni por sus familiares en látigo de castigo, o en ariete, para imponer determinados puntos de vista ajenos a la adquisición de una meta normal del desarrollo de la personalidad. Tampoco puede asumir funciones de juez para absolver o para condenar. Es ante todo un orientador, un educador, alguien que busca el bienestar de su paciente.

Toda su labor debe inspirarse en la más diamantina sinceridad, en el reconocimiento de sus limitaciones, en una cálida comprensión y en el supremo respeto por el ser humano. En otros términos, más acordes con el uso actual, debe ser una labor comprometida. Pero, el compromiso con su paciente y por su paciente no significa entreguismo; significa lealtad, capacidad de emitir juicios honestos sin restric-

ciones, sin temores. La cobardía, la deshonestidad consigo mismo o con el adolescente levanta una barrera impenetrable entre ambos.

Afirma Gallagher, en su libro *Medical Care of Adolescent*: "...la labor del médico y su privilegio es ayudar a una persona; malgasta mucho de su oportunidad cuando limita su atención a la enfermedad de su paciente". Desafortunadamente, esto ocurre con enfermos de todas las edades y en toda clase de consultas, con el consiguiente perjuicio para aquéllos y para la profesión médica. Ya lo expresamos, pero no está por demás insistir: es el supremo respeto por el ser humano la primera exigencia de nuestra misión, la que nos lleva a comprometernos, la que nos sirve de acicate para librar batallas por la salud de la persona y del conglomerado.

#### *Atención del adolescente.*

El vasto campo de la actividad del adolescente y la variedad de los factores que influyen en esta etapa del desarrollo hace que su atención integral requiera de un conjunto de profesionales que le presten cuidado en la diferentes áreas.

Hace menos de 20 años que surgieron casi simultáneamente en Inglaterra y en los Estados Unidos de Norteamérica, las clínicas, los consultorios, los centros o las unidades para la atención integral de los adolescentes y que se iniciaron los estudios, con el interés que hoy persiste, de sus necesidades, sus manifestaciones, su fisiología, su patología, etc. No significa que antes no se hubieran practicado investigaciones al respecto, pero nunca con la preeminencia que han tenido desde ese momento. Sin duda que

los mismos adolescentes con su brusca irrupción en el escenario político, en el social, en el cultural y en el económico contribuyeron a colocar en primer plano dichos estudios.

Tampoco fueron aquéllas las primeras consultas al servicio de estos pacientes; antes habían funcionado para las especialidades. Lo novedoso fue la atención íntegra total.

Cada grupo se conforma de acuerdo a los recursos y a las demandas de su sede. Es si, indispensable para el éxito de su trabajo el trazarse metas comunes y el intercambio conceptos y de sistemas de acción.

Consideramos que estos centros o unidades deben estar coordinados por pediatras, pues son los fenómenos de desarrollo el campo de su especial inclinación y, además, su disciplina profesional es atender el ser humano durante la época de la vida que se caracteriza por dichos fenómenos.

#### *Nuestra experiencia.*

En febrero de 1969 iniciamos la consulta en la Unidad de Adolescentes del Hospital Infantil, Departamento de Pediatría de la Universidad de Antioquia.

El grupo está conformado así: dos pediatras, un psiquiatra de niños, un internista endocrinólogo, un gineco-obstétrico, un cirujano de niños y una trabajadora social, quien se re-vinculó a nosotros en 1972 después de hacer estudios al respecto en el IMAN de México.

Fijamos para la admisión de los primeros pacientes como edades límites 11 y 18 años cumplidos, pe-

ro tuvimos que ampliarlas en ambos sentidos, especialmente en el de mayor edad.

Como filosofía de trabajo tenemos: que el problema de cada caso en particular sea discutido por el grupo y que en la misma forma, salvo las urgencias, se convengar las normas terapéuticas y se conozcan los resultados obtenidos. El tratamiento queda bajo la responsabilidad de los pediatras incluyendo la psicoterapia de apoyo o superficial, y sólo los pacientes que necesiten atención especializada van a los otros colegas. La Trabajadora Social toma parte activa en el estudio de los casos y en el manejo de los problemas familiares, escolares o laborales.

La mayoría de los pacientes son examinados por la primera vez por el pediatra, algunos llegan al psi-

quiatra o al Departamento de Ginecología y Obstetricia directamente. Hasta ahora pocos han necesitado hospitalización y como no disponemos de sala específica para ellos, su internación se realiza en los servicios correspondientes de acuerdo con la patología que presenten.

Los residentes de pediatría reciben entrenamiento en esta Unidad de Adolescentes.

No presentamos cifras estadísticas, pues esta contribución es de tipo conceptual. Remitimos a quien esté interesado a nuestros trabajos, "Atención Integral del adolescente en un Departamento de Pediatría". *Antioquia Médica*, 22, 79-98, 1972; "Atención Integral del adolescente". Presentado al XII Congreso Nacional de Psiquiatría. Cali.

#### REFERENCIAS

1. Córdoba, R.; Balthazar, V.; Barona, J.; Botero, J.; Molina, I.; Huerta, M. Atención Integral del adolescente en un Departamento de Pediatría. Informe preliminar. Congresos de Pediatría, IX Panamericano, II Latinoamericano, IX Colombiano. Memorias. Bogotá. Julio de 1970. 137-139.
2. Hammar, S., L. Adolescence, en Kelly, V. C. Editor. *Brennemann's Practice of Pediatrics*. Medical Department. Harper & Row. Publisher. New York. Hagestown. London, 1, 6: 1-32. 1970.
3. Lourie, R., S. and Werkman, S., L. Normal Psychologic Development and Psychiatric Problems, en Cook, R., E. Editor. *The Biologic Basis of Pediatric Practice*. The Blakiston Division Mc.Graw-Hill Book Company. New York, Toronto, Sydney, London, 1662-1670. 1968.
4. Vaughan III, V., C. Developmental Pediatrics, en Nelson, N., E., Vaughan III, V. C.; Mskay, R., J. Editors *Textbook of Pediatrics* W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto. 15-57. 1969.
5. Dulanto, E. Editor *E ladollescene y su circunstancia*. Asociación de Médicos del Hospital Infantil de México, A. C. México 1972.
6. Hurlock, E. B. *Psicología de la adolescencia*. 2ª edición. Paidós. Buenos Aires 1967.
7. Gallagher, J. R. *Medical Care of Adolescent*. Appleton Century-Crofts, Inc. New York. 1960.
8. Allaer, Cl.; Carnois, A. y otros. *La Adolescencia*. Herder. Barcelona. 1972.
9. Ramos G., R. Significado de las edades pediátricas. *Acta Pediátrica Latinoamericana*. 1, 65-83. 1969.

# conferencia de patología clínica

Es la transcripción, lo más adecuada posible de una conferencia de las dictadas en la Facultad de Medicina, en el campo de la Patología. Contiene, además, discusión y demostración de hallazgos patológicos.

## *Expositores*

Dr. Jorge Holguín A.

Dr. Víctor Bedoya M.

## *Fundador*

Prof. A. Correa Henao, 1944

## *Caso:*

H. Cl. N° 456831

A. N° 4612.

Universidad de Antioquia  
Departamento de Patología  
Facultad de Medicina  
Medellin - Colombia.

## *Presentación del caso y discusión clínica (Dr. Holguín).*

Se trata de un niño de 3 meses de edad procedente de una vereda de Don Matías que fue traído al Servicio de Urgencias Infantiles (XII-16-67), porque presentada "ataques". La historia es bastante resumida y éste es el único dato que se encuentra.

*Antecedentes familiares y personales:* Es el décimoprimer hijo de una familia de agricultores; la gestación y el parto fueron normales, éste último atendido por una co-

madrona. El desarrollo había sido normal hasta 5 días antes de la consulta. No había recibido vacunaciones ni había padecido ninguna enfermedad. No se encuentran antecedentes familiares de enfermedades convulsivas u otro tipo de afecciones neurológicas en la familia.

*Examen físico:* El médico que lo recibe lo describe como un niño eutrópico y en la revisión que hace no encuentra nada a nivel de órganos de los sentidos, abdomen, corazón, pulmones o piel. Únicamente describe convulsiones que él

designa como Jacksonianas sobre todo en el miembro superior izquierdo. Con el deseo de descartar una meningitis ordena un leucograma y sedimentación y un estudio del líquido cefaloraquídeo el cual en un primer intento no puede obtenerse el mismo día del ingreso.

Visto por otro médico lo encuentra con crisis convulsivas generalmente de tipo tónico-clónico, intenta una nueva punción lumbar y obtiene líquido diciendo que aquella fue traumática. Sin embargo, cuando se lee el informe de laboratorio éste es descrito de una manera distinta: el líquido es de aspecto turbio, ligeramente xantocrómico, contiene una cantidad bastante elevada de proteínas (1.840 mgrs.), tiene 4 cruces de globulinas, una glucosa de 29 mgrs. (no hay una glicemia concomitante), cloruros de 126 mEq., 1.400 células, 34% de las cuales eran neutrófilos y 66% linfocitos. Un leucograma practicado en el mismo día muestra que hay 10.000 leucocitos lo cual es considerado dentro de límites normales para esta edad; la fórmula diferencial muestra sin embargo que hay una neutrofilia de 68% lo cual es casi el doble de lo considerado normal para la edad, 30 linfocitos y 2 monocitos. Un hematocrito de 34 con una hemoglobina baja de 9.45 y una sedimentación a la primera hora de 15 milímetros.

*Evolución y tratamiento:* En vista del aspecto inicial del líquido cefaloraquídeo instalan un tratamiento con penicilina e hidratan al paciente con dextrosa, sodio y potasio en proporciones consideradas como normales para esta edad y el peso que el paciente tenía que era de 4.100 gramos.

Continúa en malas condiciones, inconciente, presenta en forma repetida crisis convulsivas generalizadas durante dos días, que no son controladas con el recurso que se tenía en esa época que era éter abierto; no se disponía todavía de Valium y apenas había aparecido el Somnifene. En el curso de su hospitalización a los 12 días se observa febril con poli e hiperpnea y además con vientre y fontanela un poco escabados, signos de deshidratación. Se pide al 4º día de su hospitalización un ionograma que muestra una notoria elevación del sodio, 155 mEq, potasio del 6.7, calcio de 4.5, y reserva alcalina sumamente curiosa puesto que para 26 volúmenes dan 24 mEq. y un cloro bastante elevado de 124, datos éstos que nos parecen bastante discordantes porque el paciente parecía tener en este momento era una acidosis severa con hipernatremia y no esperaríamos tener esta reserva alcalina tal como está expresada; de todas maneras el paciente que para esta época había recibido inicialmente garamicina, penicilina y sulfadiacina, continúa en estado de gravedad y muere al 4º días de la hospitalización con convulsiones generalizadas y rigidez de descerebración con fontanela desprimida.

Un cultivo del líquido cefaloraquídeo que se había pedido en el momento de la llegada es informado como abacteriano pero si presenta reacción leucocitaria de cuatro cruces. Estos son todos los datos que se tienen de este enfermo y esta su evolución en los cuatro días que permaneció en el hospital infantil.

*Discusión y diagnóstico diferencial:* El caso de este niño es un poco complejo, en primer lugar por-

que se dispone de pocos datos y en segundo porque la evolución fue tan rápida que hubo poca posibilidad de hacer algunos exámenes complementarios. Sin embargo, la discusión como fue enfocada por los médicos que lo recibieron puede hacerse de la siguiente manera: Una meningitis purulenta fue el diagnóstico inicial; se trataba de un paciente de 3 meses de edad que presentaba convulsiones inicialmente marcadas; el término de Jacksonianas que el historiador le da probablemente no es adecuado pues sabemos que la crisis Jacksonianas son excepcionales, prácticamente inexistentes en el período de los primeros años de vida pero sobre todo en los primeros 12 meses.

Aparentemente se trataba más de crisis focales en el miembro superior izquierdo siendo la diferencia importante ya que en la crisis Jacksoniana hay progresión de una parte a otra y el paciente conserva la conciencia; el enfermo que se nos describe estaba inconciente y además tenía sacudidas generalizadas en el miembro superior izquierdo. Sin embargo, con las convulsiones y trastornos de la conciencia había todo el derecho a pensar en este diagnóstico. El líquido cefaloraquídeo a pesar de que quien lo practicó lo consideró como traumático el resultado presenta datos que serían concordantes con una meningitis purulenta: gran elevación de proteínas, gran cantidad de globulina, baja de la glucosa, aún cuando no se dispuso de una glicemia concomitante, y gran cantidad de células con un predominio de linfocitos.

Sin embargo, hay algunos reparos a este diagnóstico; uno de ellos es que el paciente a pesar de haber recibido una terapia adecuada

continuó su curso irreversible y murió. Sin embargo, todos sabemos que las meningitis en los primeros meses de vida son usualmente producidas por gérmenes gram-negativos sumamente resistentes al tratamiento; entre nosotros sobre todo las salmonelas y los coli-patógenos tienen una gran agresividad y cuando el tratamiento se instituye después de algunos días de evolución es posible que el paciente continúe su deterioro, produzca lesiones vasculares y presente el tipo de síntomas que el niño tenía, es decir, convulsiones generalizadas, rigidez de descerebración y coma profundo. La otra posibilidad es que este paciente además de tener la meningitis purulenta hubiera tenido una colisión sutural, que es frecuente a esta edad, y con este tipo de meningitis se hubiera agravado el curso y le hubiera producido una hipertensión intracraneana que lo hubiera llevado a la muerte. Sin embargo, la evolución es demasiado rápida para explicarla solo por una colisión sutural; a esta edad las suturas no están cerradas, se dejan separar considerablemente y los pacientes pueden sobrevivir con hipertensión intracraneana durante largo tiempo.

Otras posibilidades diagnósticas están reducidas en vista del hallazgo del líquido cefaloraquídeo. Tumores congénitos que son bastantes raros, ocupan la fosa posterior y generalmente son del tipo de neuroblastoma. Ocasionalmente ocupan la región superior de los núcleos tentoriales pero son generalmente de línea media y solo producen convulsiones en estado sumamente avanzado y fuera de eso no dan usualmente un líquido cefaloraquídeo con estas características. Algunos de los tumores que ocupan la cavidad faríngea y los linfomas

pueden extenderse y dar una linfomatosis de las meninges y producir una gran cantidad de células con líquido cefaloraquídeo de aspecto purulento e inclusive con baja de la glucosa; sin embargo, usualmente el curso es mucho más lento y es excepcional que se encuentre una baja de la glucosa del tenor que mostraba este paciente.

Otras de las posibilidades consideradas sería la de una infección de tipo Encefalítico. Las Encefalitis a esta edad son menos frecuentes excepto algunas producidas por virus ECHO (Enteric Cytopathogenic Human Orfan), que en general producen un ataque cardíaco, una miocarditis con insuficiencia cardíaca, y una encefalitis grave; generalmente los pacientes mueren de insuficiencia por la miocarditis.

Presentan además signos de encefalitis difusa con cambios en el líquido cefaloraquídeo que usualmente no muestra una elevación tan marcada de las proteínas, presenta una menor pleocitosis y sobre todo no hay baja de la glucosa.

Otras causas de convulsiones en niños de esta edad y de tipo congénito, podrían haberse considerado. Una de ellas sería la Toxoplasmosis congénita con compromiso del SNC. Es poco usual que haya un intervalo libre y un cuadro de la agudeza del que este paciente presentó; además los cambios en el líquido cefaloraquídeo usualmente más parecidos al de las encefalitis; este paciente al contrario presentaba exageración en la cantidad de células y baja marcada en la glucosa. Hubiera sido de gran utilidad tener datos sobre fondo de ojo puesto que es excepcional que la toxoplasmosis que afecta el sistema nervioso central, no se acompañe de

corioretinitis. Lamentablemente no disponemos de él y no podríamos sin este dato y sin otros estudios complementarios descartar el diagnóstico de toxoplasmosis de manera rotunda; sin embargo, nos parece poco posible dadas las características del líquido cefaloraquídeo y la evolución aparentemente normal que este paciente había tenido en el pasado.

La Enfermedad de Inclusión Citomegálica puede producir un cuadro neurológico con convulsiones y cambios en el líquido cefaloraquídeo que habría que considerar en este caso; el cuadro clínico es muy parecido al de la toxoplasmosis de la cual se diferencia solo por las pruebas de laboratorio y por el hallazgo ya sea del virus de inclusión citomegálica o por pruebas serológicas; de manera que esta posibilidad nos parece poco probable.

A esta edad es posible ver una Encefalitis por el virus del Herpes simple que a veces no se acompaña de lesiones de Herpes simple en la cavidad bucal o en el resto del cuerpo. Esta encefalitis puede presentarse como una forma aguda necrotizante que suele dar un líquido con aspecto a la vez turbio y hemorrágico con alto contenido de eritrocitos, gran cantidad de proteínas, baja de la glucosa y usualmente predominio de leucocitos pero en menor cantidad que la tenía este paciente.

Hay un hecho a considerar que puede haber tenido influencia en el deceso de este paciente. Este niño presentó al 4º día de su hospitalización una hipernatremia de 155 y es muy posible que no tuviera 24 mEq. de reserva alcalina sino probablemente 2,6 u 8 lo cual con el cloro de 125 que presentaba y

un potasio alto indicaba que había una acidosis en relación con esta hipernatremia. La causa es fácilmente explicable: este niño estaba en coma, presentaba hiperpnea y polipnea y tenía fiebre. Es bien sabido que los pacientes que tienen esta combinación de síntomas pierden una gran cantidad de agua por la respiración, y sudoración, conservan una buena cantidad de sodio y pueden hacer una hipernatremia. Un paciente en estas condiciones, con hipernatremia, y deshidratación a menudo hace trombosis de los grandes senos intracraneanos sobre todo del seno longitudinal que puede extenderse a los senos transversales y a menudo a las venas de la corteza produciendo convulsiones. Sin embargo, en este niño antes de que este episodio se produjera ya había una evolución de 5 días y esto solo fue detectado al 4º de su hospitalización por la cual la hipernatremia y si existe el cuadro de trombosis de senos intracraneanos serían secundarios a la entidad que desencadenó el cuadro inicial de convulsiones y de coma, de manera que éstos es algo intercurrente en la evolución del paciente y no la causa primordial de su muerte.

Dada la característica del cuadro clínico y del líquido cefaloraquídeo, por analogía con lo que hemos visto y lo que ha sido publicado, pensamos que es posible que este niño tuviera una encefalitis herpética de forma probablemente nerotizante que explique el aspecto hemorrágico del LCR y la cantidad de células. Sin embargo, lo usual en esta entidad es que haya menor número de células con predominio mucho más notorio de linfocitos y glucosa normal o solo ligeramente baja. La otra posibilidad es la

inicialmente considerada por los médicos que recibieron al paciente y es el de una meningitis purulenta grave que fue tratada tardíamente, cuando ya había cambios del cerebro probablemente de tipo irreversible, como vasculitis difusa tanto a nivel hemisférico, como a nivel de tronco que explicaría la rigidez y las convulsiones; siguió entonces el curso irreversible que siguen algunas meningitis purulentas.

#### *Diagnóstico clínico:*

1. Encefalitis probablemente de tipo herpético.
2. Meningitis purulenta tardíamente tratada.
3. Hipernatremia concomitante.

*Hallazgos y Discusión Patológica (Dr. Bedoya):* La autopsia en este caso reveló los siguientes cambios: un niño de 3.750 gramos de peso, 57 centímetros de talla, eutrófico y con algunos signos de venopunción. Al examen visceral lo que más llamó la atención fueron los cambios a nivel de sistema nervioso central. Se observó hemorragia sub-aracnoidea y exudado lechoso que comprometía tanto la base como la convexidad del cerebro. Este era edematoso y de consistencia blanda y friable especialmente a nivel de los polos temporales y en la región parietal derecha. Había también algunas zonas de reblandecimiento en los núcleos de la base y en el tronco cerebral; hemorragias intraventriculares y hemorragias puntiformes difusas en todo el sistema nervioso. En otros órganos se encontró una ligera condensación bronco-neumónica en los pulmones y moderada hiperplasia de ganglios linfáticos especialmente en la cavidad abdominal. No se observaron otras lesiones.

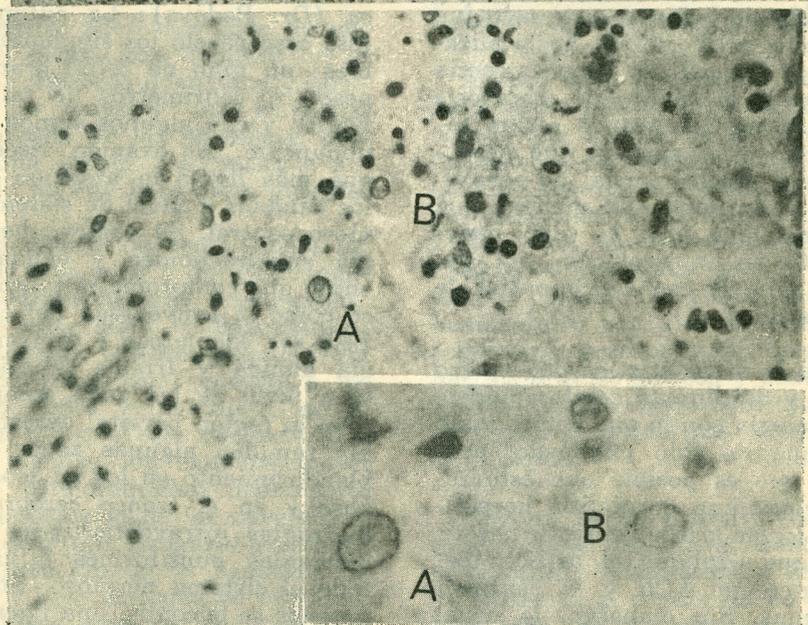
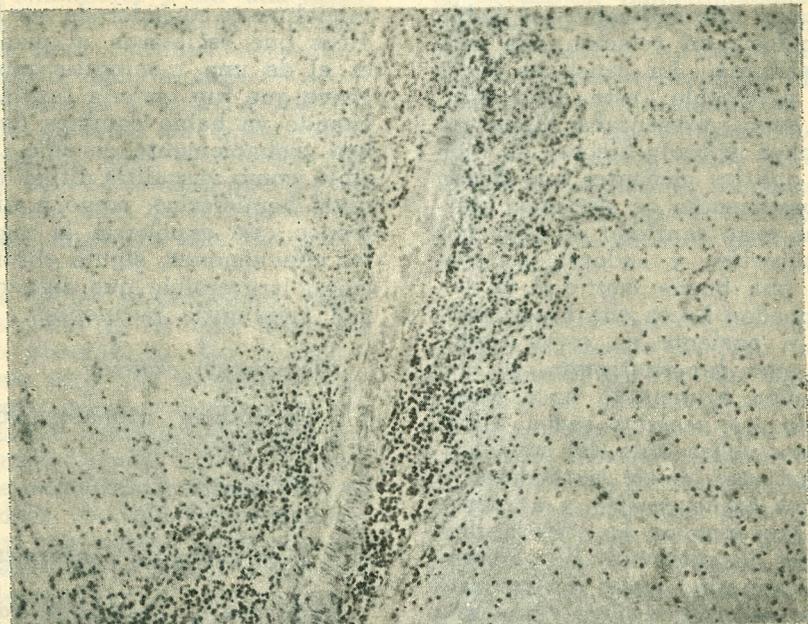


Figura N° 1:

Notable infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario alrededor de vasos sanguíneos. Hematoxilina-eosina X 120.

Figura N° 2:

Neurosis focal, células inflamatorias e inclusiones virales de tipo Cowdry-A y B que pueden detallarse en el recuadro. Hematoxilina-eosina X 480 - Recuadro X 1.200.

Al examen microscópico los hallazgos más importantes fueron también en el sistema nervioso central, en donde se observaron lesiones que explican el cuadro clínico. La pia-aracnoides estaba engrosada e intensamente infiltrada por células inflamatorias predominantemente de tipo linfocitario; congestión vascular, zonas de hemorragia ("lagos de sangre") y necrosis en extensas áreas del parenquima cerebral, especialmente en la corteza; inicialmente se pensó que estos trastornos eran debidos a infartos producidos por trombosis de ramas de la arteria cerebral media. Se observó además infiltrado perivascular de tipo linfocitario (figura 1) y en las células nerviosas, predominantemente en los astrocitos, alteraciones nucleares y citoplasmáticas que permiten sugerir un diagnóstico etiológico con bastante seguridad. Se trata evidentemente de una infección viral severa: la historia clínica, la evolución y los hallazgos macro y microscópicos permiten hacer el diagnóstico. Se trata de una Meningo-encefalitis aguda necrotizante producida por virus del Herpes simple. Las características clínicas y la evolución son más o menos las que tuvo este niño; generalmente mueren dentro de los 5 a 14 días después de la iniciación de la sintomatología, y este niño tuvo una evolución de unos 10 días aproximadamente. Las lesiones macroscópicas observadas en el cerebro son las usualmente descritas en casos de meningo-encefalitis herpética y las alteraciones microscópicas de necrosis extensas y severas, con áreas focales de hemorragias que se describen como "lagos de sangre" sin mayor reacción inflamatoria, la presencia de infiltrado inflamatorio perivascular y finalmente las inclusiones características en el núcleo (figura 2). Estas

son dos tipos: inclusión eosinófila rodeada por halo claro llamada inclusión de tipo Cowdry-A y otra caracterizada por un aspecto ligeramente basófilo y homogéneo del núcleo con marginación de la cromatina denominada Cowdry-B. Estos hallazgos como decíamos hacen el diagnóstico de un Meningo-encefalitis herpética.

El diagnóstico diferencial se plantea con una entidad que produce alteraciones celulares e inclusiones nucleares morfológicamente similares y es la Panencefalitis Esclerosante Subaguda; las características clínicas y evolutivas son sin embargo completamente diferentes. La entidad aunque rara se observa y hay un buen número de casos en nuestro medio.

La meningoencefalitis herpética se presenta más frecuentemente en pacientes de mayor edad pero se puede observar en niños desde la época neonatal y hasta por ahí los 3 años cuando es bastante frecuente. La puerta de entrada es usualmente a partir de lesiones orales periorificiales o cutáneas. En este hubo un dato importante que conocimos debido a la observación del prosector y es que este niño presentaba múltiples pequeñas ulceraciones corneanas especialmente en el ojo derecho y unas ulceraciones perianales que estaban teñidas con violeta de Genciana; estas lesiones no aparecen mencionadas en la historia clínica. La fuente de entrada aparentemente fue a partir de una de estas ulceraciones. Se describen no obstante Meningo-encefalitis herpética sin sitio aparente de infección primaria. El líquido cefaloraquídeo es muy compatible con el diagnóstico, como lo mencionó el Dr. Holguín. Sobre la patogénesis, es decir, como llega el

virus al sistema nervioso central, hay trabajos recientes de tipo experimental que demuestran que puede hacerlo a través de las vainas de los nervios, especialmente a través de las células de Schwann, que es un tipo de célula bastante receptiva a la infección herpética; también puede hacerlo por vía hemática. En este niño no encontramos infección herpética en ningún otro sitio; había una neumonitis in-

tersticial leve y una severa metamorfosis grasa pero no había signos de infección viral en ninguno de estos órganos.

*Diagnóstico Anatomopatológico:* Meningoencefalitis herpérica. Queratitis y exulceraciones perianales (herpéticas?). Hemorragia subaracnoidea focal. Neumonitis intestinal. Atelectasia y enfisema pulmonar leves. Hiperplasia linfoide moderada.

#### REFERENCIAS

1. Miller, John, et al. Herpes Simplex Encephalitis. *Annals of Internal Medicine*. 64: 92-103. Jan. 1966.
2. Rauls, Williams, et al. Encephalitis Associated with Herpes Simplex Virus. *Annals of Internal Medicine*. 64: 104-114, Jan. 1966.
3. Becker, W. B. et al. Disseminated Herpes Simplex Virus Infections. *American Diseases of Children*. 115: 1-8. Jan 1968.
4. Swanson, J. L. et al. Electron Microscopic Observations on: Herpes virus Hominis. Encephalitis in man. *Laboratory Investigations*. 15: 1366-1981 Dec 1966
5. Severin, M. J. The Neural transmission of Herpes Simplex Virus in Mice. *Light and Electron Microscopic findings*. *Am. J. Path.* 53: 1009-1020, 1968.

## Saludando a nuestros amigos

### opinión y diálogo

Con la presente edición enviamos un saludo nuevo y placentero a todos y cada uno de nuestros lectores. Hacemos extensiva la alegría que nos embarga porque estamos satisfechos de poder entregar a ustedes el resultado de un nuevo esfuerzo.

ANTIOQUIA MEDICA se prepara para adentrarse por una nueva época. Segunda época favorable a los mensajes científicos, a la calidad de la edición y en especial al lector. Lo que hoy es una muestra, en adelante será lo que usted y demás lectores quieran para sí. Deseamos consultar su opinión al respecto.

Estaremos atentos a recibir una sugerencia suya por escrito o por teléfono o por medio de una visita personal a nuestra oficina. Agradecemos su amable colaboración.

ANTIOQUIA MEDICA

Ap. Aéreo 52-278 - Tel. 42-90-91  
Facultad de Medicina 2º piso  
Medellín - Colombia, S. A.

## Publicaciones de médicos colombianos en el exterior

Comprende una serie de resúmenes de los artículos publicados por científicos colombianos en revistas extranjeras y que no tienen divulgación en nuestro país.

### Autores colombianos en revistas extranjeras: 1972-1973

Srta. Melba Aristizábal

- Arboleda, Guillermo; Montoya, Rafael, et al. Surgical education in a developing country. Participation of a rural community hospital in Colombia. *Arch. Surg.* 106 (3): 356-358, Mar/73.
- Ariza Macías, Jaime; Pardo Téllez, Franz y Mora Parra, José Obdulio. Resultados de las encuestas alimentarias realizadas en Colombia por el Instituto Nacional de Nutrición de 1963 a 1966. *Arch. Latinoam. Nutr.* 22 (1): 7-20, Mar/72.
- Botero B., Alejandro. La profesión vista por un joven profesor. *Rev. Alafó 7* (1): 7-8, Ene/72.
- Botero R., David. Fatal case of acute amoebic dysentery in a naturally infected dog. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg* 66 (3): 517-518, 1972.
- Calle V., Gonzalo. Dermatological aspects of paracoccidioidomycosis. *OPS Publ. Científica* 254: 118-121, 1972.
- Cano Puerta, Guillermo y Angulo Estrada, Dolly. Acción del diazepam en la dinámica cardiovascular. *Sem. Med. B. A.* 141 (19): 645-648. 4 Sep/72.
- Córdoba Palacio, Darío; Echeverri Echeverri, Jairo; Heredia de Córdoba, Elsa y Mantilla Plata, Bernardo. Estudio clínico-epidemiológico de las intoxicaciones atendidas en el Hospital Infantil de 1966 a 1969. *Sem. Med. B. A.* 141 (33): 1136-1158, 19 Oct/72.
- Correa L., Alberto and Giraldo M., Roberto. Study of immune mechanisms in paracoccidioidomycoses. I. Changes in immunoglobulins (IgG, IgM and IgA). *OPS Publ. Científica* 254: 245-250, 1972.
- Correa M., María Victoria. La organización de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia. *Rev. Alafó 7* (1): 45-48, Ene/72.
- Correal Urrego, Gonzalo, et al. Pre-ceramic sequence in the El Abra Rock-Shelters. *Science* 175 (4026): 1106-1108, 10 Mar/72.
- Cortés Cortés, Alonso y Velásquez B., Juan Pedro. El aftoide de Pospischill-Feyrter. *Derm. Ibero Latinoam.* 14 (1): 99-104, 1972.

- D'Costa de Estrada, Dora; Greer, Donald L. and Agredo de Trejos, Laura. Dermal reactions to paracoccidioidin among family members of patients with paracoccidioidomycosis. *OPS Pub. Científica* 254: 76-83, 1972.
- Duque H., Oscar; Bolaños, Oscar; Lotero, Hernán; Mayoral Luis Guillermo and Tripathy, Kshetrabasi. Malabsorption syndrome in ascariasis. *A. J. Clin. Nutr.* 25 (11): 1276-1281, Nov/72.
- Echeverry, Gonzalo. Family planning in the immediate postpartum period. *Stud. Family Plann.* 4 (2): 33-35, Feb/73.
- Escobar, I.; et al. Healing over and muscle contraction in toad hearts. *Circ. Res.* 31 (3): 389-396, Sep/72.
- Espinal, Fabio; Vélez, Hernán; Mejía, Raúl; et al. Dental caries and soil content of trace metals in two colombian villages. *J. Dent. Res.* 51 (6): 1686, Nov-Dic/72.
- Estupiñán Arias, Jaime. Organización de los servicios de laboratorio de salud animal. *OPS Pub. Científica* 256: 121-131, 1973.
- Estupiñán Arias, Jaime y Silva, Oswaldo. Servicios de diagnóstico en Colombia. *OPS Pub. Científica* 235: 105-113, 1973.
- Gutiérrez A., Fernando. Radiological follow-up in five cases of paracoccidioidomycosis. *UPS Pub. Científica* 254: 182-188, 1972.
- Hernández S., Humberto. Clinical and radiological aspects of paracoccidioidomycosis. *OPS Pub. Científica* 254: 176-181, 1972.
- Isaza Cadavid, Jairo; García Jaramillo, Silvia; Restrepo Rodríguez, Jorge y Herrera González, Jesús. Estudios experimentales sobre el efecto protector del dipiridamol frente a distintos tóxicos. *Sem. B. A.* 141 (33): 1127-1135, 1158, 19 Oct/72.
- Jiménez G., Raúl. La conferencia de patología clínica de la cavidad oral (C.P.C.O.) y su papel en la educación odontológica. *Rev. Olafo* 7 (1): 31-34, Ene/72.
- López Escobar, Guillero; Estrada, Alcide; et al. A colombian view of the condom. *Stud. Family Plann.* 4 (3): 60-64, Mar/73.
- Mejía, Raúl; Espinal, Fabio y Vélez, Hernán. Fluoruración de la sal en cuatro comunidades colombianas. II estudio básico de la caries dental. *Bol. Ofic. Sanit. Panamer.* 83 (6): 561-571, Dic/72.
- Ochoa Ochoa, Luis Carlos. Protección de la niñez y la juventud; experiencia colombiana. *Carnets de L'Enfance* 17: 14-22, 1972.
- Orticochea, Miguel. A new method of total reconstruction of the penis. *Br. J. Plast. Surg.* 25 (4): 347-366, Oct/72.
- Patiño, José Félix. The role of government in graduate medical education in other countries: introductory remarks. *Surgery* 72 (4): 498-499, Oct/72.
- \_\_\_\_\_ The surgical manpower drain. *Surgery* 72 (5): 668-680, Nov/72.
- Restrepo G., Darío; Gillespie, George M. y Vélez, Hernán. Estudio sobre la fluoruración de la sal. *Bol. Ofic. Sanit. Panamer.* 73 (5): 418-423, Nov/72.
- Restrepo G., Darío; Vélez A., Hernán; Fabio y Hernández A., Nubia. Fluoruración de la sal. I estudio censal y selección de la muestra. *Bol. Ofic. Sanit. Panamer.* 73 (5): 424-435, Nov/72.

- Restrepo M., Angela; et al. Enhanced antifungal effect of griseofulvin and thiabendazole in combination. *OPS Pub. Científica* 254: 163-167, 1972.
- Restrepo M., Angela; Greer, Donald L. and Moncada F., Luz H. Relationship between the environment and paracoccidioidomycosis. *OPS Pub. Científica* 254: 84-91, 1972.
- Restrepo M., Angela and Moncada F., Luz H. Indirect fluorescent antibody and quantitative Agar-Gel immunodiffusion tests for the serological diagnosis of paracoccidioidomycosis. *Appl Microbiol* 24: 132-137, Jul/72.
- Robledo Villegas, Mario. Disseminated paracoccidioidomycosis with arteritis. *OPS Pub. Científica* 254: 139-141, 1972.
- Myositis in paracoccidioidomycosis. *OPS Pub Científica* 254: 168-169, 1972.
- Rodríguez, Orlando; et al. Microcirculatory responses to commonly used therapeutic drugs. *Amer. Surg.* 38: 145-153, Mar/72.
- Rueda, J.; and Carroll, N. C. Hip instability in patients with myelomeningocele. *J. Bone Joint Surg.* 54B: 422-431, Ago/72.
- Rueda Plata, Luis Alfredo. Bases clínico-histológicas del tratamiento del epiteloma basocelular. *Arch. Col. Med. El Salvador* 25 (3): 156-160, Sep/72.
- Histogénesis de los tumores anxiales. *Arch. Col. Med. El Salvador* 25 (3): 187-197, Sep/72.
- Sanmartín, Carlos y Ayala, Stephen C. Toxoplasma in animals submitted for rabies diagnosis in Cali, Colombia. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* 66 (5): 799, 1972.
- Sanmartín, Carlos; Mackienze, Ronald B.; Trapido, Harold; Barreto, Pablo; Mullenaz, Charles H.; Gutiérrez, Ernesto y Lesmes, Clara. Encefalitis equina venezolana en Colombia en 1967. *Bo. Ofic. Sanit Panamer.* 74 (2): 108-137, Feb/73.
- Sanín, Carlos and Savara, Bhim S. The development of an excellent occlusion. *Amer. J. Orthodont.* 61: 345-352, Abr/72.
- Thatcher, V. E. Neotropical echinococcosis in Colombia. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 66: 99-105, Mar/72.
- Uribe, Carlos S. and Londoño, Rodrigo. EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. A cooperative study of 22 colombian cases. *Clín Electroenceph* 3 (2): 70-85, 1972.
- Vélez, Luciano. Administración de programas de control de la tuberculosis. *Bo. Hig. Epidemiol.* (Cuba) 10 (2-3): 109-117, May-Dic/72.
- Vélez A., Hernán; Espinal T., Fabio; Hernández A., Nubia y Mejía V., Raúl. Fluoruración de la sal en cuatro comunidades colombianas. III estudio del crecimiento y desarrollo. *Bo. Ofic. Sanit. Panamer.* 74 (1): 54-64, Ene/73.
- Vélez C., Luis Alfonso; Restrepo M., Jorge and Londoño P., Fernando. Pulmonary function in paracoccidioidomycosis. *OPS Pub Científica* 254: 170-175, 1972.