

REVISTA
DE LA
FACULTAD
DE
CIENCIAS
MEDICAS

fcm

QUITO - ECUADOR

Vol. 9 - No. 3 - 4

Agosto - Diciembre 1984

**REVISTA
DE
LA
FACULTAD
DE
CIENCIAS
MEDICAS**

F C M

QUITO— ECUADOR

Vol. 9 — No. 3 — 4

Agosto — Diciembre 1984

F C M

REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

DECANO

Dr. Rodrigo Yépez

DIRECTOR

Dr. Galo Hidalgo B.

EDITOR

Dr. Patricio López-Jaramillo

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Victor Alberto Arias

Dr. Dimitri Barreto V.

Dr. Augusto Bonilla B.

Dr. Jaime Breilh P.

Dr. Carlos Guarderas R.

Dr. Fernando Sempértegui O.

Dr. Alcy Torres C.

Dr. Rodrigo Yépez M.

DIAGRAMACION

Raúl Medina V.

**Impresión: Departamento de Publicaciones, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Central del Ecuador.**

	Página
INFORMACION A LOS AUTORES	59
Detección de IgG antirubéola en mujeres ecuatorianas gestantes	63
M. Narváez, A. Guevara, A. Aguirre, R. Guderian y P. López-Jaramillo	
Tuberculosis Gástrica	67
F. Guerrero R., C. Posada T. y M. Revelo P.	
Ultrasonido vs Colecistografía Oral en el diagnóstico de coleditiasis	71
H. Guerra S., C. Benítez A., L. Andino S., J. Moncayo S. y J. Figueroa G.	
Hernia diafragmática de Bochdalek	79
C. Ordoñez C.	
Calcinosis Miocárdica	83
F. Guerrero R., C. Posada T. y M. Revelo P.	
Fertilidad Masculina II	89
F. Tafur P. y A. Paredes-Diáz	
La Oncocercosis en el Ecuador. IV. Un estudio comparativo de la enfermedad entre las poblaciones Chachi y Morenos en la Provincia de Esmeraldas	95
R. H. Guderian, D. Swanson. R. Carrillo, J. Molea, R. Proaño, W. L. Swanson	
Masas cervicales congénitas en el niño	109
C. Ordóñez C. y E. León	
Hormonas Gastrointestinales y Neuropeptidos. Bases moleculares de su acción	115
E. Estevez L., E. Freire M. y P. López-Jaramillo	
Hemocromatosis: Una visión actual	127
A. Naranjo P.	

INFORMACION A LOS AUTORES

La Revista de la Facultad de Ciencias Médicas es una publicación oficial de esta Institución que está dedicada a la difusión de trabajos científicos en el área de las Ciencias Médicas. Publica trabajos en idioma castellano, de profesores y estudiantes de la Facultad de Medicina y de otros autores, previa aprobación del Consejo Editorial. La Revista consta de un volumen anual, formado por cuatro números.

La Revista publica: editoriales, trabajos originales, casos clínicos o resúmenes de sesiones clínico-patológicas, artículos de revisión, estudios teóricos o ensayos referidos a las ciencias médicas, trabajos de educación médica, comentarios bibliográficos.

Los trabajos que se envían deben ser inéditos y la decisión de aceptación para publicación la realiza el editor en base a la recomendación del Consejo Editorial. El Consejo Editorial se reserva todos los derechos de programación, impresión o reproducción, total o parcial de los trabajos que reciba, dando la información correspondiente a los autores.

Forma y presentación de los artículos

Los artículos y toda correspondencia deben ser enviados a:

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas
Instituto de Investigaciones
Facultad de Ciencias Médicas
Iquique y Sodiro s/n
Quito — Ecuador

El manuscrito debe ser presentado en el siguiente orden, con las páginas numeradas consecutivamente a partir de la página del título.

Página del título

a) Título; b) Nombre completo de los autores; c) Nombre y dirección de la(s) institución(es) donde el trabajo fue realizado; d) Auspicio financiero.

Resumen

Debe ser presentado en página separada, de no más de 300 palabras; debe contener datos precisos y claros que presenten el problema, el proceso experimental, los resultados y conclusiones. No podrá contener tablas, figuras o notas.

Introducción

Debe ser mencionado el propósito del trabajo, la relación con otros artículos publicados, y los objetivos de la investigación. No se recomienda una revisión extensiva de la literatura publicada.

Materiales y Métodos

Debe darse la información suficiente, en el texto o por citas de la literatura, que permitan que el trabajo pueda ser repetido; debe contener la metodología, la descripción de los materiales, técnicas, etc. utilizados.

Resultados

Deben ser presentados en forma clara y concisa. Las tablas y figuras deben ser utilizadas solamente cuando necesarias para una efectiva comprensión de los datos.

Discusión

El propósito de la discusión es la de interpretar a los resultados y relacionarlos con los conocimientos existentes.

Agradecimientos

Si necesario, un breve agradecimiento puede realizarse por la asistencia técnica y de colaboradores.

Referencias bibliográficas

Deben ser mencionadas en el texto, según el orden de aparición, con números arábigos entre paréntesis. El listado de referencias se presentará numerado y completo. La forma de redacción debe ajustarse al siguiente modelo:

Revista: Apellido del autor (coma). Iniciales del nombre del autor (punto, dos puntos). Título del artículo (punto). Nombre de la revista o abreviatura de la misma subrayada (coma). Volumen (dos puntos). Página inicial (coma). Año (punto). Nombre de todos los autores.

Nobbs, C. L., Watson, H. C. and Kendrew, J. C.: Structure of deoxyhemoglobin: a crystallographic study. *Nature*, 209: 339, 1966.

Libro: Apellido del autor (coma). Iniciales del nombre del autor (punto, dos puntos). Nombre del libro subrayado (punto). Nombre de la editorial (coma). Ciudad de publicación (coma). Página (coma). Año (punto). Nombre de todos los autores,

Sherrington, C. S.: *The integrative Action of the Nervous System*. 1st ed. Yale University Press, New Haven, pp. 433, 1943.

Schild, H. O.: Histamine release and anaphylaxis. In: Wolstenholme, G. E. W. and O'Connor, C.M. (Editors), *Histamine*. Little, Brown and Co., Boston, pp. 139, 1956.

Tablas

Deben ser enviadas en hojas separadas a las del texto; contener un título claro y conciso, colocado al lado izquierdo superior e identificadas con número arábigo. Trazar una línea horizontal arriba y abajo de los encabezamientos y otra al final. No deberán trazarse líneas verticales.

Tabla 1 — Presión arterial por palpación

mmHg	No. de casos
60	6
65	1
70	10
75	2
80	30
TOTAL	49

Figuras

Deben ser enviadas en hojas separadas a las del texto, contener una leyenda colocada abajo y al lado izquierdo de la figura, e identificadas con número arábigo. Deben ser realizadas en cartulina con tinta china negra, con formato 20 x 28 cm.

Unidades

El sistema internacional de unidades métricas debe ser utilizado para unidades y abreviaciones de unidades.

Abreviaciones

Deben ser utilizadas lo menos posible, y si lo fueran, deben ser definidas en la primera mención. Las abreviaciones no deben aparecer en el título ni en el resumen.

Los trabajos que se publiquen (texto e ilustraciones) no serán devueltos. Los trabajos no publicados, se remitirán a los autores. Los autores son responsables de la calidad científica y de las opiniones vertidas en sus trabajos.

DETECCION DE IgG ANTIRUBEOLA EN MUJERES ECUATORIANAS GESTANTES

Dr. MARCELO NARVAEZ, Tec. Med. ANGEL GUEVARA
Dr. AURELIO AGUIRRE, Dr. RONALD GUDERIAN Y
Dr. PATRICIO LOPEZ—JARAMILLO

Instituto de Reproducción Humana y Hospital Gineco—Obstétrico Isidro Ayora

RESUMEN

Se realizó la detección de IgG antirubéola por método inmunoenzimático a gestantes ecuatorianas que acudieron al Hospital Gineco—Obstétrico Isidro Ayora.

El 94 o/o de la población estudiada presentó índices positivos para infección rubeólica primaria, cifra que está acorde con los hallazgos de estudios realizados en otros países. Sin embargo, consideramos que el 6 o/o de susceptibilidad encontrado es altamente riesgoso por las devastadoras consecuencias del síndrome de rubéola congénita, por lo que se recomienda la vacunación masiva a todos los niños y a las pacientes en edad fértil con índices negativos de IgG antirubéola. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 9: 63, 1984).

Gregg en 1914 (1) destacó la importancia de la rubéola por la teratogenicidad del virus. Miller y cols. (2), en un seguimiento prospectivo de 1.016 mujeres con infección rubeólica confirmada y adquirida en diferentes etapas del embarazo, encontraron defectos congénitos (principalmente cardiopatía y sordera) en todos los niños infectados antes de la undécima semana de gestación y en el 35 por ciento de los infectados a las 13—16 semanas (solamente sordera). No se observaron defectos atribuibles a la rubéola si la infección fue adquirida después de las 16 semanas de gestación.

El comportamiento de la infección varía en poblaciones y zonas geográficas diferentes, desconociéndose las causas de esta variación. En Chile por ejemplo, el 90 por ciento de niños a los 5 años de edad, muestran signos serológicos de inmunidad; a diferencia de Trinidad y Jamaica, donde sólo la tercera parte de personas entre 25 y 34 años mostraron signos serológicos de infección anterior (3).

En nuestro medio no conocemos la incidencia de la enfermedad y motivados por la importancia de conocer la susceptibilidad a esta infección en mujeres en edad reproductiva, realizamos el presente trabajo determinando IgG antirubéola en gestantes que acuden a control prenatal en el Hospital Gineco—Obstétrico "Isidro Ayora" de Quito, Ecuador.

Materiales y métodos

Se estudiaron cien gestantes tomadas al azar, de las que asisten a la consulta prenatal del Hospital Gineco—Obstétrico Isidro Ayora.

Sus edades estuvieron comprendidas entre 16 y 45 años (24.5); el 47 por ciento procedía de Quito, en tanto que el 53 por ciento eran de diferentes provincias del Ecuador; 42 eran primigestas, 44 multíparas y 14 gran multíparas; el 19 por ciento se encontraban en el primer trimestre de gestación 26 por ciento en el segundo y 55 por ciento en el tercero, según la fecha de la última menstruación

Por punción venosa se obtuvo sangre de las pacientes a las 08:00 horas, luego de ayuno nocturno. La detección de IgG sérica antirubéola fue determinada en un mismo momento, por método inmunoensayo enzimático utilizando reactivos de Laboratorios Abbott (North Chicago, USA).

Resultados

El 74 por ciento de las pacientes aseguraban no tener antecedentes de la infección rubeólica, 21 por ciento desconocía el antecedente de rubeola y apenas el 5 por ciento afirmaba haber padecido la enfermedad.

El 94 por ciento de las pacientes presentaron índices de detección de IgG antirubéola mayor que 1.000 que significa positivo para infección previa de rubéola; apenas el 6 por ciento tuvieron índices compatibles con ausencia de IgG antirubéola, es decir que no habían padecido la enfermedad en ninguna etapa de su vida. En estas 6 pacientes no hubo ninguna relación con procedencia, edad y paridad.

Discusión

La rubéola es una enfermedad que se encuentra ampliamente diseminada en el mundo y es endémica en la mayoría de grandes ciudades (4). Durante la era previa a la vacunación, en países desarrollados, del 5 al 20 por ciento de mujeres en edad reproductiva eran susceptibles a esta infección (5, 6, 7); desde el advenimiento de la vacuna para rubéola esta situación al parecer apenas ha cambiado, así pues, una proporción importante de estas mujeres son susceptibles a la rubéola y a su complicación más devastadora, la enfermedad intrauterina (8).

En ciertas regiones tropicales como Panamá, Trinidad y Hawai, es mayor el grado de susceptibilidad (25-70 por ciento) durante los años reproductivos, aunque hasta la fecha se desconocen los motivos de tal hecho (9, 10).

En nuestro estudio, al efectuar la anamnesis a las pacientes, el 74 por ciento aseguraban no tener antecedentes de la infección; esto nos haría pensar que el índice de susceptibi-

lidad es alto. Sin embargo, demostramos que únicamente el 6 por ciento de la población estudiada son susceptibles y el 94 por ciento tienen inmunidad adquirida producto de infección rubeólica primaria, ya que por las características económicas y por no ser obligatoria, la población en estudio no tiene acceso a la vacuna antirubéola.

La situación ideal sería que todas las mujeres en edad fértil tengan inmunidad contra la rubéola como resultado de infección natural o vacunación, de esta manera no habría riesgo de padecimiento del síndrome congénito de rubéola.

El 6 por ciento de susceptibilidad encontrado en las mujeres estudiadas es un porcentaje que, si bien está de acuerdo con las cifras reportadas en países desarrollados (5, 6, 7), nos llama la atención fundamentalmente por las graves consecuencias de la infección intrauterina. Es por esto que recomendamos la vacunación obligatoria a todos los niños a la edad de 15 meses (11); a las mujeres en edad fértil se debe realizar detección de la IgG antirubéola, en caso de ser positivas no se tomará ninguna medida, pero si es negativa se debe vacunar y evitar el embarazo al menos por tres meses; si la paciente se encuentra embarazada y es negativa la detección de IgG antirubéola, la vacunación se difiere para el puerperio y se recomienda evitar contactos con posibles portadores de la enfermedad.

Respecto al tipo de vacuna, varios investigadores aconsejan usar la RA 27/3 por ser mayor la respuesta humoral (12, 13, 14).

Es conocido que luego de la infección rubeólica primaria o de la vacunación el nivel de anticuerpos se eleva. IgM antirubéola es de aparición fugaz y nos indica infección reciente, IgG antirubéola persiste durante largo tiempo y su detección nos indica inmunidad sin precisar cuando ocurrió la enfermedad (3).

Se cuenta con diferentes estudios serológicos para detectar anticuerpos específicos contra rubéola, nosotros hemos empleado el de inmunoensayo enzimático y nos ha parecido sencillo y relativamente rápido (2.5 horas).

Agradecimiento

Somos gratos con el personal del laboratorio del Hospital Vozandes y con la Srta. Silvia Martínez por su colaboración en la elaboración del manuscrito.

Bibliografía

1. Gregg, N.M.: Congenital Caratact following German measles in the mother. *Trans. Ophthalmol. Soc. Aust.* 3:35, 1941.
2. Miller, E., Craddock-Watson, J.E. and Pollock, T.M.: Consecuencias de la rubéola materna confirmada, adquirida en etapas sucesivas del embarazo. *The Lancet (Ed. Esp.)*, 2:93, 1983.
3. Horstmann, D. M.: Rubéola. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas (Ed. Esp.)*, 3:631, 1982.
4. Krugman, S. and Ward, R.: *Enfermedades infecciosas*. Editorial Interamericana, México, 226, 1974.
5. Witte, J.J., Karchmer, A. W. and Case, G.: The epidemiology of rubella. *Am.J. Dis. Child.*, 12:107, 1969.
6. Horstmann, D.M.: Rubella: The challenge of its control. *J. Infect. Dis.*, 123:640, 1971.
7. Weller, T. H., Alford, C. A. Jr. and Neva, F. A.: Changing epidemiolog concepts of rubella, with particular reference to unique characteristics of the congenital infection. *Yale J. Biol. Med.*, 37:455, 1965.
8. Rubella: Surveillance, July, 1973–December, 1975. *Atlanta Center for Disease Control*.
9. Dowdle, W. R., Ferreira, W. and Gomes, L. F. D.: WHO collaborative study on the sero-epidemiology of rubella in Caribbean and Middle and South American populations in 1968. *Bull. W.H.O.* 42:419, 1970.
10. Rawls, W. F., Melnick, J. L. and Bradstreet, C. M. P.: WHO collaborative study on the sero-epidemiology of rubella. *Bull. W.H.O.* 37:79, 1967.
11. Balfour, H.H. and Ammren, D. P.: Rubella, measles and mumps antibodies following vaccination of children: A potential rubella problem. *Am. J. Dis. Child.*, 132:573, 1978.
12. Hillary, I.B. and Griffith, A.H.: Persistence of antibody 10 years after vaccination with Wistar RA 27/3 strain live attenuated rubella vaccine. *Br. Med. J.*, 1:1580, 1980.
13. Weibel, R. E., Villarejos, V. M., Klein, F. B., Bugnak, E. B., Mc Clean, A. A. and Hilleman, M. R.: Clinical and Laboratory studies of live attenuated RA 27/3 and HPV 77–DE rubella virus vaccines. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 165 (1): 44, 1980.
14. Plotkin, S.A.: Prevención de infecciones intrauterinas y perinatales. *Clinicas de Perinatología (Ed. Esp.)*, 3:615, 1981.

TUBERCULOSIS GASTRICA

Dr. FRANCISCO GUERRERO R., Srta. CATARINA POSADA T.
y Srta. MONICA REVELO P.

Servicio de Patología del Hospital Eugenio Espejo

RESUMEN

El presente estudio refiere el caso de un paciente de sexo masculino, 38 años de edad en el que se presentó tuberculosis miliar avanzada, asociada a tuberculosis ulcerosa gástrica. El hallazgo macroscópico de tuberculosis gástrica fue confirmado con el estudio histopatológico, en el cual se constató la presencia de bacilos alcoholácido resistentes y necrosis caseosa, características fundamentales de la enfermedad tuberculosa. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 9: 67, 1984).

La tuberculosis gástrica es una entidad patológica poco frecuente en los últimos decenios. La primera descripción la realizó Barkhausen en el año 1824. Cuatro años después del descubrimiento del bacilo tuberculoso por Koch en 1882, Coats demostró el microorganismo en la pared de una úlcera gástrica (1). Estudios realizados hasta el año 1950 en varias recopilaciones de la literatura mundial refieren un total de 159 casos de tuberculosis gástrica en 96.251 autopsias realizadas, lo que corresponde a 0.16 o/o (2). Datos estadísticos publicados por la Clínica Mayo reportan 117 casos en una serie de 20.583 autopsias de enfermos con tuberculosis pulmonar (4).

En un total de aproximadamente 5.000 autopsias realizadas en el Hospital Eugenio Espejo, este es el "primer" caso de tuberculosis gástrica "ulcerada" reportado.

Presentación del caso

Paciente sexo masculino, 38 años de edad, casado, nacido y residente en Quito; acude al servicio de emergencia por presentar desde hace 10 días vómito post-prandial

precoz de color amarillento, acompañado de diarrea líquida también amarillenta. Refiere además la presencia de tos con expectoración sanguinolenta.

A la exploración física se encuentra en mal estado general, caquético, adenopatías cervicales numerosas. A la auscultación pulmonar se escuchan rales y roncus diseminados en ambos campos, y soplo anórico bilateral en campos superior y medio. A la auscultación cardíaca, ruidos apagados, frecuencia 100 por minuto. Abdomen excavado, depresible, sin visceromegalias, ruidos aéreos aumentados de intensidad. En extremidades masas musculares hipotróficas.

Dos horas después del ingreso el paciente está polipnéico, pupilas mióticas, tensión arterial 70/50.

Una hora después, el pulso es imperceptible, la tensión arterial está en cero, presenta paro cardio-respiratorio, el paciente fallece.

Exámenes complementarios: Hematocrito 35 o/o, glóbulos blancos 4.300, cayados 14 o/o, segmentados 67 o/o, linfocitos 19 o/o.



Figura 1.— Corte macroscópico del estómago del paciente. Descripción en el texto.

Anatomía Patológica

En laringe y tráquea se encuentran ulceraciones irregulares con bordes prominentes. En las pleuras se observan abundantes bandeletas cortas. El pulmón derecho (peso 710 g): el dorso del lóbulo superior está casi enteramente ocupado por abundantes gránulos blanquecinos, confluyentes, de 1 mm de diámetro. El pulmón izquierdo (peso 1.150 g): se observan gránulos numerosos y nódulos de mayor consistencia. Al corte se presentan los nódulos y gránulos antes descritos; también múltiples cavidades irregulares de diferentes tamaños, unas con paredes propias y otras que aparentemente son bronquiolos dilatados. Hacia el apex existen cavidades intercomunicadas entre sí, algunas con paredes propias que en conjunto forman una enorme bolsa de paredes flácidas. En el estudio microscópico se encuentra necrosis caseosa, cavernas con paredes fibrosas. La reacción granulomatosa es mínima, no hay células gigantes, pero fueron demostrados bacilos alcohol ácido resistentes con las coloraciones especiales.

El estómago es de forma normal, tamaño disminuido. Su mucosa es verde amarillada y presenta gran cantidad de úlceras irregulares de diferentes tamaños, a veces confluentes, bordes prominentes cortados a pico, fondo gris, a veces granulomatoso (Fig. 1). En el estudio microscópico se observó necrobiosis, mucosa descamada en su totalidad, submucosa con caseosis, disminución del grosor de la pared en la cámara aérea y caseificación en la muscular interna. No hubo reacción granulomatosa.

Los segmentos inferiores del yeyuno-ileón están ocupados por múltiples úlceras irregulares preferentemente de eje transversal, de bordes prominentes, cortados a pico en unos casos y en otros en comido de ratón, su fondo es gris. En muchas ocasiones, tanto los bordes como en el fondo se ven gránulos blanquecinos de 1 mm. de diámetro. Hacia el lado de la serosa existe un fino granulado blanquecino. Al microscopio se ven úlceras con necrosis caseosa

En el intestino grueso, el ciego ascendente casi en su totalidad está reemplazado por úlceras en la mucosa idénticas a las ya descritas, que van desapareciendo conforme se avanza hacia el recto. Al estudio microscópico se observan úlceras con necrosis caseosa. En el apéndice se ve caseosis miliar e infiltrado linfocitario en la muscular.

En el estudio microscópico de hígado se observó: edema de sinusoides, venas centrolobulillares dilatadas, de vez en cuando granulomas unos caseificados y otros con células gigantes del tipo Langhans.

El bazo presenta hiperplasia reticular, atrofia folicular, zonas de necrosis caseosa y macrófagos.

Los ganglios cervicales, mediastínicos y mesentéricos son numerosos, aumentados de tamaño, reemplazados por material blanquecino de aspectos caseosos. Microscópicamente se observa caseosis y antracosis en ganglios mediastínicos y cervicales. Las amígdalas presentan necrosis caseosa.

El diagnóstico final fue: "Tuberculosis Miliar generalizada, con cavernas pulmonares y úlceras tuberculosas diseminadas en todo el tubo digestivo".

Discusión

La presencia de tuberculosis gástrica constituye un hallazgo patológico sumamente raro; en más del 50o/o de los casos reportados se asocia a tuberculosis pulmonar avanzada con diseminación miliar (1).

Varios factores han sido propuestos para explicar este hecho (1):

- a) La escasez de folículos linfáticos en la pared del estómago.
- b) La rapidez relativa de vaciamiento gástrico.
- c) Propiedades bactericidas del ácido clorhídrico.
- d) Integridad de la mucosa gástrica.
- e) Algún tipo de resistencia propia de la misma.

En un 80 o/o de casos de tuberculosis gástrica, las lesiones ulcerosas son frecuentes, siendo únicas o múltiples, con tubérculos miliareos o sin ellos (1): Las úlceras que se presentan en el estómago son similares a las del intestino delgado o grueso. Sus bordes son escabrosos y colgantes; los fondos de color gris amarillento con gránulos de aspecto miliar. Rara vez estas ulceraciones penetran en la capa muscular, siendo muy eventual que ocurran perforaciones. Los tubérculos caseosos en la región gástrica en los niños son sumamente raros (6).

Al examen clínico es muy difícil determinar el diagnóstico, pues los síntomas son inespecíficos, siendo los más frecuentes fiebre, dispepsias, dolor epigástrico, vómitos, pérdida de peso, astenia, hemorragias (3).

Radiológicamente las lesiones son también inespecíficas, siendo muy difícil diferenciarlas de neoplasias ulceradas.

Endoscópicamente las lesiones producidas por la tuberculosis dan la imagen de ulceraciones con orificios fistulosos a su alrededor; la misma que se podría confundir con otras patologías que también producen úlceras; por ello es condición "sine qua non" realizar biopsias para estudios histopatológicos y poder así precisar el diagnóstico (5).

En el presente caso el hallazgo de tuberculosis "ulcerosa gástrica" puede ser considerado excepcional, tanto más en nuestro medio en el cual el hallazgo de tuberculosis en todas sus formas es tan frecuente; esta es la "primera vez" que lo hemos encontrado.

Bibliografía

1. Barkhausen, citado en Bockus, H.: *Gastroenterology*, vol. 1. Saunders Company, 1974.
2. Sleisenger, M. y Fordtrai, J.: *Gastroenterología*, Editorial Interamericana, Primera Edición, 1978.
3. Jones, A.: *Gastroenterología Clínica*, Editorial Interamericana, Segunda Edición, 1971
4. Payno, A., Orive, D. y Rubio, J.M.: Tubercu-

losis Gástrica. *Revista Quirúrgica Española*, 9:230, 1982.

5. Segal, I., Tim, L.O., Miwis, J. and Hamilton-Mannell, A.: Pitfalls in the diagnosis of gastrointestinal tuberculosis. *Am. J. Gastroenterol.* 75:30, 1981.
6. Rao, P.L., Miltra, S.R. and Pathak, I.C.: Spontaneous tuberculous enteroumbilical fistulas. *Am. J. Gastroenterol.* 72: 671, 1979.

ULTRASONIDO vs COLECISTOGRAFIA ORAL EN EL DIAGNOSTICO DE COLELITIASIS

Dr. HUGO GUERRA SALAZAR, Dr. CRISTOBAL BENITEZ ARMAS
Dr. LUIS ANDINO SALGADO, Dr. JULIO MONCAYO SOTO,
Dr. JUAN FIGUEROA GARCIA

Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital "Carlos Andrade Marín"

RESUMEN

Se compararon los resultados obtenidos entre estudios colecistográficos y de ultrasonido de alta resolución en tiempo real en 109 pacientes. La eficacia diagnóstica de la colecistografía oral fue del 93.26 por ciento y del ultrasonido 98.11o/o. En los casos patológicos el examen radiológico tuvo una certeza del 86.4 por ciento y la ecografía 95.5 por ciento. Hubo 24 vesículas excluidas en colecistografía de las que el ultrasonido demostró litiasis en el 78 por ciento, colecistitis en el 3 por ciento y normales en el 19 por ciento. La colecistografía tuvo 5 casos falsos negativos y 2 falsos positivos y el ultrasonido 2 falsos negativos; por lo tanto con equipos de tiempo real y alta resolución, la ecografía debe ser el examen de primera elección en el diagnóstico de patología vesicular. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, 9: 71, 1984*).

El paciente con síntomas en el hipocondrio derecho representa un alto porcentaje de las consultas diarias que el médico atiende; dentro de las causas de los mismos son los cálculos en la vesícula los que provocan gran parte de estas molestias. De esta manera, es muy importante encontrar el mejor medio diagnóstico que nos ayude a confirmar la colelitiasis. El presente estudio tiene por objeto comparar el ultrasonido y la colecistografía oral como medios de diagnóstico de colelitiasis y evaluar las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.

Materiales y métodos

El trabajo se lo efectuó con 109 pacientes remitidos de consulta externa del Hospital del Seguro Social de Quito al Servicio de Radiodiagnóstico entre octubre de 1983 y septiembre de 1984, con síntomas referidos al hipocondrio derecho, a quienes se les realizó simultáneamente colecistografía oral y ecsonografía el mismo día en la mayoría de

los casos o con un intervalo máximo de 3 días. El estudio se efectuó a doble ciego. Se revisaron las historias clínicas correspondientes a 69 pacientes que tuvieron el diagnóstico de la colelitiasis por los métodos señalados. De éstos, 22 se sometieron a cirugía, siendo éste el parámetro definitivo para valorar la especificidad de cada examen. A los pacientes en los cuales no coincidió el diagnóstico, se les realizó estudios repetidos con un u otro método o se complementó con colangiografía intravenosa o estudio radioisotópico con IDA. También se valoró la visualización de la vesícula con los dos exámenes.

En la mayoría de los casos se efectuó primero la colecistografía oral e inmediatamente el estudio ecográfico. Para efectuar la colecistografía acudieron previa administración, 12 a 16 horas antes, de 3 gr de ácido yopanoico (Biloptin), en dosis fraccionadas de 500 mg cada 5 minutos y en ayunas.

Para el estudio radiológico se utilizó un aparato con intensificador de imagen y se tomaron placas en bipedestación y en decúbito. El examen ecográfico se efectuó con un equipo de tiempo real de alta resolución con transductores lineal de 3,5 MHz y sectorial de 3 MHz, con el paciente en decúbito supino, lateral izquierdo y de pie, y en ocasiones utilizando la ventana intercostal.

Resultados

De los 109 pacientes examinados (Tabla 1), en 40 no se encontraron datos patoló-

gicos (37 por ciento) tanto en la colecistografía oral como en el ultrasonido. En 55 casos (50 por ciento), se observó signos de patología vesicular, consistentes en la demostración por colecistografía oral de cálculos de vesícula, vesícula excluida y vesícula excluida con imágenes calcificadas en el área vesicular; y por ultrasonido imágenes de colelitiasis que se sistematizaron de acuerdo a la clasificación de Crade (1): Crade I, vesícula ecolúcida (llena de bilis), con una o varias imágenes ecodensas en su interior, que cambian de posición con los diferentes decúbitos y dejan una sombra acústica posterior (Figura 1).

Tabla 1.— Clasificación diagnóstica

	No. casos	o/o
Patológicos	55	50
Normales	40	37
Discrepancia	14	13
TOTAL	109	100

Crade II, vesícula no visible y, en su lecho, imagen ecodensa fija que deja sombra acústica posterior (Figura 2)

Crade III, vesícula llena de bilis y en la región de mayor declive, presencia de pequeñas imágenes ecogénicas que no producen efecto de sombra acústica (Figura 3).

En 14 pacientes (13 por ciento), existió discrepancia entre los dos métodos. (Tabla 2).



Figura 1. Litiasis tipo Crade 1

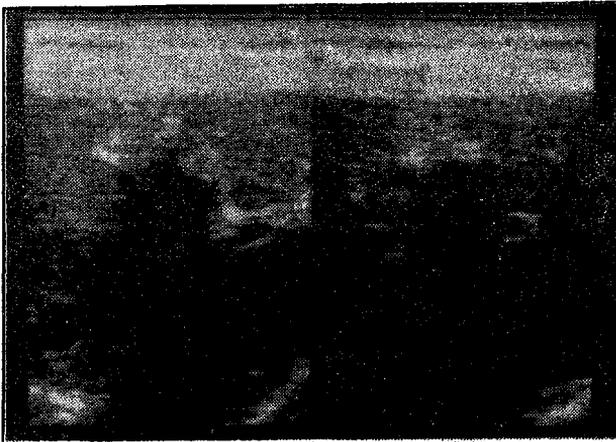


Figura 2. Litiasis tipo Grade 2

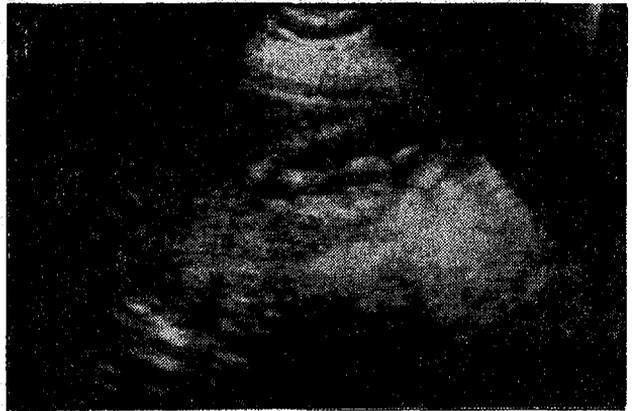


Figura 3. Litiasis tipo Grade 3

Tabla 2.— Casos de Discrepancia Diagnóstica

No. de Pacientes	Dg. Ecográfico	Dg. Colescito-gráfico	Dg. Cirugía	Otros medios Dg.
3	Colelitiasis	Normal	Colelitiasis	Histop. Inf. Crónica
1	Normal	Excluida	Alitiásica	Colang. IV. Normal
1	Normal	Excluida	_____	Boydén. Colelitiasis
1	Colelitiasis	Normal	_____	IDA. Normal
1	Normal	Excluida	_____	Colecisto: Litiasis
1	Colelitiasis	Normal	_____	Eco: Colelitiasis
1	Normal	Colelitiasis	_____	_____
3	Normal	Excluida	_____	_____
1	Polipo	Normal	_____	_____
1	Normal	Dudoso	_____	_____
TOTAL: 14 pacientes				

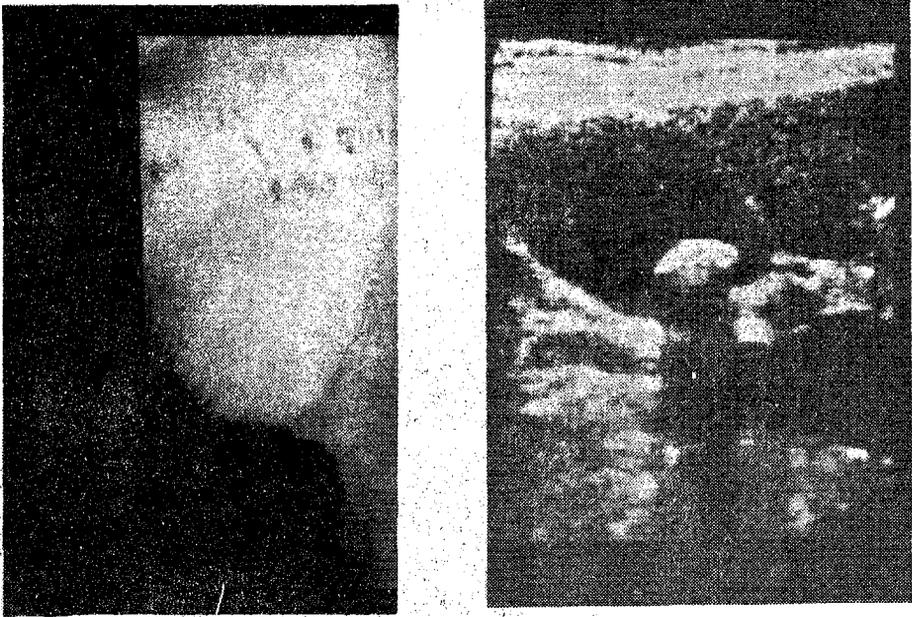


Figura 4. Vesícula normal en colecistografía, el gas intestinal se interpone sobre la vesícula; la ecografía demuestra claramente la litiasis.

Se desprende que en 9 pacientes existió comprobación de diagnóstico ya sea por cirugía o por otros métodos de imagen. De estos, en 7 casos se corroboró el diagnóstico ecográfico y a su vez falló el diagnóstico radiológico. Solamente en 2 casos se confirmó la certeza de la colecistografía, no coincidiendo con el

ultrasonido. En los otros 5 pacientes no fue posible comprobar por ningún método la validez del diagnóstico.

Correlación de diagnósticos con cirugía.

De nuestra serie se operaron 22 pacientes (Tabla 3A-3B).

Tabla 3A.— Correlación de ecografía y cirugía

No. de pacientes	Dg de Ecografía	Dg de cirugía	o/o
20	Colelitiasis	Colelitiasis	91
1	Colelitiasis	Colelitiasis + Adeno carcinoma	4.5
1	Normal *	Alitiasis + Inflamación crónica	4.5

* Colecistografía excluida

Se concluye que existe una certeza del 95.5 por ciento para el ultrasonido en los pacientes operados.

Tabla 3B.— Correlación de colecistografía y cirugía

No. de pacientes	Dg de Colecistografía	Dg de Cirugía	o/o
18	Litiasis o excluída	Colelitiasis	81.9
3	Normal*	Colelitiasis	13.6
1	Excluída	Alitiasis + Inflamación crónica	4.5

* Ecd: Colelitiasis

Existe una correlación entre cirugía y colecistografía del 86.4 por ciento.

Clasificación de patología vesicular

Por ultrasonido (Figuras 5, 6, 7, tabla 4):

Tabla 4.— Patología vesicular por ultrasonido

TIPO DE VESICULA	No.	o/o
Normal	48	51.0
Litiasis Crade I	35	37.2
Litiasis Crade II	7	7.5
Litiasis Crade III	1	1.1
Polipo	2	2.1
Colecistitis	1	1.1
TOTAL	94	100

Por colecistografía oral (Tabla 5):

Comparando los dos cuadros notamos que el diagnóstico de colelitiasis se reduce considerablemente en la colecistografía oral, predominando en este examen las vesículas excluidas.

De todas las vesículas excluidas por colecistografía oral, el diagnóstico ecográfico fue el siguiente (Tabla 6):

Tabla 5.— Patología vesicular por colecistografía

TIPO DE VESICULA	No.	o/o
Normal	45	48
Colelitiasis	18	19
Excluída	31	33
TOTAL	94	100

Tabla 6.— Correlación de vesículas excluidas con ultrasonido

Dg POR ULTRASONIDO	No.	o/o
Colelitiasis	24	78
Normal	6	19
Colecistitis	1	3
TOTAL	31	100

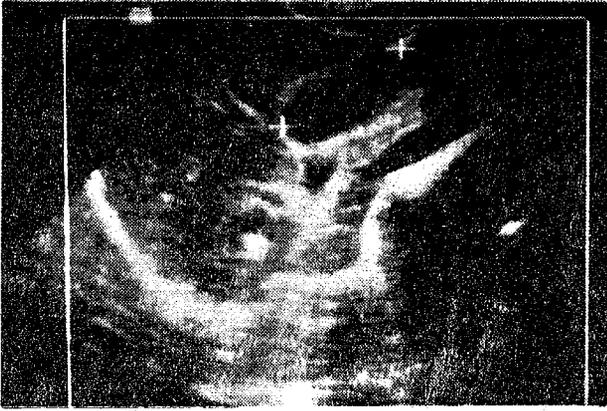


Figura 5. Ultrasonido de vesícula normal

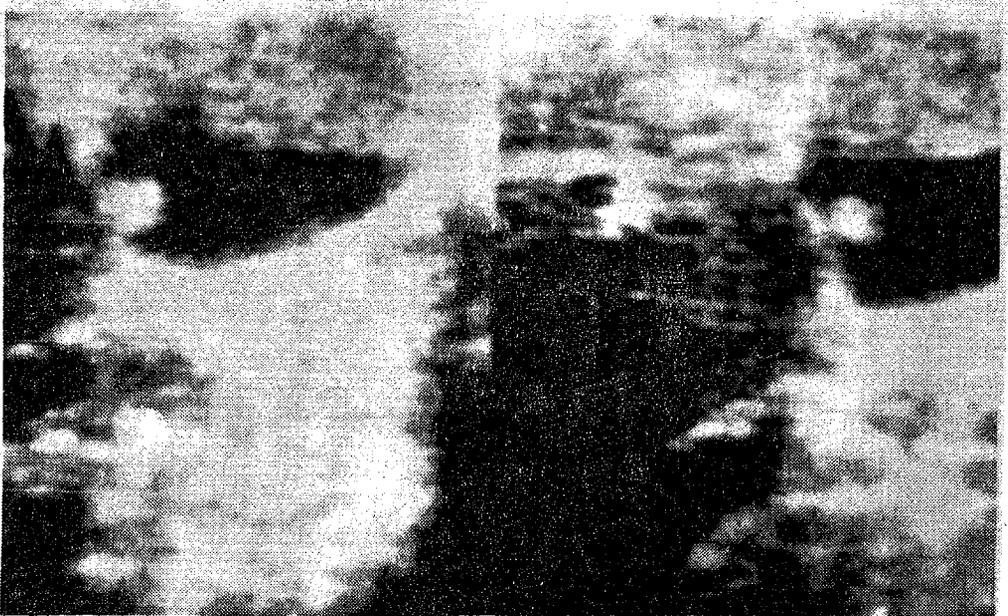


Figura 6. Pólipo vesicular señalado por la flecha

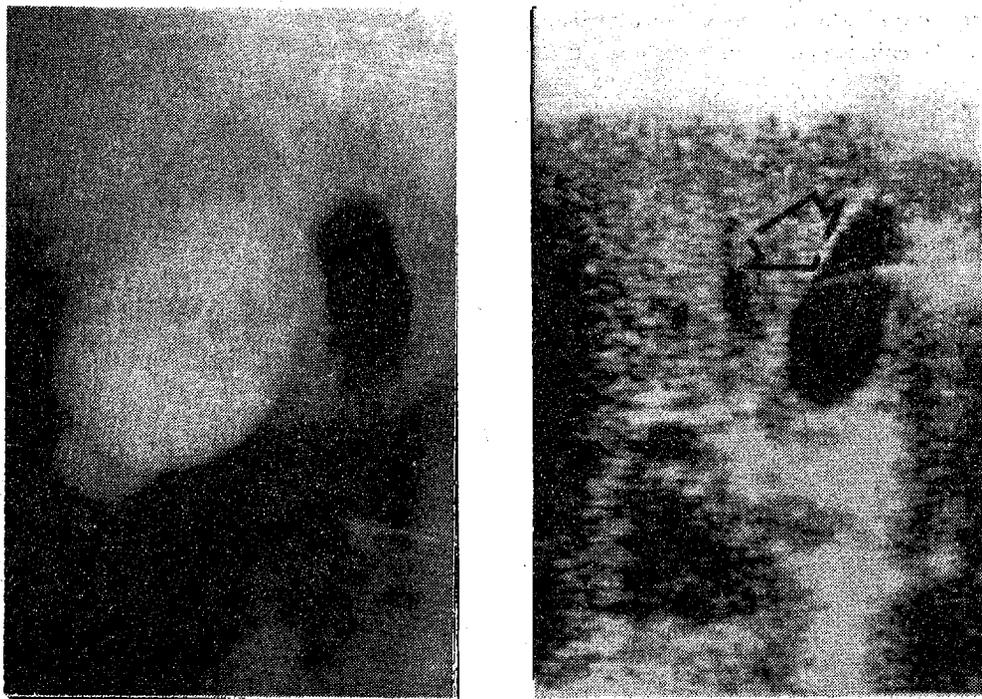


Figura 7. Tabique en la vesícula demostrado tanto en colecistografía como en ecografía

Discusión

La patología vesicular en cuanto a su diagnóstico con métodos de imagen ha contado tradicionalmente como pilares fundamentales con la colecistografía oral y la colangiografía intravenosa (2). El advenimiento de la gammagrafía radioisotópica y especialmente del ultrasonido, han modificado totalmente el algoritmo del enfoque del paciente con dolor en el cuadrante superior derecho (3, 4).

Haciendo una revisión histórica, la colecistografía oral, utilizando una técnica metódica llega a tener una eficacia de diagnóstico hasta del 93.4 por ciento (5), incluyendo en estos porcentajes a las vesículas no opacificadas, que se supone son patológicas. La eficacia diagnóstica de coledolitiasis por ultrasonido ha sufrido enorme variación desde sus inicios, en los que se utilizaba exclusivamente el método estático del Modo B, con el que se llegó a obtener una certeza del 72 por ciento (6), hasta los

últimos estudios que dan una eficacia sobre el 99 por ciento (7, 8), utilizando equipos de tiempo real y de alta resolución.

En nuestra serie de 109 pacientes, la colecistografía oral dio una certeza diagnóstica del 93.26 por ciento, mientras que con el ultrasonido se llegó al 98.11 por ciento.

En los pacientes operados, la colecistografía tuvo una eficacia del 86.4 por ciento y el ultrasonido del 95.5 por ciento.

La diferencia en el porcentaje diagnóstico entre los dos métodos se debe en gran parte a que la colecistografía requiere para poner en evidencia la vesícula, que el paciente, a más de ingerir comprimidos de material opaco, su mecanismo de absorción intestinal esté intacto, que el medio de contraste pase por el hepatocito y se excrete por él hacia la vía biliar, que ésta sea permeable, incluyendo el cístico, factores todos que permiten la llegada del medio de contraste a la vesícula y finalmente que

el grado de concentración vesicular sea suficiente. Este complicado ciclo transforma de alguna manera la colecistografía oral en una prueba fisiológica del sistema hepatobiliar (9). Pero ahí reside su punto débil, ya que en esta larga secuencia, cualquier falla de la misma da como resultado vesícula excluida. La exploración ecográfica de la vesícula, en cambio, es absolutamente independiente de la fisiología del sistema indicado y permite una evaluación adicional de estructuras vecinas que pueden simular patología vesicular. Se suma a esto que en casos agudos al estudio ultrasonográfico puede efectuarse inmediatamente a diferencia de la colecistografía. Debe considerarse además, que existen pacientes a los que no se puede realizar la colecistografía oral, como son: embarazadas, individuos con intolerancia al medio de contraste y aquellos que deben evitar la exposición al yodo por exámenes de función tiroidea.

Conclusiones

1. En la valoración de la patología vesicular, los resultados de la ecografía con equipos de tiempo real y alta resolución, son superiores a los de la colecistografía oral.

2. En el algoritmo del paciente con síntomas referidos al cuadrante superior derecho, el ultrasonido debe ser el examen de primera elección.

3. Recomendamos la colecistografía oral o estudio radioisotópico con IDA solamente si el ultrasonido no es concluyente, ó si éste no concuerda con los síntomas del paciente.

Bibliografía

1. Crade, M., Taylor, K.J.W., Rosenfield, A. T., de Graaf, C. S. and Miniham, P.: Surgical and Pathologic correlation of Cholecystosonography. *AJR*. 131:227, 1978.
2. Berk, R. N. and Clementt, A. R.: *Radiology of the gallbladder and bile ducts*. WB Saunders Company. pp. 101-240, 1977.
3. Nicholson, R. W., Hastings, O. L. and Testa, H. J.: *HIDA scanning in gallbladder disease* pp. 139-270, 1981.
4. Quiroz, A., Ferrari: Estado actual de la valoración ultrasónica de la vesícula biliar. *Rev. Mex. Radiol.* 38:3, 1984.
5. Stoopen, M., Cardoso, M., Barois, V., Villalobos, J. J. L. and Salmerón, P.: Ultrasonido o colecistografía oral?. *Rev. Mex. Radiol.* 38:19, 1984.
6. Goldber, B. B., Harris, K. and Broecker, W.: Ultrasonic and radiographic cholecystography. *Radiology*, 110:405, 1974.
7. Mckintosh, D. M. and Penney, H. F.: Gray-scale ultrasonography as a screening procedure in the detection of gallbladder disease. *Radiology*, 136: 725, 1980.
8. Cooperberg, P. and Golding, R. H.: Advances in Ultrasonography of the gallbladder and biliary tract. *Radiologic Clinics of North America*, 10:611, 1982.
9. Bruguera, C. A.: *Ecografía Abdominal*. Salvat Editores, S. A. pp: 71-94, 1982.

HERNIA DIAFRAGMATICA DE BOCHDALEK

Dr. CARLOS ORDOÑEZ CRESPO

Hospital de Niños Baca Ortiz

RESUMEN

A propósito de 2 casos particulares de hernia diafragmática pósterolateral, se revisa la embriología, clasificación, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de esta entidad. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 9: 79, 1984).

La hernia diafragmática debe ser considerada en la evaluación del niño con síndrome de dificultad respiratoria o con "bronquitis" recidivante. La sospecha clínica es confirmada por el diagnóstico radiológico del tórax.

De la oportunidad del tratamiento quirúrgico y del grado de hipoplasia pulmonar asociada, depende el pronóstico de estos pequeños pacientes.

Pacientes y métodos

Caso No. 1.

Recién nacido, a término (40 sem), con 3 kg de peso al nacer, varón, edad 36 horas, producto de primer embarazo. A las 21 horas de edad, luego de alimentación oral presenta taquipnea y 6 horas después hay cianosis discreta. No hay vómito, eliminación rectal de meconio positivo. No hay antecedentes de polihidramnio materno. El niño está deshidratado, en mal estado general, mala perfusión capilar periférica, ruidos cardíacos en hemitórax derecho, ruidos intestinales en el hemiabdomen izquierdo y eliminación de gases por recto.

En la radiografía standard de tórax se observan asas intestinales en el hemitorax izquierdo y desplazamiento del mediastino hacia el lado contralateral. El muñón pulmonar izquierdo se halla rechazado hacia arriba. Luego de realizar la evaluación preoperatoria, de corregir la deshidratación y de realizar la rea-

nimación, se procedió a la laparotomía. Se constata una hernia diafragmática pósterolateral izquierda sin saco, de 6 x 5 cm de diámetro y aplasia del segmento pósterolateral del anillo diafragmático.

Se rescata del tórax el estómago, intestino delgado, colon ascendente y transverso. El intestino malrotado se coloca en posición de mesenterio común completo, se realiza apendicectomía para estudio de células ganglionares y se deja gastrostomía de decompresión y otra de alimentación, con sonda que avanza hasta el yeyuno. Se sutura previamente el defecto diafragmático con puntos sueltos en U horizontal de Mersilene 2/0.

Caso No. 2

Sexo masculino, de 9 meses de edad, peso 7 kg, nacido a término, con peso adecuado para la edad gestacional, sufría de síndromes gripales y "bronquitis" frecuentes, que se manifestaron especialmente a los 3 y 5 meses de edad. No presentó problema respiratorio al nacimiento.

A los 7 meses de edad, el pediatra descubre "hepatomegalia" de 8 cm bajo el reborde costal derecho y es tratado por una "Hepatitis anictérica". Debido a la persistencia de la hepatomegalia, solicita estudio radiológico del abdomen y tórax, donde se identifica la presencia de contenido intestinal en el tórax derecho. En el tránsito intestinal contrastado, se encuen-

tran asas de yeyuno—íleon intratorácico.

Con estos antecedentes, el paciente es enviado para tratamiento quirúrgico. Al examen físico se observa un niño pálido, de peso bajo para su edad, con asimetría del tórax, disminución del murmullo vesicular en la base pulmonar derecha. No se auscultan ruidos hidroaéreos en el hemitórax derecho ni hay desplazamiento cardíaco contralateral.

El abdomen es escafoideo, suave e indoloro. El borde hepático se palpa a 8 cm por debajo del reborde costal derecho.

Con el diagnóstico de hernia de Bochdalek derecha, se decide realizar laparotomía.

Protocolo operatorio:

La incisión abdominal de Fcy se inicia a partir de la punta de la IIa costilla en una extensión de 12 cm. Se encuentra el hígado verticalizado con una rotación de 90°, ubicándose el lóbulo izquierdo en el hipocondrio derecho y, el lóbulo derecho, dentro del tórax.

El orificio de Bochdalek es de 12 cm de diámetro y forma un cinturón estrecho en el parénquima hepático. Luego de colocar una sonda Nelaton No. 12 a través del orificio de Bochdalek, procedemos a ampliarlo y descendemos el yeyuno—íleon y el colon derecho intratorácicos, a la cavidad abdominal. Luego de rotar y traccionar suavemente el lóbulo hepático derecho, colocamos el hígado en posición horizontal en el abdómen. El pulmón derecho se expande suavemente, ocupando 1/3 del hemitórax superior. El dren torácico No. 16 es exteriorizado por contraincisión y se sutura el anillo de Bochdalek con puntos sueltos en U horizontal de Mersilene No. 0 y se sutura la pared por planos luego de dejar el intestino en posición normal.

Resultados

Caso No. 1

La expansión pulmonar completa se alcanza a los 8 días y el paciente es retirado de

cuidados intensivos al 7o. día, luego de que la alimentación enteral fue bien tolerada. La alimentación oral progresiva con seno materno, permitió retirar la gastrostomía al 11o. día y el paciente fue dado de alta el 12o. día.

Caso No. 2

D1, D2: Insuficiencia respiratoria, cianosis distal, corregidas con oxígeno (O₂) por cateter, 2 lt/min.

D2: Rx: Expansión pulmonar derecha del 50 por ciento, pneumo—hemotórax que ocupa el espacio cardio y costo—frénico derechos.

D3: Restablecimiento del tránsito intestinal, dieta líquida.

D5: Rx: Expansión pulmonar derecha casi completa, con persistencia de escaso líquido en espacio costo—frénico derecho. Se retira dren torácico. Rx simple de abdomen normal.

D6: Alta con indicaciones: ejercicios respiratorios, dieta blanda, antibióticos.

D10: Expansión pulmonar completa, paciente asintomático. Se retiran puntos de piel.

D30: Rx pulmonar normal. Tránsito intestinal contrastado normal. Ganancia de peso 500 g. Asintomático.

A los 18 meses de operado, el niño presenta buen desarrollo pondo—estatural y psicomotor. La expansión pulmonar es completa.

Discusión y conclusiones

La hernia diafragmática póstero—lateral de Bochdalek se produce por el retorno precoz hacia la cavidad celómica de asa intestinal primitiva, que se forma en el celoma extraembrionario, esto es antes de la cuarta semana de gestación en que el triángulo lumbo—costal y el canal pleuroperitoneal se hubiesen cerrado (5). Se presentan más frecuentemente sin saco (53 al 79 por ciento) pero hay que tenerlo en cuenta para extirparlo y en algún caso de agenesia diafragmática, utilizarlo.

El grado de hipoplasia pulmonar tiene que ver con el tamaño de la hernia y con la

capacidad de expansión post-operatoria del pulmón. La incidencia de hernia diafragmática es de 1/4.000 nacidos vivos, siendo más rara la hernia diafragmática derecha (12 por ciento de casos).

Generalmente el ciego es intratorácico, pero no existen bridas de Ladd.

El grado de permeabilidad del ducto arterioso depende del grado de hipertensión pulmonar, debido a hipoplasia vascular del pulmón con shunt-der-izq. y disminución pAO2 post ductal.

Se ha propuesto la siguiente clasificación que relaciona el grado de hipoplasia pulmonar con el pronóstico del recién nacido:

- I. Sobreviven con tratamiento usual
 - a) Anoxia discreta
 - b) Anoxia severa que requiere O2 y/o ventilación asistida postoperatoria.
- II. No sobreviven a pesar de ventilación post operatoria máxima con 100 por ciento de O2 y en la cual el pAO2 post-ductal no llega a 100 Torr en 1 hora.
- III. Inicialmente llegan a pAO2 post-ductal de 100 Torr por más de una hora y luego bajan a pAO2 50 con ventilación máxima 100 por ciento O2. Pueden sobrevivir con vasodilatadores pulmonares y ligadura del ductus (1, 2).

En el caso No. 1, se trata de una hernia de Bochdalek izquierda, de tipo I, sin saco, en la que el diagnóstico postnatal se realizó gracias al síndrome de insuficiencia respiratoria que presentó el niño luego de su primera alimentación oral.

En el caso No. 2, se trata de una hernia de Bochdalek derecha, tipo I, sin saco, bien tolerada, sin manifestaciones de insuficiencia respiratoria ni de oclusión intestinal a pesar de la presencia masiva de vísceras abdominales en el hemitórax derecho. La hernia de Bochdalek derecha es una entidad sumamente rara (1/48.000 nacidos vivos).

Los episodios interpretados como bronquitis, con disminución del murmullo vesicular en la base pulmonar derecha, debieron ser completados con el estudio radiológico del tórax, el mismo que hubiera puesto en evidencia el diagnóstico desde el primer episodio, a los 3 meses de edad.

La hepatomegalia no dolorosa, interpretada como "hepatitis anictérica" sólo se debía a la malrotación hepática. El diagnóstico fue un hallazgo radiológico.

El tránsito intestinal con bario resulta innecesario y, en el recién nacido, puede agravar al cuadro de insuficiencia respiratoria.

En la hernia diafragmática derecha, no se observa desplazamiento mediastinal contralateral, como en el caso de la hernia izquierda.

El pulmón hipoplásico cedió, simplemente, su lugar a las vísceras abdominales, en los dos casos.

Tratamiento quirúrgico y postoperatorio:

Incisión: En la hernia derecha es necesario realizar la incisión de Fey, pero corrigiendo su dirección hacia el ombligo. En la hernia izquierda, la incisión horizontal o subcostal son suficientes (6).

La sonda Nelaton colocada a través del anillo herniario es un paso importante para disminuir la presión intratorácica negativa y descender las vísceras al abdomen (7).

En la hernia derecha, *la frenotomía*, sin lesionar la inervación diafragmática, facilita enormemente el descenso del hígado, el cual debe ir acompañado de maniobras lentas al cambiar su eje y de monitoreo cardíaco permanente, con el fin de evitar reflejos vagales por cambios bruscos de presión en el flujo de la vena cava.

Presión intraabdominal: En el caso No. 2 no hubo un incremento importante de la presión intraabdominal por tratarse de un niño de 9 meses, pero en el recién nacido, la capacidad abdominal insuficiente al comienzo, puede ser ampliada por maniobra de rastrilleo de la musculatura abdominal.

Hay que evitar la expansión pulmonar preoperatoria rápida para no lamentar pneumotórax por ruptura de alveolos normales. Con el mismo criterio, se utiliza la trampa de agua de Jackson, cuya presión negativa no supera los 10 cm de agua.

La terapia respiratoria postoperatoria es importante, en especial los ejercicios de inspiración, los cuales sirven para obtener una buena y progresiva expansión pulmonar, evitando así las rupturas alveolares.

La evolución postoperatoria fue sin complicaciones y, el estudio radiológico, así como los controles clínicos seriados, revelaron una expansión pulmonar completa y función digestiva normal, en ambos casos.

Se considera que el volumen de intercambio funcional del pulmón del lado afectado por la hernia, será 20 por ciento inferior al normal (3, 4), pero estos dos pacientes son clínicamente normales y tienen buena tolerancia al ejercicio.

Bibliografía

1. Dibbins, A. W.: Hernia diafragmática congénita: pulmón hipoplásico y vasoconstricción pulmonar. *Clínicas de Perinatología*, 1:93, 1978.
2. J. C. Mselati, M. Benson-Leaud, Y. Revillon, A. Laufenburger, J., Lavaud, M. Cloup et D. Peltrin: Hypoxémie réfractaire par hypertension artérielle pulmonaire et circulation de type foetal dans les hernies congénitales de la coupole gauche a révélation neonatale. *Chir. Pédiatr.* 20: 13, 1979.
3. G. Grotte: Posterolateral Diaphragmatic hernia. Long term results. *Progress in Pediatric Surgery*, 10:35, 1977.
4. T. Bechraoui, J. M. Bondonny, M. Jaubert de Beaujen: Les poumons dans les hernies congénitales des coupoles diaphragmatiques. *Chir. Pédiatr.*, 19: 145, 1978.
5. S. W. Gray, J. E. Skandalakis: *Embriology for Surgeons*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1972.
6. Th. M. Holder, K. W. Ashcraft: *Pediatric Surgery*. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1980.
7. D. Pellerin, P. Bertin: *Técnicas de Cirugía Pediátrica*. Toray Masson S. A., Paris, 1981.

CALCINOSIS MIOCÁRDICA

Dr. FRANCISCO GUERRERO R., Srta. CATARINA POSADA T.
y Srta. MONICA REVELO P.

Hospital Eugenio Espejo. Servicio de Patología

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 52 años que ingresó al hospital en mal estado y falleció pocas horas después de su ingreso; los hallazgos de autopsia demuestran que el paciente tuvo afectación de varios de sus órganos: pulmones, riñones, hígado, bazo y corazón en donde se encontró calcificación de las fibras miocárdicas cuya etiología no está claramente definida. Se presenta este caso de posible calcificación "idiopática" de las fibras miocárdicas por la rareza del mismo. (Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, 9: 83, 1984).

La insuficiencia renal crónica se asocia en bajo porcentaje a calcificación visceral (1); los órganos más frecuentemente afectados son: pulmones, estómago, riñones, corazón y la capa media de las arterias con depósito tipo Monkeberg. Esta alteración es detectada por lo general en estudios postmortem.

En este trabajo se describirá el raro hallazgo de calcificación de fibras miocárdicas en un estudio de necropsia realizado en el Hospital Eugenio Espejo.

Presentación del caso

Paciente sexo masculino, 52 años de edad, casado, residente en Quito. Acude al servicio por presentar desde hace 4 años tos con expectoración amarillo verdosa, la misma que se exacerbó desde hace 3 meses y que ha ido intensificándose hasta la fecha del ingreso, concomitantemente presentó náusea, anorexia, polaquiuria, disuria, ocasional hematuria, tenesmo vesical, orina fétida, pérdida de la fuerza del chorro miccional.

Al examen físico se observa frecuencia respiratoria de 24 por minuto, temperatura

37 grados, tensión arterial 110/60 y frecuencia cardíaca 80 por minuto. Paciente en mal estado general, consciente, caquético, pálido, no se palpan adenopatías, mucosas orales secas, labios cianóticos, torax expansibilidad disminuida, se auscultan rales en bases pulmonares.

Permanece en el hospital por el lapso de 60 horas, luego de las que fallece, por lo cual no se pudo realizar exámenes de laboratorio de los niveles de calcio ni fosfatos séricos, ni urinarios.

Hallazgos de autopsia

1. El pulmón derecho pesa 820 g; a la inspección se observan numerosos nódulos redondeados, blanquecidos, prominentes a manera de "mullos". El pulmón izquierdo pesa 750 g; muestra mayor número de nódulos que el anterior; al corte, en pleno espesor del lóbulo superior se halla una lesión cavitaria de 35 mm de diámetro de paredes gruesas.

Microscópicamente en todos estos sitios se observan zonas de bronconeumonía, hiperinflamamiento, enfisema y numerosos focos de necrosis caseosa con escasa reacción epitelioides



Figura 1.— Corte microscópico del corazón del paciente. Descripción en el texto.

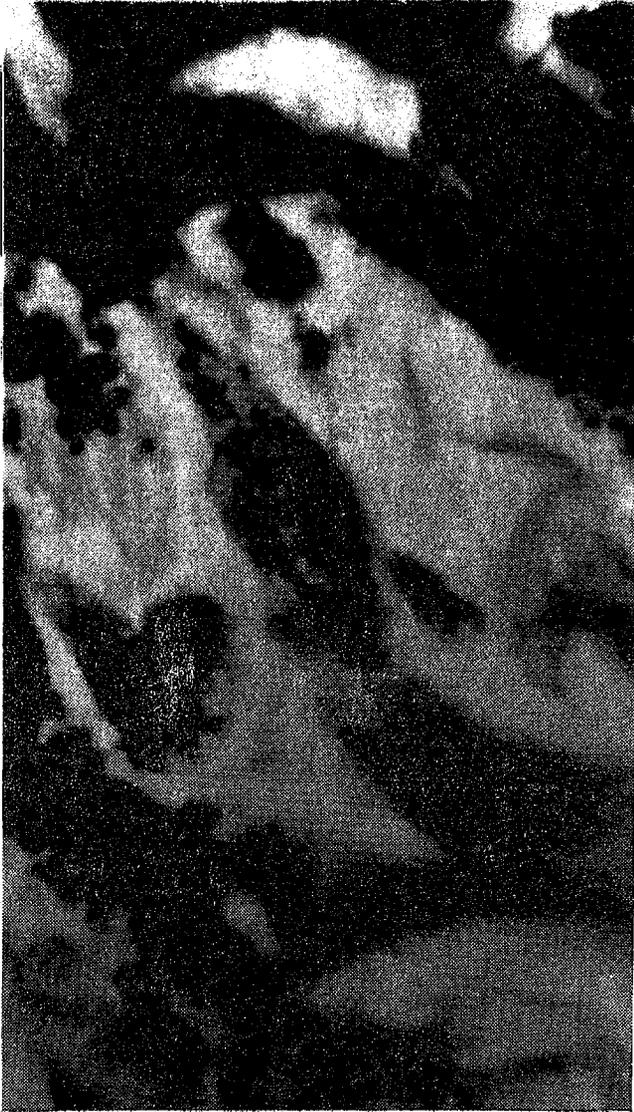


Figura 2.— Corte microscópico del corazón del paciente. Descripción en el texto

y pocas células gigantes de tipo Langhans. En la coloración Ziehl se hallan bacilos alcohol ácido resistentes.

2. Corazón: Mide 11 a 12 cm en ejes longitudinal y horizontal, pesa 300 g; cavidades aumentadas de capacidad; miocardio de aspecto aparentemente normal.

Microscópicamente se hallan numerosas fibras y a veces paquetes musculares calcificados (Fig. 1) rodeados por fibras aparentemente normales, en algunas fibras inclusive se puede ver el inicio de la calcificación, fibras musculares hipertróficas con grandes núcleos vacuolados, a veces dobles y sectores de sarcolemma hialinizado (Fig. 2); junto a las calcificaciones se pueden ver algunas fibras colágenas y escasos linfocitos.

3. En el hígado se observan gránulos blanco-amarillentos pequeños, que microscópicamente corresponden a los ya descritos en el pulmón.

4. Riñón derecho pesa 190 g; en su superficie se observan granulaciones prominentes y depresiones irregulares, más oscuras; al corte se observa que la pelvis y los cálices están enormemente dilatados de manera que sólo queda un delgado parénquima periférico a veces de menos de 1 mm de espesor, con pequeñas granulaciones más pequeñas.

Riñón izquierdo pesa 160 g; con características similares al anterior.

Los uréteres son gruesos y tortuosos en todo su trayecto, y las paredes están aparentemente engrosadas.

La vejiga está dilatada y es de paredes gruesas. Microscópicamente los glomérulos se observan engrosados, hipercelulares, aumento del espacio de Bowman; algunos están esclerosados. Los túbulos se encuentran en necrosis, algunos totalmente descamados con numerosos cilindros hialinos y purulentos en su interior. En el intersticio existe intenso infiltrado polinuclear y linfocitario, los vasos están congestivos; se constata además focos de necrosis caseosa con raras células gigantes.

La vejiga es de paredes musculares gruesas con intenso infiltrado linfocitario.

5. La próstata es irreconocible; contiene material grumoso, espumoso de aspecto purulento.

Microscópicamente se observa fibrosis, infiltrado polinuclear y linfocitario extensamente distribuido.

6. Bazo: se presenta con centenares de granulaciones similares a las descritas en los otros órganos, tanto macro como microscópicamente.

7. Sistema Nervioso Central: macroscópicamente se observa la presencia en el cuerno anterior derecho del lóbulo frontal de material de aspecto purulento.

Al examen microscópico se comprueba la presencia de zonas de purulencia e infiltrado polinuclear. No hay tendencia granulomatosa, ni se hallan gérmenes alcohol-ácido resistentes.

Los diagnósticos de autopsia son:

— Tuberculosis miliar caseificada en pulmones, ganglios mediástínicos, hígado, bazo y riñones.

— Bronconeumonía bilateral

— Hidronefrosis bilateral

— Prostatitis purulenta

— Absceso cerebral

— Calcificación miocárdica idiopática

Discusión

En varios estudios realizados se ha tratado de explicar la fisiopatología de las calcificaciones viscerales ectópicas:

1. El fosfato cálcico puede precipitar en tejidos de metabolismo lento, con baja producción de CO₂ y por consiguiente alcalinidad relativa y baja solubilidad de calcio; como son zonas de antiguo infarto o las cicatrices. A este fenómeno se conoce como calcificación "distrófica" (2,3).

2. Vever en sus estudios no encontró un parámetro bioquímico que correlacionara la incidencia de calcificación en tejidos blandos con la uremia; sin embargo la hiperfosfatemia o aumento del producto calcio/fósforo podrían ser componentes importantes de esta complicación (1).

La uremia, acidosis metabólica y la

diálisis a largo plazo se asocian a niveles elevados de fosfato que inducen a hiperparatiroidismo secundario, con movilización de calcio proveniente del sistema óseo, el cual se deposita en los tejidos blandos como hidroxapatita o más comunmente como complejos amorfos (2, 4, 5, 11, 12). Este fenómeno se conoce como calcificación "metastásica".

Hallazgos ultraestructurales revelan como puntos iniciales de calcificación a las mitocondrias de las fibras miocárdicas (2, 6).

3. Se ha referido un caso de calcificación miocárdica debido a infección neonatal por virus Coxaque tipo B (7).

4. Se han descrito casos en los cuales la calcificación miocárdica no puede explicarse por ninguno de estos mecanismos y que además ha tenido niveles de calcio normales; a estos estados se ha llamado calcificación "idiopática" (2).

La calcificación miocárdica puede pasar inadvertida clínicamente. En algunos casos, con la radiografía simple de tórax, se han observado las mencionadas calcificaciones. En estos casos es útil el electrocardiograma ya que detecta trastornos de conducción (7).

Con el ecosonograma se puede observar aumento de ecogenicidad en las zonas de calcificación (8, 9); mientras que en la gammagrafía hay incremento de la captación del contraste (Tc. 99 MDP) en las mismas (10).

La calcificación de las fibras miocárdicas es un fenómeno no raro en la patología. En el presente caso en el que hubo grandes y graves lesiones renales, un fondo tuberculoso y purulencia encefálica y prostática se puede pensar en que:

1. Las calcificaciones no son distróficas puesto que no se instalaron sobre zonas de antiguo infarto o de cicatrización.

2. Tampoco son calcificaciones metastásicas en cuanto que son exclusivamente miocárdicas, sin otros compromisos viscerales.

3. El presente caso es compatible por lo mismo a una calcificación "idopática" de las fibras miocárdicas.

Bibliografía

1. Brenner, B.: *The Kidney*. Editorial Saunders, Philadelphia, 1976.
2. Florey, L.: *Patología General*. Editorial Salvat, Barcelona, 1976.
3. Lasser, A.: Calcification of Myocardium. *Human Pathology*, 14: 824, 1983.
4. McClure, J. and Pieterse, A.: Myocardial fiber calcification. *J. Clin. Pathol.*, 34: 1167, 1981.
5. Ejerblad, S., Eriksson, P. and Johansson, B.: Uraemic arterial disease. An experimental study with special reference to the effect of parathyroidectomy. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 13: 161, 1979.
6. Galle, J., Mohp, W., Lossnitzer, K. and Haferkamp, O.: Development of necrosis and its sequelae in the myocardium of polymyopathic hamsters. An electron microscopic study. *Virchows Arch.*, 36:87, 1981.
7. Barson, W. et al.: Survival following pericarditis in a new borne associated with infection by Coxsackie virus B. *Pediatrics*, 68:79, 1981.
8. Come, P. and Riley, M.: Mode and cross-sectional echocardiographic recognition of fibrosis and calcification of the mitral valve chordae and left ventricular papillary muscles. *Am. J. Cardiol.*, 49: 461, 1982.
9. Schwarten, D.: Radiologic examination of the heart. *Cardiovas. Clin.*, 12: 75, 1981.
10. Kelly, S. and Dorothy, L.: Intense myocardial uptake of Tc 99 MDP in a case of hypercalcemia. *Clin. Nucl. Med.*, 6: 58, 1981.
11. Roberts, W. and Waller, B. F.: Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients. *Am. J. Med.*, 71:371, 1981.
12. Bylsma, F. and Walmsley, J. B.: Metastatic myocardial calcification. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 28: 167, 1981.

FERTILIDAD MASCULINA II

Dr. FAUSTO TAFUR PALACIOS, Dr. ALBERTO PAREDES-DIAZ

Servicio de Urología del Hospital Quito de la Policía Nacional

RESUMEN

En 25 sujetos fértiles, se efectuó un estudio estadístico de los parámetros del espermato-grama y se otorgó una calificación para cada uno de ellos. Se propone una tabla de valoración del semen que pretende interpretar el grado de fertilidad de un individuo. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 9: 89, 1984).

Desde la primera observación de los espermatozoides por von Leeuwenhoek en 1679, hasta la realización de los estudios anatómicos exhaustivos comparativos del esperma en numerosas especies, incluyendo el hombre, hecha por Retzius a finales del siglo 19, y la estandarización del semen normal efectuada por Freund y Peterson a comienzos de la década de los 50 en el presente siglo, muchas discusiones han habido en torno a las cifras normales de los parámetros del espermato-grama (1).

Nosotros nos propusimos crear una tabla de calificaciones del esperma, para obtener un índice de fertilidad que permita al urólogo o al médico de otras especialidades, pronosticar con bastante certeza, el futuro de la fertilidad de su paciente.

Material y métodos

Se tomaron al azar 25 pacientes jóvenes fértiles, pertenecientes a la Policía Civil Nacional, y se investigaron los hábitos (alcohol, tabaco), antecedentes de enfermedades venéreas y de infecciones urinarias, antecedentes de criptorquidia y/o de varicocele, y otras.

Un examen físico minucioso fue realizado en cada uno de los pacientes y, en éste se incluyó la medición de los diámetros testiculares.

En todos los individuos estudiados, se solicitaron los siguientes exámenes: biometría hemática con eritrosedimentación; dosificaciones séricas de úrea, creatinina, ácido úrico y glucosa; elemental y microscópico de orina y urocultivo. El espermato-grama fue solicitado manteniendo una abstinencia previa de 5 días y sin recibir medicación alguna. La muestra fue obtenida por masturbación, y el examen —siempre efectuado por el mismo laboratorista—, fue iniciado dentro de los primeros sesenta minutos de obtenida.

Se tomaron seis parámetros del espermato-grama: 1) Porcentaje de normalidad, 2) Porcentaje de movilidad traslatoria en la primera hora, 3) Ph, 4) Número de espermatozoides por cc., 5) Porcentaje de espermatozoides muertos, y 6) Volumen de la muestra. De cada uno de ellos se obtuvo el valor medio y la desviación standar.

A excepción del parámetro Número de espermatozoides por cc., con los restantes se realizó una escala de valores de 0 a 10, que se obtuvo utilizando el valor medio y la desviación standar; p. ej.:

Porcentaje de espermatozoides muertos:

Valor medio = 29.6, Desviación Standar = 5.092

Valor medio (V.M.) + Desviación standar (D.S.) = Valor superior

$$29.6 + 5.092 = 34.6$$

V.M. - D.S. = Valor inferior

$$29.6 - 5.092 = 24.6$$

La diferencia entre el valor superior y el valor inferior, dividida para 10, origina el intervalo, así (2):

$$\frac{\text{Valor superior} - \text{Valor inferior}}{10} = \text{Intervalo}$$

$$\frac{34.6 - 24.6}{10} = 1$$

Entonces la calificación de 0 a 10, se hará en base al intervalo; así, en el ejemplo que estamos analizando, el valor superior que es de 34.6 corresponderá a 0, porque se trata de espermatozoides muertos. Si disminuimos cada vez en uno, que es el intervalo, iremos obteniendo cifras de 33.6, que corresponderá a 1 de calificación; 32.6, a 2; 31.6, a 3, etc., de tal manera hasta llegar al mínimo porcentaje de espermatozoides muertos (Valor inferior), que será el que más puntaje tenga (10). Con el parámetro Número de espermatozoides por cc., no se realizó este procedimiento, sino que artificialmente se dio el valor de 0 a los 50'000.000, y por cada 10 millones, se añadió 1 de calificación, hasta llegar a 150 millones o más, que fueron calificados con 10.

Resultados

Edad.— los individuos estudiados fluctuaron entre los 26 y 46 años, con un promedio de 30.6 años de edad.

Número de hijos.— Varió entre 1 a 7. El primer hijo nació entre 9 meses y 2 años después del matrimonio.

Hábitos.— 18 sujetos refirieron consumo de alcohol y tabaco en forma moderada (72 o/o), 5 eran no fumadores y abstemios (20 o/o), y 2 fumaban pero no ingerían licor (8 o/o).

Antecedentes patológicos.— Hubo 4

individuos con historia de blenorragia (16 o/o) y 10 refirieron infecciones urinarias (40 o/o).

Examen físico.— Se encontró prepucio redundante en 6 pacientes (24 o/o); espermatocele en 1 (4 o/o); y estenosis del meato en 1 (4 o/o). Las dimensiones de los diámetros testiculares oscilaron, para el testículo derecho, entre 3.4 y 5.5 cm. en el diámetro longitudinal, por 1.8 hasta 3 cm. en el diámetro transversal. Para el testículo izquierdo, de 4.3 a 5 cm. para el diámetro longitudinal, por 2.5 a 3 cm. para el diámetro transversal.

Laboratorio.— No se encontraron cifras alteradas.

Espermatobiograma.— Se obtuvieron los siguientes resultados de los parámetros estudiados:

a) Ph.— Valores entre 6.8 a 8.9, con un promedio general de 8.04.

b) Volumen.— Osciló entre 1.6 a 7.8 ml., con un promedio de 2.53 ml.

c) Número de espermatozoides por cc.— La cuenta mínima fue de 50 millones y la máxima de 545 millones, con un promedio de 203 millones.

d) Porcentaje de espermatozoides normales.— Los resultados se sintetizan en la tabla 1.

Tabla 1. *Porcentaje de espermatozoides muertos*

Espermatozoides normales (o/o)	No. de ptes.	o/o Frecuencia
90	3	12
80	8	32
70	10	40
60	1	4
50	2	8
40	1	4

e) Porcentaje de movilidad traslatoria en la primera hora.— Se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. *Porcentaje de movilidad traslatoria a la primera hora.*

Movilidad traslatoria No. de ptes. en la 1a. hora (o/o)	o/o	Frecuencia
80	5	20
70	4	16
60	3	12
50	5	20
40	4	16
30	4	16

f) Porcentaje de espermatozoides muertos.— Se reducen en la tabla 3.

Tabla 3. *Porcentaje de espermatozoides muertos.*

Espermatozoides muertos (o/o)	No. de ptes.	o/o	Frecuencia
60	1	4	
50	3	12	
40	6	24	
30	4	16	
20	6	24	
10	5	20	

g) Test de la fructosa.— Fue positivo en los 35 individuos estudiados (100o/o)

Una vez obtenidos los resultados de los diversos parámetros estudiados, procedimos a hacer una valoración cuantitativa de 0 a 10, de acuerdo a las normas estadísticas explicadas anteriormente, así:

a) Para el Ph,

7.202	0 puntos.
7.385	1 punto.
7.568	2 puntos.
7.750	3 puntos.

7.933	4 puntos.
8.116	5 puntos.
8.299	6 puntos.
8.482	7 puntos.
8.664	8 puntos.
8.847	9 puntos.
9.030	10 puntos.

b) Para el volumen,

2.016 cc.	0 puntos.
2.330 cc.	1 punto.
2.650 cc.	2 puntos.
2.960 cc.	3 puntos.
3.270 cc.	4 puntos.
3.590 cc.	5 puntos.
3.910 cc.	6 puntos.
4.220 cc.	7 puntos.
4.530 cc.	8 puntos.
4.850 cc.	9 puntos.
5.160 cc.	10 puntos.

c) Para el número de espermatozoides por cc.,

50 millones / cc.	0 puntos.
60 millones / cc.	1 punto.
70 millones / cc.	2 puntos.
80 millones / cc.	3 puntos.
90 millones / cc.	4 puntos.
100 millones / cc.	5 puntos.
110 millones / cc.	6 puntos.
120 millones / cc.	7 puntos.
130 millones / cc.	8 puntos.
140 millones / cc.	9 puntos.
150 millones / cc.	10 puntos.

d) Para el porcentaje de espermatozoides normales,

68.21 o/o	0 puntos.
69.08 o/o	1 punto.
69.95 o/o	2 puntos.
70.82 o/o	3 puntos.
71.69 o/o	4 puntos.
72.05 o/o	5 puntos.
73.42 o/o	6 puntos.
74.29 o/o	7 puntos.

Tabla 4.— Valores obtenidos en cada paciente, de acuerdo a las calificaciones de los distintos parámetros del espermatobiograma.

No. Pte.	Ph	Volumen	No. espermatozoides./cc.	o/o espermatozoides normales	o/o movilidad	o/o espermatozoides muertos	Total (Índice de Fertilidad). /60
1	7	3	6	10	10	10	46
2	3	7	4	3	0	4	21
3	7	0	10	4	0	4	25
4	1	0	10	0	9	10	30
5	5	10	6	10	0	0	31
6	5	10	5	10	10	10	50
7	8	5	10	10	10	10	53
8	8	10	10	10	10	10	58
9	7	3	0	3	10	0	23
10	5	10	10	3	9	4	41
11	5	4	10	10	0	0	29
12	8	7	10	0	0	0	25
13	0	0	10	3	0	0	13
14	7	1	10	10	0	0	28
15	1	4	10	10	9	4	38
16	2	10	10	3	0	0	25
17	8	5	10	10	0	0	33
18	9	4	1	0	0	10	24
19	5	2	10	3	10	10	40
20	2	5	9	3	0	10	29
21	3	0	1	3	10	10	27
22	5	7	10	10	10	10	52
23	3	6	5	0	0	0	14
24	9	1	3	3	0	0	16
25	7	0	4	10	10	10	41

75.16 o/o	8 puntos
76.03 o/o	9 puntos
76.90 o/o	10 puntos

e) Para el porcentaje de movilidad,

50.09 o/o	0 puntos
51.23 o/o	1 punto
52.37 o/o	2 puntos
53.51 o/o	3 puntos
54.65 o/o	4 puntos
55.80 o/o	5 puntos
56.94 o/o	6 puntos
58.08 o/o	7 puntos
59.22 o/o	8 puntos
60.36 o/o	9 puntos
61.50 o/o	10 puntos

f) Para el porcentaje de espermatozoides muertos,

34.6 o/o	0 puntos
33.6 o/o	1 punto
32.6 o/o	2 puntos
31.6 o/o	3 puntos
30.6 o/o	4 puntos
29.6 o/o	5 puntos
28.6 o/o	6 puntos
27.6 o/o	7 puntos
26.5 o/o	8 puntos
25.6 o/o	9 puntos
24.6 o/o	10 puntos

Con estas tablas de calificaciones, procedimos a sumar los valores obtenidos en los parámetros del espermatobiograma de cada sujeto en estudio. Dichos valores se resumen en la tabla 4.

La suma de las calificaciones de los 6 parámetros del espermatobiograma, determina una evaluación sobre 60 puntos, que constituye el índice de fertilidad.

Conclusiones

Una interpretación de valores del índice de fertilidad, puede ser:

- a) De 30 a 60 = Fertilidad segura;
- b) De 10 a 30 = Fertilidad probable; y

c) Menos de 10 = Infertilidad.

Sin embargo, esta tabla interpretativa de valores, debe ser corroborada con el estudio comparativo de pacientes infértiles, para avalar los resultados obtenidos.

En el proceso de valoración de la fertilidad de un paciente, debe efectuarse una historia clínica en forma cuidadosa, tendiente a encontrar cualquier alteración que determine la ausencia de fertilidad.

Los exámenes a solicitarse deben ser los generales para determinar alteraciones infecciosas y/o metabólicas, los hormonales, y el espermatobiograma, que es el examen fundamental. Este último, debe ser efectuado previa abstinencia sexual de 5 días y el paciente no encontrarse bajo ningún tipo de medicación. La muestra debe ser obtenida por masturbación, y el examen de la misma se hará dentro de los 60 minutos de emitida.

El número de espermatozoides mínimo encontrado fue de 50 millones y el 70 o/o de los sujetos estudiados (15), tuvo cuentas superiores a los 100 millones.

Alrededor del 50 o/o de los pacientes tuvo buena movilidad de espermatozoides y normalidad de los mismos.

Los parámetros de número, normalidad, movilidad y porcentaje de espermatozoides muertos, parecen ser los fundamentales para una correcta valoración del índice de fertilidad de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Ross, L. S.: *Diagnosis and Treatment of Infertile Men: A Clinical Perspective. J. of Urol.*, 130:847, 1983.
2. Guria, R.: *Control de Calidad en el Laboratorio Clínico. México, 1979.*

LA ONCOCERCOSIS EN EL ECUADOR
IV. UN ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ENFERMEDAD
ENTRE LAS POBLACIONES CHACHI Y MORENOS
EN LA PROVINCIA DE ESMERALDAS*

Dr. RONALD H. GUDERIAN, Sr. DANIEL SWANSON, Dr. RAMIRO CARRILLO,
Sr. JOSE MOLEA, Dr. ROBERTO PROAÑO S., Dr. WALLACE L. SWANSON

Departamento de Oftalmología y Patología Clínica. Hospital Universitario Vozandes, Quito.

RESUMEN

La frecuencia, intensidad y las manifestaciones clínicas en los focos endémicos de la enfermedad en la Provincia de Esmeraldas, Ecuador, fueron evaluados en las dos razas étnicas (Morenos y Chachilla — una tribu indígena). La incidencia de la infección y la intensidad de la enfermedad observada en ambas razas se relacionó directamente con la frecuencia del contacto hombre-vector, y no con factores raciales. Ambas razas mostraron la misma incidencia de positividad para la infección en las áreas hipodémica e hiperendémica. Los hombres, de ambas razas, mostraron una incidencia más aguda a la infección (positividad), que las mujeres. En los Chachilla, se encontró una densidad de microfilarias más alta que en los Morenos en ambas áreas de endemicidad. Algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad, análogas a la presentación africana se observaron solamente en los Morenos. No se presentó ninguna participación linfática o cicatriz hipertrófica en los Chachilla, lo que nos sugeriría que en los Morenos habría una predisposición genética a las complicaciones linfáticas en las infecciones producidas por microfilarias. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, 9: 95, 1984*).

Se ha afirmado que los factores raciales son importantes en las características variables de la oncocercosis, de acuerdo a la situación geográfica. En algunos grupos étnicos de Africa, en los cuales se encontró la condición de diátesis fibroblástica, eran más propensos a desarrollar queloides y liquenificación de la piel (7). Esos mismos grupos tenían una frecuencia más baja de dermatitis exógena que los grupos caucásicos de América Central. Linfadenopatías, inguinales y crurales, ingle colgante y elefantiasis, características encontradas frecuentemente en los Morenos Africanos, no se encontraron en los caucásicos infectados del hemisfe-

rio occidental. Con la excepción de la linfadenitis circunscrita a los caucásicos, no se encontró las complicaciones linfáticas (6). La composición étnica de los focos endémicos de la oncocercosis en la Provincia de Esmeraldas consiste en dos razas; una tribu indígena caucásica, que posiblemente desciende de razas originales mongólicas, y las africanas que llegaron a América Latina en el siglo 16; Morenos traídos como esclavos. Se realizó un estudio para evaluar las diferencias en la frecuencia y las características clínicas de la enfermedad entre las dos razas y para determinar si habría algunas características de oncocercosis en el Ecuador

* Fuente original. Traducción con permiso de: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* Vol. 78, pp. 86-90, 1984.

que podrían atribuirse a los factores raciales.

Este estudio fue basado en los datos obtenidos durante el estudio epidemiológico realizado entre noviembre de 1980 y diciembre de 1982 (4).

Materiales y métodos

Todos los habitantes positivos para microfilarias en los once focos endémicos de oncocercosis de la provincia de Esmeraldas fueron considerados en esta evaluación (3). Las características etnográficas de los Chachilla y Morenos que viven en esta área ya han sido descritas previamente (1, 2). Todos los datos usados en esta evaluación fueron obtenidos del estudio general epidemiológico. Estadísticas estándares fueron calculadas y analizadas por computador.

Resultados

Incidencia de la infección

3.191 Chachilla y 4.640 Morenos fueron examinados en los 11 focos de la Provincia de Esmeraldas. De ellos, 1.260 (39.5 por ciento) Chachilla y 976 (21.0 por ciento) Morenos fueron positivos para microfilarias de *Onchocerca volvulus*, ya sea por la biopsia de la piel o la prueba de Mazzotti (Tabla 1). De los infectados de ambas razas, el 51.6 por ciento eran hombres y 48.4 por ciento eran mujeres. Los hombres Chachi mostraron una incidencia más alta de infección (44.1 por ciento), mientras que las mujeres Chachi mostraron una incidencia de 34.5 por ciento; la incidencia en los hombres Morenos era 25.5 por ciento y en las mujeres Morenas 16.4 por ciento.

Distribución de acuerdo a la edad y sexo de la infección

En todas las edades la incidencia de infección en los Chachilla fue más alta que en los Morenos (Figura 1). La incidencia positiva para microfilarias en ambas razas aumentó con la edad. En los Chachilla la incidencia máxima de la infección ocurrió entre los que tenían 60 años de edad o más (80.6 por ciento), mientras que con los Morenos la incidencia más alta

se encontró entre los 45 – 49 años de edad (53.4 por ciento). La incidencia de la infección en los hombres aumentó en ambas razas, con el pico máximo en los Chachilla ocurriendo entre los que tenían 40 – 45 años de edad y en los Morenos entre los que tenían 45 – 49 años de edad (Figura 2). En las mujeres de ambas razas, había un aumento gradual de la incidencia con la edad, siendo la máxima incidencia entre las que tenían 60 años o más de edad. Los hombres Chachi mostraron una incidencia de infección más alta que las mujeres Chachi en todas las edades menores de 45 años de edad; después de los 45 años de edad, se encontró una incidencia de infección más alta en las mujeres. Entre los hombres Morenos se encontró una incidencia más alta y aguda que entre las mujeres, sin tomar en cuenta la edad.

Distribución de densidad de las microfilarias en la piel de acuerdo a la edad y sexo

Los Chachilla mostraron una densidad de microfilarias más alta que los Morenos (20.7 mf/mg comparado con 13.6 mf/mg; $P < 0.025$). La intensidad de la infección aumentó en ambas razas durante las primeras cuatro décadas de la vida (Figura 3). La densidad máxima de las microfilarias se encontró en los Chachilla entre las edades de 45–49 años de edad, y en los que tenían más de 60 años de edad (41.5 mf/mg y 40.3 mf/mg respectivamente). La densidad máxima entre los Morenos se presentó entre los que tenían 40–45 años de edad (31.4 mf/mg).

Entre los Chachilla, las densidades máximas ocurrieron en la adolescencia, entre los hombres, mientras que en las mujeres ocurrió entre las que tenían 60 años o más de edad (Figura 4). La densidad máxima (48.0 mf/mg) en los Morenos, se reflejó solamente entre los hombres. Las mujeres Morenas, tenían una densidad de microfilarias baja durante todas las edades, ocurriendo la máxima entre las que tenían 30–35 y 55–59 años de edad (18.2 mf/mg y 18.5 mf/mg respectivamente).

Tabla 1.— *Incidencia de la infección entre los Chachilla y Morenos en la Provincia de Esmeraldas.*

	CHACHILLA			MORENOS		
	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer
Todos focos endémicos						
No. Examinado	3191	1658	1533	4640	2371	2269
No. Positivo	1260	731	529	976	605	371
o/o Positivo	39.4	44.1	34.5	21.0	25.5	16.4
Area Hiperendémica						
No. Examinado	1569	832	737	586	312	274
No. Positivo	1003	571	432	365	203	160
o/o Positivo	63.9	68.6	58.6	62.3	65.1	58.4
Area Hipoendémica						
No. Examinado	1622	826	796	4054	2059	1995
No. Positivo	257	159	97	613	402	211
o/o Positivo	15.8	19.2	12.2	15.1	19.5	10.6

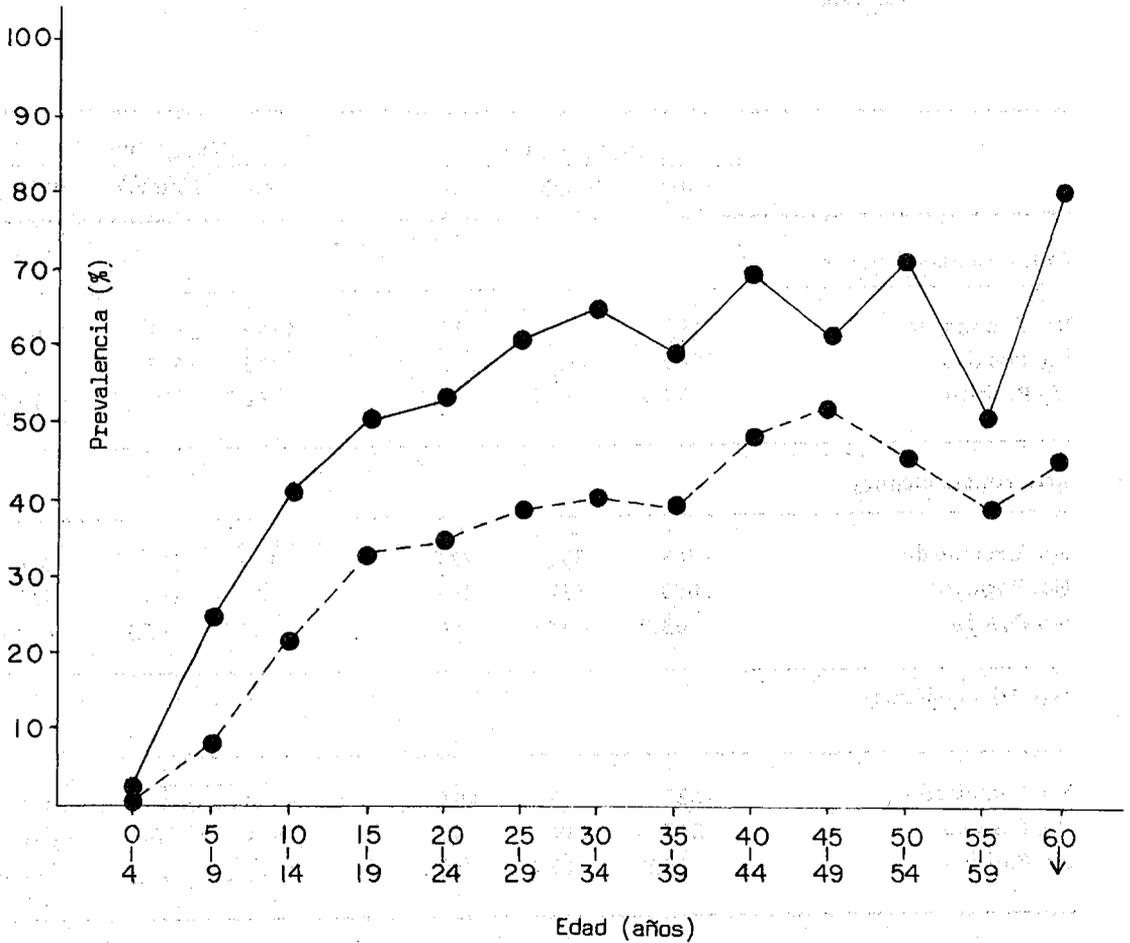


Figura 1.— Distribución de acuerdo a la edad y raza de los casos positivos para microfilarias entre los Chachilla y Morenos en la Provincia de Esmeraldas. Chachilla se representa con la línea continua (—) y los Morenos con la línea cortada (- - -)

Tabla 2. - *Distribución de acuerdo a la edad y sexo de los Chachilla y Morenos positivos para microfilarias en el área hiperendémica e hipoendémica en la Provincia de Esmeraldas.*

Edad	HIPERENDEMICA				HIPOENDEMICA			
	Chachi		Moreno		Chachi		Moreno	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
0-4	2.1	2.5	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0
5-9	51.4	35.7	42.3	35.6	5.3	4.0	3.7	3.2
10-14	87.1	58.0	74.5	70.5	13.4	9.4	14.9	8.8
15-19	85.7	74.2	90.2	68.6	24.8	20.5	27.6	10.9
20-24	85.2	82.9	93.1	66.7	20.9	18.1	31.9	14.4
25-29	98.4	83.0	80.0	78.6	33.8	28.9	43.2	19.5
30-34	97.4	100.0	100.0	92.3	33.3	17.2	43.8	20.3
35-39	100.0	92.3	100.0	80.0	31.6	23.1	46.6	26.4
40-44	95.3	100.0	94.1	100.0	53.3	22.2	56.1	22.5
45-49	96.7	100.0	100.0	100.0	30.6	14.3	57.4	26.5
50-54	94.7	92.9	77.8	100.0	52.2	53.8	35.3	28.9
55-59	100.0	100.0	100.0	100.0	23.1	0.0	43.4	11.5
60-	96.2	83.3	100.0	100.0	36.8	64.7	45.8	32.7

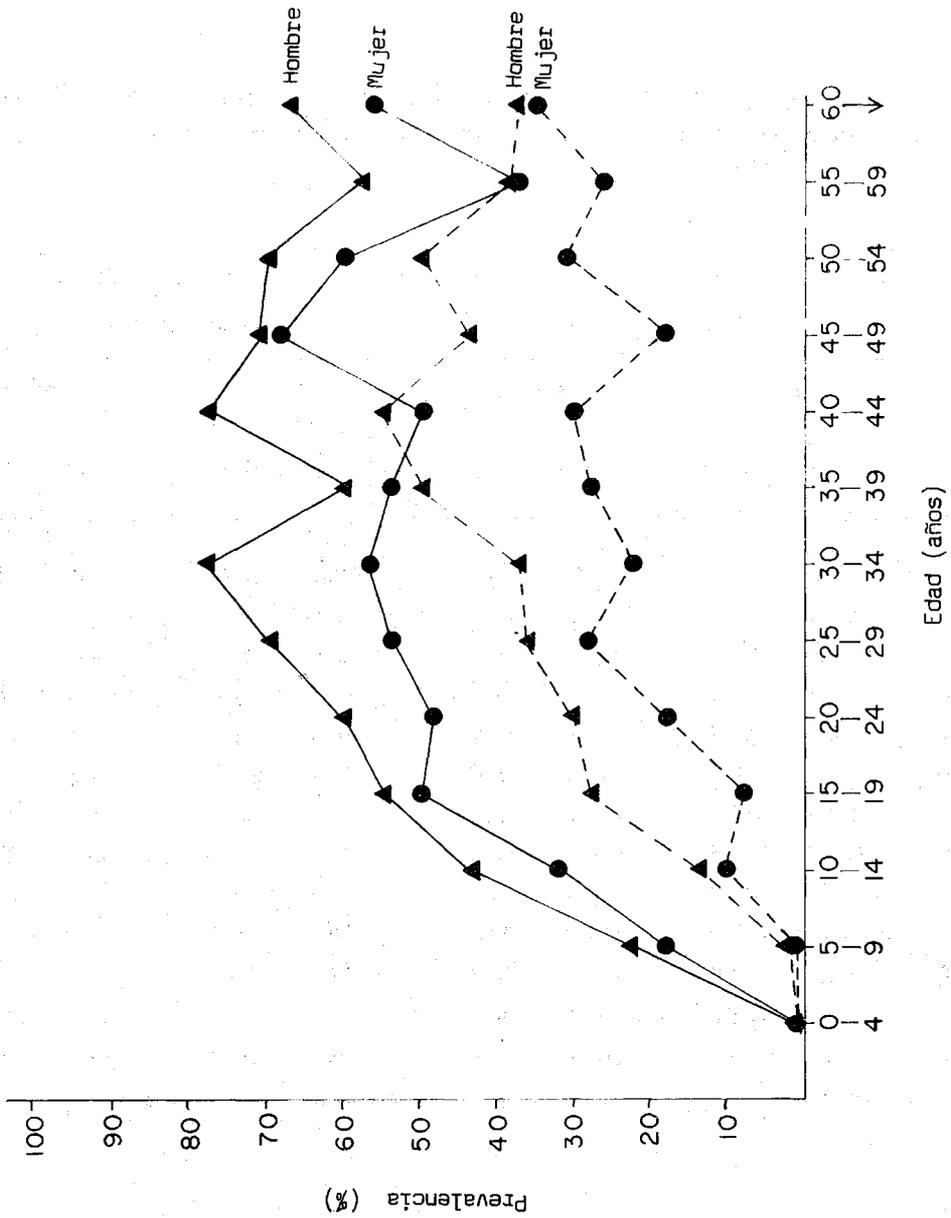


Figura 2.— Distribución de acuerdo a la edad y sexo de los casos positivos para microfilarias entre los Chachilla y Morenos en la Provincia de Esmeraldas. La línea continua (—) representa los Chachi y la línea cortada (- - -) los Morenos.

Comparación de las Areas Hipoendémica e Hiperendémica

La población residencial del área hiperendémica constituyó el 49.2 por ciento de todos los Chachilla examinados y el 12.6 por ciento de todos los Morenos examinados (3). En ambas razas se mostró una incidencia de la infección muy similar; Chachilla, 63.9 por ciento y Morenos, 62.3 por ciento ($P < 0.40$; Tabla 4). El 60.5 por ciento de los pacientes examinados eran hombres y 39.5 por ciento eran mujeres. La incidencia de la infección para los hombres, Chachi y Morenos (68.6 por ciento y 65.1 por ciento respectivamente) fue más alta que en las mujeres de cualquier raza (Chachi, 58.6 por ciento y Morenos 58.4 por ciento; $P < 0.025$). La incidencia positiva para microfilarias aumentó con la edad, independientemente de la raza o edad durante los primeros 25–29 años de edad, llegando a un nivel de incidencia relativamente alto entre las edades de 30–60 años (Tabla 2). Los Chachilla mostraron una densidad promedio de microfilarias más alta (29.1 mf/mg) que los Morenos (20.8 mf/mg; $P < 0.05$). Los hombres Chachi tenían una intensidad de infección más alta (33.1 mf/mg), seguido por los hombres Morenos (25.7 mf/mg), las mujeres Chachi (25.1 mf/mg) y las mujeres Morenas (15.9 mf/mg). La densidad promedio de microfilarias de ambas razas aumentó con la edad, pero con un patrón de distribución diferente para cada sexo (Tabla 3).

En las áreas hipoendémicas la población residencial consistió en el 87.4 por ciento de todos los Morenos examinados para microfilarias y 50.8 por ciento de los Chachilla examinados. La incidencia de la infección en ambas razas otra vez fue similar: 15.8 por ciento para los Chachilla y 15.1 por ciento para los Morenos ($P < 0.25$). La densidad promedio de microfilarias para los Chachilla era 14.6 mf/mg comparado con 7.0 mf/mg para los Morenos ($P < 0.002$). Los hombres, Morenos y Chachi, mostraron una incidencia de la infección más alta (19.5 por ciento y 19.2 por ciento respectivamente). En las mujeres Chachi (12.2 por ciento) y Morenos (10.6 por ciento) se encontró

una incidencia de la infección más baja (Tabla 1). La mujeres Chachi tenían una densidad promedio de microfilarias más alta (15.9 mf/mg), seguido por los hombres Chachi (13.4 mf/mg), los hombres Morenos (7.2 mf/mg) y las mujeres Morenas (7.1 mf/mg) (Tabla 3). No había un aumento general de la intensidad con las edades y cada sexo mostró un patrón de distribución distinta.

Nódulos

Los nódulos oncocercóticos, palpables, aparecieron con una incidencia muy similar en las poblaciones Chachi (26.9 por ciento) y Morena (24.9 por ciento) ($P < 0.25$). Los hombres, Morenos y Chachi, mostraron una incidencia más alta de nódulos (29.2 por ciento y 28.0 por ciento respectivamente), que las mujeres Chachi (25.5 por ciento) o Morenas (18.0 por ciento). Comparando con los Morenos, los Chachilla tenían una proporción más alta de nódulos en la región de la cabeza (16.5 por ciento contra 11.26 por ciento; $P < 0.02$), lumbar (11.8 por ciento contra 6.8 por ciento; $P < 0.03$) y la cresta ilíaca (45.6 por ciento contra 37.7 por ciento; $P < 0.02$). La incidencia de los nódulos más alta en los Morenos ocurrió en las áreas torácica lateral (30.5 por ciento contra 12.8 por ciento para los Chachilla, $P < 0.004$) y sacrococcigea (8.9 por ciento contra 5.7 por ciento; $P < 0.02$; Tabla 4). Las mujeres Morenas tenían una alta incidencia de nódulos en los brazos (75 por ciento) y abdomen (3.0 por ciento). Las mujeres en ambas razas mostraron una incidencia más alta de los nódulos en la región de la cresta ilíaca que los hombres, mientras que los hombres mostraron una incidencia más alta de los nódulos de la región sacrococcigea.

Manifestaciones clínicas

No había ninguna diferencia en la presentación clínica de la enfermedad entre las dos razas en las áreas hipoendémicas. Al contrario, las manifestaciones de prurito, erupciones máculo-papulosas y queratitis se relacionaron directamente a la intensidad en la in-

Tabla 3. *Distribución de acuerdo a la edad, sexo y promedio geométrico de la densidad de las microfilarias en biopsias de la piel positivas en los Chachilla y Morenos de las áreas hiperendémica e hipoendémica de la Provincia de Esmeraldas.*

Edad	HIPERENDEMICA				HIPOENDEMICA			
	Chachi		Moreno		Chachi		Moreno	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
0-4	5.7	1.0	1.0	5.6	1.0	1.0	1.0	3.0
5-9	15.7	8.3	9.4	7.8	3.9	4.0	9.4	6.1
10-14	26.6	8.9	10.8	10.5	8.7	20.8	1.6	4.4
15-19	12.1	12.9	12.0	10.4	11.7	6.3	2.9	5.8
20-24	26.9	15.9	22.2	10.0	8.5	16.6	15.9	9.8
25-29	30.5	26.8	23.9	13.8	11.6	15.1	11.1	6.4
30-34	36.2	23.7	20.9	18.2	11.9	14.5	1.9	18.2
35-39	42.6	32.0	29.1	13.5	12.1	5.3	9.2	9.6
40-44	43.7	23.3	111.4	14.0	27.1	21.7	3.6	3.6
45-49	83.2	58.7	30.1	21.7	25.9	13.6	10.3	7.0
50-54	56.2	44.4	29.5	17.8	38.2	10.8	3.5	10.7
55-59	20.8	34.1	4.8	35.5	1.5	12.5	1.0	1.4
60 -	39.1	36.5	29.3	27.3	11.7	64.3	18.2	6.0

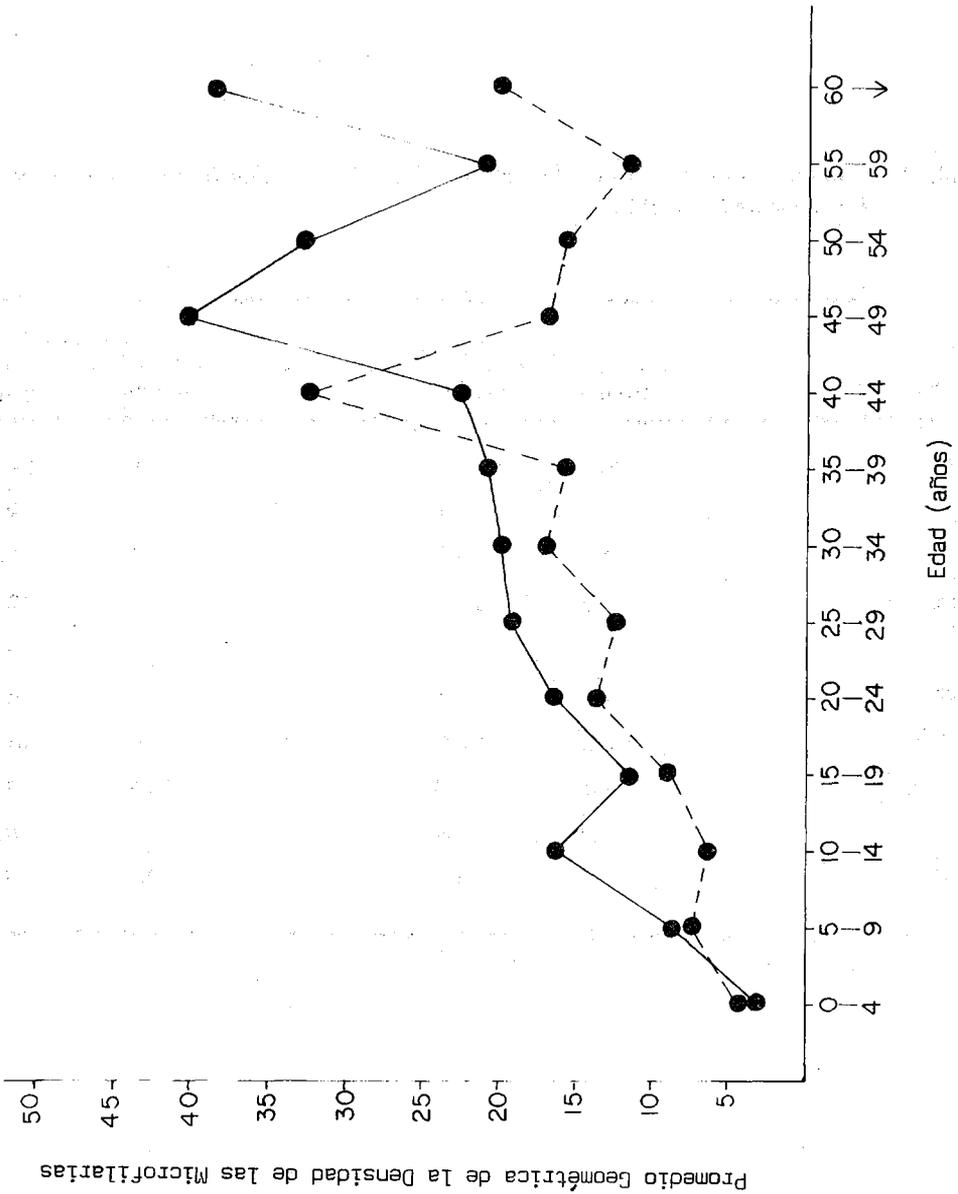


Figura 3.— Distribución de acuerdo a la edad y promedio geométrico de la densidad de las microfilarias en biopsias de la piel positivas en los Chachilla y Morenos, en la Provincia de Esmeraldas. Los Chachilla representados por la línea continua (—) y los Morenos por la línea cortada (- - -)

Tabla 4.— *Distribución de los nódulos oncocercóticos en los Chachilla y Morenos en la Provincia de Esmeraldas.*

Región Anatómica	CHACHI (o/o)		MORENO (o/o)	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Cabeza	15.2	17.8	9.0	13.4
Escapular	4.8	3.0	0.6	0.0
Brazo	2.0	0.7	1.7	7.5
Torácica Lat.	12.3	13.3	28.2	32.8
Abdomen	0.5	0.0	0.0	3.0
Lumbar	14.7	8.9	6.8	0.0
Cresta Iliaca	40.2	51.1	35.0	40.3
Sacroccigea	8.3	3.0	14.7	3.0
Muslo	2.0	1.5	3.4	0.0
Pierna	0.0	0.7	0.6	0.0

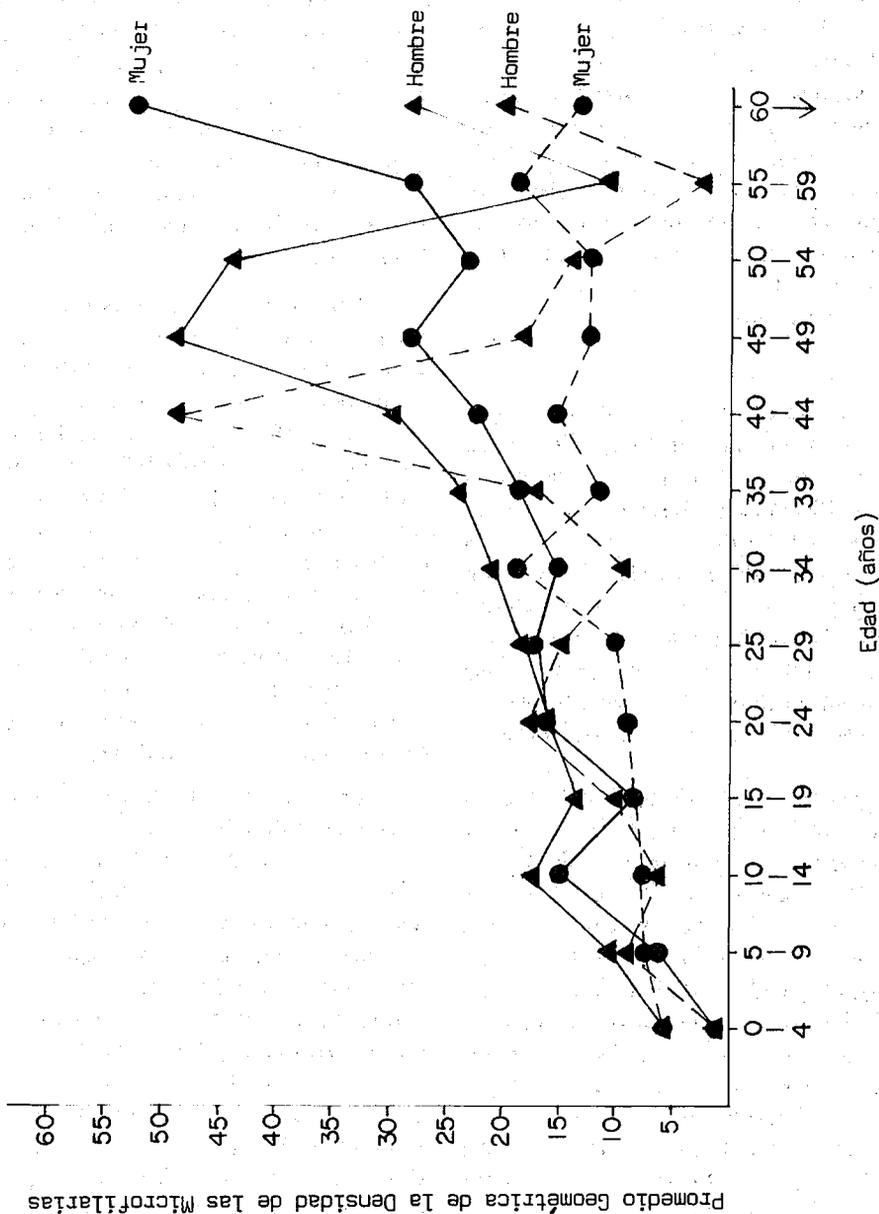


Figura 4.— Distribución de acuerdo a la edad, sexo y promedio geográfico de la densidad de las microfilarias en biopsias de la piel positivos en los Chachilla y Morenos en la Provincia de Esmeraldas. La línea continua (—) representa los Chachi y la línea cortada (- - -) los Morenos.

fección de microfilarias. Sin embargo, un patrón clínico distinto se desarrolló en el área hiperendémica, mostrando la evidencia clínica, de una infección progresiva de largo plazo, como linfadenopatías inguinales y crurales, ingle colgante, elefantiasis, hidrocele, hernia inguinal, despigmentación y cicatriz hipertrófica que ocurrió exclusivamente entre los Morenos (4). Entre los Chachilla, una dermatitis de las áreas del cuerpo expuestas se notó con mucha frecuencia. Sin embargo, la despigmentación macular y atrofia de la piel se encontró con la misma frecuencia entre las dos razas.

Discusión

La característica única del foco oncocercótico en la Provincia de Esmeraldas es una interacción socio-geográfica de los dos grupos étnicos, los Chachilla y Morenos. La yuxtaposición de estos dos grupos étnicos dentro de un foco efectivo de la enfermedad ha sido un factor definitivo en la distribución geográfica de ésta (4). Un habitat común además presenta una oportunidad interesante para comparar las manifestaciones de la enfermedad en las dos razas según el factor racial involucrado.

Dentro de la misma área endémica, la prevalencia de la infección y la intensidad de la enfermedad se encontró relacionada directamente a la frecuencia del contacto hombre-vector, y no a los factores raciales. Cada raza llegó a tener la misma incidencia de la infección relativa a la endemicidad del área en la cual vivían. En los hombres se presentó una incidencia de la infección más aguda. Esto no es sorprendente en vista de la exposición constante que tenían los hombres en los sitios de transmisión, mientras cazan, pescan, sacan madera del interior, etc. La distribución de la densidad promedio de las microfilarias para ambas razas estaban similares en las áreas hipoendémica e hiperendémica, manifestándose sin embargo una densidad más alta en los Chachilla. Esto podría ser atribuido al hecho de que la mayoría de los Chachilla infectados vivían en el área hiperendémica y entonces registraron una alta

incidencia de la enfermedad y densidad de las microfilarias. Es interesante afirmar que los hombres Chachi mostraron una densidad más alta de microfilarias en el área hiperendémica, mientras que las mujeres Chachi evidenciaban la densidad máxima en las áreas hipoendémicas. La densidad promedio observada en las mujeres Chachi fue debida a la densidad de microfilarias en las mujeres de edad madura quienes antes habían vivido en el área hiperendémica (3).

Aunque ambos grupos étnicos mostraron la misma incidencia de nódulos oncocercóticos, un patrón distinto de la distribución nodular se observó en cada grupo. Los nódulos ocurrieron con más frecuencia en las regiones lumbar y cresta ilíaca en los Chachilla, mientras que en los Morenos los nódulos en las regiones tóraco lateral y sacrococcígea fueron más prevalentes. En medio de los jóvenes, los nódulos en la cabeza fueron más prevalentes entre los Chachilla. La variación en la distribución de los nódulos es probablemente debido a los distintos modos de vestirse en las dos razas, generalmente permitiendo al vector accesibilidad a las áreas corporales diferentes en cada raza.

La característica más prominente de este estudio es la descripción de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Todas las características clínicas de la oncocercosis en el Ecuador que son similares a la forma africana de la enfermedad (linfadenopatías inguinales y crurales, ingle colgante, elefantiasis, hidrocele, hernia inguinal y despigmentación), se observaron exclusivamente entre los Morenos, a pesar de que los Chachilla mostraron siempre una densidad más alta de las microfilarias. No había compromiso linfático, de cualquier tipo, en los Chachilla. El hecho podría sugerir que hay un factor genético relacionado al sistema linfático en los Morenos que predisponga a la raza al compromiso linfático en infecciones de microfilarias. Esto podría explicar el hecho de que hasta ahora no ha sido reportado compromiso linfático en los Caucásicos en focos oncocercóticos en el hemisferio occidental. Las cica-

trices hipertróficas, también solamente vistas en los Morenos, probablemente son debidas a la misma diátesis fibroblástica descrita en otros grupos del mismo origen africano (7).

Bibliografía

1. Arzube, M. E., Rumbea, J., Lazo, R. F. y Cedeño, J. V.: Primer foco endémico de oncocercosis descubierto en Ecuador. *Boletín Epidemiológico Organización Panamericana*, 2:5, 1981.
2. Guderian, R. H., León, L. A., León, R., Corral, F., Vásquez, C. and Johnston, T. S.: Report on a focus of onchocerciasis of Esmeraldas province in Ecuador. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 31: 270, 1982.
3. Guderian, R. H., Molea, J., Swanson, D., Proaño, R., Carrillo, R. and Swanson, W. L.: Onchocerciasis in Ecuador. I. Incidence and distribution in the province of Esmeraldas. *Tropenmedizin und Parasitologie*, 34:143, 1983.
4. Guderian, R. H., Swanson, D., Carrillo, R., Proaño, R., Molea, J. and Swanson, W. L.: Onchocerciasis in Ecuador II. Epidemiology of the endemic foci in the province of Esmeraldas. *Tropenmedizin und Parasitologie*, 34: 149, 1983.
5. Guderian, R. H., Molea, J., Carrillo, R., Proaño, R. and Swanson, W. L.: Onchocerciasis in Ecuador. III. Clinical manifestations of the disease in the province of Esmeraldas. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 78: 81, 1984.
6. Woodruff, A. W., Choyce, D. P., Muce-Mendoza, F., Hillis, M. and Pettit, L. E.: Onchocerciasis in Guatemala. A. Clinical and Parasitological studies with comparison between the disease there and in East Africa. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 60: 707, 1966.
7. World Health Organization: Expert Committee on Epidemiology of Onchocerciasis. *Technical Report Series*, No. 597, pp. 43-46, 1970.

MASAS CERVICALES CONGENITAS EN EL NIÑO

Dr. CARLOS ORDOÑEZ CRESPO
Dra. ELENA LEON

Servicio de Cirugía Infantil, Hospital de Niños Baca Ortiz

RESUMEN

Se revisa la incidencia de masas congénitas de cuello en pacientes que asisten al Hospital Baca Ortiz durante los últimos cuatro años. De los 40 casos de tumores congénitos de cuello, el linfangioma ocupa la mitad de esta serie, seguido por el quiste de tirogloso (25 o/o). Se discute la embriología y anatomía de la zona, así como las características de cada una de las masas encontradas. (Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, 9: 109, 1984).

Las masas congénitas del cuello son poco frecuentes pero su diagnóstico y manejo adecuados son indispensables para evitar recidivas y no lamentar lesiones vasculares y nerviosas de importancia.

El tratamiento es variable, desde la simple observación hasta la extirpación quirúrgica completa, por lo cual es necesaria la familiarización con la embriología y anatomía de la zona.

Pacientes y métodos

El movimiento quirúrgico del Hospital Baca Ortiz de Quito en los últimos 4 años ha sido de 9.000 pacientes intervenidos quirúrgicamente en todas las áreas; de ellos, apenas el 1.5 por ciento constituyen masas ubicadas en el cuello, es decir, 136 casos. Las 3/4 partes de estas masas cervicales son tumores inflamatorios (adenitis, abscesos) y, apenas una cuarta parte, corresponde a tumores congénitos de cuello.

A propósito de 40 casos de tumores congénitos de cuello en pacientes que han acudido a nuestra consulta de cirugía, hemos hecho una revisión de esta patología.

El linfangioma ocupa la mitad de esta serie, sea en su forma quística (32 por ciento) o

mixta como hemolinfangioma (17 por ciento). El quiste de tirogloso forma la cuarta parte de tumores congénitos y la otra cuarta parte está constituida por varios tipos de tumores a saber: 3 quistes dermoides, 2 epidermoides, 3 tumores branquiogénicos (1 quiste, una fístula y un remanente cartilaginoso del esternocleidomastoideo) un caso de tortícolis congénita, 2 hemangiomas y 1 adenitis que erróneamente fue considerada como quiste de tirogloso en el diagnóstico preoperatorio.

La mayor parte de los pacientes han sido diagnosticados y tratados en la etapa preescolar y la mayoría corresponden al sexo femenino en proporción de 2 a 1. Como es natural, la mayor parte de los pacientes proceden de Quito y de provincias de la Sierra.

Resultados

Quiste del tirogloso:

En 13 casos de tirogloso encontramos 11 quistes y dos fístulas. Los quistes se manifestaron como una masa cervical anterior infrahioides redonda, lisa, indolora, de diámetro variable entre 1 y 2 cm, no móvil con la deglución y que sube al sacar la lengua. Las fístulas de tirogloso se presentaron, la una por infección de un quiste y la segunda debido a recidiva de

un quiste operado en otro servicio. Dos casos (no incluidos entre los 11 quistes) corresponden a adenopatías que no cedieron con tratamiento antibiótico y que fueron consideradas preoperatoriamente como quistes. El hallazgo preoperatorio demostró la presencia de adenitis, la misma que fue confirmada con estudio histopatológico.

Linfangiomias y hemangiomias

De los 13 pacientes con linfangiomias, 12 fueron tratados en un solo tiempo y no se han presentado recidivas de tumor. En un caso de una niña de 45 días con una enorme masa cervicotorácica, de crecimiento rápido y con compromiso respiratorio y digestivo alto, se realizó la cirugía en dos tiempos con una diferencia de tres meses.

Tumores branquiogénicos y quistes dermoides.

Las más frecuentes son las anomalías del segundo arco braquial, sean quistes, fístulas o remanentes cartilaginosos del esternocleidomastoideo; están ilustradas en esta serie por un caso de cada tipo. Todos fueron extirpados quirúrgicamente y no presentaron complicaciones ni recidivas.

En 5 casos de quistes dermoides, el resultado histopatológico, corroboró el diagnóstico preoperatorio y los resultados postoperatorios fueron satisfactorios.

Torticollis congénita.

Un caso que se presentó como remanente cartilaginoso del esternocleidomastoideo fue tratado por extirpación quirúrgica, confirmando el diagnóstico por estudio histopatológico y el resultado fue satisfactorio.

Discusión

Quiste y fístula del tirogloso.

Embriología: En el embrión de 3 mm, la glándula tiroidea se originará en el tubérculo impar y descenderá a partir del foramen cecum, pasando a través del cuerpo del hioides en for-

mación y se ubicará por delante de la tráquea, bajo el cartílago cricoides. Allí se divide en dos sacos que formarán los lóbulos laterales, unidos por el istmo. El lóbulo piramidal nace del borde superior del istmo o de la porción adyacente del lóbulo lateral, pudiendo extenderse hasta el hioides (1).

El conducto tirogloso es el corredor por donde desciende la glándula tiroidea en formación y su persistencia total o parcial dará origen al sinus y quiste de tirogloso (2). Cuando se abre a la piel por infección o cirugía incompleta, constituye la fístula de tirogloso.

El tiroideo lingual se produce por la falta de descenso parcial (30 por ciento) o total (70 por ciento) de la glándula tiroidea que permanece en el foramen cecum (3).

Diagnóstico diferencial

El quiste de tirogloso debe diferenciarse de la adenitis, adenoma tiroideo, tiroideo lingual, tiroideo ectópica, quistes dermoides de la boca y laringoceles (4).

El centellograma tiroideo para ubicar esta glándula en su localización normal o ectópica (5), no debe ser utilizado en niños por el alto riesgo de degeneración maligna del tiroideo aún en dosis bajas (6-2.500 Rads) (2).

El ecograma permite diferenciar los tumores sólidos de los quísticos y, además permite determinar la localización normal o ectópica del tejido tiroideo (3-6). Con frecuencia se describe degeneración maligna del tejido tiroideo ectópico formado por células disgenéticas, razón por la cual todo quiste del tirogloso debe ser extirpado completamente aún cuando contenga el único tejido tiroideo.

La operación concebida por Schlange (1895) y luego difundida por Sistrunk (1920) consiste en la extirpación en bloque del quiste del tirogloso con la fístula, incluyendo el cuerpo hioides y hasta el foramen cecum (7,8).

En los 11 casos tratados quirúrgicamente con esta técnica, no hemos tenido recurrencia, la misma que en otras series, varía de 1 al 4 por ciento.

Linfangiomas

Es un tumor benigno del sistema linfático, caracterizado por anastomosis de los canales linfáticos y espacios quísticos con capacidad de extensión infiltrativa a estructuras vecinas, pudiendo producir compresión de vías respiratorias o digestivas altas.

Clasificación

Linfangioma simple, cavernoso, quístico (higroma), mixtos (hemolinfangiomas) (9).

El objetivo del tratamiento quirúrgico es la extirpación total del linfangioma mediante la disección completa y cuidadosa, preservando la función de los órganos invadidos.

Hemangiomas

Son remanentes de tejido fetal que crecen por varios meses con el desarrollo del niño y que generalmente, tienen tendencia a la regresión entre los 2 a 5 años de edad.

El manejo de los hemangiomas es variable según su tipo así (9):

1. La mancha neonatal sólo requerirá observación.

2. En el hemangioma capilar intradérmico que tiene 3 formas de presentación (parche salmón, mancha en vino de Oporto, angiomas en araña) se recomienda la extirpación quirúrgica con plastia cutánea. El tatuaje en las manchas en vino de Oporto no siempre da resultados satisfactorios.

3. El hemangioma juvenil es de tres tipos y su tratamiento es variable: en la mancha de frambuesa, se requiere únicamente observación. En el hemangioma capilar en frambuesa donde la observación demuestre crecimiento del tumor es necesario un tratamiento con corticoides o esclerosantes. El tratamiento anterior puede también ser utilizado en el hemangioma capilar cavernoso, donde además queda la posibilidad de realizar extirpación (cuando está localizada sobre una superficie ósea).

4. En las fístulas arterio-venosas (hemangioma arterial, gigantismo hemangiomatoso) se puede optar por el método compresivo y por la extirpación quirúrgica y plastia cutánea.

5. El angioma cirsoide debe ser tratado por extirpación quirúrgica y plastia cutánea.

Tumores branquiogénicos

Los tumores branquiogénicos son remanentes, congénitos dependientes del aparato branquial embrionario.

Las lesiones del primer arco y primera hendidura branquiales se observan en las regiones submaxilar y preauricular y están en íntima relación con el nervio facial y con la carótida; pueden comunicar con la cavidad timpánica y la trompa de Eustaquio; están asociadas a malformaciones del oído, del ángulo maxilar y de la mitad de la rama mandibular del maxilar inferior (10, 11).

En un estudio retrospectivo realizado en la Clínica Mayo, se recolectaron 274 pacientes en un período de 21 años. Las 3/4 partes se presentaron como quistes y 1/4 parte como fístulas. El remanente cartilaginoso del ECM se presentó sólo en 1 por ciento de casos. El 23 por ciento de los pacientes presentaron infección de la lesión (3).

Los quistes branquiales se presentan como una masa lateral en el cuello por delante de los dos tercios inferiores del borde anterior del esternocleidomastoideo. Contienen líquido mucoide con cristales de colesterol y pueden aumentar de tamaño por infección de vías respiratorias altas. Es necesario hacer el diagnóstico diferencial con adenitis cervical y absceso de un ganglio cervical que son los que más frecuentemente llevan a error de diagnóstico. Además, con tumores quísticos (degeneración quística de un carcinoma metastásico a ganglios linfáticos, fibroma quístico y quiste del tirogloso lateralizado) y con tumores sólidos (neurofibroma, lipoma, linfoma, tumor de cuerpo carotideo, hemangioma) (9). El quiste puede abrirse al exterior por medio de un trayecto fistuloso externo y por medio de la fístula interna, comunica con la fosa amigdalina (12).

El quiste infectado requiere de punción y antibioticoterapia, previos a su extirpación

quirúrgica. El quiste intacto debe ser extirpado junto con el trayecto fistuloso que pasa por la bifurcación de la carótida y en relación con los nervios hipogloso y glossofaríngeo. La fístula del tercer arco branquial pasa por detrás de estos elementos anatómicos, antes de descender por la hipofaringe y penetrar en la membrana tirohioidea (13).

El perfecto conocimiento anatómico de la región es indispensable para evitar lesiones de estructuras nerviosas y vasculares.

Quistes dermoides

Se presentan siempre a lo largo de las líneas de fusión embrionaria; esto es en la línea media del cuello (más frecuente) en el piso de la boca y lengua y en la región post-auricular. Son raros, al calcificarse puede presentarse como tumor duro. Son de tres tipos: epidermoides, dermoides y teratoides. Hay que diferenciarlos con quiste del tirogloso, adenopatía y absceso (9).

Torticolis congénita

Se presenta como una masa fibrosa del esternocleidomastoideo que acorta el cuello en el lado afectado y rota la cara hacia el lado contralateral (9). Etiológicamente se considera como una fibrosis muscular producida por la posición anormal de la cabeza fetal o por una injuria perinatal que producirían acortamiento y posición anormal del cuello. Hay que diferenciarlos con el neuroblastoma, rabdomioma si el tumor es alto; anomalías de la columna cervical, tortícolis ocular y paroxística, síndrome de Sandifer (reflujo gastroesofágico por hernia hiatal con tortícolis espasmódica y opistótonos) y con el remanente cartilaginoso del esternocleidomastoideo (1 caso).

El manejo es conservador con gimnasia pasiva precoz durante un año. El tratamiento quirúrgico consiste en la resección de la zona fibrótica del esternocleidomastoideo y de la vaina aponeurótica del mismo (14).

Conclusiones

1. Los tumores congénitos son de incidencia muy baja.

2. Es indispensable hacer el diagnóstico diferencial de los tumores congénitos con masa de otra etiología.

3. Es imperativo evitar la irradiación del cuello del niño, por el alto riesgo de degeneración maligna del tiroides aún con dosis bajas (7 rads).

4. La operación de Sistrunk para quiste del tirogloso es la más adecuada según los resultados observados en todas las series publicadas.

5. El tratamiento de elección para el linfangioma es su extirpación quirúrgica.

6. El hemangioma tiene un tratamiento más conservador aunque el tratamiento quirúrgico en ocasiones es el más adecuado para ciertos tipos.

7. Los tumores branquiogénicos (quistes y fístulas) deben ser extirpados completamente hasta su origen en la fosa amigdalina y en la membrana tirohioidea.

8. Es importante estar familiarizado con la anatomía cervical relacionada con esta patología para evitar complicaciones neurológicas y vasculares.

Bibliografía

1. S. W. Gray, J. E. Skandalakis: *Embriology for Surgeons*, W. B. Saunders, Philadelphia, 1972.
2. Pounds, L. A.: Masas en el cuello de origen congénito. *Otorrinolaringología. Clínicas de Norte América*, 4:849, 1981.
3. Telander, R. L., Deane, S. A.: Thyroglossal and Branchial cleft cysts and sinuses. *The Surg. Clin. of N. A.*, 58: 779, 1974.
4. Vidal, A. M.: Tumores de Cuello. *Enfermedades Otorrinolaringológicas, Medicine*, 58: 132, 1980.

5. Cresson, S. L., Applebaum, H.: *Complications of Pediatric Surgery, Prevention and management*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1982.
6. Rosen, I. B., Walfish, P. G., Miskin, M.: Valoración de masas tiroideas por ultrasonido. *Cirugía Endócrina. Clin. Norte América* 1:22, 1979.
7. Chevrel, J. P., Richarme, J.: *Chirurgie*, T2, Masson Editeurs, Paris, 1968.
8. Sicard, A., Mialaret, J., Roux, M., Olivier, Cl., Turcot, J., Patel, J., Leger, L.: *Pathologie Chirurgicale*, Masson Editeurs, Paris, 1971.
9. Holder, N., and Ashcraft, N.: *Pediatric Surgery*, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.
10. Bill, A. H. Jr. Vadheim, J. L.: Cysts, sinuses and fistulas of the neck arising from the first and second branchial clefts. *Am. Surg.*, 142: 904, 1955.
11. Robbins, S. L.: *Patología estructural y funcional*. Editorial Interamericana, Primera Edición, 1975
12. Lyall, D., Stahl, W. M. Jr.: Lateral cervical cysts, sinuses and fistulas of congenital origin. *Internat. Abstr. Surg. Gynecol. Obstetr.*, 102:417, 1956.
13. Estrugo, R. L., Laviña, R.: Fístulas y quistes congénitos del cuello en el adulto. *Cirugía del Uruguay*, 52: 428, 1982.
14. Coventry, M. B., Harris, L. E.: Congenital muscular torticollis. *J. Bone Joint Surg.*, 41A: 815, 1959.

HORMONAS GASTROINTESTINALES Y NEUROPEPTIDOS

Bases moleculares de su acción

Dr. EDMUNDO ESTEVEZ , Dr. EUGENIO FREIRE

Dr. PATRICIO LOPEZ-JARAMILLO

Laboratorio de Investigaciones de Bioquímica, Facultad de Ciencias Médicas, Quito.

RESUMEN

Las modernas técnicas bioquímicas desarrolladas en las últimas décadas han permitido obtener el conocimiento concerniente a la identificación química, mecanismo de acción y demás fenómenos fisiológicos de los péptidos gastrointestinales caracterizados como hormonas del tubo digestivo y su relación con el sistema nervioso. Las implicaciones clínicas y aplicaciones metabólicas de estos péptidos son el extenso campo de estudio de la endocrinología digestiva. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, 9: 115 1984*).

En las dos últimas décadas la endocrinología digestiva ha logrado significativos avances, gracias al conocimiento de los complejos mecanismos moleculares que rigen la función de las enterohormonas y de los neuropeptidos. Los innumerables péptidos involucrados en el control y modulación del sistema nervioso y digestivo, son sintetizados y liberados por células especializadas derivadas de la cresta neural. Su mecanismo de acción difiere notablemente entre unos y otros, siendo en ocasiones inhibitorio, excitatorio o paradójico (1, 2, 15, 16, 19, 75).

Varias han sido las denominaciones con las que se les ha descrito a estos péptidos: hormonas digestivas, enterohormonas, enteropéptidos, eupéptidos, hormonas gastrointestinales (HGI), hormonas gastroenteropancreáticas (HGEP), hormonas del sistema endocrino difuso (1, 15).

La endocrinología digestiva establece diferencias substanciales con el esquema de organización y control que posee el sistema endocrino clásico.

El sistema endocrino digestivo es un sistema difuso no organizado, su masa de ce-

lulas endocrinas no conforman un órgano glandular único, pero todas unidas tienen un peso superior a la de cualquier glándula endocrina.

— Los mecanismos de autocontrol (feedback), probablemente no son los mismos que rigen al sistema endocrino clásico.

— Algunos de estos péptidos son comunes al sistema nervioso y digestivo, es decir tienen función dual (1, 8, 9).

El siguiente es un listado bibliográfico de los avances más notables en el conocimiento de la estructura, función e inmunoreactividad de los enteropéptidos:

- 1964 Gastrina (21, 22, 23)
- 1966 Enteroglucagón (GLI) (38, 45, 46)
- 1966 Gastrina II (42)
- 1968 Colecistocimina (CCK) (35)
- 1970 Secretina (35)
- 1971 Péptido Inhibidor Gástrico (29)
- 1973 Péptido Intestinal Vasoactivo (26, 41)
- 1974 Polipéptido Pancreático (24, 50)
- 1975 Pancreatona (30)
- 1975 Somatostatina (25, 37, 39, 40)
- 1977 Encefalina (36)
- 1978 Neurotensina (27, 28)

1978 Motilina (33)
 1978 Bombesina (32, 33)
 1978 Incretina (FLIMGI) (34, 52, 53, 54, 55, 82)
 1978 Factor liberador de Tirotrófina (TRH) (31)
 1978 Adrenocorticotrofina (ACTH) (51)
 1978 Prolactina (51)
 1978 Péptido elevador del calcio (2, 52, 78)
 1978 PIHIA (2, 56)
 1978 SPCI (2, 57)

Las modernas técnicas bioquímicas de purificación y fraccionamiento, han permitido caracterizar químicamente a varios de estos péptidos, confirmando su estructura molecular en unos casos y en otros estableciendo su actividad biológica. La investigación en el campo de la endocrinología digestiva tiene complejos problemas que resolver en relación a la identidad estructural y funcional de estos enteropéptidos. Las siguientes son algunas de las características que se deben conocer para que los "candidatos a hormonas gastrointestinales" sean aceptados como hormonas de este sistema (1, 2):

- Conocimiento de su estructura química y secuencia de aminoácidos.
- Actividad biológica en los tejidos.
- Inmunoreactividad desarrollada.
- Síntesis peptídica.
- Origen celular, distribución, secreción y liberación.
- Establecer sus múltiples formas moleculares.
- Receptor y órgano blanco sobre el que actúa.
- Metabolismo y degradación.

Los péptidos actualmente identificados que cumplen con estos requisitos y que por lo tanto son aceptados como hormonas gastrointestinales se encuentran en la tabla 1.

Aquellos péptidos en los cuales no se ha establecido plenamente su estructura o función, comprende el grupo de candidatos a nuevas hormonas gastrointestinales y se encuentran enlistados en la tabla 2.

Tabla 1.— *Hormonas Gastrointestinales*

Gastrina (1, 2, 5, 9, 15, 21, 22, 23, 42)
Secretina (1, 2, 5, 9, 58)
Colecistocinina (1, 2, 5, 9, 20, 58)
Glucagón (1, 2, 5, 9, 38, 45, 46)
Péptido Intestinal Vasoactivo (1, 2, 5, 8, 9, 26, 35, 51, 51)
Péptido Inhibidor Gástrico (1, 2, 5, 29, 35, 51)
Motilina (2, 33, 35, 63)
Neurotensina (2, 27, 28, 35, 63)
Polipéptido Pancreático Humano (2, 24, 50)

Tabla 2.— *Candidatos a Hormonas Gastrointestinales.*

Quimodenina (43, 44, 16)
Enteroglucagón (GLI) (2, 38, 45, 46)
Substancia P (47)
Coherina (16, 48)
Urogastrona (16, 49)
Bombesina (16, 32)
Encefalinas, Endorfinas y Lipotrofinas (3, 5, 36)
Pancreatona (16, 30)
Somatostatina (2, 5, 25, 37, 39, 40)
Incretina (FLIMGI) (16, 34, 53, 54, 55, 82)
TRH (2, 3, 31, 49)
ACTH (3, 5, 51)
Prolactina (3, 51)
Péptido elevador del calcio (2, 52, 78)
PIHIA (2, 56)
SPCI (2, 57)

Estructura química

Tomando en cuenta la solubilidad de la molécula, las hormonas se clasifican en dos grupos:

A. Hidrosolubles, que actúan a través de receptores de membrana y son péptidos, polipéptidos, proteínas y catecolaminas (Autocoides).

B. Liposolubles, que actúan a través de receptores intracelulares y son hormonas esteroideas derivadas del colesterol y hormonas tiroideas.

Las hormonas gastrointestinales son péptidos constituidos por una secuencia lineal de aminoácidos establecida y ordenada, y un grupo de aminos con función hormonal. La estructura molecular de cada una de ellas es la siguiente:

Secretina:

His - Ser - Asp - Gli - Tri - Fen - Tri - Ser - Glu -
Leu - Ser - Arg - Leu - Arg - Asp - Ser - Ala - Arg -
Leu - Gln - Arg - Leu - Leu - Gln - Gli - Leu - Val -
NH₂

Colecistocinina:

Lis - Ala - Pro - Ser - Gli - Arg - Val - Ser - Met -
Ile - Lis - Asn - Leu - Gln - Ser - Leu - Asp -
Pro - Ser - Lis - Arg - Ile - Ser - Asp - Arg - Asp -
Tir - Met - Gli - Trp - Met - Asp - Fen - NH₂
S₀₃

Gastrina:

Glu - Gli - Pro - Trp - Leu - Gln - Glu - Glu -
Glu - Ala - Tir - Gli - Trp - Met - Asp - Fen - NH₂
S₀₃

Glucagon:

His - Ser - Glu - Gli - Tir - Fen - Tir - Ser - Asp -
Tir - Ser - Lis - Tir - Leu - Asp - Ser - Arg -
Arg - Ala - Gln - Asp - Fen - Val - Gln - Trp -
Leu - Met - Asn - Tir.

Péptido intestinal vasoactivo:

His - Ser - Asp - Ala - Val - Fen - Tri - Asp -
Asn - Tir - Tri - Arg - Leu - Arg - Lis - Gln -
Met - Ala - Val - Lis - Lis - Tir - Leu - Asn -
Ser - Ile - Leu - Asn.

Péptido inhibidor gástrico:

Tir - Ala - Glu - Gli - Tri - Fen - Ile - Ser - Asp -
Tir - Ser - Ile - Ala - Met - Asp - Lis - Ile - Arg -
Gln - Gln - Asp - Fen - Val - Asn - Trp - Leu -
Leu - Ala - Gln - Gln - Lis - Gli - Lis - Lis - Ser -
Asp - Trp - Lis - His - Asn - Ile - Tri - Gln.

Motilina:

Fen - Val - Pro - Ile - Fen - Tri - Tir - Gli - Glu -
Leu - Gln - Arg - Met - Gln - Glu - Lis - Glu -
Arg - Asn - Lis - Gli - Gln.

Neurotensina:

Glu - Leu - Tir - Glu - Asn - Lis - Pro - Arg -
Arg - Pro - Tir - Ile - Leu.

Polipéptido pancreático:

Ala - Pro - Leu - Glu - Pro - Gln - Tir - Pro - Gli -
Asp - Asp - Ala - Tri - Pro - Glu - Gln - Met -
Ala - Gln - Tir - Ala - Ala - Gln - Leu - Arg -
Arg - Tir - Ile - Asn - Met - leu - Tri - Arg - Pro -
Arg - Tir - NH₂.

Somatostatina:

Ala - Gli - Cis - Lis - Asn - Fen - Fen - Trp -
Lis - Tri - Fen - Tri - Cis.

Substancia P:

Arg - Pro - Lis - Pro - Gln - Gln - Fen - Fen -
Gli - Leu - Met - NH₂.

Leu-encefalina:

Tir - Gli - Gli - Fen - Leu - OH

Met-enkefalina:

Tir - Gli - Gli - Fen - Met - OH

Alfa-endorfina:

Tir - Gli - Gli - Fen - Met - Tri - Ser - Glu -
Lis - Ser - Gln - Tri - Pro - Leu - Val - Tri - OH.

Beta-endorfina:

Tir - Gli - Gli - Fen - Met - Tri - Ser - Glu - Lis -
Ser - Gln - Tri - Pro - Leu - Val - Tri - Leu -
Fen - Lis - Asn - Ala - Ile - Val - Lis - Asn - Ala -
His - Lis - Lis - Gli - Gln - OH.

Gamma - Endorfina:

Tir - Gli - Fli - Fen - Met - Tri - Ser - Glu -
Lis - Ser - Gln - Tri - Pro - Leu - Val - Tri -
Leu - OH.

Bombesina:

pGlu - Gln - Arg - Leu - Gli - Asn - Gln - Trp -
Ala - Val - Gli - His - Leu - Met - NH₂.

ACTH-39:

Ser - Tir - Ser - Met - Glu - His - Fen - Arg -
Trp - Gli - Lis - Pro - Val - Gli - Lis - Lis - Arg -
Agr - Pro - Val - Lis - Val - Tir - Pro - Asp - Gli -
Ala - Glu - Asp - Gln - Leu - Ala - Glu - Ala -
Fen - Pro - Leu - Glu - Fen.

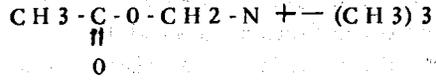
Angiotensina II:

Asp - Arg - Val - Tir - Ile - His - Pro - Fen - NH₂.

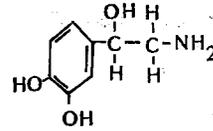
TRH:

pGlu - His - Pro - NH₂

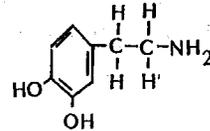
Acetilcolina:



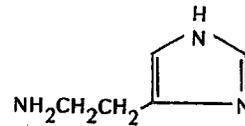
Norepinefrina:



Dopamina:



Histamina:



Serotonina:

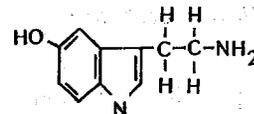
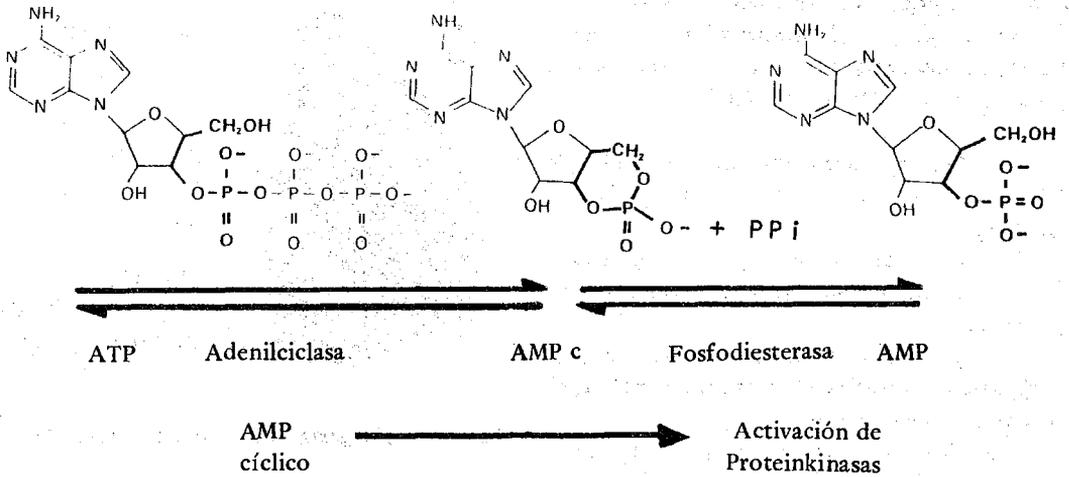


Figura 1. Mecanismo de acción de las hormonas hidrosolubles.



Mecanismo de acción

Todas las hormonas hidrosolubles interactúan reversiblemente con los receptores de membrana de las células blanco formando un complejo hormona-receptor. Esta combinación molecular inicia un mensaje transmembrana activando la enzima adenilciclase que convierte el ATP en AMP cíclico o "segundo mensajero" el cual actúa en el interior celular activando mediante fosforilación a enzimas especiales como las proteinkinاسas. Estas enzimas son la vía común de los varios efectos biológicos de las hormonas hidrosolubles (Fig. 1).

El AMP cíclico (AMPc) es un nucleótido cíclico formado por una base nitrogenada, la adenina; un azúcar, la ribosa, y un grupo fosfato esterificado en las posiciones 3', 5' de la ribosa (adenosin 3', 5' monofosfato cíclico).

Es sintetizado a partir del ATP mediante una reacción catalizada por la adenilciclase, el Mg⁺⁺ y el Ca⁺⁺, liberando dos grupos pirofosfato (PPI) y esterificando el fosfato residual que se liga al carbono 5' de la ribosa con la función alcohólica en posición 3'.

Este enlace cíclico puede ser hidrolizado por la enzima Fosfodiesterasa que transforma el AMPc en AMP. Estas reacciones son termodinámicamente reversibles (5, 74).

Otros moduladores intracelulares propuestos son el Guanosinmonofosfato-cíclico (GMPc), las Prostaglandinas, el Ca⁺⁺, el Mg⁺⁺, el K⁺ y el Cl⁻ (5,74).

El sistema intestinal de células endócrinas

El epitelio que recubre las vellosidades intestinales está constituido por cinco tipos de células:

- células mucosas
- células de Paneth
- células endócrinas
- células indiferenciadas
- células diferenciadas

Las células endócrinas del sistema digestivo se originan de la cresta neural medial, así como los ganglios inferiores del intestino y otras estructuras nerviosas.

Estas células especiales comparten ciertas características en común, todas conforman el sistema endocrino difuso propuesto por Feyter (1938) y hoy conocido como sistema de células APUD (Pearse, 1968). Fujita (1976) denominó a estas células como Sistema Quimio-receptor paraneural (1, 3, 6, 10, 12, 13).

Los polipéptidos y aminos son sintetizados y liberados por las células APUD (amine precursor uptake and decarboxilase). Las características citofuncionales de estas células son las siguientes (5, 10, 60, 61, 106):

— Son neuronas especiales derivadas de la cresta neural que trabajan como células endócrinas.

— Se clasifican de acuerdo a su tinción en células entrocromafines, argentafines o argirófilas.

— Captan precursores aminados, los descarboxilan y sintetizan la mayoría de polipéptidos hormonales y aminos.

— Contienen en su interior dopamina, serotonina, histamina, y algunos polipéptidos hormonales.

— Las hormonas y aminos que producen actúan ligándose al receptor de membrana celular.

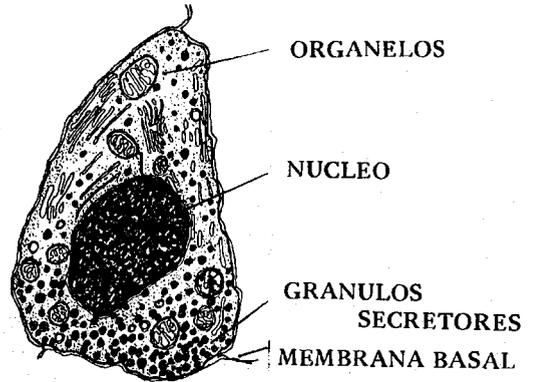


Figura 2. Ultraestructura de una célula APUD

Grube y Forssmann (79) han propuesto la clasificación que se encuentra resumida en la tabla 3 y que es un esfuerzo por integrar la morfofunción de las células entero-endócrinas.

Tabla 3. Hormonas liberadas por las células endocrinas y/o fibras nerviosas

POLIPEPTIDOS	CELULAS ENDOCRINAS		FIBRAS NERVIOSAS		
	CGI	Páncreas	SNC	GI	Páncreas
ACTH	G	+	+	+	+
Bombesina	P (D1)	—	+	+	—
Colecistocinina	I	A	+	+	+
Endorfina	G?	A	+	+	+
Encefalina	G?	A	+	+	+
Enteroglucagón	L (EG)	A	+	—	—
Gastrina	G	—	+	+	+
G I P	K	A	—	—	—
Glucagón	A	A	+	—	—
Insulina	—	B	+	—	—
Motilina	EC2	—	+	—	—
Neurotensina	N	—	+	—	—
PP	PP (D2)	PP (D2)	—	+	—
Secretina	S	—	—	—	—
Substancia P	EC 1	—	+	+	+
Somatostatina	D	D	+	+	+
TRH	+	+	+	—	—
VIP	H	D1	+	+	+

AMINAS	CELULAS ENDOCRINAS		FIBRAS NERVIOSAS		
Acetilcolina	-	-	+	+	+
Dopamina	ECL, G, S	-	+	+	+
Histamina	ECL, Mast.	-	+	+	+
Norepinefrina	-	D1, B, A	+	+	+
Serotonina	ECL, Mast.	B1, A	+	+	+

Secreción de péptidos intestinales y neuropéptidos

El funcionamiento armonioso de toda la economía humana está asegurado por la regulación ejercida por los sistemas endocrino y nervioso.

Estos dos sistemas utilizan como mensajeros químicos péptidos y aminas que modulan su función. El intestino y sus glándulas anexas están inervados por el sistema nervioso simpático, parasimpático, aminérgico y peptidérgico, que en común constituyen el sistema nervioso entérico, considerado como el cerebro del intestino. Sus terminales axónicos inervan las células musculares, secretoras, enterocitos y endócrinas. Las varicosidades de estas neuronas son de tres tipos:

- adrenérgicas o de granulación fina
- colinérgicas o agranulares y
- peptidérgicas o de granulación gruesa.

Los péptidos y aminas que almacenan estas varicosidades, se empaquetan en los corpúsculos de Golgi, desde donde son transportados por "flujo axoplásmico" al botón terminal para ser liberados por pinocitosis reversible. Este mecanismo es controlado por el sistema ATP-ATPasa calcio dependiente (5, 10, 74, 106). La secreción puede ser de tipo endócrino, neurócrina, paracrina, exócrina, neuroendócrina, o neurotransmisión (5).

Secreción endócrina, la sustancia liberada al plasma se une a su receptor de membrana modificando la función de la célula blanco. Ej: insulina, glucagón, secretina, GIP, gastrina y probablemente CCK.

Secreción neurócrina, la sustancia se libera al espacio extracelular para

unirse al receptor de membrana. Ej: VIP, CCK, substancia P, somatostatina, bombesina, encefalina.

Secreción paracrina, la sustancia se une al receptor de membrana cercano o adyacente a la célula endocrina. Ej: la somatostatina secretada en las células D del páncreas actúa sobre las células alfa y beta del mismo órgano.

Secreción exócrina, la sustancia sintetizada en las células endocrinas es secretada al lumen intestinal donde se acopla al receptor de membrana específico. Ej: gastrina.

Secreción neuroendócrina, la sustancia contenida en los terminales nerviosos y liberada al espacio extracelular se une al receptor de membrana a distancia. Ej: VIP y substancia P.

Neurotransmisión, la sustancia sintetizado en la neurona es liberado por el terminal axónico en la hendidura sináptica, donde se liga al receptor postsináptico. Ej: Adrenalina, noradrenalina, acetilcolina.

Finalmente, enumeramos los péptidos hormonales comunes al cerebro y al tubo digestivo: substancia P, neurotensina, somatostatina, bombesina, VIP, gastrina 17, CCK-33, ACTH-39, met-encefalina. El TRH, insulina, polipéptido pancreático, coherina y angiotensina son postulados como candidatos hormonales con función dual en estos dos sistemas (3, 4, 5).

Bibliografía

1. Buchanan, K. D.: Gastrointestinal Hormones: General Concepts. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 8:2, 172, 1979.

2. Murphy, R. F.: The chemical characterization of gastrointestinal hormones. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 8:2, 281, 1979.
3. Powel, D., and Skrabaner, P.: Brain and Gut. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 8:2, 299, 1979.
4. Edelson, E.: Los Neuropéptidos. *Rassegna*. 3:3, 35, 1982.
5. Williams, R. H.: Gastrointestinal Hormones. In: *Textbook of Endocrinology*. Williams, R. H. (Eds). Sixth Ed., W B. Saunders C. Philadelphia, 1981.
6. Palacios-Pru, E.: Breves comentarios sobre neurobiología celular y del desarrollo. *Cátedra Santiago Ramón y Cajal*. IDEA. Instituto de Cooperación Iberoamericana, 1983.
7. Varas, M. J., Roca, M.: Niveles séricos de secretina en diversas enfermedades gastroduodenales y en la insuficiencia renal crónica. *Gastroenterología y Hepatología*, 4:407, 1981.
8. Pearse, A.G.E., Polak, J. M. and Bloom, S. R.: *The newer gut hormones*, 72: 746, 1977.
9. Low-Beer, T. S., Harvery, R. F., Heaton, K. W. and Read, A.: *Cut Hormone Profile*, 1: 1100, 1978.
10. Wingate, D.: The Eupptide System: A general theory of Gastrointestinal Hormones. *Lancet*, 1:529, 1976.
11. Chey, W. Y., Lee, K. Y.: Motilin. *Clin. Gastroenterology*, 9: 645, 1980.
12. Polak, J. M., Bloom, S. R.: The Neuroendocrine design of the Gut. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 8:2, 1979.
13. Varas, M. J.: Hormonas gastroenteropancreáticas. *Gastroenterología y Hepatología*, 6: 4, 205, 1983.
14. Jones, S. R.: The small Intestine. In: *Textbook of Surgery*. Sabinston (Eds). Chap: 33, 987. 12th Ed. I. W B. Saunders C. Philadelphia, 1981.
15. Rehfeld, J. , Schwartz, T. W. and Stadil, F.: Immunochemical studies on macromolecular gastrins. *Gastroenterology*, 73:469, 1977.
16. Grossman. M. I.: Candidate Hormones of the Gut. *Gastroenterology*, 67:730, 1974.
17. Polak, J. M., Bloom, S. R., Adrian, T. E., et. al.: Pancreatic Polypeptide in Insulinomas, Gastrinomas, Vipomas, and Glucagonomas. *Lancet*, 1:328, 1976.
18. Helman. C. A. and Barbezat, G. O.: The effect of gastric inhibitory polypeptide on human jejunal water and electrolyte transport. *Gastroenterology*, 72:376, 1977.
19. Bloom, S. R., Royston, C. M. S., and Thompson, J. P. S.: Enteroglucagon release in the dumping syndrome. *Lancet*, 2: 789, 1972.
20. Jorpes, J. E.: Memorial lecture: The isolation and chemistry of secretin and cholecystokinin. *Gastroenterology*, 55:157, 1968.
21. Gregory, R. A. and Tracy, H. J.: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut*, 5:103, 1964.
22. Gregory, R. A.: The gastrointestinal hormones: A review of recent advances. *J. of Phy.*, 241: 1, 1974.
23. Gregory, R. A. and Tracy, H. J.: The preparation and properties of gastrin. *J. Physiol.*, 156: 523, 1961.
24. Lin, T. M. and Chance, R. E.: Spectrum gastrointestinal actions of a new bovine pancreas polypeptide (BPP). *Gastroenterology*, 62: 852, 1972.
25. Arimura, A., Coy, D. H., Chihara, M., Fernandez-Durango, R., Samols, F., Chihara, K., Meyers, C. A., and Schally, A. V.: Somatostatin. In: *Cut hormones* Bloom, S. R. (Ed.) pp 437 Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982.
26. Bodanszky, M., Klausner, V. S. and Said, S. I.: Biological activities of synthetic peptides corresponding to fragments of and to the entire sequence of vasoactive intestinal peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 70:382, 1973.
27. Buchan, A. M. J., Polak, J. M., Sullivan, S., Bloom, S. R., Brown, M. and Pearse, A.G.E.: Neurotensin in the gut. In: *The gut hormones* Bloom, S. R. (Ed.) pp. 544. Edinburgh: Churchill Livingstone.

28. Carraway, R. and Leeman, S. E.: Characterization of radioimmunoassayable neurotensin in the rat. *Journal of Biological Chemistry*, 251: 7045, 1976.
29. Brown, J. C. and Dryburgh, R. J.: A gastric inhibitory peptide. The complete amino acid sequence. *Canadian Journal of Biochemistry*, 49:867, 1971.
30. Harper, A. A., Hood, A. J. C., Mushens, J. and Smy, J. R.: Inhibition of external pancreatic secretion by extracts of ileal and colonic mucosa. *Gut*, 15: 825, 1974.
31. Dolva, O., Hanssen, K. F., Stadaas, J. and Berstad, A.: Thyrotropin releasing hormone inhibits the pentagastrin stimulated gastric secretion and gastric motility in man. *S. J. of Gast.*, 13:49, 1978.
32. McDonald, T. J., Nilsson, G., Vagne, M., Bloom, S. R., Chatei, M. and Mutt, V.: Purification of a porcine intestinal peptide with bombesin-like properties. *S. J. of Gast.*, 13:119, 1978.
33. Brown, J. C., Cook, M. A. and Dryburgh, J. R.: Motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide: Final purification, amino acid composition and C-terminal residues. *Gastroenterology*, 62: 401, 1972.
34. Levin, S., Goldberg, M., Pehlevanian, M. and Adachi, R.: Nutrient independent incretin: secretion from the isolated perfused rat intestine and from human intestine. *S. J. of Gast.*, 13:114, 1978.
35. Mutt, V. and Jorpes, J. E.: Hormonal polypeptides of the upper intestine. *Biochemical J.*, 125: 57, 1971.
36. Polak, J. M., Sullivan, S. N., Bloom, S. R., Facer, P. and Pearse, A. G. E.: Enkephalin-like immunoreactivity in the human gastrointestinal tract. *Lancet*, 1:972, 1977.
37. Schally, A. V., Dupont, A., Arimura, A., Redding, T. W., Nishi, N., Linthicum, G. L. and Schlesinger, D. H.: Isolation and structure of growth hormone-release inhibiting hormone (somatostatin) from porcine hypothalamy. *Biochemistry*, 15:509, 1976.
38. Unger, R. H., Ketterer, H. and Eisentraut, A. M.: Distribution of radioimmunoassayable glucagon in gastrointestinal tissues. *Metabolism*, 15:865, 1966.
39. Arimura, A., Sato, H., Dupont, A., Nishi, N. and Schally, A. V.: Somatostatin: abundance of immunoreactive hormone in rat stomach and pancreas. *Science*, 189: 1007, 1975.
40. Bloom, S. R.: Somatostatin and the gut. *Gastroenterology*, 75: 145, 1978.
41. Bryant, M. G., Bloom, S. R., Polak, J. M., Albuquerque, R. H., Modlin, I. and Pearse, A. G. E.: Possible dual role for VIP gastrointestinal hormone and neurotransmitter substance. *Lancet*, 1: 991, 1976.
42. Bentley, P. H., Kennner, G. W. and Sheppard, R. C.: Structures of human gastrins I and II. *Nature*, 209: 583, 1966.
43. Chang, R., Glaser, C. B. and Adelson, J. W.: Structural studies on chymodenin, a hormone-like gastrointestinal polypeptide related to GIP and glucagon. *S. J. of Gast.*, 13:36, 1978.
44. Adelson, J. W., Rothman, S. A.: Selective pancreatic enzyme secretion due to a new peptide called chymodenin. *Science*. 183:1087, 1974.
45. Samols, E., Tyler, J., Megyesi, C., et. al: Immunochemical glucagon in human pancreas, gut and plasma. *Lancet*, 2:727, 1966.
46. Eisentraut, A. M., Ohneda, A., Parada, E., et al.: Immunologic discrimination between pancreatic glucagon and enteric glucagon-like immunoreactivity (GLI) in tissues and plasma. *Diabetes (suppl. 1)*, 17:321, 1968.
47. Amin, A. H., Crawford, T. B. B. and Gaddum, J. H.: The distribution of substance P and 5-HT in the central nervous system. *J. of Phys.*, 126:596, 1954.
48. Goodman, I., Hiatt, R. B.: Coherin: a new peptide of the bovine neurohypophysis with activity on gastrointestinal motility. *Science*, 178:419, 1972.
49. Gray, J. S., Wiczzerowski, E., Ivy, A. C.: Inhibition by extracts of normal male urine. *Science*, 89:489, 1939.
50. Lin, T. M., Chance, R. E., Evans, D. C.: Stimulatory and inhibitory actions of a bovine pancreatic peptide (BPP) on gastric and pancreatic secretions of dogs. *Gastroenterology*, 64:865, 1973.

51. Mc Farland, R. J.: Gastrointestinal hormones and disease of the gastrointestinal tract. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 8:2, 1979.
52. Kaplan, E. L., Tager, H. S., Klementsitsch, and Lagocki, R.: The calcium elevating peptide from the pancreas. *S. J. of Gast.*, 13: (Suppl) 49, 1976.
53. Youngs, G.: Hormonal control of pancreatic endocrine and exocrine secretion. *Gut*, 13: 154, 1972.
54. Sum, P. T., Preshaw, R. M.: Intraduodenal glucose infusion and pancreatic secretion in man. *Lancet*, 2:340, 1967.
55. Boyns, D. R., Jarrett, R. J., Keen, H.: Intestinal hormones and plasma insulin. *Lancet*, 1:409, 1974.
56. Tatémoto, K. and Mutt, V.: Chemical determination of gastrointestinal hormones. *S. J. of Gast.*, 13: (Suppl) 181, 1978.
57. Pansu, D., Bosshard, A., Vagne, M. and Mutt, V.: A fraction isolated from porcine upper small intestine inducing the absorption of water and sodium in duodenum of rats. *S. J. of Gast.*, 13:(Suppl) 139, 1978.
58. Mutt, V. and Jorpes, J. E.: Hormonal polypeptides of the upper intestine. *Biochemical Journal*, 125:57, 1971.
59. Straus, E.: Adelantos recientes en el conocimiento de las hormonas gastrointestinales. *Clin. Med. de Norteamérica*, 1:21, 1978.
60. Buchan, A. M. and Polak, J. M.: The classification of human gastroenteropancreatic endocrine cells. *Inv. Cell. Pathol.*, 3:1, 51, 1980.
61. Welbourn, R. B., Pearse, A.G.E., Polak, J. M., Bloom, S. R. and Joffe, S. N.: Células APUD en el tubo digestivo en salud y enfermedad. *Clin. Med. de Norteamérica*, 1:1357, 1974.
62. Hansky, J.: Aspectos clínicos de la fisiología de la gastrina. *Clin. Med. de Norteamérica*, 1:1216, 1974.
63. Bloom, S. R. and Polak, J. M.: Motilin and Neurotensin. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 8:401, 1979.
64. Iseberg, J. I.: Gastric secretory testing. In: Sleisenger, M. H. and Fortran, J. S. (Eds.) *Gastrointestinal diseases, Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia, W. B. Saunders Co. 536, 1973.
65. Iseberg, J. I.: Peptic ulcer: medical therapy. In: Beeson, P. B., Mc Dermott, W, and Wyn-gaarden, J. B. (Eds): *Textbook of Medicine*. Philadelphia. W. B. Saunders, Co., 1513, 1979.
66. Ouyang, A., and Cohen, S.: Effects of hormones on gastrointestinal motility. *The Med. Clin of North Am.*, 65: 1111, 1981.
67. Thompson, J. C.: The stomach and duodenum. In: *Textbook of Surgery*. Sabinston (Ed) 12th. I. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 896, 1981.
68. Rudick, J. and Janowitz, H. D.: Fisiología del estómago En: Bockus, H. L. (Ed): *Gastroenterología I* 3a Ed. Cap 20, 424, 1980.
69. Thomas, J. E. y Pincus, I. J.: Fisiología del Páncreas. En: Bockus, H. L. (Ed): *Gastroenterología I* 3a. Ed. Cap 134, 987, 1980.
70. García San Miguel, J.: Tubo digestivo. Gastroenterología; En: Ferreras, V. (Ed.): *Medicina Interna I.* : 26, 1980.
71. Watson, D. W. y Sodeman Jr., W. A.: Intestino delgado. En: Sodeman (Ed.): *Fisiopatología Clínica*. 5a Ed. Interamericana Ed. México: 26:697, 1978.
72. Kirsner, J. B.: Estómago. En Sodeman (Ed.): *Fisiopatología Clínica*. 5a Ed. Interamericana Ed. México. 25:675, 1978.
73. Baxter, J. D. and Mc Ledd, K. M.: Molecular Basis for hormone action. In: *Metabolic Control and Diseases*. Bondy, P. K. and Rosemberg, L. E. (Eds.). Chap. 4:103, 8 Ed., W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1980.
75. Weichert, R. F.: The neural ectodermal origin of the peptide-secreting endocrine glands. *Am. J. of Med.*, 49:232, 1970.
76. Walsh, J. H. and Grossman, M. I.: Gastrin. *New Eng. J. Med.*, 202:1324, 1975.

77. Grossman, M. I. and Konturek, S. J.: Inhibition of acid secretion in dog by metiamide a histamine antagonist acting on H2 receptors. *Gastroenterology*, 66:517, 1974.
78. Barreras, R. F.: Calcium and gastric secretion. *Gastroenterology*, 64:1168, 1973.
79. Grube, D. and Forssmann, W. G.: Morphology and function of the enteroendocrine cells. *Horm. Met. Res.*, 11:589, 1979.
80. Jorpes, J. E. and Mutt, V.: The preparation of secretin *Biochem. J.*, 52:328, 1952.
81. Gregory, R. A. and Tracy, H. J.: The preparation and properties of gastrin. *J. Physiol.*, 156: 523, 1961.
82. Boyns, D. R., Jarrett, R. T., and Keen, H.: Intestinal hormones and plasma insulin. *Lancet*, I:409, 1966.
83. Varas, M. J.: Control hormonal de la motilidad gastrointestinal. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digestivo*, 11:519, 1978.
84. Walsh, J. H.: Cholecystokinin—octapeptide like immunoreactivity in human plasma. *Gastroenterology*, 82:438, 1982.
85. Scarpello, J. H.: The intestinal phase of pancreatic polypeptide release. *Gastroenterology*, 82:406, 1982.
86. Takahashi, I.: Comparison of gallbladder contractions induced by motilin and cholecystokinin in dogs. *Gastroenterology*, 82: 419, 1982.
87. Rayford, P. L., Miller, T. A. and Thompson, J. C.: Secretin cholecystokinin and newer gastrointestinal hormones. *New Eng. J. Med.*, 294:1093, 1976.
88. Bloom, S. R., Polak, J. M and Pearse, A.G.E.: Vasoactive intestinal peptide and watery—diarrhea syndrome. *Lancet*, 2:14, 1973.
89. Buffa, R.: Immunohistochemical identification of the Cholecystokinin cell in the intestinal mucosa. *Gastroenterology*, 70:528, 1976.
90. Uddman, R.: Peptidergic (VIP) innervation of the oesophagus. *Gastroenterology*, 75:5, 1978.
91. Johnson, L. R.: The tropic action of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology*, 70:278, 1976.
92. Konturek, S. J.: Inhibition of pancreatic secretion by enkephalin and morphine in dogs. *Gastroenterology*, 74: 851, 1978.
93. Ganda, O. P.: Somatostatinoma—a somatostatin—containing tumor of the endocrine pancreas. *New Eng. J. Med.*, 296:963, 1977.
94. Chayvialle, J. A.: Somatostatin in mucosa of stomach and duodenum in gastroduodenal disease. *Gastroenterology*, 75:13, 1978.
95. Varas, M. J.: Síndrome del Somatostatinoma. *Med. Clin.*, 78:246, 1982.
96. Creutzfeldt, W., Feurle, G., and Ketterer, H.: Effect of gastrointestinal hormones on insulin and glucagon secretion. *New. Eng. J. Med.*, 282: 1139, 1970.
97. Mc Guigan, J. E.: Antibodies to the carboxy-terminal tetrapeptide of gastrin. *Gastroenterology*, 55: 697, 1967.
98. Brown, J. C., Cooch, M. A. and Dryburgh, J. R.: Motilin: a gastric motor activity stimulating polypeptide: final purification, amino acid composition and c-terminal residues. *Gastroenterology*, 62:401, 1972.
99. Johnson, L. R.: Control of gastric secretion: no room for histamine? *Gastroenterology*, 61: 106, 1971.
100. Heding, L. G.: Radioimmunological determination of pancreatic and gut glucagon in plasma. *Diabetologia*, 7:10, 1971.
101. Low—Beer, I.: Gut—hormone profile. *Lancet*, I:1100, 1978.
102. Jorpes, J. E.: Memorial lecture: The isolation and chemistry of secretin and cholecystokinin. *Gastroenterology*, 55:157, 1968.
103. Henry, R. W.: Secretin: A new role for an old hormone. *Lancet*, I:202, 1975.
104. Polak, J. M., Bloom, S. R., Hobs, S., et al: Distribution of a bombesin—like peptide in human gastrointestinal tract. *Lancet*, I:1109, 1976.

105. Li, C. H. and Chung, D.: Primary structure of human beta-lipoprotein. *Nature*, 260:622, 1976.
106. Mroz, E. A. and Leeman, S. E.: Substance P. *Vit. Horm.*, 35:209, 1979.
107. Lin, M. T.: Posible relación de los receptores de gastrina e histamina con la secreción de ácido clorhídrico gástrico. *Clin. Med. de Norteamérica*, 1:1247, 1974.
108. Daniel, E. E.: Peptidergic nerves in the gut. *Gastroenterology*, 75:142, 1978.
109. Gregory, R. A.: Memorial lecture: The isolation and chemistry of gastrin. *Gastroenterology*, 51:953, 1966.
110. Boden, G., Essa, N., and Owen, D. E.: Effects of intraduodenal amino acids, fatty acids and sugars on secretin concentrations. *Gastroenterology*, 68:722, 1975.

HEMOCROMATOSIS: UNA VISION ACTUAL

Dr. ANTONIO NARANJO P.

Departamento de Medicina Interna. Universidad Católica de Chile

RESUMEN

El estudio de las enfermedades por sobrecarga de hierro ha experimentado un impulso significativo gracias al desarrollo de nuevos métodos de estudio como son: determinación de los HLA, técnicas de radioinmunoanálisis, métodos de susceptibilidad magnética, etc. Actualmente se conoce que la Hemocromatosis Idiopática es una enfermedad caracterizada por: aumento de las reservas de hierro en las células parenquimatosas de hígado, páncreas, pituitaria, corazón, sinovial, tiroides, gónadas, piel. Se debe a un inapropiado aumento de la absorción intestinal de hierro. Es una enfermedad autosómica recesiva, relacionada al HLA A3, aunque también a: B7, B14, A3B7, A3B14. Se ubica en el brazo corto del cromosoma 6. Su expresión fenotípica se caracteriza por dar manifestaciones clínicas en sujetos homocigotes y alteraciones bioquímicas variables en los heterocigotes. Se caracteriza fundamentalmente por: fibrosis hepática, insuficiencia cardíaca, alteraciones del ritmo, hipogonadismo hipogonadotrófico, diabetes, hipo e hipertiroidismo, artropatía degenerativa e hiperpigmentación. Los principales métodos de diagnóstico son: ferremia, porcentaje de saturación de transferrina, ferritina sérica, métodos de quelación. El diagnóstico definitivo es por biopsia hepática. Métodos actuales alternos a esta son: resonancia magnética y scanner hepático. El tratamiento se centra en el empleo de flebotomía y de quelantes, de relativo éxito en estado precirrótico, miocardiopatía y diabetes. La hemocromatosis secundaria se debe fundamentalmente a depósitos de hierro en retículo endotelio. Tiene mejor pronóstico que la hemocromatosis primaria. Se presenta como consecuencia a transfusiones repetidas, estados post-alcohólicos o anastomosis portosistémicas e inclusive por administración exagerada de hierro. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas 9: 127, 1984*).

Las enfermedades por sobrecarga de hierro, han experimentado en los últimos años un importante progreso en su conocimiento, etiopatogenia y tratamiento. La patología más representativa del grupo es la Hemocromatosis, de cuya descripción tradicional de Cirrosis más Diabetes bronceada, ha sufrido una variación hacia ser considerada una enfermedad más dinámica y de diagnóstico precoz.

El presente trabajo pretende dar una visión actual a este problema.

Metabolismo del hierro

El hierro es un elemento de gran utilidad

en el metabolismo humano. Su principal papel es particular en la eritropoyesis, además, interviene en algunos procesos intracelulares.

El organismo humano mantiene un equilibrio permanente de hierro; ya que suma los aportes diarios por la dieta, que son aproximadamente 1 mg, con el hierro liberado de la ruptura de la hemoglobina y otras estructuras que contienen el mineral; y compensa las pérdidas diarias que también son de 1 mg y que se producen a través de la descamación de los epitelios de intestino y de piel, más la excreción intestinal y urinaria. En la mujer menstruante las pérdidas pueden ascender a 2 mg (1).

Este mecanismo de regulación puede verse alterado, ya sea por el aumento en los aportes de hierro por la dieta, como sucede en la Hemocromatosis idiopática o ya sea por aumento en las pérdidas como sucede en el sangramiento crónico.

El fenómeno de absorción de hierro consta de dos fases: una, por mecanismo de difusión pasiva, sin mayor complejidad hacia el epitelio de la mucosa intestinal y, un segundo paso, de transporte activo del hierro hacia la circulación general, procedimiento de mayor complejidad. Los mecanismos de absorción responden a los requerimientos del medio interno. Los mecanismos a través de los que se transmite esa información es un hecho que no se conoce plenamente. La eritropoyetina parece estimular la absorción intestinal de hierro. También parece ser que las células intestinales tienen receptores que "informan" el estado de los depósitos de hierro corporal.

Algunos factores disminuyen la absorción intestinal de hierro como son: el té, ácido tánico, fitatos (2), tetraciclina, colestiramina (3). Otros aumentan la absorción: ascorbato, azúcares, agentes reductores.

Un adulto normal tiene alrededor de 5 gm de hierro (2). El mayor porcentaje de éste es utilizado en la eritropoyesis. Aproximadamente el 10 por ciento se encuentra en la mioglobina y en el citocromo y una pequeña fracción (menor al 1 por ciento) está ligado a la transferrina. Cuando los glóbulos rojos mueren, son fagocitados por los macrófagos del retículo endotelio, y el hierro se almacena como ferritina o hemosiderina. Una pequeña parte retorna a la sangre como transferrina. El hierro se almacena normalmente en las células del hígado, músculos, bazo, hígado y médula ósea. Estas reservas de hierro almacenadas se movilizan en casos en que aumenten los requerimientos, como sucede en el embarazo.

Mecanismo de sobrecarga de hierro

El organismo es capaz de regular hasta ingresos que superen entre 5 y 10 veces el aporte normal. Cargas mayores del mineral significa-

rán balances positivos y acúmulo del mismo en sus depósitos corporales (4). Principalmente el hierro se distribuye en las células parenquimatosas o en el retículo endotelio como ferritina o hemosiderina insolubles. El aumento de los depósitos en las células parenquimatosas es lo que se ha denominado Hemocromatosis. Los órganos afectados de este aumento en los depósitos se ven afectados en su función e inclusive colocan al individuo en riesgo vital.

La sobrecarga de hierro se produce por tres mecanismos:

1. Inapropiado aumento en la absorción de hierro por parte de la mucosa intestinal.
2. Ingreso exagerado de hierro en la dieta (algunas tribus de Africa)
3. Administración exógena de hierro, ya sea en formas terapéuticas de hierro oral o por vía parenteral a través de transfusiones repetidas.

De estos tres mecanismos, las diferentes patologías superponen su acción. Así por ejemplo en la esferocitosis aumenta la absorción intestinal de hierro y sufre de transfusiones repetidas. La hemocromatosis parece tener como mecanismo fundamental el aumento en la absorción intestinal de hierro.

Definición y clasificación de la hemocromatosis

Se define a la hemocromatosis como a un "grupo de desórdenes en los cuales el exceso de absorción de hierro, solo o en combinación con administración parenteral del mineral, provoca un incremento en los depósitos corporales del mismo en: hígado, corazón, páncreas y otros órganos" (2).

Trousseau en 1865 fue el primero en describir un síndrome con diabetes, hiperpigmentación y cirrosis. Von Recklinghausen en 1889 utiliza por primera vez el término "Hemocromatosis" para referirse a este síndrome por creer que los excesivos pigmentos venían de la sangre. Sheldom, en 1935 presenta la primera casuística importante (311 casos) de hemocromatosis, dando la pauta de los elementos clínicos para su diagnóstico.

Esta patología, más que un síndrome

clínico, es una enfermedad resultante de un inapropiado aumento en la absorción de hierro intestinal. Inicialmente y como definición esta enfermedad implica aumento de los depósitos de hierro en diferentes órganos. Sin embargo, actualmente, se excluye del diagnóstico la existencia de daño tisular, ya que los esfuerzos están justamente encaminados a detectar la enfermedad en estadios iniciales, cuando el daño tisular no se haya constituido y cuando su recuperación sea posible (2, 3). En general, se puede decir que esta enfermedad se sustenta en dos ideas fundamentales: el aumento de los depósitos de hierro en el organismo y el daño de diferentes órganos secundarios a este fenómeno.

Causas de hemocromatosis (3)

1. Idiopática, primaria o hereditaria.
2. Secundaria:
 - 2.1 Eritropoyesis inefectiva:
 - Talasemia
 - Anemia sideroblástica
 - Anemia hemolítica (Déficit de piruvínacina)
 - 2.2 Secundaria a daño hepático:
 - Alcohol
 - Anastomosis porto—cava
 - 2.3 Secundaria a exceso de aporte oral
 - Ingesta farmacológica
 - Alimentos ricos en hierro (tribu Bantú)

La diferencia fundamental entre la Hemocromatosis primaria y secundaria está en los sitios de almacén de los depósitos de hierro, que para la primera son las células parenquimatosas, mientras que para las segundas son las células del retículo endotelio. El término hemosiderosis ha sido utilizada para este fin.

Hemocromatosis idiopática (HCI)

Es un desorden debido a un "inapropiado" aumento de la absorción intestinal de hierro, que ocasiona acúmulo del mineral en diferentes órganos, siendo los más importantes: hígado, páncreas, corazón, pituitaria, sinovial.

A partir de 1970 se estableció que se trata de un desorden hereditario, cuya penetrancia genética solamente se aclaró en los años posteriores, ya que se pensó que se trataba de una patología de tipo dominante, recesiva, poligénica u oligogénica (5 y 6).

En 1975 Sadi y Fermigold describieron la asociación entre antígenos de histocompatibilidad y HCl. Snim en el mismo año, habla por primera vez de la relación de HLA A3 y HCl. Posteriormente se descubrieron asociaciones con HLA A3, B7, B14, A3B7 y A3B14.

En 1977 se descubrió que el gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. De todos los estudios realizados se pudo precisar que se trata de un desorden tipo AUTOSOMICO RECESIVO, y que se requería de un genotipo HOMOCIGOTE para ser clínicamente manifestado.

Incidencia

Se dice que una de cada 20.000 admisiones hospitalarias y una en 10.000 personas de la población general son portadores de HCl. El 70 por ciento se distribuye entre los 40—60 años, aunque por los métodos que se dispone actualmente, se han detectado casos de personas más jóvenes en un número creciente.

Herencia y HCl

Se conoce que esta enfermedad de carácter autosómica recesiva, se relaciona fundamentalmente con el HLA A3 (76 por ciento frente a 28 por ciento de la población general). Otros HLA son: B7 (46/28 por ciento), B14 (18/6 por ciento), A3B7, A3B14 (1). Su ubicación como se dijo, está en el brazo corto del cromosoma 6, cerca del locus A.

Se encuentra con frecuencia 5 veces mayor entre hermanos que entre padres a hijos, sin embargo la relación vertical también es importante ya que tiene una relación de 24/1 con la población general.

En cuanto a la frecuencia del gen de la HLA en la población general, se han dado a conocer varias cifras:

Finch (1955) habló de 1/7000 a 10.000 casos de enfermedad. MacSweet y Scoth (1973) 2/1000 autopsias. Golland señala un 5.6 por ciento de presencia del gen en la población general. De ellos son homocigotes en 0.3 por ciento y portadores heterocigotes en 0.6 por ciento (7).

Para que la enfermedad se haga evidente es importante conocer la expresión fenotípica, ya que se conoce que los individuos homocigotes son aquellos capaces de hacer manifestaciones clínicas de enfermedad, mientras que los heterocigotes sufrirán fundamentalmente de alteraciones bioquímicas y solamente harán manifestaciones clínicas ante factores asociados como: hemodiálisis, alcohol, alteraciones nutricionales, embarazos múltiples, eritropoyesis acelerada (7).

Este hecho es de gran importancia ya que resalta la necesidad del estudio de familiares de sujetos afectos de esta enfermedad, con el objeto de detectarla precozmente y evitar su curso clínico deletéreo.

Estudios comparativos entre grupos de homocigotes y heterocigotes (8) demostraron diferencias clínicas y de laboratorio entre ellos: así, los primeros fueron todos hombres, todos sintomáticos, el valor de ferritina fue alto (sobre 30) y el acúmulo de hierro fue de 18 gm en promedio. En los heterocigotos el acúmulo de hierro fue de 4 a 5 gm, ninguno tuvo manifestaciones clínicas y sólo el 25 por ciento tuvo alteraciones de la función hepática; no siempre se detectó ferritina alta.

Patogenia

Hay varios mecanismos explicativos de la sobrecarga de hierro en la HCl. Los más relevantes son (2, 3, 9):

1. Inapropiada absorción de hierro por el intestino, a través de un mecanismo no precisado. In vitro se ha podido comprobar que efectivamente la mucosa duodenal tiene afinidad aumentada para la absorción de hierro. Estudios de Cattani (10) han demostrado la presencia de un número aumentado de macrófagos en la muscularis mucosae del intestino en

los portadores de HCl, que aparentemente cumplirían un papel de regulación de los depósitos de hierro corporal.

2. Se ha dicho que hay un aumento del "Uptake" de hierro en el hígado, es decir, mayor afinidad de las células hepáticas por el mineral. Sin embargo, parece ser que más que ese mecanismo, hay una mayor captación de hierro secundaria al aumento del porcentaje de saturación de transferrina circulante.

3. Otros creen que hay un defecto de captación de hierro por parte del retículo endotelio, que entrega más mineral a la circulación, favoreciendo su depósito en las células parenquimatosas de los diferentes órganos. Estudios ferrocínicos apoyan esta teoría.

En relación a la *historia natural* de la enfermedad se piensa que es como sigue (3):

Aumento de la absorción de hierro, aumento de los niveles de transferrina, aumento de la captación hepática de hierro y de diferentes órganos, injuria tisular y fibrosis. Por qué se produce este último mecanismo? Recientes estudios sugieren que el hierro se depositaría en los lisosomas de las células, produciendo su destrucción y liberación de enzimas que activarían al colágeno (2). Igualmente se cree que el hierro es cofactor en el "pool" de hidroxilisina, favoreciendo la síntesis colágena.

Cuadro clínico

El cuadro clásicamente descrito de hiperpigmentación de piel, hepatomegalia y diabetes mellitus (diabetes bronceada) ha sufrido variaciones en su conceptualización ya que el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio, el estudio sistemático del HLA y el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, han hecho posibles diagnósticos más precoces, aun en pacientes oligo sintomáticos.

Los *síntomas* más importantes son: decaimiento, baja de peso, artralgias, dolor abdominal, disminución de la libido, impotencia, compromiso cardíaco. En un porcentaje no despreciable (37 por ciento), el diagnóstico fue en presencia de sujetos asintomáticos.

Los signos físicos corresponden a fallas de los principales órganos afectados: hígado, corazón, páncreas, sistema endócrino, articulaciones, piel.

En un estudio realizado a 35 sujetos homocigotes (5), se analizó su presentación clínica, diagnosticándose la enfermedad en 7 por su sintomatología, en 7 por hallazgos de laboratorio y en 21 por estudio del "pedigree". El promedio de edad fue de 52 años para los hombres y 39 para las mujeres. Los síntomas en orden de frecuencia fueron: dolor abdominal, fatiga, dolor articular. Todos tuvieron hepatomegalia, un tercio esplenomegalia, un tercio estigmas de daño hepático y la mitad artropatía. Este trabajo además deja entrever la variación en la presentación clínica de la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio

Los exámenes de laboratorio más utilizados en la actualidad para el diagnóstico de HCl son:

1. Ferremia
2. Porcentaje de saturación de transferrina
3. Ferritina
4. Estudios de quelación
5. Medición de los depósitos hepáticos (biopsia)
6. Estimación química de hierro hepático
7. Flebotomía cuantitativa
8. Método de susceptibilidad magnética
9. "Scanner" de hígado
10. Estudio HLA
11. Métodos especiales para evaluación de compromiso de diferentes órganos.

Si bien es cierto, el único procedimiento que da el diagnóstico de certeza es la biopsia hepática, se han desarrollado otros procedimientos alternos que son menos invasivos y que pueden ser realizados como aproximación inicial al problema.

La *ferremia* y el *porcentaje de saturación de transferrina* se hallan elevados en esta enfermedad en un 76 por ciento. La ferremia sin embargo tiene muchos falsos positivos y negativos (6). El TIBC se halla elevado, sirviendo

en el diagnóstico diferencial con la cirrosis hepática alcohólica. El porcentaje de saturación de transferrina es un procedimiento de alta sensibilidad. Todos los casos de HCl lo tiene sobre el 50 por ciento. El 92 por ciento de casos de HCl tiene sobre el 62 por ciento y valores sobre el 80 por ciento otorgan un diagnóstico de certeza de enfermedad. Desgraciadamente es poco específico (7).

En general se ha dicho que valores sobre 70 por ciento sugieren daño parenquimatoso y que valores bajo 70 por ciento sugieren daño retículo endotelial: déficit de hierro e inflamaciones (4).

La cuantificación de *ferritina* es un procedimiento específico para la determinación de los depósitos de hierro. Se halla elevado en HCl, daño hepático, linfoma, leucemia. Debe tenerse cuidado en su interpretación en: hipertiroidismo, uremia, infección, fiebre (2, 11). La ferritina es una proteína transportadora de alto peso molecular, que se ubica en el hígado, bazo, médula ósea, mucosas y en pequeño porcentaje en el suero. Se lo determina por radioinmunoensayo (RIA). Sus valores normales son: 10-150 ug/L en la mujer y 20-200 ug/L en el hombre. Se correlaciona bien con los depósitos de hierro corporal (11, 12) y con los depósitos hepáticos de ferritina (12). Es un procedimiento de gran fiabilidad, sobre todo determinada en hígado donde guarda excelente correlación con el Fe hepático. Se incrementa de forma importante en los homocigotes, mientras que en los heterocigotes aumenta levemente o es normal. Rangos normales de ferritina no descartan la enfermedad.

Su limitante está en no distinguir entre el Fe procedente de parénquima o del retículo endotelio (RE). Se altera en inflamación (4).

Estos tres exámenes: ferremia, porcentaje de saturación de transferrina y ferritina, ofrecen una gran aproximación inicial al problema en estudio.

Otro examen útil es el *Test de quelación* con DESFERRIOXAMINE, que consiste en administrar dicho componente a razón de 0.5 gm intramuscular (IM) y cuantificar el Fe uri-

nario de 24 h. Si éste es mayor de 2 mg es indicativo de depósitos de Fe aumentados. En HCl puede llegar a más de 10 mg. Se ha observado que no es de utilidad en el estudio de precirróticos (7).

La *Biopsis Hepática* es de gran utilidad por varias razones: estimación histoquímica del contenido de Fe, extensión del daño, medición del hierro hepático.

La medición de los depósitos de hierro se hace en una escala de 0-4 en grado creciente de acuerdo a los depósitos del mineral. La estimación química se hace por medición del porcentaje de Fe por peso seco de tejido hepático. El contenido normal es de 15 $\mu\text{mol/gm}$ (5-40 $\mu\text{mol/gm}$). En la HCl se eleva sobre 150.

La *flebotomía cuantitativa* se basa en el conocimiento que cada flebotomía remueve 250 mg de Fe. Se conoce que la remoción de 1-2 gm de Fe produciría déficit de la reserva en un sujeto normal, mientras que este fenómeno no se ve en portadores de HCl.

Método de susceptibilidad magnética. Se basa en la propiedad paramagnética de la ferritina y la hemosiderina, principales componentes de los depósitos de Fe hepático. Se evalúa por la dirección y tamaño de la respuesta magnética evocada por el tejido al ejercer sobre él un campo magnético constante. Es un procedimiento más simple que la resonancia nuclear magnética. La respuesta es directamente proporcional al número de átomos de hierro. Otros componentes paramagnéticos son: oxígeno, desoxihemoglobina, metales trazadores, que son poco significativos. Este procedimiento no se altera por daño hepático con contenido normal de hierro (insuficiencia cardíaca, hígado graso, cirrosis alcohólica, Ca metastásico, enfermedad de Wilson). Las enfermedades con alto contenido de hierro como hemosiderosis, cirrosis post necrótica, leucemia HCl, se relaciona excelentemente con el contenido de hierro ($r = 0.99$).

Se altera por presencia de prótesis, marcapasos u otros materiales magnéticos. No tie-

ne contraindicación o riesgo. No varía por infección, inflamación, neoplasia, ni alteraciones nutricionales. Debe recordarse eso sí, que mide el contenido de hierro total, sin discriminar si los depósitos están en el retículo endotelio o en las células parenquimatosas (13).

Tomografía axial computarizada. Se ha utilizado como método alterno de la biopsia hepática en la determinación de los depósitos de hierro (14). Evalúa la densidad del tejido y es altamente específica pero medianamente sensible. Se limita por hígado graso, alcohol, diabetes, obesidad (7, 14). Está indicado en los casos en que la biopsia no se pueda realizar o en precirrosis. Su información se complementa con la determinación de ferritina. El hallazgo de normalidad no descarta el diagnóstico. No es un buen procedimiento para monitorizar tratamiento.

Determinación de HLA: Es importante en individuos de grupos de riesgo. De salir positivo debe complementarse el estudio con ferrremia, porcentaje de saturación y ferritina. De ser alterados es indispensable la biopsia hepática. De no serlo, se controlará en 2 años (2).

Complicaciones

1. Compromiso hepático

El hígado constituye el órgano que más frecuentemente se afecta en la HCl. Un 95 por ciento de los pacientes son portadores de hepatomegalia (2). Puede manifestarse exclusivamente como agrandamiento del hígado, aun en ausencia de alteración de las pruebas funcionales hepáticas, o puede ser tan florido como un cuadro de cirrosis con hipertensión portal (en un tercio de los pacientes). Los signos más constantes son: anorexia, dolor abdominal, caída de cabello, impotencia, ginecomastia. Los exámenes funcionales hepáticos muestran elevación moderada de las transaminasas (en menos del 50 por ciento), aumento de las bilirrubinas de predominio indirecto (no mayor de 2 mg/dl), aumento de LDH. Las fosfatasa alcalinas se incrementan en forma leve (5).

En cuanto a los hallazgos patológicos, se cree que la fibrosis se establece por un aumento de los depósitos de hierro en el parénquima hepático. Se ha demostrado que la concentración normal de hierro en el hígado alcanza 50 a 100 veces en los estadios avanzados de enfermedad. Algunos autores hablan de que existirían ciertos sujetos con "susceptibilidad" para generar fibrosis, lo que explicaría que siendo tan alto el número de sujetos con aumento de los depósitos de hierro no existan más casos de fibrosis (9). Aun cuando se señala que éste podría ser un fenómeno asociado, la enfermedad pancreática crónica ha sido invocada como un elemento productor de fibrosis (9).

Inicialmente el hierro se distribuye en forma periportal y pericanalicular (3). Posteriormente se ubica en la periferie de los lóbulos, epitelio del tracto biliar, células de Kupffer y tejido conectivo. Se diferencia de la hemosiderosis, donde el hierro se ubica en retículo endotelio.

A más de la biopsia hepática con otros exámenes han sido incorporados al análisis de los depósitos de hierro hepático, como son la medición de ferritina sérica y hepática, teniendo excelente correlación con el contenido de hierro (12). También se ha implementado el uso del "scanner" de gran sensibilidad en la medición de los depósitos de hierro. Finalmente se ha sugerido el empleo de marcadores de actividad de colágeno hepático, en especial el PROCOLAGENO III PEPTIDICO (P III P). En un reporte de Colombo (15) en pacientes con fibrosis hepática y HCl se midió esta sustancia, reconocida como un buen marcador de fibrogénesis. Se observó que de los 16 pacientes estudiados, 12 tenían normal el P III P. Por esto, se dedujo que éste no era buen índice en los casos de fibrosis por HCl y que más bien podría servir como elemento de diagnóstico diferencial de otras causas de fibrosis, donde predomine el fenómeno inflamatorio (15).

En relación a las complicaciones, debe señalarse el alto porcentaje de asociación entre Ca hepato-celular y HCl (30 por ciento) (2). En cuanto al tratamiento, se ha implementado

el uso de la flebotomía, la cual es capaz de reducir los depósitos de Fe hepático en estadios precirróticos cuando el fenómeno es reversible, aun cuando, una vez establecida la fibrosis, es pobre el beneficio de este procedimiento (2).

2. Alteraciones cardíacas

Se encuentran síntomas de afección cardíaca en un 15-30 por ciento de las HCl. Sin ser el órgano más frecuentemente afectado, provoca el mayor número de causas de muerte por esta enfermedad (31 por ciento) (16). Puede presentarse en pacientes jóvenes, teniendo un bajo porcentaje de sobrevida al año en sujetos no tratados.

Los hallazgos patológicos más frecuentes son dilatación de cavidades, adelgazamiento de paredes, fundamentalmente ventrículo; depósitos de hierro subepicárdicos y con menos frecuencia subendocárdicos, en músculo papilar y miocardio. Inicialmente los depósitos son perinucleares, pero luego abundan en toda la fibra. Hay poco compromiso del sistema conductor y puede haber degeneración y fibrosis.

La severidad del cuadro clínico se relaciona directamente con los contenidos de Fe. Las manifestaciones van desde el hallazgo de alteración de cavidades al ecocardiograma (31 por ciento), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (22 por ciento), alteraciones del ritmo como taquicardia ventricular y supraventricular, extrasístoles, bloqueo AV. Debe descartarse que los signos de insuficiencia cardíaca dependan de la enfermedad "per se" o de la anemia asociada. En un pequeño grupo de pacientes puede presentarse un cuadro de miocardiopatía restrictiva (18), que debe ser diferenciado de la pericarditis constrictiva. Igualmente entra en el diagnóstico diferencial con otras patologías restrictivas como: amiloidosis, fibrosis endomiocárdica, síndrome de Loeffler. Su diagnóstico definitivo se establece por eco y estudio hemodinámico. Al eco se observa aumento del diámetro ventricular, aumento de la masa ventricular y dilatación de cavidades. Los hallazgos al electrocardiograma pueden ser ines-

pecíficos aun cuando en un alto porcentaje (65 por ciento) es el único elemento clínico (19). Los hallazgos consisten en desnivel de ST, alteración de T y cambio de ritmo. Puede ser necesario un test de Holter. Existen trabajos que recomiendan el uso de biopsia endomiocárdica (16).

En cuanto al tratamiento se ha mostrado mejoría con la implementación de flebotomías. Hay series que muestran una mejoría del 18 al 66 por ciento de supervivencia 5 años entre grupos tratados y no tratados. En otro estudio (16) realizado en 115 pacientes con flebotomía se observó mejoría en 70 por ciento de casos, en comparación al 100 por ciento de pacientes no tratados, que progresaron a la insuficiencia cardíaca. En jóvenes el diagnóstico precoz y el uso de flebotomía mostró un cambio significativo en el curso de la enfermedad.

3. Manifestaciones endócrinas

Diabetes

Esta es una de las presentaciones clásicas de HCl. En la descripción inicial de Sheldom halló que el 78 por ciento eran diabéticos. Wohlm en 1964 refiere un 76 por ciento de incidencia. Actualmente se señalan porcentajes del 30-60 por ciento (2). Es más frecuente en aquellos con historia familiar de diabetes. Recientes estudios de Dymock (20) en un grupo de 115 pacientes portadores de HCl, un 63 por ciento tenían diabetes. Sus edades variaban entre 31 y 72 años. De ellos la hiperglicemia fue el primer signo en 65 por ciento. El promedio de años de enfermedad era de 8.5 años.

Los signos clínicos más frecuentes son: poliuria, polidipsia, disminución de peso, impotencia, alteraciones tróficas de piel. De ellos, la mitad se manejaba con insulina, el 5 por ciento con régimen dietético y el resto con hipoglucemiantes orales.

Respecto a la causa productora de hiperglicemia se han emitido varias hipótesis:

1. Inicialmente se creía que se debía

a insuficiencia pancreática secundaria a depósitos de hierro en ese órgano. Estudios actuales basados en test de tolerancia a la glucosa (TTG) simultáneamente con insulinemia se ha podido observar niveles de insulinemia basal bajos y con respuesta inadecuada; aumento de la resistencia periférica a la insulina, cuya causa parece deberse a antagonistas de los transportadores protéicos de insulina.

2. Disminución de la utilización periférica de glucosa por incremento del Fe tisular.

3. Daño hepático que limita la acción de la insulina.

4. Aumento de los ácidos grasos no esterificados que actuarían como antagonistas de la insulina.

En cuanto a las complicaciones observadas las más importantes son (20) enfermedad coronaria, nefropatía, retinopatía, que generalmente no llega a etapa proliferativa, neuropatía periférica, enfermedad vascular periférica. Resistencia insulínica (requerimientos diarios mayores a 100 unidades de insulina) se observó en 7 por ciento de casos.

Respecto al tratamiento, la flebotomía no fue capaz de mostrar reducción significativa de los requerimientos de insulina o detención en la evolución de las complicaciones.

Hipogonadismo y otras manifestaciones de hipopituitarismo

Althousen y Sheldom (1935) describieron la presencia de hipogonadismo en la HCl. Su promedio de presentación va entre el 50-80 por ciento en algunas series hasta 17 por ciento en otras (21). Es la disfunción endócrina, luego de la diabetes, más frecuente. Inicialmente se pensó que ésta se debía a un daño testicular primario por depósitos de Fe en la glándula. Luego se atribuyó al daño hepático, que al intervenir en el metabolismo estrogénico, aumentando la conversión de andrógeno a estrógeno, podría determinar atrofia testicular secundaria. Finalmente y con el advenimiento del RIA para la determinación de hormonas hipofisarias y el estímulo de factores hipotalámicos, se ha podido comprobar que el hipogonadismo

y otras disfunciones hormonales son secundarias al daño pituitario por depósitos del mineral a ese nivel (5, 21, 22, 23, 24).

El signo carnidal de esta patología es la disminución de la libido, la cual también fue explicada previamente con una serie de mecanismos: daño hepático, alcoholismo, neuropatía diabética autonómica.

Según Walsh y Cols. (21) otros síntomas importantes son: impotencia, atrofia testicular, caída de pelo, ginecomastia. Este autor sometió a las pacientes con HCl a evaluación de su función hipofisaria. El promedio del grupo era 58 años, de ellos 10 tenían diabetes. Todos fueron sometidos a Test de estimulación con GnRH, TRH y con insulina. Fueron medidas LH, FSH, TSH, testosterona, GH, cortisol y PRL. Las conclusiones del trabajo fueron que en sólo 2 de ellos (17 por ciento) se observó hipogonadismo hipogonadotrófico. Justamente éstos tenían la evolución clínica más larga. No existieron otros factores que explicasen la atrofia testicular. Otras series, sin embargo, han reportado incidencias más altas de esta afección (Walton 1980: 60o/o). Inclusive hallazgos de autopsia muestran depósitos de Fe hipofisario en 86 por ciento (23).

Con menor frecuencia se ha observado compromiso de TSH y ACTH. También se ha estudiado el compromiso de producción de prolactina (PRL) (22, 23), demostrándose en alrededor de la mitad de sujetos una respuesta inadecuada al test de TRH. Parecería por tanto, que existiría un daño de la adenohipófisis con predominio de la esfera gonadotrófica y de PRL.

También se ha estudiado el *compromiso tiroideo* en la HCl. Existen reportes que en un 8 por ciento de casos existe un daño tiroideo, secundario a depósitos de Fe en la glándula e independiente de una disminución de TSH. El hipertiroidismo es un hecho raro en esta afección.

En una revisión de 49 casos de homocigotos portadores de HCl (25), de los cuales 34 eran hombres, se determinó en 4 (11.8 por ciento) daño tiroideo. Tres de ellos eran hipo-

tiroideos. Fue constante el hallazgo de anticuerpos antimicrosomales del tiroides y en 2 de los 3 casos hubo presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina. Tres de ellos eran portadores de HLA A3. El hipertiroideo tenía HLA B7 (aumentado en los hipertiroideos de la población general). Puede ser que las alteraciones del tiroides se deban a un fenómeno auto-inmune desencadenado por el Fe que provoca respuesta tisular, tiroiditis y por fin, fibrosis.

4. Artropatía

La presencia de artropatía en la HCl se describió por primera vez en 1964 (29). Algunas series señalan una incidencia entre el 20-50 por ciento (2, 26, 27). Es más frecuente en los pacientes pasados los 40 años, aunque se ha descrito como signo único e inicial en pacientes jóvenes.

Sus características clínicas son compatibles con otras artropatías degenerativas. La característica típica es una disminución de la capacidad funcional, edema y deformidad de las articulaciones metacarpo falángicas e interfalángicas proximales de los II y III dedos de las manos. En etapas avanzadas comprometen a tobillos, muñecas y caderas.

Debe establecerse el diagnóstico diferencial con la artritis reumatoidea (AR). En general tiene un curso benigno, pero en un pequeño porcentaje progresan a la deformación articular. Se asocia con frecuencia a condrocalcinosis. La Rx de manos muestra quistes subcondrales, pérdida del espacio interarticular y esclerosis subcondral. En 50 por ciento se observa calcificaciones intrarticulares y periarticulares (Tendón de Aquiles y flexor plantar). El estudio de líquido articular muestra escasa celularidad (menos de 1000 células) (27). El contenido de Fe intrarticular se correlaciona bien con el hierro corporal. Otras patologías con aumento de Fe intrarticular son AR, sinovitis villonodular, hemofilia, secundarias a hemartrosis.

Se ha descrito asociada a cuadro de hipuricemia, apelándose para el mismo un defecto tubular en la reabsorción de ácido úrico, secun-

dario a depósitos de hierro a nivel tubular.

Al estudio histológico (29) se observó al microscopio de luz cuadros degenerativos y fisuras. Condrocitos prominentes, cristales de pirofosfato (25 por ciento). Al microscopio electrónico se observa corpúsculos de ferritina entre los condrocitos intactos y degenerados, pero la mayoría con ubicación intracelular.

En cuanto a los mecanismos patológicos de daño articular, se cree que el hierro provoca una injuria directa sobre los condrocitos o activa la formación de colágeno (sobre la síntesis de prolina a través del ácido ascórbico). También se ha dicho que el daño puede ser secundario a una alteración nutricia del cartilago. La asociación con artropatía por cristales es un factor importante en el génesis de la afección.

Con la incorporación del estudio familiar de los pacientes con HLA, se ha podido detectar un significativo número de casos cuya única manifestación era la artropatía y que estaban catalogados como otras artropatías degenerativas. Askari y Cols. (30) mostraron en un trabajo con 5 pacientes cuyo único signo era la artropatía, que padecían HCl. De ellos todos tenían alteraciones radiológicas. Sus edades variaban entre 20-30 años. Algunos tenían inclusive ferritina normal. Todos portaban HLA A3.

Se ha visto que la flebotomía no alivia las molestias articulares. Su manejo se sustenta en el uso de antiinflamatorios no esteroideos. En casos excepcionales se ha recurrido a corticoides.

5. Alteraciones de piel

Se presenta en un significativo número de pacientes. Está ausente en estadios iniciales de enfermedad. Se debe a depósitos de melamina en la dermis. También se observa aumento de los depósitos de Fe en piel, en especial alrededor de las glándulas sudoríparas. Se distribuye en zona baja de la cara, cuello, codos, manos, piernas, genitales. La piel es atrófica, pudiendo mostrar lesiones ictioides y coiloniquia.

Se ha descrito prurito como único síntoma de enfermedad, debida posiblemente a una liberación de histamina (31).

Tratamiento

Tres son los objetivos del tratamiento de la HCl:

1. Tratar las complicaciones multisistémicas
2. Pesquisar familiares "susceptibles"
3. Eliminar el exceso de Fe

Los métodos empleados para cumplir este último objetivo son:

A. Flebotomía: Consiste en realizar la extracción de 500 ml de sangre 1-2 veces por semana. Cada 500 ml remueven 250 mg de hierro; por tanto, se requerirá alrededor de 1 a 2 años para remover 20 gm de hierro.

El propósito del procedimiento es llevar a la hemoglobina a 12 gm o/o, al hematocrito a 38o/o y a la ferritina a 10 umol/L (3). Una vez llegado a este límite se aconseja hacer un estudio bioquímico y posteriormente una nueva biopsia hepática para evaluar exactamente los depósitos de hierro (5, 9). En estas condiciones el procedimiento deberá repetirse cada 3 meses y no suspenderse ya que lo más probable que se produzca son nuevos acúmulos del material.

La gran utilidad de la flebotomía es en aquellos pacientes homocigotos asintomáticos, donde el procedimiento de forma profiláctica mejora notablemente el pronóstico de la enfermedad.

Relativo éxito se ha visto en estados precirróticos, cardiopatía y posiblemente en el control de diabetes.

Trabajos de Bomford y Williams (1976) han mejorado la sobrevida de 14 a 70 meses en promedio de un grupo tratado frente a otro no tratado (1).

B. Quelantes: Se emplea desferrioxamine, administrada de 0.5 a 1 mg I. M. al día. Esta es capaz de remover 20 mg al día de hierro a través de la orina. En un año se logra extraer solamente 5 mg. Su utilidad radica en los casos donde está contraindicada la flebotomía como son la anemia, hipoproteinemia, enfermedad coronaria o hipovolemia (24). Comparativamente con la flebotomía, la terapia de quelación resulta más lenta, costosa y molesta.

Los mismos autores (24) han demostrado beneficio en el curso clínico de pacientes tratados con este método prolongando de 33 a 89 por ciento la supervivencia a 5 años entre grupos no tratados y tratados. Mejora la TIG en 30-40 por ciento de sujetos. Mejora en forma parcial a precirróticos y cardiopatas.

HCI y Neoplasias

Es conocido que un buen porcentaje de los pacientes afectados de HCI pueden desarrollar un hepatoma en algún momento de su evolución. Algunas series señalan un 30 por ciento de pacientes con esta complicación. Sin embargo, se conocía poco respecto al desarrollo de otros cánceres relacionados con Hemocromatosis. En un estudio retrospectivo de 36 pacientes que sufrieron esta enfermedad (36), se vio que 11 de ellos desarrollaron tumores (13,9 por ciento). Seis de ellos tuvieron hepatoma, uno cáncer tiroideo y cuatro cáncer pulmonar, lo cual representa 7.5 veces más de lo esperado en la población general. Otras publicaciones señalan un 9 por ciento de carcinomas extrahepáticos y un 16 por ciento de hepatoma. Entre los sitios de tumor descritos están: colon, vejiga, páncreas, vesícula. La causa por la que sucede este hecho no ha sido aclarada, lo que sí se conoce es que la disminución de los depósitos de hierro efectivamente reduce el riesgo de cáncer.

Hemocromatosis secundaria (HCS)

Los pacientes con hemocromatosis secundaria se clasifican en dos grupos: 1. Con médula hipoplásica, donde la mayor causa son las transfusiones repetidas; 2. Pacientes con médula ósea hiperplásica donde el exceso de hierro es por aumento de la absorción secundaria a eritropoyesis inefectiva.

El primer grupo se presenta por ejemplo en las anemias aplásticas y las características clínicas son muy similares a las observadas en la HCI, con la diferencia que los depósitos de hierro se hacen fundamentalmente en el retículo endotelio y por tanto la incidencia de cirro-

sis es baja. El segundo grupo ocurre en aquellas que sufren de eritropoyesis inefectiva, donde la médula ósea es hiperplásica. En este grupo están la talasemia mayor, la anemia sideroblástica y menos frecuentemente la talasemia intermedia, la anemia esferocítica congénita y diferentes formas de anemia hemolítica. Aquí el mecanismo es más complejo e invoca tanto fenómenos de aumento de la absorción de Fe como los fenómenos post-transfucionales. La incidencia de cirrosis hepática es mucho más alta en este grupo. Su distribución en células hepáticas es muy parecida a la HCI y los depósitos en miocardio, órganos endócrinos y corazón es más frecuente.

La talasemia constituye uno de los representantes más importantes de este grupo. Generalmente lleva a estadios severos en la segunda o tercera década de la vida y el curso clínico que sigue es muy parecido al de la HCI.

Hemocromatosis secundaria a Terapia transfusional

Este es un problema que fundamentalmente afecta a pacientes sometidos a repetidas administraciones de sangre debidas a su enfermedad de base, como anemia refractaria o hemoglobinopatías. Se creía que por ser su acumulación fundamentalmente en el retículo endotelio, su daño era menor a aquellas de depósitos parenquimatosos.

Schafer y Cols. (32) estudiaron 15 pacientes sometidos a terapia transfusional crónica (promedio 120 unidades) afectados de diversas patologías: 5 anemias sideroblásticas, 3 anemias plásticas, 3 aplasia eritroide, 2 mielofibrosis y 2 anemia refractaria.

En ellos se estudió funciones hepática, endócrina y cardíaca. Se encontró que 13/15 tenían alteraciones funcionales hepáticas, 7 hepatomegalia. A la biopsia hepática todos tuvieron aumento de los depósitos de hierro; 10 tuvieron hemosiderosis y lo que es importante, casi todos tuvieron fibrosis periportal.

Cuatro tuvieron ICC, 2 alteraciones de la conducción, 2 disfunción ventricular izquier-

da y 7 aumento del volumen de fin de diástole ventricular.

Todos tuvieron TTG anormal, la respuesta insulínica fue alterada; 5 tuvieron hipopituitarismo, y 14 tuvieron reserva suprarrenal alterada. En 2 se observó alterada la respuesta para TSH y PRL.

Se puede concluir que este proceso post-transfusional que se creyó de poca gravedad, que sólo abarcaba a RE, también compromete a otros órganos como hígado, donde puede producir fibrosis, corazón donde lleva a ICC, páncreas que constituye un hecho constante y a otros órganos endócrinos que se ven afectados de forma moderada.

Esto demuestra la importancia de evaluaciones progresivas de pacientes sujetos a transfusiones crónicas con el objeto de instaurar de forma precoz la terapia adecuada.

Estudios con pacientes hemodializados (33) llevan a conclusiones parecidas, demostrando que pacientes bajo este procedimiento y portadores de HLA A3, serían más susceptibles de desarrollar complicaciones. Igualmente se señala, que según su casuística, el límite de riesgo son 100 transfusiones. Finalmente, pone sobre aviso que algunas de las molestias que presentan hemodializados, podrían ser secundarias a los depósitos exagerados de Fe en los diferentes órganos.

En cuanto al *Tratamiento* se recomienda el empleo de terapia de quelación, con las mismas consideraciones ya señaladas para el tratamiento de la HCl. Se recomienda en función de la vida media corta de la desferrioxamine (97-100 min) (34) el empleo de bombas de infusión y vía endovenosa o en su defecto, el empleo de la vía SC para lograr una absorción lenta. La dosis es de 1-4 mg al día.

Actualmente se están desarrollando otros agentes quelantes como Clorilhidroxamine y ácido Rhodotorúlico, cuya experiencia clínica es limitada y que propenden optimizar sus efectos quelantes reduciendo otros problemas de la desferrioxamine. Durante el tratamiento debe ser repuesto ácido ascórbico de forma oral (3,2).

HCS en cirrosis alcohólica

Actualmente se conoce que los depósitos de hierro se encuentran aumentados en los cirróticos alcohólicos. Estos se han dividido en dos grupos: aquellos con depósitos de hierro moderados y, aquellos con depósitos elevados. Se piensa que el mecanismo para el aumento de los acúmulos de Fe es a través de una estimulación de la absorción intestinal mediada por el alcohol. En los sujetos con depósitos elevados de hierro se suman otros factores como son la hemólisis y las anastomosis portosistémicas. Inclusive parece ser que existen ciertos rasgos de tipo hereditario que predisponen al desarrollo de esta patología.

La distinción entre HCl y HCS secundaria al alcohol puede ser difícil ya que inclusive histológicamente pueden ser indistinguibles. En estudios de la Sage y Cols. (35) demostraron que ambas patologías eran muy parecidas. Sin embargo, los depósitos de hierro en los sujetos alcohólicos se distribuyó más en retículo endotelio y fueron menores que en los portadores de HCl. Igualmente, la respuesta a la fleboterapia fue mayor. Se piensa que el alcohol actúa en forma sinérgica en pacientes genéticamente predispuestos, fundamentalmente homocigotes, pero tiene poca ingerencia sobre los individuos heterocigotos.

HCS en anastomosis portosistémica

Pacientes sometidos a este tipo de cirugías presentan un cuadro muy parecido a la HCl. Alrededor de un 20 por ciento de operados lo desarrollan. La patogenia de este síndrome no está clara y se piensa se debe a factores como hemólisis, hipoxia y daño hepático (2).

HCS por efecto dietético

Constituye un hecho raro de observarse. Depende de dos causas fundamentales: 1. Administración de fármacos que contengan hierro; 2. Cierta tipo de alimentos ricos en este mineral. Fundamentalmente este último hecho ha sido observado en una tribu del sur del Africa (Bantú), donde se consume altas cantidades de una bebida alcohólica, que por su forma de preparación es rica en este mineral.

Conclusión

Importantes progresos se han hecho en el conocimiento de la etiopatogenia de la Hemocromatosis Idiopática. El saber que se trata de una enfermedad de carácter autosómica recesiva, relacionada con HLA fundamentalmente A3, ha permitido el estudio de grupos familiares susceptibles de portar la enfermedad y ha orientado al empleo de procedimientos terapéuticos precoces que han detenido el curso natural de la enfermedad, han disminuido sus complicaciones multisistémicas y han prolongado la sobrevida poblacional.

Bibliografía

1. Aism, P.: Disorders of Iron Metabolism. *Cl. in Haematology* 11:241, 1982.
2. Bissett, M., Halliday, J. and Powell, L.: Hemochromatosis. *Disease a Month*. 26:4, 1980.
3. Halliday, J., and Powell, L.: Iron Overload. *Semin. Hematology*. 19:42, 1982.
4. Finch, N.: The Detection of Iron Overload. *NEJM*. 307: 1702, 1982.
5. Edwards, C., Cathwright, C. and Skohmick, M.: Homozigosity for Hemochromatosis: Clinic Manifestations. *An. Int. Med.* 93: 519, 1980.
6. Ross, Ch., Muir, A., and Graham, R.: Hemochromatosis: Pathophysiology and Genetic Considerations. *Am. J. Clin. Pathol.* 63:179, 1975.
7. Gollan, J.: Diagnosis of Hemochromatosis. *Gastroenterology*. 84:418, 1983.
8. Valbug, L., Lloyd, D. and Flanagan, P.: Clinical and Biochemical Expression of the Genetic Anormality in Idiopathic Hemochromatosis. *Gastroenterology*: 79:884, 1980.
9. Galambos, J.: Hemochromatosis. *Am. J. Gastroenterology*. 64: 169, 1965.
10. Cattan, D.: Iron and Mucosal Intestinal Macrophages. *Lancet* 912: 106, 1983.
11. Villegas, A., Borque, M. y Del Olmo, J.: Valor Diagnóstico de la Ferretina Sérica en la anemia y en la sobrecarga de hierro. *NEJM*. 304: 309, 1981.
12. Beaumont, C., Simon, M., and Smith, P.: Hepatic and Serum Ferritin Concentrations in Patients with Idiopathic Hemochromatosis. *Gastroenterology* 79:877, 1980.
13. Brittenham, G., Farrel, D. and Harris, J.: Magnetic-Susceptibility Measurement of human iron stores. *NEJM*, 307: 1671, 1982.
14. Howard, J., Ghent, C., Cuey, L.: Diagnostic Efficacy of Hepatic Computed Tomography in the detection of Body Iron Overload. *Gastrent*, 84:209, 1983.
15. Colombo, M., Annoni, G., Donato, M.: Serum Macker of type III Procollagen in Pathients with HCl and its relationship of Hepatic Fibrosis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 80: 499, 1983.
16. Short, E., Wrinkle, R., Billingham, M.: Myocardial Involvement in Idiopathic Hemochromatosis. *Am. J. Med.*, 70:1275, 1981.
17. Brauwald, E.: *Heart disease*. Vol 2. Ed. Saunders. Philadelphia, 1980.
18. Cutler, J., Ismer, J. and Bacey, A.: Hemochromatosis Heart Disease. A Unenphasized cause of Potencially Reversible Restrictive Cardiomyopathic. *Am. J. Med.*, 69: 923, 1980.
19. Candell Riera, J., Lu, L. and Seres, L.: Cardiac Hemochromatosis: Beneficial Effects of Removal Terapy. *Am. J. Card.*, 152:824, 1983.
20. Dymock, I., Cassar, J and Pyke, D.: Observations of the Pathogenesis, Complications and treatment of diabetes in 115 cases of Hemachromatosis. *Am. J. Med.*, 52: 203, 1972.
21. Walsh, C., Wright, J. and Holden, G.: A Study of Pituitary Function in Patients with Hemochromatosis. *J. Clin. Endocrin, Met.* 43: 886, 1976.
22. Levig, Ch., and Carlson, H.: Decreased PRL Reserve in Hemochromatosis. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 47:444, 1978.
23. Walton, C., Kelly, W., and Larring, I.: Endocrine Anormalities in Idiopathic Hemochromatosis. *Q. J. Med.*, 52:99, 110.

24. Iyer, R., Duckworth and Solomon, S.: Hypogonadism in Idiopathic Hemochromatosis. *Arch. Intern. Med.*, 141: 517, 1981.
25. Edwards, C., Kelly, T. and Ellwein, G.: Thyroid Disease in Hemochromatosis. *Arch. Int. Med.*, 143: 1890, 1983.
26. Rosner, I.: Arthritis of Hemochromatosis. *Am. J. Med.*, 75: 957, 1983.
27. Rodman, G., and Schumacher, R.: *Hemochromatosis Primer of Rheumatic Diseases*. 8 Ed., 133, 1983.
28. Rosner, I., Askari, A., and Mac Claren, G.: Arthropathy and Normal Serum Iron Studies in Hereditary Hemochromatosis. *Am. J. Med.*, 70: 870, 1981.
29. Schumacher, R.: Articular Cartilage in the Dezenentive Arthropathy of Hemochromatosis *Arthritis Rheum.*, 25: 1460, 1982.
30. Askari, A., Angus, Muri and Rosner, I.: Arthritis of Hemochromatosis. *Am. J. Med.*, 75: 957, 1983.
31. Nesther, J.: Hemochromatosis pruritus. *Am. Int. Med.*, 98: 1026, 1983.
32. Schafer, A., Cheron, R., Dluhy, R.: Consecuencias Clínicas de sobrecarga adquirida transfusional de hierro en el adulto. *NEJM*. 304: 319, 1981.
33. Gómez, E., Ortega, F., and Peces R.: Serum Ferritin in Haemodialysis Patients: Role of Blood transfusions and Hemochromatosis Allelos HLA A3, B7, B14. *Nephron.*, 36:106, 1982.
34. Editorial: Chelaton Therapy for iron Overload *Nutritional Rev.*, 38: 185, 1980.
35. Le Saze, G., Baldus, W., and Faribanks, U.: Hemochromatosis: Genetic or Alcohol-Induced. *Gastroent.* 84: 1471, 1983.
36. Ammann, R., Müller, G., and Bausky, J.: High Incidence of Extrahepatic carcinomas in Idiopathic Hemochromatosis. *Scandinavian J. Gastroent.* 15:733, 1980.

F C M
REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS VOLUMEN 9 (3-4)
1984

	Página
INFORMACION A LOS AUTORES	59
Detección de IgG antirubéola en mujeres ecuatorianas gestantes	63
M. Narváz, A. Guevara, A. Aguirre, R. Guderian y P. López-Jaramillo	
Tuberculosis Gástrica	67
F. Guerrero R., C. Posada T. y M. Revelo P.	
Ultrasonido vs Colecistografía Oral en el diagnóstico de coleditiasis	71
H. Guerra S., C. Benítez A., L. Andino S., J. Moncayo S. y J. Figueroa G.	
Hernia diafragmática de Bochdalek	79
C. Ordoñez C.	
Calcinosis Miocárdica	83
F. Guerrero R., C. Posada T. y M. Revelo P.	
Fertilidad Masculina II	89
F. Tafur P. y A. Paredes-Diáz	
La Oncocercosis en el Ecuador. IV. Un estudio comparativo de la enfermedad entre las poblaciones Chachi y Morenos en la Provincia de Esmeraldas	95
R. H. Guderian, D. Swanson. R. Carrillo, J. Molea, R. Proaño, W. L. Swanson	
Masas cervicales congénitas en el niño	109
C. Ordóñez C. y E. León	
Hormonas Gastrointestinales y Neuropéptidos. Bases moleculares de su acción	115
E. Estevez L., E. Freire M. y P. López-Jaramillo	
Hemocromatosis: Una visión actual	127
A. Naranjo P.	