

REVISTA
DE LA
FACULTAD
DE
CIENCIAS
MEDICAS

fcm

QUITO - ECUADOR

**Vol. 10 - No. 1 - 2
Enero - Junio - 1985**

**REVISTA
DE
LA
FACULTAD
DE
CIENCIAS
MEDICAS**

F C M

QUITO— ECUADOR

Vol. 10 — No. 1 — 2

Enero — Junio 1985

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. Víctor 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

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

F C M
REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
VOLUMEN 10 (1-2) 1985

	Página
INFORMACION DE LOS AUTORES	1
Criptosporidiosis humana en el Ecuador	5
R. H. Guderian, R. Armijos M., M. Arroyo V., M. Cruz S. y M. Herdolz V.	
Manejo de la pareja estéril en Quito: Un año de experiencia	11
M. Narváez L., J. Oviedo, C. Castelnuovo, R. Paredes, A. Paredes—Díaz, S. Santillán, L. Carvajal y P. López—Jaramillo	
Uso de Betaemisores tópicos en Craneofaringiomas	15
H. Velasco, P. León y E. Campaña	
Evaluación de las aglutinaciones febriles en Salmonelosis	21
G. A. Vásquez, S. W. Proaño C. y R. H. Guderian	
Diabetes mellitus tipo I (insulino dependiente): nuevas perspectivas de protección a la célula beta del páncreas	29
D. L. Eizirik	
Fiebre reumática en el Ecuador	39
W. Mera C.	
Hernias de la pared abdominal en el recién nacido	45
C. Ordóñez C.	
Rotura prematura de membranas: Evaluación y diagnóstico	49
G. Dávila	
Síndrome nefrótico	55
M. Moreno C. y M. Cevallos T.	
Síndrome de Beckwith—Wiedemann (E.M.G.)	65
C. Ordóñez C.	
Pruebas que evalúan la función hipofisaria	69
P. López—Jaramillo y M. Narvaez L.	

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 reciban 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 sean 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 es 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 deoxymyoglobin: 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.: *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. W. E. 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 encabezamiento 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.

CRITOSPORIDIOSIS HUMANA EN EL ECUADOR

Dr. RONALD H. GUDERIAN, Dr. RODRIGO ARMIJOS M.,
Dr. MAURICIO ARROYO V., Srta. MARTHA CRUZ S. y
Dr. MARCO HERDOIZA V.

Unidad de Inmunología, Instituto de Investigaciones, Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Central, Quito, Ecuador.

RESUMEN

Presentamos el primer reporte de criptosporidiosis humana asociado con diarrea en Quito, Ecuador. Utilizando la técnica de DMSO-ácido-resistente, hemos podido demostrar la presencia de oocitos de *Cryptosporidium* asociado con dos casos de gastroenteritis aguda. Es importante que se considere a este parásito como posible agente etiológico en diarreas de inicio agudo, prolongadas y acuosas con una mayor frecuencia en los niños. De ahí que recomendamos la búsqueda rutinaria de este parásito en todos los laboratorios clínicos. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 10: 5, 1985).

El protozoario *Cryptosporidium* está siendo encontrado en las heces del hombre, mamíferos, aves y reptiles (1), y de igual forma se está detectando anticuerpos para el parásito en algunos vertebrados (2). A pesar que en el momento actual han sido descritas más de 10 especies de *Cryptosporidium*, las características similares de sus oocitos y de otras formas evolutivas encontradas en los animales y en el hombre, y además la no selectividad del huésped, sugieren la existencia de una sola especie con un amplio rango de huéspedes vertebrados (3).

Hallazgos actuales indican que el *Cryptosporidium* causa diarrea severa en pacientes inmunosuprimidos (4,5) e inmunodeficientes (6), incluyendo personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (7). Sin embargo, el *Cryptosporidium*, también puede infectar individuos inmunocompetentes y cada vez aumentan los reportes de su frecuencia en la población en general (8). La observación más llamativa es la predominancia de encuentros positivos en niños (9,10,11). En ésta publica-

ción, nosotros presentamos el primer reporte documentado de *Cryptosporidium* asociado con diarrea aguda en dos niños de Quito, Ecuador.

MATERIALES Y METODOS

Caso 1. Varón de 9 meses, procedente de Quito, raza mestiza, que presentó diarrea aguda de 8 días de evolución. Coproparasitario era negativo, con presencia de pirocitos (++) y "levaduras".

Caso 2. Niña de 1 año de edad, procedente de Quito, raza mestiza, que se presentó con diarrea aguda de 14 días de evolución. Coproparasitario era negativo con presencia de pirocitos (++) , almidones y "levaduras".

Los dos niños fueron admitidos en una unidad médica y evaluados por el médico de turno tomándose énfasis especial en detectar la sintomatología asociada con la diarrea. Las heces fueron recolectadas en recipientes de plástico y procesadas para detectar parásitos enteropatógenos dentro de las dos pri-

meras horas luego de su evacuación.

Para la detección de oocitos de *Cryptosporidium*, los frotis de las heces en placas de vidrio previamente limpiadas fueron secadas a temperatura ambiental y posteriormente teñidas utilizando la técnica de DMSO-ácido-resistente (12). Un control positivo de heces conteniendo los oocitos de *Cryptosporidium* (cortesía de M.A. Bronsdon, University of Washington, Seattle, WA.) fue teñida con el doble objetivo de medir la propiedad de la coloración y para la evaluación comparativa de los resultados obtenidos en nuestro estudio.

RESULTADOS

Ambos niños presentaron un cuadro diarreico agudo, y el principal motivo de consulta y admisión al hospital, fue la deposición acuosa, se realizaron repetidos estudios parasitarios

en heces frescas, los mismos que fueron negativos a la presencia de algún protozooario o helminto. Sometiendo los frotis de las heces a tinción de DMSO-ácido-resistente al microscopio bajo campo brillante de bajo poder (20x), se visualizó pequeños quistes con una coloración brillante que va del rosado al fucsia con un fondo azul-verdoso (Figura 1). Con aceite de inmersión 100x, los quistes fueron vistos como se presenta en la Figura 2. Estos pueden tener forma ovoidea o esférica, alta refractabilidad, con un diámetro de 3-5 μ m. Los quistes fueron de pared simple y lisa, con una vacuola interna y una prominencia que semeja a organelos unidos. La identificación y confirmación de los quistes fueron realizadas al comparar las características de la tinción, morfología y dimensiones de los quistes encontrados en los pacientes con los de control.

Quistes no teñidos (Figura 3), fueron

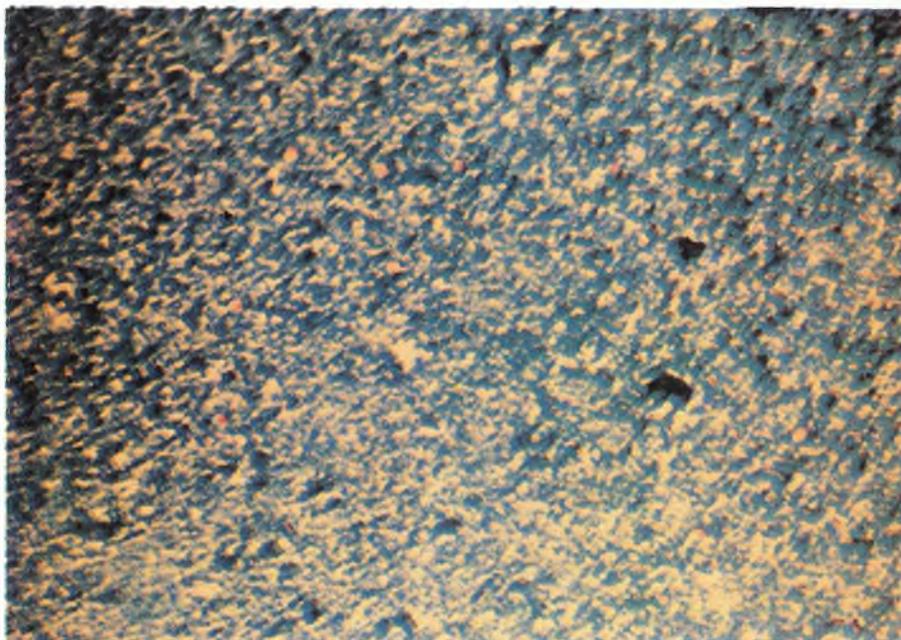


Figura 1.— Oocitos de *Cryptosporidium* en heces de niños Ecuatorianos (20x).



Figura 2.— Forma oval típica del oocito de *Cryptosporidium* con su pared y corpúsculos internos característicos, bajo aceite de inmersión (100x).

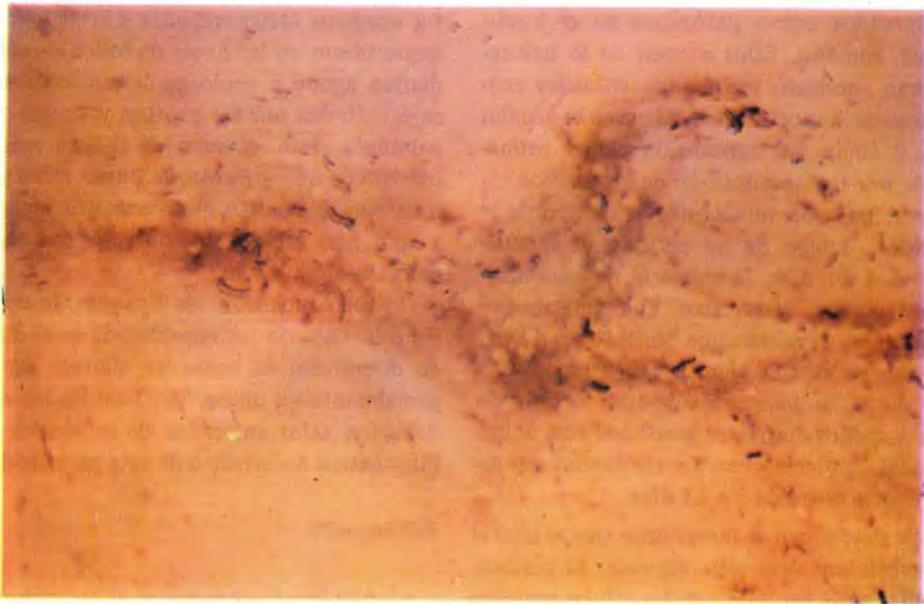


Figura 3.— Oocitos de *Cryptosporidium* no teñidos vistos en la fase de recuperación.

observados en el paciente 2. Estos aparecen durante la fase de recuperación de la infección y característicamente no se tiñen bien, y se presentan con el tamaño y forma típica del quiste, pero sin sus estructuras internas, apareciendo por lo tanto un espacio vacío. Partículas ácido-resistentes desintegradas parcialmente, podrían ser vistas dentro de algunos de los oocitos.

DISCUSION

La técnica de tinción utilizada para este estudio es bastante específica para el *Cryptosporidium* (13). Otras partículas que podrían ser confundidas con los oocitos de *Cryptosporidium* no se tiñen con la misma claridad y brillantez. Las levaduras y leucocitos no son ácido-resistentes y se tiñen de un color azul-verdoso. Los eritrocitos no se tiñen. Mientras que semillas, esporas y otras células vegetales que podrían teñirse ácido-resistente parcialmente, tienen una cubierta color pardo o negro o con una notoria irregularidad geométrica.

Los *Cryptosporidium* son infrecuentemente reconocidos como patógenos en el tracto intestinal humano. Ellos existen en la naturaleza como zoonosis, incluyendo animales económicamente importantes tales como el ganado vacuno y lanar. La transmisión ocurre primariamente por la deseminación de los oocitos vía fecal-oral que son infectantes al tiempo de la transmisión. Luego de un período de incubación de 5 a 14 días, la mayoría de los individuos infectados desarrollan una enfermedad auto limitada, la misma que consiste en ligeros pródromos de náusea, vómito y un escaso incremento de la temperatura corporal, seguido de agudos despeños diarréicos asociados con dolor abdominal tipo calambre. La resolución espontánea, ocurre luego de 5 a 11 días.

Se desconoce el mecanismo por el cual el *Cryptosporidium* desarrolla diarreas. El parásito se localiza en la superficie de las células mucosas del ileón, pero no se ha reportado un daño permanente en la mucosa (14). A pesar de esto, la

diarrea crónica puede inducir malnutrición en los niños, como se da en el caso de otras diarreas específicas. Por otro lado, existen evidencias que sugieren que la sintomatología se desencadena cuando hay supresión de la respuesta celular inmune, como ocurre durante las infecciones virales, tales como el sarampión; situación en la cual, la incidencia de la infección por *Cryptosporidium* es elevada (15).

Pacientes con infección criptosporidial documentada, tal como en los dos casos reportados, deberá ser considerados etiopatogénicos y se deberán tomar estrictas medidas de aislamiento digestivo. El oocito es muy resistente al medio ambiente externo. Un estudio utilizando diferentes tipos de desinfectantes, demostraron que solamente la formalina y el amonio son efectivos en alterar la viabilidad del oocito (16). En el momento actual, en varios hospitales, ya se han reportado infecciones cruzadas (17). Por rutina en las gastroenteritis adquiridas intrahospitalariamente se debería investigar el parásito.

Con la evidencia de que la criptosporidiosis puede ser asociada con diarrea aguda en Quito, nosotros recomendamos a investigar el *Cryptosporidium* en las heces de todos los niños con diarrea aguda y prolongada, particularmente si se caracteriza por ser profusa y acuosa. Adicionalmente, este examen se deberá realizar en individuos que gozaron de buena salud y que al momento presentan gastroenteritis inexplicable y que han estado en contacto con ganado o animales domésticos.

En conclusión, en Ecuador, la criptosporidiosis debería ser considerada en el diagnóstico diferencial de todas las diarreas agudas, especialmente en niños. También los laboratorios deberían estar enterados de la técnica para el diagnóstico no invasivo de esta parasitosis.

Bibliografía

1. Bird, P. G. and Smith, M. D.: Cryptosporidiosis in man: Parasite life cycle and fine structural pathology. *Journal of Pathology*, 132: 217, 1980.

2. Tzipori, S. and Campbell, I.: Prevalence of *Cryptosporidium* antibodies in 10 animals species. *Journal of Clinical Microbiology*, 14: 455, 1981.
3. Tzipori, S., Angus, K. W., Campbell, I. and Gray, E. W.: *Cryptosporidium*: Evidence for a single-species genus. *Infection and Immunology*, 30: 884, 1980.
4. Meisel, J. C., Perera, D. R., Meligro, C. and Ruben, C. E.: Overwhelming watery diarrhea associated with a *Cryptosporidium* in an immunosuppressed patient. *Gastroenterology*, 70: 1156, 1976.
5. Weisburger, W. R., Hutchison, D. F., Yardley, J. H., Roche, J. C., Hillis, W. D. and Charache, P.: *Cryptosporidiosis* in an immunosuppressed renal-transplant recipient with IgA deficiency. *American Journal of Clinical Pathology*, 72: 473, 1979.
6. Lasser, K. H., Lewen, K. J. and Rynning, F. W.: *Cryptosporidial enteritis* in a patient with congenital hypogammaglobulinemia. *Human Pathology*, 10: 234, 1979.
7. Current, W. L., Ruse, N. C., Ernst, J. V., Bailey, W. S., Heyman, M. B. and Weinstein, W. M.: Human *cryptosporidiosis* in immunocomponent and immunodeficient persons. *New England Journal of Medicine*, 308: 1252, 1983.
8. Jokipii, L., Phojoa, S. and Jokipii, A. M. M.: *Cryptosporidium*: a frequent finding in patient with gastrointestinal symptoms. *Lancet*, 1: 358, 1983.
9. Hojlyng, N., Molbak, K., Jepsen, S. and Hansson, A. P.: *Cryptosporidium* in Liberian children. *Lancet*, 1: 734, 1984.
10. Casemore, D. P. and Jackson, B.: Sporadic *cryptosporidiosis* in children. *Lancet*, 1: 679, 1983.
11. Mata, L., Bolaños, H., Pizarro, D. and Vives, M.: *Cryptosporidiosis* in children from some Highland Costa Rican and urban areas. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 33: 24, 1984.
12. Pottz, G. E., Rampey, J. H. and Benjamin, F.: A method for rapid staining of acid-fast bacteria in smears and sections of tissue. *American Journal of Clinical Pathology*, 42: 552, 1964.
13. Bronsdon, M. A.: Rapid dimethyl sulfoxide-modified acid-fast stain of *Cryptosporidium* oocysts in stool specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 19: 952, 1984.
14. Tzipori, S.: *Cryptosporidiosis* in animals and humans. *Microbiological Reviews*, 47: 84, 1983.
15. De Mol, P., Mukashima, S., Bogaerts, J., Himeldof, W. and Butzler, J.P.: *Cryptosporidium* related to measles diarrhoea in Rwanda. *Lancet*, 1: 42, 1984.
16. Campbell, I., Tzipori, S., Hutchison, G. and Angus, K. W.: Effect of disinfectants on survival of *Cryptosporidium* oocysts. *Veterinary Record*, 111: 414, 1982.
17. Baxby, D., Hart, C. A. and Taylor, C.: Human *cryptosporidiosis*: a possible case of hospital cross infection. *British Medical Journal*, 287: 1760, 1983.

USO DE BETAEMISORES TOPICOS EN CRANEOFARINGIOMAS

Dr. HUGO VELASCO, Dra. PILAR LEON N. y Dr. EDUARDO CAMPAÑA

Hospital de Niños Baca Ortiz, Quito.

RESUMEN

Se pone en consideración un nuevo procedimiento neuroquirúrgico para el tratamiento de craneofaringiomas quísticos o mixtos, mediante implante intratumoral de radioisótopos, con lo que se consigue alterar el comportamiento biológico del tumor al producirse necrosis del epitelio secretor. El procedimiento se ilustra con el reporte de un caso y nota técnica que puede realizarse cuando no se dispone de equipo para cirugía estereotáxica. (Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 10: 15, 1985).

El término de Craneofaringioma fue popularizado por Cushing, Mc-Kenzie y Sosman; la denominación de este tumor se la sigue manteniendo por costumbre, más desde el punto de vista académico no se justifica, por cuanto esta neoplasia se origina en la bolsa de Rathke en su porción inferior y ésta a su vez se relaciona con la cavidad bucal primitiva, más no con la faringe primitiva.

A inicios del siglo XX, apenas se considera a los tumores quísticos suprasilares como entidades independientes sin relación con gliomas o adenomas pituitarios (2,7).

Estas neoplasias se cree se originan de restos embriológicos, de células escamosas del conducto faringo hipofisario evolucionado incompletamente. Estos tumores representan el 30/o de todos los tumores intracraneales y en orden de frecuencia, éste es el de mayor incidencia en los niños como tumor supratentorial.

El tratamiento de estos tumores es altamente controversial.

Las técnicas consideradas como clásicas exponen los siguientes procedimientos: 1.—

Excisión completa del tumor; 2.— Excisión parcial; 3.— Excisión parcial más radioterapia; 4.— Drenaje intermitente de la porción quística del tumor, bien sea bajo visión directa o drenaje a través de un sistema permanente.

Con el primer procedimiento los índices de mortalidad fueron altos por el panhipopituitarismo provocado por la remoción del tumor; los índices disminuyeron un poco con el advenimiento de los esteroides; en 1950 Matson reporta una mortalidad de cero (17) y en una revisión de casos en 1975, revelaron que los tumores habían recurrido en el 530/o (12).

Bartlet (5) refiere que la excisión radical fue posible sólo en el 60/o de los casos. Hoff y Patterson (9) reportaron que en únicamente 2 de 16 casos fueron posibles researlos completamente.

Kempe (13) ha enfatizado que la cápsula del craneofaringioma está íntimamente adherido al hipotálamo y que al realizar la excisión completa invariablemente se produce el infarto del hipotálamo.

Kramer (14) y Bloom (6) exponen que la

excisión completa es difícil en todos los casos e imposible en algunos y que conduce a una extremada mortalidad operatoria. En la actualidad, con la ayuda del microscopio y con el tratamiento endocrinológico se puede realizar la excisión completa de tumores quísticos en el 90o/o, pero sólo en el 50o/o de pacientes con tumores sólidos.

La remoción parcial del tumor no garantiza jamás que los síntomas desaparezcan para siempre, sino que más bien se agudicen en poco tiempo provocando la muerte (11,18).

La asociación de excisión parcial o drenaje del quiste más radioterapia, no ha dado buenos resultados, pues el tumor ha recurrido en aproximadamente en 50o/o en un promedio de 4.4 años en las series de Shapiro y asociados. Otros autores reportan que la radioterapia no es curativa porque el tumor no es radiosensible (1,8,10,).

Las técnicas de drenaje intermitente, sea cual fuere el método, lo único que provoca es mejoría sintomática por cuanto el quiste volverá a llenarse y a ejercer efecto de masa en poco tiempo.

Leksell y Liden (3,15,16) describen una técnica para el tratamiento de tumores quísticos mediante la introducción estereotáxica de radioisótopos en el interior del quiste usando isótopos de vida media larga y aspiración del quiste (4,3).

En el presente trabajo nosotros describimos una nota técnica para introducir radioisótopos en el interior del tumor, usando las mismas normas que usara Nakayama, puesto que en nuestro medio es imposible disponer de equipo técnico para cirugía estereotáxica (9).

MATERIAL CLINICO Y METODOS

Paciente sexo masculino de 17 años de edad, quien había sido intervenido 5 años antes por presentar cuadro clínico compatible con craneofaringioma mixto con predominio de la porción quística, mediante craneotomía fronto-temporal derecha por vía subfrontal, permaneciendo asintomático por 4 años. Inicia el

cuadro con disminución de la agudeza visual en forma significativa y bilateralmente, edema de papila bilateral, hemianopsia bitemporal; los síntomas endócrinos fueron: diabetes insípida, hipogonadismo e hipotiroidismo. La Rx de cráneo demostró deformidad de la silla turca y calcificación supracelar. La TAC reveló proceso quístico de aproximadamente 7 cm de diámetro con calcificación en la base y desplazado a la derecha de la línea media. Se decidió realizar tratamiento mediante radioisótopos, eligiendo el fósforo 32 (Backlund 3) en una dosis de 20.000 rads, aplicados en dos ocasiones, con intervalo de 4 meses de una a otra previo control tomográfico.

Técnica Quirúrgica

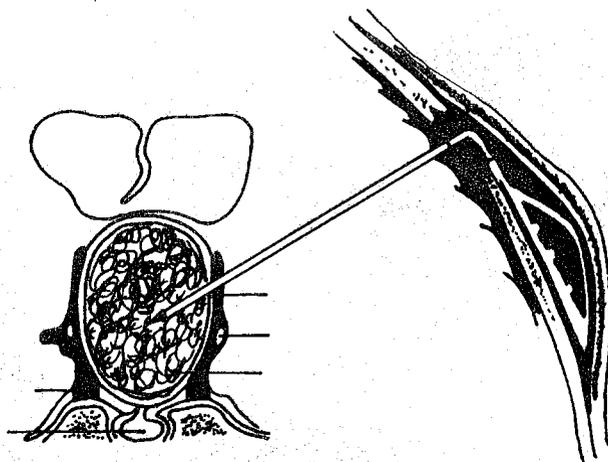
Craneotomía frontotemporal derecha; corticotomía frontal derecha; se localizó con visión directa domo de quiste; mediante coagulación bipolar se hace hemostasia de vasos en la cápsula; por punción se aspira contenido quístico hasta conseguir vaciado completo; lavado de la cavidad mediante solución salina; se amplía orificio de entrada y se coloca cateter intraquístico y aprovechando el orificio de craneotomía se fija reservorio de Ommaya, como se describe en el gráfico 1. A los 8 días, con la herida completamente cicatrizada, se procede a inyectar los radioisótopos a través del reservorio (Fig. 2).

RESULTADOS

Clínicamente el paciente mejoró; se encuentra en la actualidad con terapia sustitutiva y controles periódicos tomográficos (cada 6 meses).

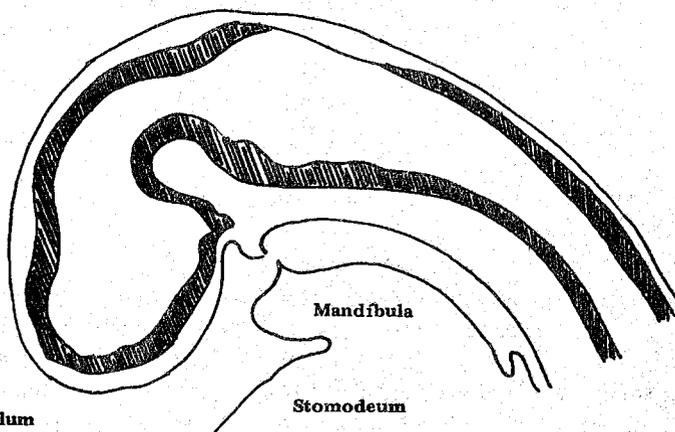
DISCUSION Y CONCLUSIONES

La estructura histológica de estos tumores es la de los epiteliales microquísticos, en los cuales las células se encuentran distribuidas en cordones de células columnares y asentadas en una membrana basal de colágeno, constituyendo la parte activa del tumor. El implante de ra-



- VL VENTRICULO LATERAL
- M PIARACHNOID
- TO TRAC. OPTICO
- T CRANIOFARINGIOMA
- ACI ARTERIA CAROTIDA INTERNA
- P GLANDULA

Diencefalo



Infundibulum

Mandibula

Stomodeum

Bolsa de Rothke

Figura 1.— Origen embriológico del Craniofaringioma.

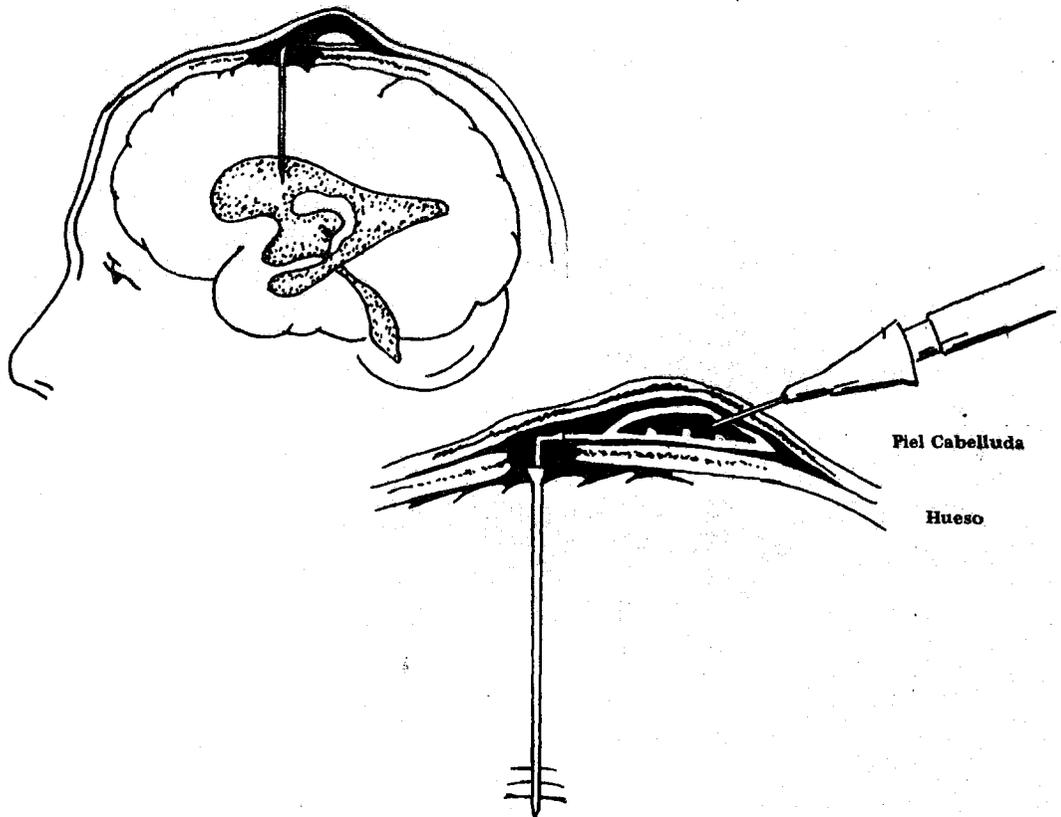


Figura 2.— Procedimiento para instalar sistema de reservorio Ommaya para administración Int. Vent. de Morfina.

radioisótopos en el interior del quiste, provoca necrosis del epitelio y con ello se anula la producción intraquística.

Los radioisótopos recomendados para éste son los betaemisores: Yttrium 90, Fósforo 32 (3); también se sugiere el uso del oro 198; sin embargo, éste emite radiación gamma.

Los radioisótopos de emisión beta únicamente tienen capacidad para llegar hasta la pared del quiste; los de emisión gamma atraviesan la pared del quiste y la parte sólida del tumor, con la desventaja que provoca lesiones en el parénquima cerebral circundante.

Inicialmente, la dosis de radiación total fue de 10.000 rads; en la actualidad se recomienda de 20.000 a 40.000 rads.

El tratamiento con radioisótopos en craneofaringiomas quísticos puede mejorar la visión y disminución del tamaño del quiste en el 85% de los casos en quienes se utilizó hasta 100.000 rads (13,15,16).

Los quistes multiloculados presentan un problema de base, puesto que se deben calcular dosis individuales de radioisótopos para cada loculación.

Elevación de la temperatura se registró en dos casos de 15 tratados mediante radioisótopos; diabetes insípida en dos casos de 15 (15, 16).

Los resultados obtenidos mediante las técnicas clásicas son controversiales. Barttler (5), Hoff y Pattersin (9), Kempe (13), Kramer

(14) y Bloom (6) reportan gran dificultad para la excisión total de los tumores, en tanto las series de Hoffman (10) reportan cero de mortalidad con la excisión total, al igual que las series de Matson (17).

Las limitaciones para la excisión completa de los tumores son evidentes, por la continuidad a elementos vitales, tálamo, quiasma óptico, cintillas, carótidas, hipófisis, y eso lo demuestra las altas tasas de recidivas (53o/o en las series de Matson).

La mortalidad por recidivas tumorales en la excisión parcial acompañada de radioterapia es elevada a corto plazo.

El craneofaringioma es un tumor histológicamente benigno y altamente resistente a la radioterapia, consiguiendo con este procedimiento, hacer inaccesible un segundo intento quirúrgico por la necrosis circundante.

La terapia con radioisótopos intratumorales es un procedimiento fácil de realizarlo, mediante las técnicas descritas, con reservorio de Ommaya que da opción a varios procedimientos sin poner en riesgo la vida del paciente.

La dosis óptima de betaemisores es de 20.000 a 40.000 rads y los más recomendados son el fósforo 32 e Yttrium 90; dosis superiores a los 100.000 rads pueden provocar daños en los tejidos adyacentes al tumor.

Los resultados con este tipo de procedimientos son buenos, alcanzando disminución del tumor y mejoría en la agudeza visual igual al 85o/o.

Bibliografía

1. Arseni, D. and Maretsis, M.: Craniopharyngioma. *Neurochirurgia* (Stuttgart), 1: 25-32, 1972.
2. Babinsky, M. J.: Tumeur du corps pituitaire sans acromegalie et avecarret, de developpement des organes genitaux. *Rev. Neurol. (Paris)*, 8: 531-533, 1900.
3. Backlund, E. O., Johansson, L. and Sarby, B.: Studies on Craniopharyngiomas. II. Treatment by stereotaxis and radiosurgery. *Acta Chir. Scand.*, 138: 749-759, 1972.
4. Backlund, E. O.: Studies on craniopharyngioma III. Stereotaxis treatment with intracystic Yttrium-90. *Acta Chir. Scand.*, 139: 237-247, 1973.
5. Barlett, J. R.: Craniopharyngiomas: a summary of 85 cases. *J. Neurosurg. Psychiatry.*, 34: 37-41, 1971.
6. Bloom, H. J.G.: Radiotherapy of pituitary tumors, IN: Jenkins, J. S. (ed.). *Pituitary tumors.*, London, Butterworths. pg. 186-189, 1973.
7. Erdheim, J.: Zur normalen und pathologischen Histologie der glándula thyroidea und hypophysis. *Beitr. Path. Anat.*, 33: 158-236, 1903.
8. Gordy, P. D., Peet, M. M. and Kahn, E. A.: The surgery of the craniopharyngiomas. *J. Neurosurg.*, 6: 503-517, 1949.
9. Hofft, J. T. and Patterson, R. H. Jr.: Craniopharyngioma in children and adults. *J. Neurosurg.*, 36: 299-302, 1972.
10. Hoffman, H. J., Hendrick, E. B., Humpherys, R. P., Buncic, J. R., Armstrong, D. L. and Jenkin, D. T.: Management of craniopharyngioma in children. *J. Neurosurg.*, 47: 218-227, 1977.
11. Ingraham, F. D. and Scott, H. W.: Craniopharyngiomas in children. *J. Pediat.*, 29: 95-116, 1946.
12. Katz, E. L.: Late results of radical excision of craniopharyngiomas in children. *J. Neurosurg.*, 42: 86-90, 1975.
13. Kempe, L. G.: Craniopharyngioma, In: Kempe, L. G. (ed.). *Operative Neurosurgery. Vol. 1 Cranial cerebral and intracranial disease.*, N.Y. Springer-Verlag, pg. 90, 1968.
14. Kramer, S., Southard, M. and Mansfield, C. M.: Radioterapia in the management of craniopharyngiomas. Further experiences and late results. *Am. J. Roengenol Radium Ther. Nucl. Med.*, 1: 186-189, 1973.

15. Leksell, L. and Liden, K.: A therapeutic trial with radioactive isotopes in cystic brain tumor. In: *Radioisotopes Techniques*, Oxford, H.M., Stationery Office, pp. 76-78, 1951.
16. Leksell, L., Backlund, E. O. and Johansson, L.: Treatment of craniopharyngiomas. *Acta Chir. Scand.*, 133: 345-350, 1976.
17. Matson, D. D. and Crigler, J. F. Jr.: Management of craniopharyngioma in childhood. *J. Neurosurg.*, 30: 377-390, 1969.
18. Matson, D. D. and Crigler, J. F.: Management of craniopharyngioma in childhood. *J. Neurosurg.*, 30: 377-390, 1969.
19. Nakayama, T., Kodama, T. and Matsukado, Y.: Treatment of inoperable craniopharyngioma with radioactive gold. *No To. Shinkei*, 23: 509-513, 1971.

EVALUACION DE LAS AGLUTINACIONES FEBRILES EN SALMONELOSIS

Dr. GAVINO A. VASQUEZ, Dr. SIMON W. PROAÑO C.
Y Dr. RONALD H. GUDERIAN

Departamento de Investigaciones Clínicas, Hospital Vozandes, Quito

RESUMEN

Un total de 170 personas fueron evaluadas para las aglutinaciones Eberth H y Eberth O. De ellos, hubieron 9 con tifoidea, 17 con fiebre y/o diarrea sin tifoidea y 14 sanos. La sensibilidad y especificidad de las aglutinaciones en pacientes con tifoidea fue: Eberth H (77.8o/o y 70.8o/o respectivamente) y Eberth O (66.7o/o y 82.9o/o respectivamente). En pacientes con fiebre y/o diarrea sin tifoidea, titulaciones falsos positivos fueron obtenidos en 29.4o/o de los casos para Eberth H y 17.7o/o para Eberth O. En personas sanas de Quito y Lago Agrio, las aglutinaciones "normales" eran diferentes para las dos zonas ($P < 0.05$ para Eberth H y $P < 0.002$ para Eberth O). Estos resultados indican que hay variaciones significativas entre distintas poblaciones lo que hace aún más relativa la interpretación correcta de las aglutinaciones, Eberth H y Eberth O en la evaluación de pacientes sospechosos de tifoidea. (Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 10: 21, 1985).

Los test de aglutinaciones febriles utilizados desde finales del siglo XIX como ayuda diagnóstica de salmonelosis, brucelosis, tularemia y rickettsiosis (Reacciones de Widal — 1896; R. Weil-Félix — 1916; R. Brucelosis — 1897 y R. Tularemia — 1926), continúan realizándose hasta hoy (1). Estos test son usados debido a que los síndromes clínicos de estas enfermedades no son específicos (2).

Muchos autores (3,4) dentro de la literatura mundial opinan ahora que estos test no son útiles en la evaluación de pacientes febriles o con diarrea. Basan su afirmación en que hay casos de fiebre tifoidea conocida en los que no se correlacionan con los resultados de las aglutinaciones (falsos negativos) o de aglutinaciones positivas en fiebres o diarrea de otras etiologías (falsos positivos), por lo que los resul-

tados son engañosos y no concluyentes. Sin embargo, se mantiene la opinión que las aglutinaciones febriles son de valor clínico en sospecha bien fundada de brucelosis o tularemia. Debe recordarse además, que estos test deben hacerse seriados para evaluar el incremento de los títulos (5,6).

A más de los criterios en este sentido fundados en observaciones clínicas, hay muy pocos estudios extranjeros encaminados a evaluar el grado de utilidad de las pruebas de aglutinaciones febriles, correlacionándolas con el cuadro clínico y los estudios microbacteriológicos. Esto es lo que intentamos realizar en este trabajo y en nuestro medio, además intentamos buscar el perfil "normal" de las aglutinaciones febriles H y O en los grupos poblacionales.

MATERIALES Y METODOS

El estudio se efectuó con la casuística que acude al Hospital Vozandes de Quito y con una caravana médica al sector de Lago Agrío, provincia de Napo. Para recolectar los datos, se interrogó directamente al paciente, de acuerdo a un formulario. Luego se tomó siete cc. de la sangre de cada paciente; el suero separado después de la centrifugación, fue almacenado a 4^o C. La prueba se realizó según normas padronizadas (7) en el Laboratorio del Hospital Vozandes de Quito. Se usaron los reactivos de "HYLAND DIAGNOSTICOS^R Salmonella H Group Antigen y Salmonella O Group Antigen". Se registraron todos y cada uno de los títulos de aglutinaciones obtenidos en el trabajo, con el fin de establecer el valor promedio "normal" y el promedio del grupo enfermo para comparar con el grupo con tifoidea. Para fines de validación de la prueba, se considerarán como positivos los títulos de 1/160 o mayores, de acuerdo con la literatura internacional aceptada (7,8,9).

El grupo de pacientes enfermos con fiebre y/o diarrea que ingresaron con estos síntomas, tuvieron hemocultivos y/o coprocultivos para comprobar la etiología bacteriana de la enfermedad. Frascos de "Heart Brain Infusion Broth" de DIFCOR^R fueron usados para el hemocultivo. Para coprocultivos, la muestra fue sembrada en Selenite y MacConkey. Los cultivos positivos fueron resembrados en Agar MacConkey y SS para tener un cultivo puro. De allí, colonias aisladas fueron identificadas por el método MICRO ID^R. Salmonella Tífica fue confirmada con serología, usando el antígeno Vi. Los enfermos en los que no se llegó a un diagnóstico definido bacteriológicamente, fueron descartados del estudio.

RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo para determinar el comportamiento de las aglutinaciones febriles Eberth H y O en los siguientes grupos muestrales (Tabla 1): 9 pacientes con

Tabla 1.— Muestra Estudiada para las Aglutinaciones

	Total		Hombres		Mujeres		Rango Edad (años)	Prom. Edad (años)
	Nº	o/o	Nº	o/o	Nº	o/o		
Tifoidea — Q*	9	100	4	44	5	56	1-52	20
Fiebre/Diarrea — Q*	17	100	12	70	5	30	1-69	34
Sanos — Q*	44	100	29	66	15	34	7-95	38
Sanos — L.A.*	100	100	34	34	66	66	7-68	26

Q* — QUITO
L. A.* — LAGO AGRIO

diagnóstico bacteriológico de Salmonelosis (tifoidea) del Hospital Vozandes de Quito; 17 pacientes enfermos con fiebre y/o diarrea con diagnóstico bacteriológico de Shigellosis, *Campylobacter*, Salmonelosis (no Tifoidea) y *E.coli*; 44 pacientes sin fiebre ni diarrea, ingresados por otros motivos, principalmente por traumatismos, en el Hospital Vozandes de Quito; 100 personas sin fiebre ni diarrea de la región de Lago Agrio, provincia de Napo.

El carácter de las aglutinaciones Eberth H y O obtenidos según el grupo poblacional, se presenta en la tabla 2. En los pacientes con tifoidea comprobada, las aglutinaciones fueron positivas (más de 1/160) solamente en 77.8o/o para Eberth H y 66.7o/o para Eberth O. Tiene interés el hecho de que las aglutinaciones también fueron positivas en pacientes con fiebre y diarrea sin tifoidea (H, 29.4o/o; O, 17.7o/o), en pacientes sanos en Quito (H, 18.2o/o; O, 22.7o/o) y en personas sanas en Lago Agrio

(H, 5.0o/o; O, 0.9o/o).

En el grupo de pacientes con fiebre tifoidea, la toma de muestra se la hizo en diferente tiempo de iniciada su sintomatología. Esto obedeció a que los pacientes acuden a consulta por primera vez en diferente período de evolución. El promedio del número de días de sintomatología previos a la toma de la muestra en los pacientes con tifoidea, fue 11 días. En el grupo enfermo con fiebre/diarrea en Quito sin tifoidea, el promedio fue de 28 días.

Analizando los resultados de las aglutinaciones H y O positivas y negativas de los dos grupos enfermos en Quito (con tifoidea y sin tifoidea), podemos validar la prueba. Para Eberth H, hay una sensibilidad de 77.8o/o, especificidad de 70.6o/o y exactitud de 73.1o/o. Para Eberth O, hay una sensibilidad de 66.7o/o, especificidad de 82.4o/o y exactitud de 69.2o/o.

Tabla 2.— Carácter de las Aglutinaciones según grupos poblacionales

	Ebert H				Ebert O.			
	POSITIVO		NEGATIVO		POSITIVO		NEGATIVO	
	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o
Tifoidea - Q*	7	77.8	2	22.2	6	66.7	3	33.3
Fiebre/Diarrea - Q*	5	29.4	12	70.6	3	17.7	14	82.3
Sanos - Q*	8	18.2	36	81.8	10	22.7	34	77.3
Sanos - L.A.*	5	5.0	95	95.0	9	9.0	91	91.0

Q* - Quito

L.A.* - LAGO AGRIO

Tabla 3.— Títulos de Aglutinaciones según grupos poblacionales

	Eberth H						Eberth O												
	Neg	40	80	160	320	640	1200	1600	3200	8000	Neg.	40	80	160	320	640	...	3200	
Tifoidea - Q*	1		1	1	3			1	1	1	2		1	2	2	1			1
Fiebre/Diarrea - Q*	8	1	3	3	2						8	1	5	3					
Sanos - Q*	27	5	4	2	6						29	1	4	5	3	1			1
Sanos - L.A.*	83	6	6	4	1						65	17	9	6	3				

Q* - QUITO
L.A.* - LAGO AGRIO

Los títulos de las aglutinaciones positivas H y O, se muestran en la Tabla 3. Los títulos van alcanzando valores más altos y con mayor número de individuos en el siguiente orden de grupos: 1º. Sanos de Lago Agrio; 2º Sanos de Quito; 3º Enfermos sin tifoidea de Quito; 4º Enfermos con tifoidea de Quito. Sin embargo, se dan casos que salen completamente de esta tendencia. Se observa un caso de tifoidea con Eberth H de 1/8000, otra con Eberth O de 1/3200. También se observa un caso sano de Quito con Eberth O de 1/3200. En el grupo de tifoidea, hay un caso con Eberth H y O negativas con pruebas realizadas a los 2 días de síntomas y otro caso de H de 1/160 y O negativo con muestra tomada a los 12 días de síntomas.

De acuerdo a la Tabla 3, y considerando en lugar de títulos el número de diluciones, podemos obtener el promedio de la desviación estándar de los valores "normales" para las poblaciones sanas de Quito y Lago Agrio. Usando 2 DS para abarcar al 95o/o de la población positiva sana los títulos normales para Quito estarán entre 0 - 1/390 (promedio - 1/96) para Eberth H; 0 - 1/1700 (promedio - 1/180) para

Eberth O. Títulos "normales" para Lago Agrio estarán entre 1/8 - 1/203 (promedio - 1/80) para Eberth H; y entre 0 - 1/203 (promedio 1/73) para Eberth O. El valor promedio de Eberth H en pacientes positivos para tifoidea fue 1/1202 y para Eberth O, 1/190. La diferencia entre los valores de Eberth H de Quito y Lago Agrio, es significativa ($P < 0.05$); al igual que en los valores de Eberth O de Quito y de Lago Agrio, ($P < 0.002$).

En el gráfico 1 se presentan los porcentajes de aglutinaciones H y O positivas según los distintos grupos poblacionales y de situación de la salud. Los dos grupos enfermos (con tifoidea y sin tifoidea) positivizan Eberth H más que Eberth O. Asimismo, la diferencia de positivos entre el grupo enfermo sin tifoidea y con tifoidea es alto, tanto para Eberth H como para Eberth O; con porcentaje a favor del grupo con tifoidea. En los dos grupos de población sana (Quito y Lago Agrio), observamos que los porcentajes "normales" de positivos para Eberth H y O, son diferentes, presentando menor reactividad el grupo de Lago Agrio.

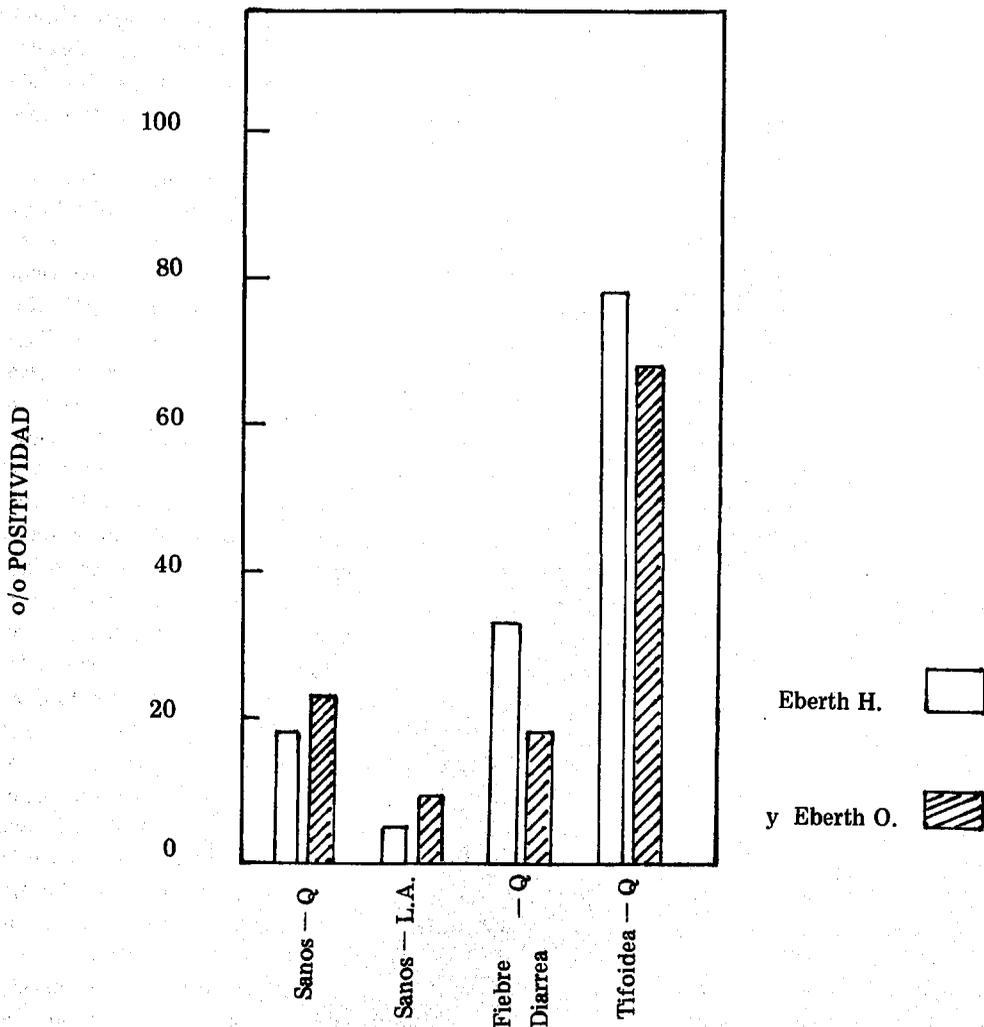


Gráfico 1.—Aglutinaciones positivas según grupo poblacional.

DISCUSION

Conforme con lo que está reportado en otros estudios (3), los resultados obtenidos en nuestro trabajo, muestran que la sensibilidad y especificidad de la prueba de aglutinaciones Eberth H y O son bajas, por lo que no constituye una prueba confiable para diagnóstico de tifoidea. Entre las variables que podrían afectar a los títulos de aglutinaciones y en consecuen-

cia la utilidad de esta prueba tenemos:

- 1.— Etapa de la enfermedad: los títulos aumentan generalmente durante la segunda semana de la enfermedad (5).
- 2.— Las aglutinaciones “normales” en una población determinada, varían según la situación geográfica, edad y circunstancias ambientales (6).
- 3.— Efecto de vacunas previas, vacuna TAB o tífica (4).

4.— Reacciones cruzadas producidas por infecciones entéricas causadas por una bacteria de la flora normal intestinal (7).

5.— Anergia producida después de una enfermedad viral; 14 pacientes que tuvieron salmonelosis después de influenza A, no aumentaron las aglutinaciones (4).

6.— Efecto de los antibióticos. El uso temprano, puede prevenir el aumento de los títulos (1).

7.— Resultados variables de los diferentes laboratorios. Un estudio reporta discrepancia de hasta 4 veces en los títulos entre diferentes laboratorios (4).

En nuestro estudio el tiempo de sintomatología previa a la primera consulta de los pacientes con diagnóstico de tifoidea, fue en promedio 11 días, y de los enfermos sin tifoidea, de 28 días. Esto probablemente constituye una característica de la idiosincrasia de nuestra gente; además, no regresan a los controles subsiguientes solicitados. En la práctica médica esto constituye una gran dificultad para tratar de valorar el incremento de títulos de aglutinaciones en muestras seriadas, una al inicio de la enfermedad y otra después de 10 a 14 días.

Tomada como prueba aislada en un paciente enfermo sin tifoidea, podríamos obtener positividad en el 29.5o/o de casos para Eberth H y 17.7o/o para Eberth O, y de basar el diagnóstico de tifoidea en esta prueba, estaremos tratando por tal a pacientes que no padecen tifoidea (falsos positivos), una situación por lo demás común en la práctica médica de nuestro medio. Así, estos pacientes son sometidos innecesariamente a los riesgos de la administración de cloranfenicol. Nótese además, que en general las pruebas serológicas son útiles para el diagnóstico presuntivo de una enfermedad, solamente si se valora el incremento de títulos en un lapso determinado, no teniendo ninguna validez la realización de una prueba única.

La interpretación de los títulos de aglutinaciones, deben hacerse con precaución y con el conocimiento del estado de inmunización antitifoídica del paciente, de la posibilidad de infección viral reciente o con otros miembros

de "Enterobacteriaceae", de las características de respuesta inmune del grupo poblacional y racial al que pertenece. Una elevación de cuatro veces los títulos en muestras seriadas, podría considerarse evidencia presuntiva de infección.

Por otra parte, la reactividad "normal" distinta para los diferentes grupos poblacionales sanos a los antígenos H y O son una fuente de falsos positivos, como lo muestran los resultados de los grupos de Quito y Lago Agrio. Kaplan y cols (10) reportaron que en la tribu de los Aucas, que vive aislada en nuestra selva oriental, no se presenta ningún caso positivo de reactividad a salmonella, lo que podría significar, la falta de contacto con la bacteria o diferencia racial en la reactividad o ciertas bacterias gram negativas. Ya que existen diferencias significativas entre los diferentes pueblos, se debe emprender en una investigación que determine la reactividad de cada uno de ellos o de las diferentes regiones por lo menos. Solamente así podremos valorar racionalmente los resultados.

Queremos hacer notar que la bacteremia se produce en la primera semana, antes que se comiencen a elevar los títulos de las aglutinaciones. Siendo así, el hemocultivo es la prueba más sensible y específica y el coprocultivo desde la siguiente semana. Debe enfatizarse que el cultivo del organismo causal es el único método definitivo para diagnóstico de salmonelosis.

Por medio de este estudio hemos querido mostrar la gran complejidad que entraña la interpretación correcta de las aglutinaciones Eberth H y O en el diagnóstico de fiebre tifoidea. Creemos que en el país no se han identificado ninguna de las variables que cambian la valoración de los títulos positivos en un paciente determinado. Queda por realizar un estudio más amplio encaminado a este fin.

Bibliografía

1. Burke, M. D. S. and Brown, S. L.: Lack of diagnostic utility of Febrile Agglutinin screens. *Military Medicine*, 43: 624, 1980.

2. Rose, N. R. and Friedman, H.: *Manual of Clinical Immunology*, 2a edition, American Society for Microbiology, pp. 285, 1976.
3. Olitzki, A.: *Enteric Fevers. Brazil*, S. Karger, pp. 330, 1972.
4. Wilson, G. S. and Miles, A. A.: *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*, 5ta. Edition, The Willcoms and Willcoms Co., Baltimore, pp. 1841, 1964.
5. Keitges, P. W.: Interpretation of Tests. *Diagnostic Medicine*, 6: 23, 1983.
6. Fuchs, P.: Febrile Agglutinin Tests. *Medical Laboratory Observer*, 15: 15, 1983.
7. Henry, J. B.: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Todd Sanford, Davidsohn, (Eds.). Edition, W.B., Saunder Company, Philadelphia, Penn. pp. 1894, 1979.
8. Lennette, E. H., Balow, A., Hausler, W. J. and Truant, J. P.: *Manual of Clinical Microbiology*, 3a Edition, American Society of Microbiology, pp. 2013, 1980.
9. Jawetz, E., Melnick, J. L. and Adelberg, E. A.: *Manual de Microbiología Médica*, Novena Edición, México, Edit. El Manual Moderno, pp. 147, 1981.
10. Kaplan, J., Larrick, J., Yost, J., Farrell, L., Greenberg, H., Herrmann, K., Sulzer, A., Walls, K. and Pederson, L.: Infectious disease patterns in the Waorani, an isolated amerindian population. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 29: 298, 1980.

DIABETES MELLITUS TIPO I (INSULINO DEPENDIENTE): NUEVAS PERSPECTIVAS DE PROTECCION A LA CELULA BETA DEL PANCREAS*

DECIO LAKS EIZIRIK

"Professor Doutor, Disciplina de Endocrinología, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Brasil".

RESUMEN

La mejor comprensión de los factores etiológicos envueltos en la diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) trajo consigo la busca de agentes terapéuticos capaces de modificar la génesis de la diabetes, protegiendo y/o recuperando las células beta. Las tentativas hasta ahora realizadas, especialmente en modelos animales, pero también en pacientes humanos, incluyen: terapia antiviral, inmunoterapia, barredores de radicales libres y quelantes de hierro, inhibidores de la enzima poli (ADP-ribosa) sintetasa y dietas ricas en proteínas. (Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 10: 29, 1985).

La diabetes tipo I (insulino dependiente DMID) representa cerca del 20o/o de todos los casos de diabetes mellitus, siendo caracterizado por la presencia de necrosis de las células beta del páncreas y deficiencia casi absoluta en la producción endógena de insulina (1).

La terapéutica convencional de la diabetes tipo I, envolviendo insulino terapia, dieta y ejercicios, consigue casi siempre controlar los signos y síntomas agudos de la enfermedad. Esta terapia, sin embargo, no consigue evitar que luego de 15 a 20 años de enfermedad, un gran número de pacientes presenten las llamadas complicaciones crónicas de la diabetes, micro y macroangiopáticas (2,3). Si consideramos que el pico de incidencia de la DMID ocurre alrededor de los 11-12 años (4), tendremos pacientes que con 30 años de edad corren serios riesgos de déficit visuales y manifestaciones de neuropatía periférica y central.

En los últimos años se afirma en la literatura el concepto de que un mejor control metabólico de la diabetes podría prevenir o retardar el apareamiento de estas complicaciones (2,5,6,7). Estos datos estimularon la busca de

un control cada vez mejor de la diabetes, teniendo como meta el retorno del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas a los niveles fisiológicos.

Esta búsqueda de un control óptimo de la DMID resultó en dos grandes líneas de investigación. La primera de ellas parte de la aceptación de la irreversibilidad de la lesión de las células beta y busca substituir la producción endógena de la insulina de una forma más fisiológica, con el uso de varias dosis diarias de insulina, bombas de infusión continua de insulina y trasplante de páncreas total o islotes aislados (8, 9, 10).

La segunda línea de investigación a ser sumariamente revisada en el presente artículo

Dirección para correspondencia:

Prof. Dr. Décio L. Eizirik

Departamento de Clínica Médica H.C. - F.M. R.P. - Campus USP, 14.100 - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

** Basada en la conferencia dictada en el Curso Internacional "Avances Bioquímicos Aplicados en la Clínica" organizado por la Facultad de Ciencias Médicas, Quito, Ecuador, Mayo de 1984.*

lo, envuelve la tentativa de proteger los islotes de Langerhans de las agresiones que culminan en la DMID (11). Esta posibilidad de un tratamiento "etiológico" de la diabetes tipo I, aumentó mucho en los últimos años por tres factores básicos: 1) una mejor comprensión de la(s) etiología(s) de la DMID; 2) la comprobación de que la DMID puede no ser una patología de inicio súbito, existiendo la posibilidad de un largo período de latencia precediendo el inicio clínico de la enfermedad, detectable por la presencia de anticuerpos antiislotes en la circulación (13,14,15); 3) la existencia, en muchos casos de DMID, de un período transitorio de remisión de la diabetes (16), con recuperación parcial de la función de las células beta (17,18), lo que sugiere que inclusive después del diagnóstico clínico de la diabetes, todavía restan muchas células beta viables (19).

El beneficio potencial de esta intervención terapéutica precoz en la diabetes tipo I es la cura de la enfermedad, o por lo menos, una mejora de la reserva secretoria de insulina, facilitando el control metabólico de la diabetes y reduciendo el riesgo de las complicaciones crónicas (20,21). En estas investigaciones ha sido fundamental la existencia de modelos de diabetes insulino-dependiente en animales, inducidos por drogas, o del surgimiento espontáneo (22).

Las tentativas de tratamiento "etiológico" de la diabetes tipo I fueron, hasta el momento:

a. TERAPIA ANTIVIRAL

El eventual papel de patologías virales en la génesis de la diabetes tipo I, ya sea como causa directa o ya sea como iniciador de una reacción autoinmune, es sospechada a partir de observaciones en animales, datos clínicos y epidemiológicos (23, 24).

En animales, la administración de Interferón inmediatamente antes de la inoculación de virus lesivos a las células beta protegió el páncreas endócrino contra esta agresión (25,26). Curiosamente, ratones privados de timo (27) o

tratados con radioterapia sistemática (28) también mostraron resistencia a la acción diabético-génica de estos virus, sugiriendo que la diabetes sea parcial o totalmente dependiente de una reacción inmune inducida por las partículas virales, y no sólo el resultado de una infección pancreática directa.

En seres humanos fueron realizadas tres tentativas envolviendo la administración de interferón en las etapas iniciales de la DMID (29,30,31). En los tres experimentos no fue constatado ninguna mejora en la secreción endógena de insulina o en el control glicémico. Estos datos corroboran la idea de que la infección viral tenga eventual importancia en fases más precoces de la génesis de la diabetes, anteriores a la manifestación clínica de la enfermedad.

b. INMUNOSUPRESION

La hipótesis de que la DMID es una enfermedad con un importante componente auto-inmune es sugerida por la presencia de anticuerpos antiislotes, por la asociación entre ciertos antígenos HLA y la enfermedad, por la infiltración linfomonocitaria en los islotes de pacientes con diabetes recientes (insulinitis), por la asociación con otras patologías autoinmunes y por la presencia de modificaciones en las subpoblaciones linfocitarias en el inicio del cuadro (12,32,33).

Estos datos indujeron inicialmente tentativas de inmunosupresión en animales con diabetes autoinmune: los ratones BB Wistar y ratones sometidos a múltiples dosis de estreptozotocina (22). En los ratones BB Wistar, tratamiento con suero antilinfocitario, radioterapia sistémica, timentomía (34) y ciclosporina (35) fueron capaces de prevenir o reducir la severidad de la diabetes. En los ratones con diabetes e insulinitis secundaria a la estreptozotocina, el tratamiento con sueros antilinfocitario también se mostró capaz de prevenir el apareamiento de la enfermedad (36).

Las primeras tentativas de inmunosupresión en las fases iniciales de la diabetes humana involucraron el uso de levamisole (37), prednisona (38), plasmáferesis (39) y ciclo-

porina (40). Exceptuándose el tratamiento con levamisole (37), todos los otros indujeron alguna mejora en la secreción endógena de insulina. Los mejores resultados ocurrieron con el uso de ciclosporina, con 50o/o de los pacientes manteniéndose libres de la necesidad de insulino-terapia por meses (40). Estos efectos positivos de la ciclosporina fueron confirmados recientemente por otros autores (90). A pesar de estos resultados animadores, el uso de inmunosupresión en la diabetes fue blanco de severas críticas. Investigadores de la categoría de Rossini (41) y Bottazzo (32) consideran que las evidencias a favor de una etiología autoinmune para la mayoría de los casos de DMID no son todavía suficientes para justificar el uso de medidas inmunosupresoras, que traen consigo el riesgo de efectos colaterales tan o más lesivos que la propia diabetes. Más todavía, considerando la posible etiología viral en algunos casos, habría el riesgo teórico de agravamiento o deseminación de la virosis. Sin embargo, el asunto permanece polémico, y hay consenso entre los investigadores del área (42) que el uso de inmunosupresión en la diabetes tiene todavía carácter estrictamente experimental, y no se justifica su empleo en casos aislados, fuera de protocolos amplios de investigación.

Recientemente surgió una alternativa más promisoría de inmunoterapia en la DMID. Estudios de poblaciones linfocitarias en ratones BB Wistar mostraron que inmediatamente antes del inicio clínico de la diabetes, había linfocitopenia periférica (43,44), interesando especialmente linfocitos T supresores (45). A partir de estos datos, Rossini y cols, utilizando substitución de sangre total (46) o transfusión de linfocito T de ratones sin carga génica para la diabetes (47), consiguieron evitar el surgimiento de diabetes en los ratones BB Wistar.

Varios estudios en diabetes tipo I humana han mostrado imbalance y disminución en los niveles circulantes de linfocitos en el inicio del cuadro, especialmente de linfocitos T supresores (48,49,50). Estos datos abren la perspectiva de un ejemplo de lo ocurrido con los ratones BB Wistar, la posibilidad de una localización más

precisa de los defectos inmunológicos envueltos en la génesis de la diabetes, trayendo consigo un tratamiento específico, con substitución o complementación de las subpoblaciones linfocitarias comprometidas. Esa inmunomodulación substituiría con gran ventaja a la inmunosupresión amplia e inespecífica actualmente en uso.

c. BARREDORES DE RADICALES LIBRES Y QUELANTES DEL HIERRO

Uno de los objetivos de las investigaciones sobre etiología de la DMID es la busca de los mecanismos moleculares por los cuales las células beta son lesionadas. En esta investigación, ha sido muy estudiada la acción de dos drogas diabotogénicas que actúan destruyendo selectivamente las células beta: aloxana y estreptozotocina (51). Si fuera posible demostrar una vía molecular común de acción de estas dos drogas, estructuralmente distintas, sería posible proponer un modelo más amplio, abarcando otras formas de diabetes.

El mecanismo de acción de aloxana envuelve la captación de la droga por la célula beta y, probablemente, la generación de radicales libres (H_2O_2 , $O\cdot$ y $OH\cdot$) tóxicos en reacciones catalizadas por el hierro (52,53,54). Estos radicales son también generados en reacciones inflamatorias, y posiblemente una reacción inflamatoria de los islotes de Langerhans está presente en el inicio de la diabetes tipo I humana (55). Estos datos llevaron a varios autores a investigar el efecto protector de barredores de radicales libres y quelantes del hierro (al quelar el hierro, sería bloqueada la catálisis de la reacción generadora de $OH\cdot$, el radical libre más tóxico para la célula) contra la acción diabotogénica de aloxana. Varios de estos barredores de radicales libres, como dimetil urea (53), superóxido dismutasa (56) y catalasa (57); y quelantes de hierro, como DETAPAC (58) y 1,10 fenantrolina (59) fueron capaces de proteger islotes de Langerhans "in vivo" e "in vitro", contra la acción citotóxica de la aloxana.

En relación a estreptozotocina, a pesar

que ha sido propuesto también la generación de radicales libres como el principal mecanismo de acción (60,61), no hay unanimidad en la literatura (62). Las tentativas de protección contra estreptozotocina con el uso de barredores de radicales libres, también han proporcionado resultados contradictorios (62,63,64,65,66).

Más recientemente, experimentos envolviendo la comparación de los mecanismos de acción de aloxana y estreptozotocina, en islotes aislados (67), fibroblastos humanos en cultivo (Hoffmann y Eizirik, comunicación personal) y ratones (59) sugirieron fuertemente que barredores de radicales libres y quelantes de hierro, protegen solamente contra la acción tóxica de aloxana, sin mostrar el mismo efecto en relación a estreptozotocina. Estos datos refuerzan la hipótesis de que no es la generación de radicales libres una vía final común de acción de las dos drogas.

En el único experimento que envolvió el uso de barredores de radicales libres en diabetes autoinmune, en ratones, la inyección de superóxido dismutasa no fue capaz de proteger al animal contra el desarrollo de diabetes (65).

d. INHIBIDORES DE LA ENZIMA POLI (ADP-RIBOSA) SINTETASA

La pregunta siguiente sería sobre donde actúan los radicales libres generados por aloxana. Estos radicales inducen quiebra en el DNA nuclear, con activación de la enzima reparadora poli (ADP-ribosa) sintetasa (62,68,69,70).

La estreptozotocina, talvez por acción alquilante (62), también produce quiebra en el DNA y activación de la misma enzima reparadora. Esta enzima utiliza NAD como sustrato, trayendo como consecuencia baja de los niveles de NAD intracelular (71,72). Con la baja de los niveles de NAD, hay disminución acentuada de la respiración celular, menor producción de ATP, parada en la síntesis proteica y, por fin, pérdida del balance iónico normal y muerte de la célula beta (60).

El bloqueo de la enzima poli (ADP-ribosa) sintetasa con agentes como la picolinamida

(62,68), nicotinamida y 3-aminobenzamida (67) fue capaz de proteger islotes de ratas "in vitro" contra la acción tóxica de aloxana y estreptozotocina, sugiriendo que la vía final común de la acción tóxica de las dos drogas talvez esté en los fenómenos que ocurren posteriormente a la quiebra del DNA nuclear.

Además, la nicotinamida se reveló también capaz de evitar el desarrollo de diabetes insulino-dependiente espontánea en ratones genéticamente susceptibles a la enfermedad (73). Estos resultados parecen bastante promisorios, y talvez en los próximos años tengamos los primeros resultados del efecto de estas drogas protectoras en la diabetes humana.

e. DIETAS HIPERPROTEICAS

Todos los procedimientos discutidos hasta el momento envuelven el uso de drogas, muchas de ellas tóxicas o con efectos secundarios todavía desconocidos. Además las tentativas se refieren siempre a la protección de las células beta todavía viables en el momento del diagnóstico clínico de la diabetes. A partir de esto se buscó estudiar efectos nutricionales que pudieran disminuir la sensibilidad de la célula beta a la agresión diabetogénica o, más todavía, estimular la recuperación funcional de las células beta remanentes.

Estudios recientes mostraron que islotes de ratas adaptadas a dietas ricas en proteínas, libre de carbohidratos (HP) (caseína, 70o/o; carbohidratos, 0o/o; lípidos, 8o/o) presentan protección contra la acción diabetogénica de estreptozotocina (STZ) "in vivo" (74) e "in vitro". Esta protección no es exclusiva de la caseína, pudiendo ocurrir también con dieta hiperproteica a base de soya (76) y se mantiene inclusive con reducción discreta en el contenido proteico e introducción de 20o/o de carbohidratos (77). En estas ratas HP inyectadas con STZ, además de mantener los niveles glicémicos e insulínicos prácticamente normales, hay preservación de la arquitectura de los islotes de Lagerhans, con conservación de la producción normal entre células beta y alfa (78). Efecto

protector similar de la dieta HP fue también observado en ratones portadores de diabetes espontánea (79).

Esta protección inducida por la administración de la dieta HP previamente a la inyección de STZ, probablemente se relaciona con los altos niveles de aminoácidos de cadena ramificada presentes en el plasma de estos animales (80).

Además de la protección previa, la administración de la dieta HP solamente después de la inducción de la diabetes por STZ también induce marcada mejora del cuadro de diabetes (81, 82, 83), inclusive con aumento en las reservas de insulina pancreática y mejora en la morfología de los islotes (80, 81). Sin embargo, el efecto de la dieta parece limitada a situaciones en que todavía persiste un número mínimo de células beta viables, pues en ratas BB Wistar, con diabetes espontánea severa de más de 5 semanas, la administración de dieta HP no fue capaz de aumentar las reservas pancreáticas de insulina, a pesar de haber alguna mejora en el control de la diabetes (80, 84).

Estos efectos protectores y recuperadores de la dieta HP parece que no se restringue a la acción diabetogénica de la STZ, pues ya ha sido referido el hecho de que animales carnívoros (por tanto naturalmente en una dieta HP) son resistentes a la acción diabetogénica de aloxana (85).

En seres humanos, dietas ricas en proteínas inducen mejora del control metabólico de la diabetes en casos de diabetes tipo II, no insulino dependientes (86, 87).

Estas dietas, sin embargo, son de difícil aceptación por pacientes de nuestro medio cultural (Eizirik, comunicación personal) y traen pesada carga metabólica para el riñón: hay aumento de 8 a 10 veces en la excreción urinaria de urea y aumento de 50 por ciento en el peso renal en ratas mantenidas por 15 días en dieta HP (88). A largo plazo este efecto podría, teóricamente, contribuir para la disfunción renal de la diabetes (89).

De esta forma, el paso siguiente en esta línea de investigación comprende una mejor

comprensión de la acción de la dieta y la búsqueda de el (los) componente (s) de la dieta HP envueltos en los efectos de protección y recuperación. Una vez aislados esos componentes, tendremos en las manos un tratamiento teóricamente capaz de funcionar como un adyuvante a la terapia inicial de la DMID, contribuyendo para la preservación y recuperación funcional de las células beta remanentes.

Estas tentativas de terapia precoz de la diabetes tipo I, a pesar del carácter todavía estrictamente experimental, están abriendo nuevas perspectivas para el tratamiento de la DMID. A medida que el conocimiento de la etiología de la DMID aumente, aumentarán en paralelo las posibilidades de curar o prevenir esta enfermedad.

Al momento, la mejor opción terapéutica para la DMID sigue siendo el meticoloso control de la diabetes, a través de insulinoterapia, dieta y ejercicios. Sin embargo, es bastante probable que en los años venideros terapias como "Inmunomodulación precoz de la diabetes", "Dietas ricas en aminoácidos" o "transplantes de islotes aislados" pasen a ser parte actuante de nuestro arsenal terapéutico.

BIBLIOGRAFIA

1. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28: 1039-1057, 1979.
2. Pirart, J.: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1983. *Diabetes Care*, 1: 168-188, 252-263, 1978.
3. Gross, J.L., Eizirik, D.L. and Kruter, R.H.E.: Duracao do diabete melito e complicacoes microangiopáticas. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 28: 140-142, 1982.
4. Zimmet, P.: Epidemiology of Diabetes Mellitus. In: Ellenberg, M. and Rifkin, H. (eds.): *Diabetes Mellitus: Theory and practice*, 3a. ed., New York, Excerpta Medica Co, 1983, pp. 451-468.

5. West, K. M., Ahuja, M. M. S., Bennet, P. H., Grab, B., Grabauskas, V., Acosta, O. M., Fuller, J. H., Jarret, R. J., Keen, H., Kosaka, K., Krolewski, K. S., Miki, W., Schliack, V. and Teuscher, A.: Interrelationships of microangiopathy, plasma glucose and other risk factors in 3583 diabetic patients: a multinational study. *Diabetologia*, 22: 412-420, 1982.
6. Steno Study Group.: Effect of months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. *Lancet*, 1: 121-124, 1982.
7. Spiro, R. G.: Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy. *Diabetologia*, 12: 1-14, 1976.
8. Dupré, J., Chamption, M. and Rodger, N. W.: Advances in insulin delivery in the management of diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 11: 525-548, 1982.
9. Prowse, S. J., Lafferty, K. J., Simeonovic, C. J., Agostino, M., Bowen, K. M. and Steele, E. J.: The reversal of diabetes by pancreatic islet cell transplantation. *Diabetes*, 31 (suppl. 4): 30-37, 1982.
10. Sutherland, D. E. R.: Report of international human pancreas and islet transplantation registry cases through 1981. *Diabetes*, 31 (suppl. 4): 112-116, 1982.
11. Elmirik, D. L. and Migliorini, R. H.: New trends in diabetes research: the search for an etiologically oriented treatment for type I diabetes mellitus. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 16: 381-383, 1983.
12. Cahlli, G. F. and McDevitt, H. O.: Insulin-dependent diabetes mellitus: the initial lesion. *N. Engl. J. Med.*, 304: 1454-1465, 1982.
13. Gorsuch, A. N., Spencer, K. N., Lister, J., Dean, B. M., McNally, J. M., Bottazzo, G. F. and Cudworth, A. G.: Evidence for a long pre-diabetic period in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Lancet*, 2: 1363-1365, 1985.
14. Srikanta, S., Ganda, O. P., Elsenbarth, G. S. and Soeldner, J. S.: Islet-cell antibodies and beta-cell function in monozygotic triplets and twins initially discordant for type I diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 308: 322-325, 1983.
15. Srikanta, S., Ganda, O. P., Jackson, R. A., Gleason, R. E., Kaldany, A., Garovoy, M. P., Milford, E. L., Carpenter, C. B., Soeldner, J. S. and Elsenbarth, G. S.: Type I diabetes mellitus in monozygotic twins: chronic progressive beta cell dysfunction. *Ann. Inter. Med.*, 99: 320-326, 1983.
16. White, P.: The child with diabetes. *Med. Clin. North. Amer.*, 49: 1069-1079, 1965.
17. Heinze, E., Belsher, W., Keller, L., Winkler, G., Toller, W. H. and Pfeiffer, E. F.: C-peptide secretion during the remission phase of juvenile diabetes. *Diabetes*, 27: 670-676, 1978.
18. Ludvigsson, J. and Heding, L. G.: Beta cell function in children with diabetes. *Diabetes*, 27 (suppl. 1): 230-234, 1978.
19. Foulis, A. K. and Stewart, J. A.: The pancreas in recent-onset type I (insulin dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulinitis and associated changes in the exocrine acinar tissue. *Diabetologia*, 26: 456-461, 1984.
20. Binder, C. and Faber, O. K.: Residual beta-cell function and its metabolic consequences. *Diabetes*, 27 (suppl. 1): 226-229, 1978.
21. Lutterman, J. A., Benraad, T. J. and Laar, A. V.: The relationship between residual insulin secretion and metabolic stability in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 21: 99-102, 1981.
22. Mordes, J. P. and Rossini, A. A.: Animal models of diabetes. *Am. J. Med.*, 70: 353-360, 1981.
23. Rayfield, E. J. and Seto, Y.: Viruses and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes*, 27: 1126-1140, 1978.
24. Toniolo, A. and Onodera, T.: Viruses and diabetes. In: Andreani, D., Di Mario, U., Federlin, K. F. and Heding, L. G. (eds.): *Immunology in diabetes*, London, Kimp-ton Medical Publications, pp. 71-93, 1984.

25. Wilson, G. L., Bellomo, S. C. and Craighead, J. E.: Effect of interferon on encephalomyocarditis virus infection of cultured mouse pancreatic B cell. *Diabetologia*, 24: 38-41, 1983.
26. Vialettes, B., Baume, D., Charpin, C., Mayer-Guignard, D. I. and Vaque, P. H.: Assessment of viral and immune factors in EMC virus induced diabetes: effects of cyclosporin A and interferon. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 10: 35-40, 1983.
27. Buschard, K., Hastrup, N. and Rygaard, J.: Virus induced diabetes mellitus in mice and the thymus-dependent immune system. *Diabetologia*, 24: 42-46, 1983.
28. Jansen, F. K., Munterfering, H. and Schmidt, W. A. K.: Virus induced diabetes and the immune system. Suggestion that appearance of diabetes depends on the immune reactions. *Diabetologia*, 13: 545-549, 1977.
29. Rand, R. H., Rosenbloom, A. L., MacLaren, N. K., Silverstein, J. H., Riley, W. J., Butterworth, B. E., Yoon, J. W., Rubenstein, A. H. and Merigan, T. H.: Human leukocyte interferon treatment of two children with insulin-dependent diabetes. *Diabetologia*, 21: 116-119, 1981.
30. Pelkonen, R., Aro, A., Cantell, K., Haataja, M., Huttunen, J., Koivisto, V., Mustajoki, P. and Seppala, F.: Remissions in type I (insulin-dependent) diabetes: influence of interferon and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia*, 23: 190, 1982.
31. Koivisto, V. A., Aro, A., Cantell, K., Haataja, M., Huttunen, J., Karonen, S. L., Mustajoki, P., Pelkonen, R. and Sepala, P.: Remissions in newly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetes: influence of interferon as an adjunct to insulin therapy. *Diabetologia*, 27: 193-197, 1984.
32. Bottazzo, G. F.: Beta cell damage in diabetic insulinitis: are we approaching a solution? *Diabetologia*, 26: 241-249, 1984.
33. Galluzzo, A., Giordano, C., Rubino, G. and Bompiani, G. D.: Immunoregulatory T-lymphocyte subset deficiency in newly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 26: 426-430, 1984.
34. Like, A. A., Butler, L., Williams, R. M., Appel, M. L., Weringer, E. J. and Rossini, A. A.: Spontaneous autoimmune diabetes mellitus in the BB rat. *Diabetes*, 31 (suppl. 1): 7-13, 1982.
35. Laupacis, A., Stiller, C. R., Gardell, G., Keown, R., Dupre, J., Wallace, A. C. and Thibert, P.: Cyclosporin prevents diabetes in BB Wistar rats. *Lancet*, 1: 10-12, 1983.
36. Rossini, A. A., Williams, R. M., Appel, M. C. and Like, A. A.: Complete protection from low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice. *Nature*, 276: 182-184, 1978.
37. Cobb, W. E., Mollitch, M. and Reichlin, S.: L-niamisole in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 303: 1065-1066, 1980.
38. Elliot, R. B., Crossley, J. R., Berryman, C. C. and James, A. G.: Partial preservation of pancreatic beta-cell function in children with diabetes. *Lancet*, 2: 1-4, 1981.
39. Ludvigsson, J., Lise, H. and Gudrun, L.: Plasmapheresis in the initial treatment of juvenile diabetes. *Acta Endocrinol.*, 98 (suppl. 254): 40, 1981.
40. Stiller, C. R., Dupré, J., Gent, M., Jenner, M. R., Keown, P. A., Laupacis, A., Martell, R., Rodger, N. W., Graffernried, B. V. and Wolfe, B. M. J.: Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *Science*, 223: 1162-1367, 1984.
41. Rossini, A. A.: Immunotherapy for insulin-dependent diabetics?. *N. Engl. J. Med.*, 308: 333-335, 1983.
42. Diabetes Research program, N.I.H.: Summary of a workshop on immunosuppression in the management of type I diabetes mellitus (IDDM). *N. Engl. J. Med.*, 309: 1199-1200, 1983.
43. Poussier, P., Nakhouda, A. F., Falk, J. A., Lee, C. and Marliss, E. B.: Lymphopenic and abnormal lymphocyte subsets in the "BB" rat: relationships to the diabetes syndrome. *Endocrinology*, 110: 1825-1827, 1982.
44. Jackson, R., Rassi, N., Crump, T., Haynes, B. and Eisenbarth, G. S.: The BB diabetic rat:

- profound T-cell lymphocytopenia. *Diabetes*, 30: 887, 889, 1981.
45. Naji, A., Silvers, W. K., Kimura, H., Bellgran, D., Markman, J. F. and Barber, C. F.: Analytical and functional studies on the T cell of untreated and immunologically tolerant diabetes-prone BB rats. *J. Immunol.*, 130: 2168-2172, 1983.
 46. Rossini, A. A., Mordes, J. P., Pelletier, A. M., and Like, A. A.: Transfusions of whole blood prevent spontaneous diabetes mellitus in the BB/W rats. *Science*, 219: 975-977, 1983.
 47. Rossini, A. A., Faustman, D., Woda, B. A., Like, A. A., Szymanski, I. and Mordes, J. P.: Lymphocyte transfusions prevent diabetes in the Bio-Breeding/Worcester rat. *J. Clin. Invest.*, 74: 39-46, 1984.
 48. Gupta, S., Fikring, S. M., Khana, S. and Orti, E.: Deficiency of suppressor T-cells in insulin-dependent diabetes mellitus. *Immunol. Lett.*, 4: 289-294, 1982.
 49. Pozzili, P., Zuccarini, O., Iavicoli, M., Andreani, D., Sensi, M., Spencer, K. M., Bottazzo, G. F., Beverley, P. C. L., Kyner, J. R. and Cudworth, A. G.: Monoclonal antibodies defined abnormalities of T-lymphocytes in type I diabetes. *Diabetes*, 32: 91-94, 1983.
 50. Quinon-Debrie, M. C., Debray-Sachs, M., Dardenne, M., Czernichow, P., Assan, R. and Bach, J. F.: Anti-islet cellular and humoral immunity, T-cell subsets and thymic function in type I diabetes. *Diabetes*, 34: 373-379, 1985.
 51. Rerup, C. C.: Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol. Rev.*, 22: 485-518, 1970.
 52. Heikkila, R. E., Wiston, B., Cohen, G. and Barden, H.: Alloxan-induced diabetes-evidence for a hydroxyl radical as a cytotoxic intermediate. *Biochem. Pharmacol.*, 25: 1085-1092, 1976.
 53. Heikkila, R. E. and Cabbat, F. A.: Protection against alloxan-induced diabetes in mice by the hydroxyl radical scavenger dimethylurea. *Eur. J. Pharmacol.*, 52: 57-60, 1978.
 54. Grankvist, K., Marklund, S., Sehlin, J. and Taljedal, J. B.: Superoxide dismutase, catalase and scavengers of hydroxyl radicals protect against the toxic action of alloxan on pancreatic islet cells in vitro. *Biochem. J.*, 182: 17-25, 1979.
 55. Grankvist, K., Marklund, S. and Taljedal, I. B.: Studies on the prophylactic effect of superoxide dismutase against alloxan diabetes. *Acta Endocrinol.*, 98 (suppl. 245): 22, 1981.
 56. Grankvist, K., Marklund, S. and Taljedal, I. B.: Superoxide dismutase is a prophylactic agent against alloxan diabetes. *Nature*, 294: 158-160, 1981.
 57. Fischer, I. J. and Hamburger, S. A.: Inhibition of alloxan action in isolated pancreatic islets by superoxide dismutase, catalase and a metal chelator. *Diabetes*, 29: 213-216, 1980.
 58. Grankvist, K. and Marklund, S. L.: Opposite effects of two metal-chelators on alloxan induced diabetes in mice. *Life Sciences*, 33: 2535-2540, 1983.
 59. Fizirik, D. L., de Lucio, M. A., Boschero, A. C. and Hoffmann, M. E.: 1,10 Phenantroline a metal chelator, protects against alloxan but not streptozotocin induced diabetes. *Life Sciences*, Sometido a publicación, 1985.
 60. Sandler, S. and Swenne, J.: Streptozotocin, but not alloxan, induces DNA repair synthesis in mouse pancreatic islets in vitro. *Diabetologia*, 25: 444-447, 1983.
 61. Sandler, S., Welsh, M. and Andersson, A.: Streptozotocin induced impairment of islet beta-cell metabolism and its prevention by a hydroxyl radical scavenger and inhibitors of poly (ADP-ribose) synthetase. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 53: 392-400, 1983.
 62. Uchigata, Y., Yamamoto, H., Kawamura, A. and Okamoto, H.: Protection by superoxide dismutase, catalase and poly (ADP-ribose) synthetase inhibitors against alloxan- and Streptozotocin-induced islet DNA strand breaks and against the inhibition of proinsulin synthesis. *J. Biol. Chem.*, 257: 6084-6088, 1982.

63. Robbins, M. J., Sharp, R. A., Slonim, A. E. and Burr, I. M.: Protection against streptozotocin-induced diabetes by superoxide dismutase. *Diabetologia*, 18: 55-58, 1980.
64. Sandler, S. and Andersson, T.: The partial protective effect of the hydroxyl radical scavenger dimethyl urea on streptozotocin-induced diabetes in the mouse in vivo and in vitro. *Diabetologia*, 23: 374-378, 1982.
65. Gold, G., Manning, M., Heldt, A., Nowlain, R., Pettit, J. R. and Grodsky, G. M.: Diabetes induced with multiple subdiabetogenic doses of streptozotocin. Lack of protection by exogenous superoxide dismutase. *Diabetes*, 30: 634-638, 1981.
66. Gandy, S. M., Buse, M. G. and Crouch, R. K.: Protective role of superoxide dismutase against diabetogenic drugs. *J. Clin. Invest.*, 70: 650-658, 1982.
67. Wilson, G. L., Patton, N. J., McCord, J. M., Mullins, D. W. and Mossman, B. T.: Mechanisms of streptozotocin and alloxan-induced damage in rat B cells. *Diabetologia*, 27: 587-581, 1984.
68. Yamamoto, H., Uchigata, Y. and Okamoto, H.: DNA strand breaks in pancreatic islets by "in vivo" administration of alloxan or streptozotocin. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 103: 1014-1020, 1981.
69. Okamoto, H.: Regulation of proinsulin synthesis in pancreatic islets and a new aspect to insulin-dependent diabetes. *Mol. Cell. Biochem.*, 37: 43-61, 1981.
70. Yamamoto, H., Uchigata, Y. and Okamoto, H.: Streptozotocin and alloxan induced DNA strand breaks and poly (ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. *Nature*, 294-286, 1981.
71. Lazarus, S. S. and Shapiro, S. H.: Influence of nicotinamide and pyridine nucleotides on streptozotocin and alloxan-induced beta-cell toxicity. *Diabetes*, 24: 499-506, 1973.
72. Akpan, J. O., Wright, P. H. and Dulin, W. E.: Effect of diabetogenic nitrosourea on the activity of the pentose phosphate shunt in isolated islets. *Acta Diabetol. Lat.*, 19: 37-47, 1982.
73. Yamada, K., Nonaka, K., Hanafusa, T., Miyazaki, A., Toyoshima, H. and Tarui, S.: Prevention and therapeutic effects of large-dose nicotinamide injections on diabetes associated with insulinitis. *Diabetes*, 31: 749-753, 1982.
74. Eizirik, D. L. and Migliorini, R. H.: Reduced diabetogenic effect of streptozotocin in rats previously adapted to a high-protein, carbohydrate-free diet. *Diabetes*, 33: 383-388, 1984.
75. Eizirik, D. L., Boschero, A. C. and Migliorini, R. H.: Previous adaptation to a high protein diet protects against streptozotocin-induced inhibition of insulin release by isolated rat islets. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 18: 233-235, 1985.
76. Eizirik, D. L. and Migliorini, R. H.: Protection against diabetes by high protein diets: effect of a vegetable protein source (soya). *Nutr. Rep. Inter.*, "in press", 1985.
77. Eizirik, D. L. and Migliorini, R. H.: Protection against streptozotocin diabetes by high-protein-diets: influence of protein source and carbohydrate content. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 17: 467, 1984.
78. Eizirik, D. L., Haddad, A. and Migliorini, R. H.: Reduced diabetogenic effect of streptozotocin in rats adapted to a high protein diet: studies of serum and pancreas insulin and of islet immunocytochemistry. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 16: 499, 1983.
79. Leiter, E. H., Coleman, D. L., Einsenstein, A. B. and Strack, I.: Dietary control of pathogenesis in C 57 BL/KSJ db/db diabetic mice. *Metabolism*, 30: 554-562, 1981.
80. Eizirik, D. L.: Ação de dieta ricas em proteína sobre o surgimento e evolução do diabete experimental em ratos. *Tese de Doutorado*, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, São Paulo, Brasil, 1984.
81. Eizirik, D. L. and Migliorini, R. H.: Reduced diabetogenic effect of streptozotocin in rats adapted to a high protein diet: immediate protection versus subsequent recovery. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 16: 497, 1983.
82. Siegel, E. G., Trapp, V. E., Wolheim, C. B., Renold, A. E. and Schmidt, F. H.: Bene-

- fical effects of low-carbohydrate-high-protein diets in long term diabetic rats. *Metabolism*, 29: 421-428, 1980.
83. Schmidt, F. H., Siegel, E. G. and Trapp, V. F.: Metabolic and hormonal investigation in long term streptozotocin rats on different diet regimens. *Diabetologia*, 18: 161-168, 1980.
84. Eizirik, D. L., Tze, W. J., Tai, J. and Migliorini, R. H.: Efeito de uma dieta rica em proteínas (HIP) na evolução do diabetes espontâneo em rato "BB" Wistar. *Arg. Brasil. Endocrinol. Metab.*, 29: 4, 1985.
85. Migliorini, R. H., Linder, C., Veiga, J. A. S., Moura, J. L., Kettelhut, I. C., Roselino, J. E. S., Petenusci, S. O. and Eizirik, D. L.: Resistência a drogas diabetogênicas em animais carnívoros ou submetidos a dietas hiperprotéicas. *Rev. Ciência e Cult.*, 36: 1750-1754, 1984.
86. Seino, Y., Seino, S., Ikeda, M., Matsukura, S. and Imura, H.: Beneficial effects of high protein diet in treatment of mild diabetes. *Human. Nutr. Appl. Nutr.*, 37: 226-230, 1983.
87. O'Dea, K.: Marked improvement in carbohydrate and lipid metabolism diabetic Australian Aborigenes after temporary reversion to traditional lifestyle. *Diabetes*, 33: 596-603, 1984.
88. Eizirik, D. L. and Migliorini, R. H.: Water and urea excretion in normal and diabetic rats fed a high protein diet. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 15: 293, 1982.
89. Brenner, B. M., Meyer, T. W. and Hostetter, T. H.: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 307: 652-659, 1982.
90. Assan, R., Debray-Sachs, M., Laborie, C., Chatenoud, L., Feutren G., Quiniou-Debrie, M. C., Thomas, G. and Bach, J. F.: Metabolic and immunological effects of cyclosporin in recently diagnosed type I diabetes mellitus. *Lancet*, 1: 67-71, 1985.

FIEBRE REUMÁTICA EN EL ECUADOR

Dr. WASHINGTON MERA C.

Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social

RESUMEN

El presente trabajo recoge las observaciones, experiencias y casuística de centros médicos de concentración nacional de la ciudad de Quito, sobre fiebre reumática.

Se relata básicamente los acontecimientos de la fase aguda e inicial de la enfermedad, así como sus características epidemiológicas, de diagnósticos, clínicas, terapéuticas y de evolución de la dolencia. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 10: 39, 1985).

El título de este trabajo podría parecer inadecuado, por cuanto supondría que se lo ha realizado en base al estudio de la población afectada de por lo menos las principales poblaciones o grupos más representativos de la República. Ello no ha ocurrido, recoge las observaciones, experiencia y casuística de centros médicos de concentración nacional de la ciudad de Quito, que por tener este carácter, reflejan, por lo menos en parte, la realidad nacional. A esto se añade el aporte de valiosas publicaciones que sobre el tema han aparecido en la literatura médica nacional. Estos argumentos considero justifican esta presentación.

Deseo comenzar manifestando que los conceptos, comentarios, características clínicas, etc., han sido consecuencia de la observación y contacto con nuestros enfermos a lo largo de cerca de 20 años de servicios especializados del Hospital Eugenio Espejo, del Seguro Social y de la consulta particular.

Básicamente relata los acontecimientos de la fase aguda o inicial de la enfermedad. El desarrollo y evolución de la cardiopatía residual no son comentados.

La fiebre reumática es una secuela tem-

prana y relativamente frecuente de una infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A, generalmente localizada en vías respiratorias superiores. Probablemente obedece a un proceso inmunitario o autoinmunitario que ataca el corazón, articulaciones, cerebro y otros órganos.

Algunas cifras nos darán idea del pretérito y de lo actual del problema. Hasta hace 10 a 15 años el promedio de afectación en la población general fue del 7-8 por mil. Si se exponían los individuos a infecciones estreptocócicas en lugares conglomerados o en condiciones epidémicas, 3 de cada 100 desarrollaba fiebre reumática, de los cuales alrededor del 70-75% tenían complicaciones cardíacas de variable severidad. En situaciones endémicas menos del 1% desarrollaba el padecimiento. El porcentaje de hospitalización por fiebre reumática fue de hasta el 4,6% en los servicios de Medicina Interna y el 39% de todos los cardíacos admitidos fueron de origen reumático. Esto demuestra el tremendo impacto que la enfermedad tuvo en la sociedad ecuatoriana, condenando a una muerte prematura a buena parte de los afectados que no recibieron los beneficios del trata-

miento, o una invalidez permanente de diversa gravedad a los sobrevivientes.

En la actualidad la situación ha mejorado, los índices han disminuído notablemente (tal vez un 50o/o o más), excepto el correspondiente a cardiopatía reumática residual que continúa siendo alto como expresión de la secuela de brotes presentados varios años antes. Creemos que esto obedece a que se manejan con más propiedad las diversas manifestaciones de la enfermedad, disponemos de una amplia gama de exámenes complementarios que ayudan al diagnóstico y a valorar la evolución, de fármacos tan valiosos como los antibióticos y los corticosteroides, pero fundamentalmente es la consecuencia de la bondad en el campo de la profilaxia iniciada hace ya varios años con sacrificio y constancia por visionarios médicos nacionales, que si bien no protege a toda la población, si lo hace en buena parte de ella.

El hecho de que la situación ha mejorado, no significa que la fiebre reumática haya dejado de constituir un importante problema de salud pública en el Ecuador, de igual manera que sucede en la mayoría de naciones con estilo de vida "tercermundista", o sea, con un común denominador de pobreza, desnutrición y falta de adecuada protección médica estatal o particular.

Un factor de susceptibilidad personal parece tener influencia para el desarrollo de la enfermedad. Los que ya padecieron un primer brote se volvieron más vulnerables y ante una nueva exposición al estreptococo, el 80o/o de ellos desarrollaron nuevos brotes.

Como se ha indicado, es una enfermedad grave por el compromiso cardíaco precoz en un alto porcentaje y por la frecuencia de las secuelas tardías en forma de cardiopatías valvulares.

El diagnóstico se pudo establecer en forma fácil y rápida, aunque a menudo ofreció dificultades el deslinde nosológico preciso. Las lesiones inflamatorias asépticas focales, regionales o sistémicas (según los territorios afectados y de la intensidad del ataque), son las manifestaciones primordiales con las que se inicia el padecimiento, a las que se suman una serie de

síntomas y signos secundarios. En base de estos cambios, Jones elaboró un listado de las manifestaciones más frecuentes de la fase aguda, divididas por el autor en mayores y menores y que constituyeron el fundamento para el diagnóstico clínico por muchos años. Las mayores son: carditis, artritis, corea, nódulos subcutáneos y eritema marginal. Las menores: fiebre, dolor torácico o abdominal, epistaxis, alteraciones pulmonares, datos eléctricos y de laboratorio. Daba a entender que la combinación de dos manifestaciones mayores o de una mayor y dos menores, sugerían fuertemente el diagnóstico de fiebre reumática. En la última revisión de estos criterios por la American Heart Association, se hace énfasis en la presencia actual o antecedente de infección estreptocócica.

Hoy en día, aplicar rigidamente estos criterios en el diagnóstico de fiebre reumática resulta inconveniente y hasta peligroso, han experimentado cambios, ya no conservan la frecuencia, intensidad y más características de la descripción original; por otra parte, en estudios de diferentes grupos poblacionales, el cuadro clínico no es el mismo, explicable por factores geográfico-ambientales, raciales, económico-biológicos, etc. Esto lleva a considerar que cada población debería tener criterios "propios" para el diagnóstico. Así por ejemplo entre nosotros, la epistaxis no traumática o "espontánea", por lo regular repetitiva, discreta o moderada, en el paciente pálido, sudoroso y generalmente afebril, pudiera ser considerada una manifestación de gran importancia o "criterio mayor" por su alta incidencia. Pero como son datos tan inespecíficos, merecen mayor observación y comprobación. Otras veces, son las lesiones valvulares, sin antecedentes de manifestaciones agudas, las que a distancia evidencian su presentación. Lo cierto es que por lo menos fuera del área de Norteamérica los criterios originales han disminuído en credibilidad.

El diagnóstico provisional fue formulado en base al antecedente de pasado reciente de infección de vías respiratorias altas, especialmente faringo-amigdalitis de presumible etiología

estreptocócica, en conjunción con los criterios de Jones y las alteraciones que en nuestro ámbito de observación las consideramos de valor. Debemos reconocer, sin embargo, que fueron manifestaciones tan inespecíficas como fiebre, artralgias y fundamentalmente pruebas de laboratorio anormales, las que mayor influencia tuvieron en el criterio de selección, en su gran mayoría realizado por personal cuya familiarización con la afección fue escasa o nula, por lo que en su gran mayoría fueron erróneos, pero que desencadenaron una "psicosis de diagnóstico" que perduró hasta no muy lejanos días.

La fiebre reumática ataca ambos sexos, en la fase aguda predomina en el femenino (60o/o), diferencia que se amplía en el resultado final del proceso o valvulopatía crónica (cerca relación de 2 a 1).

La mayor incidencia se la ha encontrado en grupos poblacionales jóvenes, con amplia ventaja de los 10 a los 15 años; las edades extremas han variado de 4 a 43 años.

Predominó en épocas frías y en zonas urbanas.

La mayoría de pacientes fueron de condición socio-económica baja.

Se apreció la importancia de la infección faringo-amigdalina, especialmente de las recidivantes y que en su mayoría precedieron en 2 a 3 semanas a las manifestaciones de fiebre reumática, pero que en ocasiones no hubo intervalo asintomático. Sin embargo, no dejó de valorarse el alto porcentaje de aparente ausencia de este antecedente (30 - 40o/o).

Las manifestaciones clínicas sobresalientes han sido: las cardíacas, articulares, vasculares (epitaxis), generales (fiebre, palidez, diaforesis afebril), respiratorias, nerviosas, cutáneas y abdominales.

Entre las manifestaciones cardíacas se anotan la taquicardia, galope, soplos, arritmias, ocasionalmente frote y derrame pericárdico. La insuficiencia cardíaca hizo su aparición con relativa frecuencia. Estas alteraciones indican una pancarditis y se presentaron solas o en variables combinaciones. La presentaron un

40o/o de los enfermos.

Los soplos en su mayoría fueron sistólicos, de intensidad II a III/VI, de preferente localización mitral; los diastólicos mitrales fueron menos frecuentes y de más baja intensidad. En casos de primer ataque de la enfermedad, generalmente disminuyeron o desaparecieron, paralelamente a la mejoría del cuadro, pero en casos graves o de actividad sostenida, no fue excepcional su intensificación o aparición de otros,

Las arritmias fueron frecuentes en pacientes con intenso proceso inflamatorio del corazón o en quienes presentaron profundas alteraciones de la fibro-célula cardíaca.

En lo referente a las manifestaciones articulares, lo frecuente fue el dolor articular con ligera o moderada hinchazón de las articulaciones; en algunos casos se apreció un moderado aumento local de la temperatura. Preferentemente se presentaron en las grandes articulaciones (rodillas, codos y tobillos), unas veces con el carácter de migratorio y en la mayoría en forma permanente, pero cedieron con bastante rapidez. La artritis —con todas sus características— ha sido poco frecuente.

Las manifestaciones respiratorias fueron: tos, disnea y dolor torácico; frecuentemente se asociaron la tos y la disnea.

Las alteraciones nerviosas: irritabilidad, apatía y corea; no se detectaron casos de franca encefalopatía reumática.

La corea, el eritema marginado y los nódulos subcutáneos, fueron manifestaciones poco frecuentes, pero su presentación constituyó un presagio de carditis.

Dolor abdominal tipo cólico o continuo se presentó con alguna frecuencia, con predilección en la fosa ilíaca derecha.

De una publicación del autor "Algunas consideraciones sobre la fiebre reumática en nuestro medio", publicada hace 11 años, de 100 pacientes reumáticos agudos, transcribo el por ciento de presentación de las diferentes manifestaciones clínicas, observándose que en un mismo paciente se presentaron varias de ellas:

cardíacas	92
sudoración	90
fiebre	86
articulares	85
vasculares	
(epistaxis)	62
respiratorias	28
nerviosas	20
cutáneas	10
abdominales	8

Como se ha indicado, los exámenes de laboratorio y de gabinete son útiles para reforzar el diagnóstico clínico, estimar la intensidad de la afectación y para valorar la evolución. Recordemos que no existen pruebas específicas para el diagnóstico de fiebre reumática.

La hemoglobina y hematocrito se los ha encontrado disminuidos hasta en un 30o/o.

La leucocitosis discreta o moderada con desviación a la izquierda de la fórmula, ha sido lo más frecuente.

La sedimentación globular se la encontró elevada en todos los casos, observándose el mayor aumento en los casos graves.

Hasta en un 30o/o de enfermos, no se encontró el ASTO elevado. Los que presentaron titulaciones elevadas por encima de 1.500U, por lo general coincidieron con carditis.

La PCR fue positiva hasta en el 80o/o de enfermos; la mayor positividad se la encontró en casos de gran actividad. Junto a la velocidad de sedimentación, constituyen el mejor parámetro para conocer la evolución.

El cultivo faríngeo sólo en pocos casos fue positivo para estreptococo beta hemolítico del grupo A, pese a que la clínica apoyaba esta etiología.

Creemos que en el futuro, los avances en las técnicas de laboratorio serán de enorme valor en la fiebre reumática. Desde hace algún tiempo se trabaja con los antiestrepolisacáridos y el ASTO leucocitario. Títulos elevados al parecer confirman el diagnóstico clínico.

En lo que respecta al examen radiológico, si el enfermo no presentó carditis, por lo general fue normal; pero tratándose de cardi-

tis aparecieron anomalías radiológicas que estuvieron de acuerdo a su severidad. Así, en casos de carditis grave, o sea, la que ocasionó insuficiencia cardíaca, lo habitual fue encontrar cardiomegalia y congestión pulmonar acentuadas.

En casos de derrame pericárdico, se observó la silueta cardíaca en "garrafa".

En lo referente a los cambios electrocardiográficos, suponemos fueron la consecuencia de la inflamación de la fibra miocárdica y especialmente de su tejido específico. En cuanto a la prolongación del intervalo PR que para algunos autores es sugestivo de carditis hasta en un 70o/o de casos, y que es conocido como el signo electrocardiográfico más importante para el diagnóstico, creemos que es un dato que debe tomarse con las debidas reservas, por no considerarlo de valor absoluto; así lo hemos encontrado prolongado en personas totalmente asintomáticas, probablemente de origen congénito; otras veces se lo ha visto alargado en personas anémicas y poliparasitadas —sin ninguna manifestación de fiebre reumática—, y una vez superados estos problemas, ha adquirido su valor normal. Pero si durante el curso de lo que se presume es una fiebre reumática, se prolonga el intervalo PR, aparecen arritmias ventriculares o supraventriculares o trastornos de la conducción, especialmente intraventriculares, sugieren la existencia de carditis, de preferencia si el paciente no ha recibido digitálicos, diuréticos o antiarrítmicos y no existe una alteración electrolítica.

Respecto a la evolución, la gran mayoría de enfermos se recuperaron de la crisis aguda. La muerte en esta etapa fue rara. Una buena parte de enfermos que durante la crisis aguda presentaron carditis, evolucionaron hacia la cardiopatía valvular reumática en tiempos variables, lo que fue facilitado por un tratamiento a destiempo o incompleto. Sin embargo, la ausencia de carditis durante la crisis aguda no garantiza contra el desarrollo subsiguiente de una deformidad valvular.

Por lo general, la invalidez crónica y la muerte por cardiopatía reumática guardaron

relación con crisis recidivantes y ausencia de profilaxis.

De las anteriores consideraciones se deduce la importancia creciente de saber reconocer los modelos epidemiológicos y formas de evolución de la enfermedad que permiten tomar medidas activas dirigidas a su prevención y tratamiento.

La profilaxis estuvo encaminada a en lo posible eliminar los factores que contribuyen a la diseminación de la infección estreptocócica.

La prevención primaria se la realizó con penicilina procaína.

El manejo terapéutico de las manifestaciones agudas dependió del tipo y severidad. Fueron elementos de valor la aspirina, corticosteroides, reposo y dieta adecuados, precedidos de una cura de erradicación estreptocócica.

La profilaxis secundaria se la realizó con penicilina benzatínica y su duración guardó relación con el cuadro clínico, pero tratándose de carditis, cualquiera fue su severidad, se la continuó tanto tiempo como fue posible, después de la adolescencia. En casos graves especialmente, fue norma indicar a los pacientes esta profilaxia de "por vida".

He realizado una panorámica descripción de la fiebre reumática en el Ecuador, aliviando los aspectos y cifras que los he considerado de mayor utilidad.

NOTA: Con este trabajo quiero rendir un homenaje póstumo de cariño, admiración y agradecimiento a mi hijo Pablo Mera Orcés, joven de alma noble y bondadosa y corazón de médico, cuya existencia se extinguió muy prematuramente, cuando más deseos tenía de vivir y de servir a sus semejantes. Su aporte a esta comunicación fue decisiva en la obtención de datos.

Bibliografía

1. American Heart Association: Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of Rheumatic Fever. *Circulation*, 32: 664, 1965.

2. Archivos del Hospital Eugenio Espejo, Quito.
3. Archivos del Dispensario Médico Central y ex Clínica del IESS, Quito.
4. Correa Suárez, R.: Tratamiento de la fiebre reumática. *Rev. Fac. Med.*, 3: 515, 1961.
5. Irimescu, C.: Fiebre Reumática. *Trabajo presentado al XIII Congreso Mundial de Reumatología*. Kyoto, 1973.
6. Jones, T. D.: Some practical considerations of the rheumatic fever problem. *Arch. Inst. Cardiol.*, 16: 10, 1946.
7. Markowitz, M. and Gordis, L.: *Rheumatic fever, diagnosis management and prevention*. Saunders, Philadelphia, 1972.
8. Markowitz, M. and Gordis, L.: *Rheumatic fever. Vol 2. Major problem in clinical pediatrics*. 2ed. Saunders, Philadelphia, 1972.
9. Markowitz, M. y Taranta, A.: Manejo de las estreptococias. En *Drug Therapy*., Nueva York, 1973.
10. Mendoza, F.: Profilaxis de la fiebre reumática. *Rev. Fac. Med.*, 6: 459, 1964.
11. Mera, W.: Cardiopatía reumática. *Rev. Med. Disp. Central IESS*, 1: 25, 1974.
12. Mera, W.: Algunas consideraciones sobre la fiebre reumática en nuestro medio. *Rev. Fac. Med. U.C.*, 2: 51, 1975.
13. Mera, W.: Algunos consejos de cómo vivir con el corazón enfermo. *Rev. Med. IESS*, 3: 53, 1975.
14. Mera, W.: Generalidades sobre rehabilitación de los pacientes cardíacos. *Rev. Med. Disp. Central IESS*, 6: 26, 1975.
15. Mera, W.: Tratamiento de la fiebre reumática. *Rev. Fac. Med. U.C.*, 4: 63, 1978.
16. Mera, W.: *Temas de electrocardiografía*. Ied. Offigra. Quito, 1980.
17. Mera, W.: Tratamiento actualizado de la fiebre reumática. *Rev. Fac. Med. U.C.*, 5: 93, 1980.

18. Mera, W.: Fiebre reumática en el adulto. *Rev. Med. IESS*, 6: 97, 1982.
19. Mispireta, A.: Fiebre reumática activa. *Resúmenes del VI Congreso Sudamericano de Cardiología*. Quito, 1973.
20. Moreano, M.: Consideraciones sobre el cuadro clínico de la fiebre reumática. *Actas del V Congreso Médico Nacional*, Quito, 1962.
21. Moreano, M., Pérez Morgan, R. y González, L.: Evolución de la valvulopatía reumática. *Resúmenes del VI Congreso Sudamericano de Cardiología*. Quito, 1973.
22. Muñoz, L.: *Fiebre Reumática*. Trabajo presentado al XIII Congreso Mundial de Reumatología. Kyoto, 1973.
23. *Prevención de la fiebre reumática*. OMS, Ser. Inf. Téc. 342, 1966.
24. Rodríguez, R. S.: Algunos problemas en el diagnóstico de la fiebre reumática. *Bol. Med. Hosp. Inf.*, 26: 419, 1969.
25. Taranta, A. y Markowitz, M.: *La fiebre reumática, cómo reconocerla, prevenirla y curarla*. MTP Press Limited. Boston —Lancaster—The Hague, 1982.
26. Villamar, F.: *Enfermedades infecciosas más frecuentes en nuestro país*. led. Oficina de Publicaciones de la Junta Nacional de Planificación. Quito, 1974.

HERNIAS DE LA PARED ABDOMINAL EN EL RECIEN NACIDO

Dr. CARLOS ORDOÑEZ CRESPO

Hospital de Niños Baca Ortíz, Quito.

RESUMEN

Tanto las hernias inguinales como las epigástricas tienen que ser operadas en cuanto son diagnosticadas. No así las hernias umbilicales, cuyo tratamiento conservador es el indicado. Tanto el onfalocelo como la laparoscisis son emergencias quirúrgicas en el período neonatal y se benefician del tratamiento según la técnica de Schuster. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 10: 45, 1985).

HERNIAS INGUINALES

La hernia inguinal indirecta

Consiste en la protrusión del contenido abdominal a través del anillo inguinal interno, por defecto de obliteración del conducto peritoneo-vaginal, el mismo que puede descender hasta el escroto en el varón y hasta los labios mayores en la niña (1).

Aunque la hernia inguinal indirecta es más frecuente en el primer año de vida, el 80 o/o se diagnostican en los primeros tres meses. Es 9 veces más frecuente en el hombre que en la mujer y dos veces más frecuente en el lado derecho que en el izquierdo. Las hernias bilaterales se presentan en 15 o/o de casos y son más frecuentes en el sexo femenino y en prematuros.

La hernia inguinal se manifiesta como una masa blanda y renitente con el aumento de la presión intraabdominal, pero también puede presentarse como un hernia encarcerada y muy dolorosa que en la mayor parte de casos es reducida manualmente. En las niñas, el saco herniario contiene el ovario, la trompa y el ligamento redondo.

La hernia inguinal indirecta no complicada, hay que diferenciarla de la hernia directa, del hidrocele no comunicante, quiste de cordón, testículo inguinal superficial, adenitis inguinal y hernia femoral (2).

La hernia inguinal encarcerada

Hay que diferenciarla de la torsión de un testículo mal descendido; torsión de un hidátide testicular y de un ganglio inguinal infartado.

Toda hernia inguinal debe ser reparada una vez que ha sido diagnosticada, a menos que el estado general del paciente o la prematuridad lo impidan (7). En las hernias encarceradas y reducidas, la reparación tiene lugar 24 a 48 horas después de su reducción, con el objeto de que disminuya el edema y la reacción inflamatoria local. Durante este tiempo, es mandatorio controlar los signos de peritonitis que pudieran presentarse por una necrosis en placa del intestino lesionado y que obligarían a intervenir inmediatamente.

La hernia estrangulada es una emergencia y el niño será operado en cuanto la reanimación lo haya puesto en condiciones adecuadas. En la intervención, hay que verificar la viabilidad

del intestino y la integridad testicular.

HERNIA UMBILICAL

Resulta del cierre incompleto de la aponeurosis del anillo umbilical, a través del cual hace prosidencia el saco peritoneal.

Su diagnóstico es sencillo frente a una masa umbilical cubierta por piel, que aumenta con el incremento de presión intraabdominal. La ruptura y estrangulación son complicaciones raras en la infancia (3).

El uso de la faja en los niños no contribuye a la curación de la hernia ya que, en la mayoría de casos, ésta se cierra espontáneamente (4).

La hernia umbilical no se opera en el período neo-natal. La reparación quirúrgica está indicada en hernias mayores de 15 mm. de diámetro en niños mayores de dos años y en varones mayores de 4 años. Igualmente está indicada la operación en hernia encarcerada, reductible o no; hernia supraumbilical; y masa tumoral o cuerda palpable bajo una hernia umbilical.

Es común ver a recién nacidos portadores de granuloma umbilical. Cuando éste es exuberante y presenta pérdidas de líquido, debemos sospechar un uraco permeable o la persistencia de una fístula ónfalo-mesentérica. Como medida de despistaje, en ciertos pacientes con granuloma umbilical secretante, se recomienda la radiografía tangencial del abdomen con el paciente en decúbito dorsal para buscar la burbuja de aire retroumbilical. También se suele investigar el pequeño orificio en el centro del granuloma, el mismo que es cateterizado y la fístula demostrada con Gastrografina.

HERNIA EPIGASTRICA

Es muy rara en el recién nacido. Se puede presentar como una pequeña masa subcutánea, dependiente del ligamento falciforme del hígado y que se localiza sobre la línea xifo-umbilical. Tratándose de hernias irreductibles, dolorosas y que se estrangulan con facilidad, el tratamiento indicado es el quirúrgico.

ONFALOCELE

Es la hernia parcial o completa de una o más vísceras abdominales a nivel de la base del cordón umbilical y que está cubierta, parcial o totalmente por el saco amniótico, en el que se inserta dicho cordón.

El onfalocele resulta de la falta de reintegración del intestino dentro de la cavidad abdominal, al término de la décima semana de vida intrauterina (11,12). En consecuencia, los músculos rectos están intactos y no hay deficiencia de la pared abdominal. Existe un anillo herniario desprovisto de piel y más pequeño que el contenido visceral del saco amniótico.

Las anomalías asociadas se observan en el 50o/o de los casos. Las más frecuentes son: malrotación intestinal y prematuridad; esta última, asociada a macroglosia y gigantismo, se conoce como síndrome de Beekwith-Wiedemann. Son menos frecuentemente observadas las anomalías cardio-vasculares severas, labio leporino, extrofia vesical, hernia diafragmática, atresia duodenal, imperforación anal, persistencia del canal ónfalomesentérico y uraco permeable.

El diagnóstico se hace al nacimiento. Los pequeños onfaloceles tienen el aspecto de un cordón umbilical sensiblemente engrosado, que debe ser reconocido por el obstetra, quien puede ligar y seccionar un asa intestinal incluida en el cordón.

El niño portador de esta patología debe ser objeto de una conducta dirigida a proteger el onfalocele de la infección, la ruptura y evisceración, para lo cual debe ser trasladado en las mejores condiciones de reanimación a un centro especializado (5).

En el manejo preoperatorio hay que realizar los siguientes gestos:

- a) Evitar la infección, ruptura, torsión y lesión intestinal con la protección adecuada con compresas estériles embebidas en suero fisiológico.
- b) Colocar una sonda nasogástrica en drenaje libre.

c) Colocar al niño dentro de una bolsa de plástico que llegue hasta las axilas para evitar hipotermia y deshidratación.

d) Canalizar una vena.

e) Enviar de inmediato al centro especializado para el tratamiento quirúrgico, que deberá efectuarse antes de las seis horas de vida.

Se debe evitar el uso de sustancias quelinizantes por el riesgo de infección y ruptura, antes de lograr el cierre del defecto, y se debe investigar una malrotación intestinal u otra malformación digestiva asociada.

Para escoger las técnicas a utilizar hay que relacionar el volumen del onfalocele con el diámetro del anillo, de una parte y el perímetro inferior del tórax, de otra. Mientras más estrecha es esta relación, más grave es el pronóstico y las dificultades operatorias (10).

La malrotación es corregida al dejar el intestino en posición de mesenterio común completo, asociado a apendicectomía, gastrotomía y cierre del defecto parietal con músculo y piel (16) o mediante la colocación de placas de material sintético, según la técnica de Schuster (8,15).

Están condenados los métodos quirúrgicos que producen hipertensión intraabdominal con repercusión respiratoria y cardio-vascular. El tratamiento en dos tiempos y el evitar el uso de curarizantes, durante la reintegración de vísceras al abdomen, evitan este inconveniente.

Está justificada la profilaxia de la infección post-operatoria, más frecuente a pseudomoná aeruginosa, luego de haber tomado las debidas muestras para cultivo y antibiograma.

La mortalidad total del onfalocele es 30o/o, la del onfalocele roto y de la gastrosquisis es 50o/o. La prematuridad y las malformaciones asociadas aumentan sensiblemente la mortalidad. La causa directa de muerte en el 71o/o de casos, es la complicación inflamatoria (neumonía, peritonitis, septicemia) (9,13,14).

LAPAROSQUISIS (gastrosquisis)

Es la protrusión visceral a través de un

defecto de la pared abdominal, junto al cordón umbilical, que está normalmente implantado, asociado a un intestino no rotado y anormalmente corto. El defecto de la pared abdominal está generalmente a la derecha de la inserción del cordón umbilical. No hay saco que contenga las vísceras protruidas. El defecto parietal es pequeño y esto es causa importante de edema intestinal (6). A más del intestino delgado, pueden estar protruidos el estómago (gastrosquisis), colon descendente, hígado, útero y vejiga.

La prematuridad se encuentra en la mitad de los casos. El diagnóstico se hace al nacimiento y hay que diferenciarlo del onfalocele roto.

El tratamiento inmediato, realizado por el médico encargado de la reanimación del recién nacido con laparosquisis, está encaminado a proteger la masa visceral protruida (con compresas estériles embebidas de suero fisiológico), cuidando de evitar la torsión del intestino. El niño será transportado inmediatamente a un centro especializado donde se realizará el tratamiento quirúrgico de urgencia, el mismo que es similar al del onfalocele roto (10).

Bibliografía

1. Conner, W. T. y Peacock E.: Algunos estudios en la etiología de la hernia inguinal. *Amer. J. Surg.*, 126: 732, 1973.
2. Marchall, D. G.: Femoral hernias in children. *J. Ped. Surg.*, 18: 160, 1983.
3. James, P. M.: Problema de la hernia del niño y del adolescente (umbilical e inguinal). *Surg. Clin. N. Amer.*, 51: 1361, 1971.
4. Angel-Lord, G.: Hernia umbilical en el niño. Comparación del tratamiento con vendaje adhesivo o sin él. *Med. J. Austr.*, 53: 83, 1971.
5. Girvan, D. P., Webster, D. M. y Shandling, B.: El tratamiento del onfalocele y gastrosquisis. *Surg. Gynec. Obstet.*, 139: 222, 1974.
6. Mahour, G. H., Weitzan, J. J. y Rosenkrantz, J. G.: Onfalocele y gastrosquisis. *Ann. Surg.*, 177: 478, 1973.

7. Rowe, M. I. y Marchildon, M. B.: Hernia inguinal e hidrocele en infantes y niños. *Surg. Clin. N. Amer.*, 61: 1173, 1981.
8. Grosfeld, J. L., Dawes, L. and Weber, T. R.: Congenital Abdominal Wall Defects: Current management and survival. *Surg. Clin. N. Amer.*, 61: 1037, 1981.
9. Seashore, J. H.: Defectos congénitos de la pared abdominal. *Clin. Perinat.*, 1: 61, 1978.
10. Pellerin, D. and Bertin, P.: *Técnicas de Cirugía Pediátrica*. Toray Masson, s.a., 1981.
11. De Vries, P. A.: The Pathogenesis of Gastroschisis and Omphalocele. *J. Ped. Surg.*, 15: 245, 1980.
12. Aoki, Y., Ohshio, T. and Komi, N.: An experimental study on Gastroschisis using fetal surgery. *J. Ped. Surg.*, 15: 252, 1980.
13. Knight, P. J., Sommer, A. and Clatworthy, H. W.: Omphalocele: A pronostic classification. *J. Ped. Sur.*, 16: 599, 1981.
14. Stringel, G. and Filler, R. M.: Prognostic factors in omphaloceles and gastroschisis. *J. Ped. Sur.*, 14: 515, 1979.
15. Repse, S., Zakelj, V. et Kornhauser, P.: Notre experience dans le traitement des grandes omphaloceles et du laparoschisis. *Ann. Chir. Inf.*, 15: 195, 1974.
16. Aoyama, K.: A new operation for repair of large ventral hernias following giant omphalocele and gastroschisis. *J. Ped. Surg.*, 14: 172, 1979.

ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS: EVALUACION Y DIAGNOSTICO

Dr. GONZALO DAVILA

Cátedra de Patología, Facultad de Ciencias Médicas, Quito.

RESUMEN

Se realiza revisión bibliográfica sobre ruptura prematura de las membranas. Se consideran evaluaciones clínicas, así como procedimientos bacteriológicos, citológicos y bioquímicos, hechos en el líquido amniótico, obtenido por diferentes métodos, incluyendo amniocentesis, con el fin de determinar en fase temprana la amnionitis y/o madurez fetal, con el fin de poder decidir oportuna y adecuadamente, la inducción de parto y evitar complicaciones en el neonato. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 10: 49, 1985).

La rotura prematura de membranas es un problema ~~gineco-obstétrico~~ que se presenta con frecuencia en la práctica médica, relacionada con parto prematuro en 32.6o/o de los casos (1) y antes de comenzar el trabajo de parto entre 1.6 y 12o/o, según varios autores (2).

Las variaciones en cuanto a la incidencia dependen del material estudiado por los diferentes autores y en no pequeña parte por las dificultades de establecer con certeza, primero si existe o no rotura prematura de membranas y en segundo lugar el tratar de precisar el tiempo transcurrido entre dicha rotura y el momento que la paciente acude al médico y se produce el parto (3).

CAUSAS:

No se hallan bien determinadas. Se han sugerido varias causas de rotura prematura de membranas:

1.— Infección: Que podría residir en vagina o conducto cervical que en forma ascendente afectaría al orificio interno cervical, produciendo

en consecuencia, corioamnionitis que debilitaría la membrana con rotura y escape de líquido amniótico (3).

2.— Presión intrauterina aumentada. Siendo esta hipótesis valedera en ocasiones, cuando existe polihidramnios (3).

3.— Deficiencia de ácido ascórbico. Esta causa ha sido considerada en relación a la debilidad de las membranas que se hallarían constituídas por haces de tejido débiles por carencia de ácido ascórbico en la dieta, pues la rotura prematura de membranas se observa con más frecuencia en grupos sociales de ingresos económicos bajos, en los cuales se supone hay una explicable deficiencia alimentaria (3).

Se toman en cuenta, además, varios factores que coadyuvarían para que se produzca la rotura de membranas. En esto hay multitud de opiniones, pero podemos señalar los principales factores más comunmente aceptados:

Multiparidad, edad avanzada de la madre, hemorragia en alguna fecha de la gestación, pielonefritis crónica, defecto uterino congénito e insuficiencia del orificio cervical (3).

DIAGNOSTICO

Ante la sospecha de rotura de membranas, se debe establecer el diagnóstico con certeza mediante la inspección cuidadosa, en condiciones estériles, con la introducción de un espéculo vaginal que descubre líquido que escurre por el cuello uterino o se acumula en el saco posterior, en pacientes en decúbito dorsal. Debe investigarse entonces, con extrema delicadeza, la presencia de lesiones cervicales tales como erosiones o signos de cervicitis crónica, que explique la causa de rotura por infección y la posible corioamnionitis que podría acompañar a aquella. Si existiera hemorragia concomitante, debe buscarse la causa local para la misma.

En ocasiones este examen no es posible realizarlo por diferentes causas y entonces se recurre a ciertos métodos como el administrar tabletas de azul de metileno que tiñe a la orina y puede utilizarse para diferenciar entre la orina y el líquido amniótico, en aquellos casos en que pudiera haber incontinencia urinaria o simplemente confusión del observador (3).

Los siguientes procedimientos pueden ayudar con eficiencia al diagnóstico de la rotura prematura de membranas:

1.— Se debe tomar una muestra de líquido amniótico de la porción alta de la vagina por medio de un isopon para cultivo bacteriológico, pues la corioamnionitis es la primera y principal complicación.

2.— Una segunda muestra de líquido debe obtenerse para realizar los siguientes exámenes:

a) Estimación del pH del líquido que puede ayudar a precisar si se trata de líquido amniótico cuando la reacción es alcalina o sencillamente de exudado genital si es ácida; sin embargo, es posible obtener resultados positivos y negativos falsos por medio de este método (3).

b) Prueba de arborización del líquido amniótico o cristalización del moco cervical en helechos, que es más exacta, habiéndose observado con esta prueba, sólo un 4.4o/o de positivos falsos y

4.8o/o de negativos falsos (3). Esta prueba es por demás sencilla de implementarse, utilizando un aplicador estéril para recojer la muestra y una placa portaobjetos en donde se hace un extendido que se deja secar al aire y se observa al microscopio.

3.— La Citología exfoliativa, tiene gran importancia práctica y se conocen los siguientes métodos:

a) Test de las escamas: Se toma secreción vaginal de la comisura vaginal posterior, por medio de una asa de alambre esterilizada, se suspende en una gota de solución de sublimado al milésimo sobre un portaobjetos y se realiza un extendido. Después de secar al aire, se tiñe durante 30 segundos con azul de metileno de Loeffler. Las células observables al microscopio se dividen en: **escamas** epiteliales azules, blancas y amarillas. Las **azules** tienen aún "citoplasma vivo" y proceden de la piel o del epitelio genito-urinario del feto y de la pared vaginal de la madre. El origen de las escamas anucleadas **blancas** está en relación con el epitelio de la piel y del sistema genito-urinario fetal; las **amarillas**, queratinizadas provienen de la vulva materna o de la piel del feto. "La abundancia de las tres clases de células en la extensión, puede considerarse como demostrativo de rotura de las membranas con pérdida de líquido amniótico aunque sólo las escamas blancas son absolutamente específicas del feto" (5).

b) Brosens y Gordon, valiéndose de la coloración del líquido amniótico con sulfato de azul de Nilo, descubrieron **células características teñidas de color naranja** que provienen del feto cuando hay rotura de las membranas. La prueba demostró ser exacta después de la trigésima segunda semana de embarazo (6). Sharp comprobó estas investigaciones y postuló que las "células naranja" provienen de las **glándulas sebáceas** fetales y del unto sebáceo

por descamación secundaria y que el número que se observa, brinda el índice aproximado de la madurez fetal (3).

c) Frotis de Papanicolaou. Se apreciará en ocasiones, la presencia de abundantes células superficiales, eosinófilas, picnóticas, que indican embarazo a término con la indicación de parto inmediato, o puede encontrarse, otras veces, frotis de células naviculares de influencia progesterónica que permite una conducta conservadora. También se puede observar células trofoblásticas, con lo que se confirmaría la rotura de membranas (5).

4.— Una vez confirmado el diagnóstico, se debe valorar la posibilidad de corioamnionitis, que constituye la complicación materna principal después de la rotura de membranas, a la que puede seguir o no, una sepsis generalizada.

Los criterios clínicos para el diagnóstico oportuno de corioamnionitis, no son específicos. Se considera como importantes la fiebre de 38°C, taquicardia materna y fetal, hipersensibilidad uterina y descarga vaginal fétida.

Se recurre entonces al laboratorio clínico, con los siguientes exámenes:

a) Hematológico: Se considera como significativo un incremento de leucocitos en un 50% sobre valores determinados como base de control; tomándose en cuenta que los indicadores estandar de infección, incluyendo el conteo de blancos, fórmula diferencial y eritrosedimentación, están afectados en diferente forma por el embarazo y, en especial, por la labor de parto, por lo que, en la fórmula diferencial, se toma en cuenta la presencia de granulaciones tóxicas en los glóbulos blancos o los picocitos como indicadores definitivos, así como el aumento de más de seis cayados en la fórmula (3).

Sin embargo, por medio de estos parámetros convencionales, el diagnóstico se realiza cuando el proceso infeccioso está avanzando. Por ello se ha recurrido a nuevas técnicas como:

b) Determinación cuantitativa de Proteína

C—Reactiva, en suero de las pacientes, utilizando proteína C—Reactiva purificada y anticuerpos inespecíficos, con resultados más rápidos. Se excluyen de esta posibilidad diagnóstica pacientes con enfermedades intercurrentes como Lupus eritematoso o artritis reumatoidea, en las cuales los niveles séricos de Proteína C—Reactiva están a menudo elevados. Existe un trabajo al respecto, realizado por Evans y asociados (7) con 109 pacientes, 41 de las cuales presentaban corioamnionitis por ruptura prematura de membranas. Treinta de estas pacientes, tenían un nivel elevado de Proteína C—Reactiva sérica, sobre 2mg/dl y tenían evidencia de infección. Los resultados positivos se presentaron doce horas antes de cualquier parámetro convencional. Once pacientes dieron falsos negativos que tampoco fueron detectados por los otros parámetros de laboratorio empleados.

Este método de diagnóstico de la corioamnionitis, que detecta en forma temprana niveles séricos de Proteína C—Reactiva, preconizado por Hajj, desde 1979 (7), es de gran importancia y significativamente superior a los métodos corrientes de laboratorio, para minimizar las secuelas de infección, al permitir el tratamiento más oportuno y es de gran ayuda para reducir el número de niños que nacen prematuros por la inducción del parto en la ruptura de membranas, permitiendo la pronta intervención en ese sentido, sólo en aquellas pacientes que desarrollan corioamnionitis.

Así si no hay cifras altas de Proteína C—Reactiva, se puede valorar la edad gestacional e instaurar un tratamiento conservador para obtener mayor madurez fetal.

Las determinaciones cuantitativas de Proteína C—Reactiva, fueron realizadas por Método Nefelométrico con antisuero monoespecífico contra Proteína C—Reactiva y apropiadas referencias estandar (Calbio-

chen, Bhering Corp. La Jolla, Calif.) y mediante el uso de Analizador Inmunoquímico Beckman.

5.— Amniocentesis: La amniocentesis debe ser dirigida en pacientes con ruptura de membranas, para predecir la infección intrauterina oculta o inminente, lo mismo que para valorar la madurez fetal.

Miller (8) señala que las coloraciones Gram, positivas para bacterias y leucocitos en el líquido amniótico no centrifugado, no se relacionan claramente con el desarrollo de infección neo-natal y deben tomarse como un indicador de riesgo para el feto que puede adquirir una infección por contaminación del líquido amniótico a través del conducto cervical. El cultivo corrobora, generalmente, los datos proporcionados por la coloración Gram. En todo caso, la presencia de bacterias en la coloración Gram del líquido amniótico, señala la necesidad de inducción del parto. A los niños que nacen en estos casos se los debe investigar, bacteriológicamente, el aparato gástrico que revela también las mismas bacterias encontradas en el líquido amniótico.

Con respecto a los cultivos del líquido amniótico, Bobitt y Leger (8), encontraron infección clínica en cuentas que pasaban de 1.000 colonias bacterianas por c.c. En una serie de casos de Miller y col., cuentas de más de 100 colonias por c.c. con ruptura prematura de membranas, fueron significativas para predecir infección (8).

Si se considera que en la ruptura de membranas prematura, existe la necesidad de inducir el parto en embarazo cerca de término, para evitar el riesgo de infección en fetos pre-término, el parto inducido puede significar morbilidad y mortalidad importantes. Por otro lado, la demora en el parto puede incrementar la morbilidad materno infantil, secundaria a la infección (9).

La habilidad para distinguir al feto con riesgo inmediato de infección y al que se halla con menos probabilidades de desarrollar morbilidad por prematuridad, ayudaría inmensamente, pues muchos niños se beneficiarían de un parto inducido.

La amniocentesis presta, en estos casos, una ayuda extraordinaria para diferenciar estos dos factores, pues permite apreciar la relación de Lecitina/Esfingomielina (L/S) como fue descrito por primera vez por Gluck y col. (3) y que sirve para evaluar la madurez pulmonar del feto, realizándose además una investigación bacteriológica del líquido amniótico, obtenido asépticamente, pudiéndose así revelar una posible infección.

Garite (9) realizó un estudio prospectivo, en este sentido, para investigar el posible uso de amniocentesis en la evaluación y el manejo del embarazo con ruptura prematura de membranas. Utilizó el método siguiente: Las pacientes fueron colocadas en posición de Trendelenburg y valiéndose del ultrasonido obtenía el diámetro biparietal y la localización placentaria, estableciendo así el mejor sitio para la amniocentesis. Se obtenía el líquido amniótico, asépticamente, se determinaba la relación L/S, se realizaba coloración Gram de inmediato y se tomaba muestras para cultivos aeróbicos y anaeróbicos.

Arbitrariamente, se determina una relación proporcional de $L/S \geq 1.8/l.$ como valor de madurez pulmonar y $< 1.8/l.$ como inmadurez. Estos datos fueron complementados con los hallazgos bacteriológicos, estableciéndose la proporción madura de L/S, riesgo de infección e inducción del parto. Las pacientes con índice de madurez fueron inducidas en el parto o se les practicó cesárea.

6.— Líquido amniótico obtenido por aspiración, a través de un cateter intrauterino de presión, para estudiar posible corioamnionitis. Larsen (4) ha revisado la experiencia con este procedimiento y el resultado es impreciso y confuso. Existe falta de concordancia en los resultados, cosa que podría explicarse porque el líquido amniótico se obtuvo en esas series de estudios por vía transcervical.

Bibliografía

1. Gillibrand, P. N.: Premature rupture of membranes and prematurity. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwllth.*, 74: 678, 1967.

2. Barbaro, C. A.: Foetal prognosis after spontaneous premature rupture of membranes. *Med. J. Aust.*, 54: 57, 1967.
3. Mac Vicar, J.: Corioamnionitis. *Clín. Obst. de N. A.*, 272, 1970.
4. Mead, P. B.: Asistencia de la paciente con rotura prematura de membranas, *Clín. N. A. de Perinat.*, 245, 1980.
5. Samolka, H. and Soost, H. J.: *Compendio y Atlas de Citodiagnóstico Ginecológico*, p. 100-110; segunda edic., Edit. Labor, Barcelona, 1966.
6. Brosens, I. and Gordon, H.: Cytological diagnosis of ruptured membranes using Nile blue sulphate staining. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Culth.*, 73: 342, 1965.
7. Evans, I., Hajj, N., Devoe, L., Angerman, N. S. and Moawad, A. H.: C-Reactive Protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 138: 648, 1980.
8. Miller, J. M., Hill, G. B., Welt, I. and Pupkin, M. J.: Bacterial Colonization of amniotic fluid in the presence of ruptured membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 137: 451, 1980.
9. Garite T. J., Freeman R. K., Linzey, E. M. and Braly, P.: The use of amniocentesis in patients with premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol.*, 54: 206, 1979.

SINDROME NEFROTICO

Dr. MARIO MORENO CAMACHO y Dra. MONICA CEVALLOS TOBAR

IV Curso de Post-gradó en Pediatría, Universidad Central del Ecuador

RESUMEN

La investigación clínica, inmunológica, epidemiológica, patológica, etc., en el Síndrome Nefrótico ha merecido una cuidadosa preocupación en los últimos años. Diez casos registrados en el año de 1983, en el Departamento de Pediatría del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, correspondieron a Síndrome Nefrótico (SN), y nos da una idea de la relativa frecuencia de esta entidad en nuestro medio y justifica esta revisión bibliográfica actualizada. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 10: 55, 1985).

DEFINICION

Es un "Síndrome" de etiología desconocida, patogenia verosímilmente inmunológica, con substracto lesional prácticamente nulo, que cursa con hipoproteinemia e hipoalbuminemia, generalmente con edema, de evolución a brotes, que remite bajo la acción de corticoides, y tiene un buen pronóstico. El SN, resultado del aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular a las proteínas, se caracteriza por proteinuria igual o superior a 2 g/m²/24 horas; proteinemia igual o inferior a 5 g/dl, con valores de albúmina sérica por debajo de 2 g/100ml. Hiperlipidemia con niveles séricos de colesterol por encima de 220 g/100ml. (1,2,3,4). Se debe recordar que el contenido de colesterol en recién nacidos (RN) e infantes es bajo, aproximadamente 200 mg/100ml debe considerarse como alto (23).

Habitualmente el SN se asocia con edema generalizado, aumento de alfa-2-globulinas y, en algunas ocasiones de hematuria, hipertensión arterial y reducción del filtrado glomerular (2).

Gracias a la práctica de la biopsia renal y al estudio morfológico de la misma, es posible considerar dos grupos básicos de SN:

En el primer grupo situamos a todos aquellos casos en los que se describe una lesión glomerular difusa; algunos de ellos pueden ser considerados como secundarios a enfermedades sistémicas, otros son aparentemente primitivos; tal es el caso de las glomerulonefritis mesangiocapilares. En todas ellas está implicado un mecanismo inmunológico independientemente que sean primarias o secundarias.

En el segundo grupo no está claro ni el mecanismo de origen de la proteinuria, ni la existencia de un mecanismo inmunológico como factor desencadenante; éste es el grupo al que clásicamente se denomina nefrosis lipoidea, y la que vamos a referirnos concretamente, por ser el prototipo del SN en pediatría (22).

El SN tipo Finlandés es congénito, aparece a los pocos días de vida, y es una causa infrecuente de SN infantil. Se hereda de forma autosómica recesiva y la gestación suele trans-

currir sin complicaciones, casi todas las criaturas son prematuras y pequeñas para su edad de gestación. La placenta es mayor que la normal, la presentación de nalgas es más frecuente que de costumbre y son comunes signos de asfixia fetal, índices de Apgar bajos y líquido amniótico teñido de meconio. La evolución es mala, falleciendo los afectados a consecuencia de infecciones u otras complicaciones de SN. No responden a los esteroides ni inmunosupresores (7,9,23).

ETIOPATOGENIA

El factor etiológico fundamental es desconocido. Se ha demostrado estadísticamente que los antecedentes de procesos alérgicos en estos niños y sus familiares son más frecuentes que en la población general. Se ha comprobado que las recaídas o la presentación del SN en forma inicial son más frecuentes en determinadas épocas del año.

Igualmente, ha sido repetidas veces demostrada la elevación de la IgE plasmática en los brotes de actividad del SN, para normalizarse tras la remisión inducida por los corticoides. La acumulación de datos ha evocado la posibilidad de mecanismos mediados por reagentes y, en relación con ello, está la disminución de la proteinuria inducida por el cromoglicato disódico (4).

En los últimos cinco años, se ha insistido mucho en la posibilidad de alteración primaria de la inmunidad celular de la nefrosis lipoidea. Se presentaría el proceso como una alteración sistemática de la inmunidad celular en la que el predominio episódico o sostenido de una clona de células T produciría linfocinas circulantes tóxicas para la membrana basal glomerular, con la consiguiente alteración de su permeabilidad para las proteínas y la consecuente aparición del SN.

En fechas recientes se ha enfocado el interés en la posibilidad de que el SN con cambios mínimos guarde relación con la disfunción de las células T, en las cuales se produce factores humorales (linfocinas). Según algunos

autores la deficiencia de células T estuvo presente antes que ocurra el SN. Por tanto, el defecto de células T no puede ser consecuente a la enfermedad renal y/o a su tratamiento. No se puede excluir la posibilidad, sin embargo, que la deficiencia de células T se agravaría por la administración de clorambucil y aziotioprina puesto que el conteo de linfocitos se redujo luego de la administración de estas drogas. La aziotioprina induce a una disminución en la circulación de las células T supresora/citotóxica (2,3,25,32).

Los niños con SN tienen anomalías no sólo de las células T sino también de las células B, como del sistema del complemento. Esta presunción incrementaría la susceptibilidad a las infecciones secundarias, a una enfermedad activa y a una resistencia prolongada al tratamiento con esteroides y quizás asociada a inmunosupresión (24,33).

La existencia de un determinado genotipo, el HLAB 12, y su frecuente asociación con atipia parecen aumentar, en los individuos portadores, la posibilidad de padecer una nefrosis lipoidea en 16 veces con respecto a la población normal (2).

Se han descrito otras anomalías inmunológicas, por ejemplo la linfotoxicidad para las células epiteliales renales en cultivo por linfocitos obtenidos de pacientes de SN con cambios mínimos, e inhibición de la blastogénesis normal por el suero de enfermos de SN activo con cambios mínimos (3).

El SN puede complicar muchas glomerulonefritis y puede causar una insuficiencia renal reversible (15).

Es bien conocido la aparición de SN con mecanismos de hipersensibilidad (polen, alimentos) y está relacionado con muchas entidades como por ejemplo: amiloidosis, lupus eritematoso disseminado, sífilis, paludismo, hepatitis, artritis reumatoidea, trombosis renal, toxicidad por drogas (trimetadiona, cloropropamida, antiinflamatorios no esteroides), picaduras de insectos, dermatitis por hiedra venenosa, infecciones víricas de las vías aéreas respiratorias superiores, etc. (1,2,3,5,6,8,10,

11,12,16,39,40).

Rara vez parece influir los factores genéticos; ha sido observada nefrosis en hermanos y otros parientes. El SN puede manifestarse con esclerosis focal, resistencia al tratamiento, insuficiencia renal y SN recurrente después del trasplante renal (13,17,18,19).

EPIDEMIOLOGIA — INCIDENCIA

El SN es una enfermedad distribuida en todo el mundo. Es más común en algunos países tropicales que en Europa o Norteamérica. Kibukamusoke y cols. (1967) pudieron comprobar la existencia de elevados índices de ingresos en dos hospitales de Uganda (20/o), en Ibadán, Nigeria (2,40/o), y una tasa moderadamente elevada en Zimbabue (0,670/o).

Dichas observaciones contrastaban con los índices del 0,12 y 0,0030/o obtenidos de los datos relativos a dos hospitales de Norteamérica.

En Sudáfrica, el índice infantil sólo alcanzó el 0,0160/o (16).

La incidencia de nuevos casos desde el nacimiento a los 16 años de edad es de 2 en una población de 100.000 habitantes, cada año en Norteamérica, y la frecuencia acumulativa es de 16 por 100.000 niños.

El ataque familiar suele circunscribirse a hermanos, en quienes se ha estimado una frecuencia de 1000 veces mayor que en la población general.

La tendencia familiar es del orden del 2 a 80/o de los casos (3).

El SN puede presentarse a cualquier edad, es raro por debajo de los 6 meses de vida y poco frecuente por debajo del primer año de edad.

La mayoría de casos han tenido su comienzo entre los 2 y 7 años de edad, con cocientes de varones a mujeres de 2 a 1. En adolescentes y adultos, este cociente según los sexos es casi de 1 a 1. La nefrosis de lesión mínima incluye del 80 al 90/o de niños con SN, mientras que en los adultos la cifra es del 30/o (1,3).

PATOLOGIA Y PATOGENIA

Los cambios anatomopatológicos en los riñones son mínimos si la biopsia se efectúa cerca del momento de inicio de la alteración. Los glomérulos son esencialmente normales al microscopio óptico, excepto en que hay áreas ocasionales de prominencia de la matriz mesangial; ésta tiende a hacerse más acentuada a medida que aumenta la duración de la proteinuria. Los cilindros tubulares contienen proteínas y a veces gotitas hialinas. El microscopio electrónico revela una fusión de los podocitos a lo largo de la zona epitelial de la membrana basal glomerular. Aunque el término de "síndrome nefrótico de lesión mínima" es apropiado en la fase precoz de la enfermedad, algunos pacientes desarrollan una progresiva esclerosis de los glomérulos si el cese de la proteinuria no se ha conseguido (1,2,10,28,29,36).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN

El antecedente cercano de una vacunación o un proceso catarral rinofaríngeo-amigdalario es muy frecuente, porque lo es en la población general de la misma edad. Deben valorarse cuidadosamente los antecedentes alérgicos (atopía) en el niño o en sus familiares (12,37).

La forma de presentación más habitual es el edema, hasta el punto de que en tiempos pasados se llegó a decir que "para el niño con SN y su familia, la enfermedad era el edema" (4,13,21,30). Algunas veces existen antecedentes de edema transitorio en los meses precedentes; es frecuente una ganancia de peso del 15 al 20/o por la acumulación de líquido.

Es complejo el mecanismo preciso en la formación del edema en el SN, algunos de los factores conocidos son: reducción de la presión coloidesmótica, gran reducción de la eliminación urinaria de sodio debido a un aumento de la resorción tubular de este ión, retención de agua.

Por cada 140 mEq. de sodio ingerido y

no eliminado debe retenerse un litro de agua. Hay otros factores que tienen relación con la formación de edema como es la inadecuada y continua liberación de hormona antidiurética en respuesta a la contracción del volumen intravascular, alteración de la osmolaridad, etc. El edema se inicia en las zonas corporales declives (palpebral matutino y maleolar vespertino), hasta que en días sucesivos se generaliza, afectando también la serosa, el peritoneo y el aumento progresivo del edema puede llevar a ascitis e hidrotórax, que causan un efecto mecánico sobre la respiración (1,2,26,34).

Cuando el edema es importante suele acompañarse de inapetencia, vómitos tendencia diarreica, dolores abdominales, relacionados con el edema de la mucosa intestinal que puede llegar a simular cuadros de abdomen agudo. Además, hay síntomas generales con gran astenia, adinamia y sed intensa. El edema suele enmascarar la desnutrición de estos enfermos; es responsable de hernias umbilicales e inguinales, prolapsos rectales, etc.; no es infrecuente hallar una moderada hepatomegalia. Es conocida la detención del crecimiento durante la fase activa de la enfermedad, asociada con el efecto de la corticoterapia; no obstante, el ritmo del crecimiento se recupera rápidamente en los meses siguientes con la remisión de los síntomas y finalización del tratamiento (2).

La oliguria está condicionada por la disminución del filtrado y por cambios en el manejo tubular del filtrado por parte del túbulo distal y colector.

La palidez es el resultado de la infiltración del tejido celular subcutáneo por el edema y cierta vasoconstricción capilar cutánea.

Generalmente las proteínas plasmáticas de bajo peso molecular, como la albúmina (68.000), las inmunoglobulinas G y la transferrina (90.000), son eliminadas más fácilmente en el SN que las proteínas de elevado peso molecular como las lipoproteínas (2'500.000). Existe también pruebas de un aumento del catabolismo proteico, una parte

del cual puede tener lugar en las células tubulares renales. Junto a la disminución sérica de las proteínas totales, existe un paradójico aumento de la concentración de algunas proteínas de alto peso molecular, en particular de las globulinas alfa 2 y beta; las lipoproteínas plasmáticas se encuentran en esta fracción. La concentración plasmática de calcio suele ser baja como consecuencia del nivel disminuido de albúmina, ya que aproximadamente la mitad de calcio plasmático está ligado a la albúmina, la cantidad de calcio ionizado, sin embargo, permanece normal (1,2,4,10,14,20).

Aunque en la mayoría de los casos la proteinuria se debe a lesiones patológicas que afectan al glomérulo, actualmente se acepta que ciertas enfermedades no glomerulares también pueden causar proteinuria, a veces tan intensa que conduce a SN. Se han descrito por lo menos cuatro mecanismos fisiopatológicos responsables de proteinuria no glomerular. El primero se conoce como proteinuria tubular, la proteinuria secretoria constituye una segunda causa no glomerular de pérdida de proteínas por la orina. Por ejemplo, durante el período neonatal la excreción aumentada de proteína de Tamm Horsfall puede ser suficiente para dar lugar a proteinuria detectable en las pruebas de rutina. El tercer mecanismo es la proteinuria por reflujo, por ejemplo, al excretarse el exceso de líquido administrado en la transfusión de sangre completa, aumenta la concentración de las proteínas plasmáticas y se produce una proteinuria. La historia o excreción por la orina de antígenos hísticos constituye otro mecanismo de proteinuria no glomerular. Finalmente, en la actualidad sabemos que existe más de un mecanismo básico responsable de la proteinuria glomerular (1, 10, 13, 28, 29). Por lo general no existe alteraciones en las fracciones del complemento sérico (2).

La mayoría de las fracciones lipídicas hallables en el plasma se encuentra elevadas en el SN. Una disminución de la actividad de la lipoproteín-lipasa plasmática ha sido postulada

en los enfermos con SN como factor contribuyente a la hiperlipemia (1).

Más recientemente, se ha demostrado que la apoproteína CII se encuentra disminuída en los pacientes con SN grave. La apoproteína CII de la fracción VLDL (niveles plasmáticos de lipoproteínas de muy baja densidad) constituye el estimulador más potente de la lipoproteinlipasa. La capacidad estimuladora de la fracción VLDL sobre la lipoproteinlipasa desciende aproximadamente en un 50 % en el SN. El último mecanismo posible para explicar la hiperlipidemia del SN es de naturaleza autoinmune (10, 35).

El nefrótico es un paciente con mayor sensibilidad a contraer enfermedades intercurrentes, y son graves en estos pacientes las bacteremias y viremias. Hay que señalar que, en los enfermos bajo corticoideoterapia, las manifestaciones clínicas infecciosas intercurrentes no suelen ser de gran riqueza sintomática, cursan de forma solapada y se ponen de manifiesto estadios ya avanzados en forma de semiobnubilaciones, hipotensión o incluso choque. Los estados de hipercoagulabilidad y las alteraciones de la coagulación no son raros en el SN. También se señala tromboembolismos en otros vasos del organismo: pulmonares, femorales, etc., y se considera que la deshidratación y hemoconcentración en estos enfermos, agravadas a veces por los diuréticos, pueden actuar como factores coadyuvantes. Kendall señala valores elevados de fibrinógeno, hasta tres veces el valor normal; igualmente se ha encontrado elevación de cifras de plaquetas y de los factores V, VII, VIII y X, todo lo cual retorna a la normalidad al remitir el brote de nefrosis. Así mismo se ha señalado a la cortisona como factor reductor de la formación de heparina, lo que facilita así el estado de hipercoagulabilidad de estos enfermos (1,2,3,4,5,10,14).

DATOS GENERALES DE LABORATORIO

La proteinuria es el dato de laboratorio clínico inicial y la más importante en el pacien-

te con SN. La proteinuria masiva puede describirse como la excreción de 40 mg o más, por hora, por m² de superficie corporal a juzgar por la orina obtenida de la noche a la mañana, o de 50-100 mg/kg de peso corporal/día, o lecturas de albúmina con métodos sensibles de palillo constantemente de 4+, o en exceso de 2 g/m²/día, acompañado de una reducción total de las proteínas plasmáticas, con la fracción de albúmina disminuída por debajo de 2g/100 ml, la elevación de las globulinas alfa 2 y la hiperlipemia son los hallazgos característicos. Desde el punto de vista práctico el colesterol plasmático aumenta cuando la concentración de albúmina sérica disminuye a menos de 3 g/100 ml, pero los triglicéridos permanecen en cifras normales hasta que la albúmina sérica es de 1 g/100 ml, o menos (1,3,20,17).

Normalmente no hay anemia, la hemoglobina y el hematocrito pueden estar incluso elevados, debido a la hemoconcentración. El recuento de leucocitos es normal o está ligeramente elevado, de 10.000 a 12.000/mm³. El nivel sérico de globulinas beta es normal. La velocidad de sedimentación puede estar elevada. La concentración de sodio en el suero a menudo está disminuída a 130-135 mEq/l (1,20).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en el típico cuadro clínico y de laboratorio. Dado que ante un SN con cambios mínimos el tratamiento indicado es la corticoterapia, y ésta podría resultar perjudicial si se tratase de otro substrato lesional, en particular GN mesangiocapilar, el ISKDC (estudio de enfermedades renales en los niños) estableció en 1978 una fórmula numérica para separar, a falta de biopsia, los cambios mínimos de otros substratos lesionales. La fórmula valora el edema, la hematuria, y las tasas séricas de creatinina, albúmina y C3, y la suma aritmética de los productos de esas variables por determinadas constantes arrojaría un valor Y, tal como se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1.— Fórmula del ISKDC

Edema (presente = 1; ausente = 0)	
(1 o 0) x 0,2239 = _____	más
Hematuria (presente = 1; ausente = 0)	
(1 o 0) x -0,0731 = _____	más
C3 sérico (menor de 90 mg/dl = 1; mayor de 90 = 0)	
(1 o 0) x -0,6511 = _____	más
Creatinina sérica (mg/dl)	
valor x -0,0990 = _____	más
Albúmina sérica (g/dl)	
valor x -0,0580 = _____	más 0,9295 = Y

Cuando Y es menor o igual que 0,85 se trataría de SN con lesiones estructurales concretas, bien definidas, y sólo un 80/o de los cambios mínimos sufrirían biopsia innecesaria, mientras que si Y es mayor de 0,85 siempre se trataría de cambios mínimos, siendo prácticamente imposible que en ese grupo entrase cualquier otra glomerulopatía, y en ese caso podría iniciarse la corticoterapia sin riesgos (1,2,4).

Como colorario de lo expuesto hasta ahora, los elementos que establecerán los indicadores para la biopsia renal en un enfermo con SN serán:

- a) edad inferior a los 18 meses o superior a 8 años
- b) hipertensión arterial
- c) insuficiencia renal
- d) macro o microhematurias constantes
- e) alteraciones urinarias valorables como tubulopatía proximal
- f) hipocomplementemia
- g) resistencia a la corticoterapia o un cuadro de "brotes frecuentes" (2,14,22).

TRATAMIENTO

En la valoración inicial los niños que pre-

sentan por primera vez SN deben hospitalizarse con el fin de hacer el diagnóstico, valorar la reacción al tratamiento durante el período inicial e incierto de la enfermedad y educar a la familia en cuanto a la cronicidad de la enfermedad y el método de vigilancia.

En la asistencia de sostén, la mayoría de los niños nefróticos están relativamente asintomáticos, excepto por el aspecto y las molestias que causa el edema. De ser posible se estimulará la ambulación normal.

El uso de diuréticos y otros métodos para disminuir el edema debe limitarse al niño en quien el edema es tan intenso que motiva preocupación de soluciones de continuidad de la piel, dificultades respiratorias o gastrointestinales u obstrucción uretral relacionada con el edema pasivo. El método más fisiológico y eficaz para disminuir el edema consiste en producir diuresis por administración intravenosa de albúmina humana, en dosis de 0,5 g a 1 g/kg en término de 60 minutos, seguidos en 30 minutos de furosemida por vía intravenosa, en dosis de 1 a 2 mg/Kg. A causa del aumento agudo del volumen intravascular se debe vigilar estrechamente al paciente para buscar hipertensión, descompensación cardíaca con edema pulmonar, o ambas cosas. El tratamiento auxiliar con diuréticos suele limitarse en un breve pe-

ríodo, si acaso se emplea, pues la mayoría de los niños comienzan a reaccionar al régimen de corticoides en término de 7 a 14 días del tratamiento (3, 38).

No está indicada la antibioticoterapia profiláctica, pero es indispensable la vigilancia íntima para buscar infección potencial en etapas de edema, particularmente en el niño en quien aparece fiebre o neutropenia.

El tratamiento etiológico debe ser siempre a base de prednisona o prednisolona, y lo hacemos con arreglo a las pautas de Broyer, en forma prolongada a dosis alterna y baja. Se inicia con prednisona a razón de 2 mg/Kg/día, sin pasar de 80 mg, repartidos en dos dosis, de forma continua durante 4 semanas, obteniéndose, por término medio, la remisión en 10—15 días. Generalmente asociamos vitamina D3 a dosis de 2.400—4.000 U, por las implicaciones de la corticoterapia intensa y prolongada.

Transcurridas las 4 semanas, se pasa a administrar a días alternos la misma dosis, en un sola toma matutina, durante 2 meses más. A partir de ese momento se disminuye la dosis diaria a razón de 0,5 mg/Kg cada 2 semanas, hasta llegar a 0,5—0,75 mg/Kg/día, manteniendo el régimen alterno. La dosis alcanzada de 0,5 — 0,75 mg/Kg/2 días, se mantendrá durante 9 meses, de modo que el tratamiento durará un año en total. Cumplido ese plazo se iniciará la retirada a un ritmo de 0,125 mg/kg cada semana hasta obtener la supresión. Las razones de esta pauta estriban en la frecuencia de hasta un 75 % de recaídas tras las pautas cortas. Si la recaída se produce después del primer año de medicación recibida, se repetirá la primera pauta. Cuando la recaída tiene lugar con carácter más cercano a la suspensión de la corticoterapia, podría hacerse una cura idéntica, prolongando la dosis de mantenimiento hasta completar 2 años. Los inconvenientes son escasos; en particular el crecimiento, con dosis alternas de 0,5—0,75 mg/Kg, se prosigue a ritmo normal. Después de 1—3 años, según las eventualidades, muchos casos han curado. En los casos de recaídas múltiples, comprobada la recída y esperada la hipotética remi-

sión espontánea, se inicia la corticoterapia a 2 mg/Kg/día durante el tiempo necesario para lograr la remisión durante una semana más. Si la repetición de esta secuencia conduce a intoxicación esteroidea, se recurre a las mostazas nitrogenadas, como la ciclofosfamida o el clorambucil, del mismo modo que en los casos de corticorresistencia después de 8 semanas a la dosis inicial, o cuando los esteroides sólo inducen una remisión parcial. La ciclofosfamida se administrará durante intervalos y dosis máximas de 12 semanas y de 2,5 a 3 mg/Kg/día, por la mañana. El clorambucil se administrará a la dosis de 0,2 mg/Kg/día, en 2 o 3 dosis. Estos inmunosupresores se interrumpirán cuando se observe: hematíes de 3×10^6 , polinucleares menos de $2000/\text{mm}^3$, linfocitos menos de $500/\text{mm}^3$, plaquetas menos de $100.000/\text{mm}^3$ y se presente enfermedad infecciosa (1, 2, 3, 4, 27, 34, 35).

Se debe tener cuidado en la administración de las mostazas nitrogenadas, a causa del potencial riesgo de esterilidad por estos medicamentos, así como por los efectos colaterales que producen: cistitis hemorrágica, alopecia y aumento de mortalidad a la varicela en los pacientes que contraen la enfermedad durante la administración de estos inmunosupresores. En algunas publicaciones recientes se hace constancia de las remisiones logradas con la administración exclusiva de Levamisol (1, 2, 4, 31).

PRONOSTICO

La recuperación última del SN de lesión mínima es completamente bueno. Para los que han experimentado recidivas o que no pueden ser controlados con esteroides exclusivamente, los agentes alquilantes, pueden conseguir una remisión prolongada. La enfermedad activa, por si misma tiende a disminuir después de la adolescencia. Desgraciadamente un 10 % de los niños son resistentes al tratamiento esteroideo. Algunos de estos responderán ante un tratamiento a largo plazo con agentes alquilantes; unos pocos progresarán a esclerosis glo-

merular y a la insuficiencia renal en un plazo de largos años (1, 5, 6,).

Bibliografía

1. Nelson, W. E., Vaughan III, V. C. y McKay, R. J.: *Tratado de Pediatría*. 7o ed. Salvat Editores, S.A., Barcelona, pp. 1246, 1980.
2. Martínez, M. y Rodicio, J. L.: *Tratado de Nefrología*. Salvat Editores, S.A., Barcelona, pp. 623, 1981.
3. McEnery, P. T. y Frederic, C.: Síndrome Nefrótico en la niñez. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica (Ed. Esp.)*, 4: 851, 1982.
4. Gómez, S. y Conde, F.: Síndrome Nefrótico. *Medicine*, 46: 2996, 1983.
5. Kempe, C. H., Silver, H. K. and O'Brien, D.: *Current Pediatric Diagnosis & Treatment*. 7th. Edition. Lange, California, pp. 505, 1982.
6. Smith, D.: *Urología General*. 7o Ed. El Manual Moderno S. A., México, pp. 408, 1980.
7. Hoyer, J. y Anderson, C.: Síndrome Nefrótico Congénito. *Clínicas de Perinatología (Ed. Esp.)*, 2: 333, 1981.
8. Ubenda Aranda, I.: Los grandes síndromes en patología renal. *Medicine*, 34: 2215, 1982.
9. Rivera Hernández, F. y Avendaño, L.: Enfermedades renales congénitas y hereditarias. *Medicine*, 36: 2349, 1983.
10. Cryer, P. y Kissane, J.: Síndrome Nefrótico en una enferma con artritis reumatoidea. *Am. J. Med.*, 13: 195, 1981.
11. Rivera, E., Capdevila, J. A. Martínez, J. M. y Ocaña, I.: Síndrome Nefrótico en el secundarismo lúctico. *Medicina Clínica*, 81: 61, 1983.
12. Tareyeva, I. E., Nikolaev, A. y Janushkevitch, T.: Síndrome Nefrótico inducido por picadura de insecto. *Lancet*, 2: 147, 1983.
13. Earle, D.: *Manual of Clinical Nephrology*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 101, 1982.
14. Actualidad en Nefrología. Serie: *Información Temática*, Vol. 1: 16, 1982.
15. Lowenstein, J., Schacht, R. y Baldwin, D.: Insuficiencia renal en el Síndrome Nefrótico. *Am. J. Med.*, 13: 90, 1981.
16. Hutt, M.: La nefropatía en el entorno tropical. *Rassegna*, 4: 36, 1983.
17. Cheig, J., Stenzel, K., Susin, M., Rubin, A., Riggio, R. y Whitsell, J.: Kidney Transplant Nephrotic Syndrome. *Am. J. Med.*, 57: 730, 1974.
18. Bello, I., Navas, J., Morales, J. M., Alcazar, J., Barrientos, A. y Rodicio, J.: Síndrome Nefrótico y estenosis de la arteria renal. *Medicina Clínica*, 80: 762, 1983.
19. Editorial — Extracto: Transplante renal. *Pediatrics in Review*, 1: 204, 1982.
20. Baicells, A.: *La Clínica y el Laboratorio*. 12o Ed. Editorial Marín, S. A., Barcelona, pp. 450, 1981.
21. Kopp, C. y Dibona, G.: Diagnóstico de los edemas. *Tribuna Médica*, 8: 1. 1984.
22. García, L., Marín, J., Navarro, M., Simón, J y Vallo, A.: Síndrome Nefrótico. *An. Esp. Pediatr.*, 17, 4: 354, 1982.
23. Hallman, N. and Hjelt, L.: Congenital Nephrotic Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 152: 162, 1978.
24. Report of the International Study of Kidney Disease in Children: Minimal Change Nephrotic Syndrome in Children: Deaths During the First 5 to 15 Years' Observation. *Pediatrics*, 73: 497, 1984.
25. Tabin, R., Guignard, J., Gartier, E., Dubrit, M., Jeannet, M., Golaz, J. and Moretta, L.: Corticoreistant Nephrotic Syndrome Associated with T-Cell Deficiency in Two Sisters. *Pediatrics*, 71: 93, 1983.
26. Cloherty, J. y Stark, A.: *Manual de Cuidados Neonatales*. 6o Ed. Salvat Editores, S. A., pp. 280, 1983.

27. Graef, J. and Cone, T.: *Manual of Pediatric Therapeutics*, Second Edition. Little Brown and Company Boston, pp. 221, 1980.
28. Booylan, J. W.: Proteinuria. *Kidney International*, 16: 247, 1979.
29. Maack, Y., Johnson, V., Kau, S., Figueiredo, J. and Sigulem, D.: Renal filtration, transport and metabolism of low-molecular-weight proteins: a review. *Kidney International*, 16: 251, 1979.
30. Streeten, D.: Edema: causas, patogénesis, cuadro clínico y tratamiento. *Tribuna Médica*, 2: 14, 1981.
31. Callis, L., Nieto, J. and Vila, A.: Chlorambucil treatment in minimal lesion nephrotic syndrome: A reappraisal of its gonadal toxicity. *J. Pediatr.*, 97: 653, 1980.
32. Taube, D., Brown, S. and Williams, D.: Long-term impairment of suppressor-cell function by cyclophosphamide in minimal change nephropathy and its association with therapeutic response. *Lancet*, 1: 253, 1981.
33. Bellow, M., Kennedy, T. L. III. and Gaudio, K. M.: Serum hemolytic factor D values in childrens with steroid-responsive idiopathic nephrotic syndrome. *J. Pediatr.*, 100: 192, 1982.
34. International Study of Kidney Disease in Childrens: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J. Pediatr.*, 98: 561, 1981.
35. Bueno, M., Perez, J., Sarria, A. y Olivares, J. L.: *Procedimientos Terapéuticos en Pediatría*. España, Zaragoza, pp. 156, 1982.
36. Carrie, B., Salyer, W. and Myers, B. D.: Minimal change nephropathy: An electrochemical disorder of the glomerular membrane. *Am. J. Med.*, 10: 262, 1981.
37. Pirotzky, E., Hieblot, C., Benveniste, J., Laurent, J., Lagrue, G. and Noirot, C.: Basophil sensitisation in idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet*, 1: 358, 1982.
38. Laurence, H. B.: Estados de edema y utilización de diuréticos. *Clinicas Médicas de Norteamérica (ed. esp.)*, 2: 289, 1981.
39. Appel, G., D'Agati, V., Bergman, M y Pirani, C.: Síndrome nefrótico y Glomerulonefritis por complejos inmunes en el tratamiento con cloropropamida. *Am. J. Med. (ed. esp.)*, 17: 149, 1983.
40. Clive, D. M. and Stoff, J. S.: Renal Syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 310: 563, 1984.

SINDROME DE BECKWITH—WIEDEMANN (E.M.G.)

Dr. CARLOS ORDOÑEZ CRESPO

Facultad de Medicina de la Universidad Central. Hospital de Niños Baca Ortiz. Quito, Ecuador.

RESUMEN

A propósito de una caso de onfalocele asociado a hemimacroglia y hemihipertrofia corporal realizamos una revisión del manejo del onfalocele. En este paciente, la corrección quirúrgica de defecto parietal en un solo tiempo fue posible sólo gracias a su hemihipertrofia corporal. (Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 10: 65, 1985).

El síndrome clásico de Beckwith—Wiedemann se caracteriza por onfalocele, macroglia, gigantismo e hipoglicemia neonatal (1,2).

El síndrome EMG apenas se presenta en el 14 o/o de pacientes con onfalocele (3). Alain y Cols (4) han revisado exhaustivamente el tema. La transmisión hereditaria es de tipo atómico dominante con penetración incompleta y expresividad variable que requiere consejo genético familiar (5). El crecimiento puede estar perturbado por visceromegalias (riñón, hígado, corazón, timo, clítoris), hemihipertrofia corporal (6), nefroblastoma (7) y carcinoma suprarrenal. Es frecuente la hipoglicemia neonatal por hiperinsulinismo debido a hiperplasia de los islotes de Langherans. Son criterios menores la presencia de telangiectasias faciales y las anomalías del pabellón auricular.

PACIENTE Y METODOS

Juan N., (MIA 15157), recién nacido a término, sexo masculino, de peso excesivo para la edad gestacional, producto del quinto embarazo, nacido por cesárea debido a desproporción pélvico—cefálica. Presenta onfalocele grande de 15 cm de diámetro, el mismo que contiene

ne yeyuno—ileón, colon y vejiga. Además, el niño presenta hemihipertrofia corporal derecha, hemimacroglia derecha e implantación baja de pabellones auriculares.

Exámen físico

Peso: 4.400 g., talla: 51 cm., perímetro cefálico: 35 cm., perímetro torácico: 34 cm., Apgar 7 al 1 minuto y a los 5 minutos. Cardiopulmonar: normal, estado general: bueno. Ausencia de eliminación de meconio. Glicemia 90 mg/o.

Datos de la madre

Múltipara de 40 años, residente en Quito, gesta 5, para 3, abortos 1. Gestación de 39 semanas, sin control prenatal. Alimentación deficiente en calorías, proteínas y vitaminas; condiciones socio—económicas, culturales e higiénicas malas.

Automedicación de aproximadamente 40 tabletas de 324 mg. de monohidrato de dipirona antes de la 8a. semana de gestación, ingeridas por odontalgias. Ruptura de membranas 2 horas antes de la cesárea, líquido amniótico claro.

Tratamiento quirúrgico

Se realiza intervención quirúrgica a las 23 horas de edad. Bajo anestesia general con Fluotane y sin utilizar relajantes musculares, se incide la piel alrededor de la zona de implantación del saco amniótico. Se prolonga la incisión en 2 cm. por encima y por debajo del onfalocele. Ligadura y sección de vasos umbilicales. Resección del saco amniótico, dejando una pastilla del mismo que se encuentra muy adherida a la cúpula vesical. Colocación del intestino en posición normal, previa expresión manual del contenido intestinal. No se encuentra malrotación intestinal asociada. No se realiza apendicectomía.

Maniobra de tracción digital en rastrillo de la musculatura dorsal y lateral del abdomen, hasta ganar 3 cm. de tejido a cada lado de la cavidad abdominal. Se logra cerrar progresivamente el abdomen en 2 planos, muscular y cutáneo, aparentemente sin presionar sobre las vísceras, cava o diafragma. Los puntos sueltos en U horizontal en piel quedan largos y son traccionados al cenit.

RESULTADOS

Evolución postoperatoria

En los 30 minutos del postoperatorio inmediato, el niño presenta taquicardia, taquipnea, cianosis distal, cuadro que cede con la administración de oxígeno por cateter (2 lt/min), durante 30 minutos. Se indica oxígeno ambiental por 12 horas y esta sistematología no vuelve a presentarse.

- D1: Red venosa colateral incipiente. Circulación distal normal. Frecuencia cardíaca 136/min. Frecuencia respiratoria 48/min.
- D2: Presencia de ruidos hidroaéreos y eliminación de meconio. Se inicia tolerancia oral de líquidos. Signos vitales estables. Se retira tracción al cenit.
- D3: Distensión abdominal que cede luego de

disminuir la ingesta oral. Discreta anemia, fórmula leucocitaria normal, glicemia 53 mg. Tolerancia oral diaria de fórmula: 8 onzas.

- D4: Actividad y tono normales, buena succión a pesar de dificultad presentada por hemimacroglosia. Ingesta en 20 horas de 13.5 onzas. Eliminaciones normales. Red venosa colateral persiste. Ictericia fisiológica.
- D5: Signos vitales normales. Buena succión del seno materno. Herida limpia. Alta del Servicio.
- D10: Paciente asintomático. Ha ganado peso (5 onzas). Se retiran suturas. El paciente es controlado por los pediatras del Servicio durante tres meses en que presentó un buen desarrollo pondo-estatural y psicomotriz, pero luego es perdido de vista.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Se trata de un caso particular de onfalocele grande, en un niño de peso excesivo para su edad gestacional, a expensas de una hemihipertrofia corporal derecha que incluye hemimacroglosia homolateral e implantación baja de pabellones auriculares.

Los controles de glicemia permanecieron dentro de límites normales y el desarrollo corporal, inclusive a los tres meses de edad, fue manifiestamente marcado en el lado derecho.

No se conocen antecedentes similares en familiares del niño.

Tratamiento

La malrotación intestinal y otras anomalías digestivas son frecuentes y, junto con la infección, ruptura y evisceración, constituyen causa importante de mortalidad. Por esta razón, el onfalocele no debe ser tratado conservadoramente con sustancias quelinizantes o descalcificantes, polvos y vendajes, sino quirúrgicamente.

En los onfaloceles intactos, medianos y pequeños, sin malformaciones intraabdominales asociadas, hay que realizar el cierre del defecto parietal

En los onfaloceles intactos, mayores de 8 cm. de diámetro, sin malformaciones intraabdominales asociadas, es necesario cubrir el defecto con piel o placas de Silastic.

En los onfaloceles grandes intactos, con malformaciones intraabdominales y en los onfaloceles rotos, es imperativa la intervención quirúrgica inmediata con corrección de la malrotación intestinal y colocación del intestino en posición de mesenterio común completo asociado a apendicectomía y gastrostomía.

La gastrostomía es un auxiliar valioso cuando es doble, dejando una sonda de aspiración en el estómago y otra de alimentación en el yeyuno.

La alimentación parenteral continua es útil cuando la alimentación enteral tenga que ser retrasada.

En nuestro caso, debido al peso elevado del niño y gracias a haber conseguido tejido muscular y cutáneo suficientes, mediante la tracción en rastrillo, realizada desde los cuerpos vertebrales hacia adelante, se obtuvo suficiente pared abdominal para cerrar el abdomen en un solo tiempo, sin utilizar curarizantes y sin producir trastornos cardio-respiratorios importantes.

Este método no es recomendable para la generalidad de casos, en los cuales es muy estrecha la relación del volumen del onfalocele con el diámetro del anillo, de una parte, y, el perímetro inferior del tórax, de otra. Por lo tanto, es necesario, el uso de placas de silastic, según la técnica de Schuster, con el fin de ganar progresivamente la cavidad abdominal.

Bibliografía

1. Wiedemann, H. R., Spranger, J., Mogharel, M., Kubler, W., Tolksdorf, M., Bontemps, M., Drescher, J. und Gunschera, H.: Über das Syndrom exomphalos makroglossie gigantisme. Über generaliserte muskel hypertrophie, progressive lipodystrophie und miescher syndrom imsinne diecenphaler syndrom. *Zettschrift fur kinderheilkunde*, 102: 1, 1968.
2. Beckwith, J. B.: Macroglosia, omphalocele, adrenal cytomegaly, gigantism and hyperplasic visceromegaly. *Birth defects, Original articles series*, 5: 2, 1969.
3. Seashore, J. H.: Defectos congénitos de la pared abdominal. *Clínicas de Perinatología*, 1: 61, 1978.
4. Alain, J., Lasalle, J. L., Moulies, D. et Terrier, G.: Le syndrome de Beckwith Wiedemann. *Chir. Pédiatr.*, 19: 239, 1978.
5. Tovar, J. A., Arena, J. et Zubigalla, P.: L'hérité du Syndrome de Wiedemann-Beckwith. A propos d' une fratrie de quatre membres atteints. *Chir. Pédiatr.*, 20: 187, 1979.
6. Wiedemann, H. R.: Complexe malformatif familial avec hernie ombilicale et mecrogossie. Un "syndrome nouveau". *J. Genet. Hum.*, 13: 223, 1964.
7. Prévot, J., Olive, D., Banquel, J. and Schmitt, M.: A case of EMG (exomphalus, macroglosia and gigantism) syndrome with associated renal tumor. *Journal of Pediatric Surgery*, 12: 4, 1977.

PRUEBAS QUE EVALUAN LA FUNCION HIPOFISARIA

Dr. PATRICIO LOPEZ—JARAMILLO y Dr. MARCELO NARVAEZ L.

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

RESUMEN

Se discuten las diferentes determinaciones hormonales basales y las pruebas funcionales de estímulo o supresión de la secreción hormonal adenohipofisaria que actualmente se realizan en la Unidad de Radioinmunoensayo de la Facultad de Ciencias Médicas, y se revisa la utilidad clínica de estas dosificaciones en el diagnóstico de las enfermedades que interesan al sistema hipotálamo—adenohipofisario. (Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 10: 69, 1985).

Actualmente se reconoce al hipotálamo como un órgano endócrino que es capaz de sintetizar y secretar en el sistema vascular portal hipotálamo—hipofisario, pequeños péptidos con actividad biológica, algunos de los cuales regulan la función de la glándula hipofisaria anterior.

Las hormonas hipotalámicas pueden ser consideradas dentro de dos grupos: (1) hormonas hipotalámicas liberadoras y (2) hormonas hipotalámicas inhibitoras. Las primeras estimulan la síntesis y liberación de hormonas adenohipofisarias específicas, en cambio que las segundas inhiben esos procesos.

En la década pasada, se alcanzaron notables progresos en el desarrollo de técnicas bioquímicas que permitieron la purificación, determinación estructural y síntesis de algunas de las hormonas hipotalámicas, especialmente de la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) un tripéptido (pGlu-His-Pro-NH₂), la hormona inhibitora de la liberación de hormona de crecimiento conocida también como somatostatina (H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-Cys-OH), y de la

hormona liberadora de gonadotrofinas (LH-RH), un decapeptido (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) (24).

Estas hormonas peptídicas se encuentran en bajas concentraciones en sangre periférica, lo que dificulta grandemente su determinación por técnicas analíticas de uso común.

La hipófisis anterior secreta las siguientes hormonas: hormona de crecimiento (GH), las gonadotrofinas, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), la hormona estimuladora de la tiroides (TSH), la hormona adrenocorticotrofa (ACTH) y la prolactina (PRL). Otras hormonas proteicas también son secretadas, pero su papel fisiológico todavía no ha sido plenamente establecido, así por ejemplo, la hormona estimuladora de los melanocitos (MSH) y la lipotrofina.

Los mecanismos que controlan la secreción de las hormonas adenohipofisarias son relativamente independientes, y actualmente es reconocido que cada una de estas hormonas son secretadas por diferentes tipos de células adenohipofisarias, denominadas células

somatotróficas, lactotróficas, tirotrólicas, gonadotróficas y corticotróficas. La antigua clasificación de las células adenohipofisarias como de tipo basófilas, acidófilas y cromófilas está actualmente en desuso (4).

Los desórdenes endócrinos del sistema hipotálamo—adenohipofisario se manifiestan o por una disminuída producción de hormonas hipofisarias o por una sobreproducción de estas hormonas.

HIPOPITUITARISMO

Las deficiencias funcionales de la glándula adenohipofisaria generalmente causan una disminución en la producción de todas o de algunas de las hormonas hipofisarias. La deficiencia aislada de una sola hormona es rara, tanto en adultos cuanto en niños. En caso de presentarse, las formas más comunes de deficiencias aisladas son de GH y de gonadotrofinas.

La falla progresiva de hormonas hipofisarias usualmente se debe a una lesión adquirida, generalmente un tumor, y sigue con frecuencia un patrón de comportamiento en el que se observa primeramente una secreción disminuída de gonadotrofinas y GH y solamente en fases tardías de la enfermedad se presenta disminución de la producción de ACTH y TSH. Esta secuencia no es necesariamente obligatoria y pueden transcurrir algunos años entre la disminución de una y otra hormona (8).

La asociación con deficiencia de hormonas de la neurohipófisis es rara, ya que tanto la ocitocina como la hormona antidiurética son sintetizadas y secretadas por el hipotálamo y solamente son almacenadas en la hipófisis.

Las causas más comunes de hipopituitarismo son debidas a: (1) destrucción de la glándula por tumor primario de la hipófisis, tumor hipotalámico, o por metástasis (usualmente de carcinoma de mama) en la hipófisis, hipotálamo o tejidos adyacentes a la hipófisis; (2) infarto de la glándula, más comunmente luego del parto (Síndrome de Sheehan), o más raramente por otros accidentes vasculares; (3) infiltración

y lesiones granulomatosas debido a sarcoidosis, histiocitosis X, hemocromatosis; (4) traumatismo cráneo—encefálico con o sin fractura de cráneo, que generalmente puede causar diabetes insípida, pero que en algunos casos puede cursar con hipofunción adenohipofisaria; (5) infecciones tipo tuberculosis, sífilis, abscesos piógenos; (6) cirugía e irradiación; (7) deficiencia aislada de una hormona hipotalámica o hipofisaria causadas por errores congénitos (22).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de la edad y sexo del paciente, y de la progresión de la lesión. A continuación, puntualizamos las más características:

Deficiencia de gonadotrofinas

En mujeres en edad reproductiva, los síntomas básicos son amenorrea y pérdida de pelo pubiano; en el hombre, impotencia y atrofia testicular; en niños de ambos sexos, ausencia o retraso de pubertad.

Deficiencia de GH

En adultos no hay manifestaciones clínicas de importancia; en niños causa enanismo.

Prolactina

Su deficiencia es rara y ocurre eventualmente en el Síndrome de Sheehan. Las hiperprolactinemias son más frecuentemente encontradas en tumores secretores de prolactina y en enfermedad hipotalámica, casos en los que la secreción de PRL no está bajo control hipotalámico. Las hiperprolactinemias, en la mujer, están asociadas con galactorrea y amenorrea y en el hombre con pérdida de la libido.

Deficiencia de TSH

Una deficiencia en TSH causa hipotiroidismo secundario en adultos y retardo de creci-

miento y mental en niños. Sin embargo, el hipotiroidismo secundario como causa de hipotiroidismo congénito es raro.

Deficiencia de ACTH

El déficit aislado de ACTH es extraordinariamente raro y se asocia generalmente con alcoholismo crónico en adultos. En general, la deficiencia adrenocortical secundaria puede ser distinguida de la primaria por la falta de pigmentación oscura de la piel y por un adecuada secreción de aldosterona. En los pacientes con deficiencia de ACTH, la hiponatremia que acompaña el cuadro es causada por una excesiva retención de agua debido a deficiente producción de cortisol y no por causa de una pérdida excesiva de sodio por la orina, lo que sí ocurre en la Enfermedad de Addison.

INVESTIGACIONES BIOQUIMICAS EN PACIENTES CON SOSPECHA DE HIPOFISITARISMO

A continuación enumeraremos las investigaciones endócrinas más comunes para valorar la función adenohipofisaria:

1. Determinación de los niveles plasmáticos de las hormonas producidas por las células blanco finales. Ejemplo: hormonas tiroideas, cortisol, testosterona, etc.
2. Determinación de las concentraciones basales de las hormonas hipofisarias en el suero: LH, FSH, TSH, PRL, GH y ACTH.
3. Manipulaciones farmacodinámicas para determinar la integridad funcional y la capacidad de reserva de varios de los ejes hipotálamo-hipofisarios. Las pruebas dinámicas generalmente utilizadas son las siguientes:
 - a) Test de tolerancia a la insulina (I.T.T.), que nos sirve para averiguar la integridad y capacidad funcional de los ejes de la GH, ACTH y PRL.
 - b) Administración de hormonas liberadoras hipotalámicas sintéticas para investigar la respuesta hipofisaria.

Las pruebas comunmente utilizadas son la de TRH para estimular la secreción de TSH y PRL y la de LH-RH para estimular la secreción de LH y FSH.

Estas pruebas pueden ser utilizadas separadamente, pero la demostración que el empleo simultáneo de estos tres estímulos no produce interferencias significativas, ha permitido que el estímulo pueda ser dado al mismo tiempo o secuencialmente. La realización de esta prueba combinada, conocida como "macrotest", en una sola sesión, nos permite un ahorro de tiempo y esfuerzo tanto del equipo médico como del paciente, y nos proporciona la máxima cantidad de información útil para ayuda diagnóstica (5,23).

4. Respuesta de las células blanco al estímulo de hormonas hipofisarias, por ejemplo, la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) para evaluar la función testicular y ACTH para evaluar la función adrenocortical.
5. Tests misceláneos, entre los que se destacamos: a) test del clomifeno, que en personas normales estimula la secreción de LH, FSH y esteroides gonadales; b) test de infusión de arginina para GH; c) test de la L-Dopa para GH; d) test de la metirapona para evaluar el eje hipotálamo-hipofisis-adrenal.

SELECCION DE LAS PRUEBAS ENDOCRINAS

La selección de las diferentes pruebas depende fundamentalmente de la naturaleza del problema clínico y del sexo y edad del paciente. En nuestro medio es importante destacar también la influencia de factores económicos y técnicos.

Haremos algunas consideraciones generales para la elección de determinados tests en ciertos grupos de pacientes, enfatizando que la selección final de las pruebas depende del criterio clínico, que es particular para cada paciente.

Pacientes prepúberes y púberes

La investigación endócrina adenohipofisaria usualmente contempla la medición de los niveles basales de algunas hormonas como cortisol, testosterona, gonadotrofinas y TSH. En niños, los test de screening relativamente simples como el test de estímulo con ejercicio, pueden ser útiles para una valoración preliminar de la respuesta de GH (11). Cuando se sospeche de un hipopituitarismo, el test de estímulo secuencial o macrotest es útil para establecer o refutar la hipótesis diagnóstica.

Niveles hormonales basales normales y una adecuada respuesta al macrotest excluyen lesiones hipotálamo-hipofisarias. Respuestas ausentes o groseramente inadecuadas de GH, TSH y cortisol, establece el diagnóstico de desórdenes hipotálamo-hipofisarios.

La ausencia o disminución de respuesta de las gonadotrofinas es de poca significación diagnóstica, ya que en pacientes prepuberales o con pubertad retardada, este tipo de respuesta es observada con mucha frecuencia.

La ausencia de respuesta, o una pobre respuesta de GH, sólo puede ser confirmada si persiste ante la realización de por lo menos otro de los test de estímulo, con arginina y L-Dopa. Si la respuesta en ambas pruebas es pobre o ausente, el diagnóstico de deficiencia de GH puede ser establecido (13). La deficiencia de GH, entretanto, puede ser una manifestación temprana de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o una deficiencia aislada de GH.

Mujeres en etapa reproductiva

Cuando hay sospecha de hipopituitarismo, la determinación de niveles hormonales basales puede ser seguida por la realización del macrotest. Estas pruebas pueden darnos una serie de informaciones útiles para distinguir entre algunas causas de amenorrea hipotalámica e hipofisaria.

Hombres adultos

Igualmente, la determinación de los niveles hormonales basales, seguidas por la realización de un macrotest son de gran utilidad. Pruebas adicionales como la prueba de estimulación prolongada con hCG pueden ser necesarias. Así, cuando encontramos niveles basales disminuídos de LH, FSH y testosterona, pero con un aumento satisfactorio en las concentraciones de testosterona, luego de las inyecciones de hCG, sugieren fuertemente un desorden del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Si junto con esto hay una respuesta ausente o disminuída de GH, LH y FSH al macrotest, el diagnóstico de hipopituitarismo puede ser establecido.

Mujeres post-menopáusicas

En estas pacientes, la determinación de los niveles hormonales basales, especialmente de FSH, LH y testosterona, son de utilidad. Concentraciones normales de testosterona prácticamente excluyen el diagnóstico de hipopituitarismo, por otro lado, niveles basales bajos de LH, FSH y testosterona sugieren fuertemente el diagnóstico de hipopituitarismo. Para confirmar el diagnóstico y para evaluar los otros ejes, la prueba de ITT puede ser realizada. Si el test con insulina es contraindicado, otras pruebas menos estresantes pueden ser utilizadas, estos incluyen las pruebas de infusión de arginina y L-Dopa para GH; TRH para el eje hipotálamo-hipófisis tiroides, el test corto de ACTH y el test de la metirapona para la respuesta adrenocortical y la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Hombres ancianos

En pacientes edosos o en aquellos en que el ITT está contraindicado, la determinación inicial de los niveles basales de hormonas hipofisarias y testosterona debe ser realizada, si encontramos niveles basales bajos de LH,

FSH y testosterona, pero un aumento satisfactorio de testosterona luego de la administración de hCG, podemos sospechar problemas hipotálamo-hipofisarios. La investigación de los otros ejes debe ser realizada con pruebas que producen menor estrés y que fueron anteriormente mencionadas.

Toma de sangre para dosificación de los niveles hormonales basales.

Se extrae de 15 a 20 ml de sangre venosa en la mañana (8 a 10 horas) con el paciente en ayuno de 12 horas. No es necesaria ninguna preparación especial del paciente. En lo posible, el paciente debe estar tranquilo. Una falla en la primera toma de sangre puede aumentar los niveles de PRL, GH y cortisol. Jeringillas de plástico o vidrio pueden ser utilizadas. La muestra es transferida a un tubo de ensayo limpio. Es necesario recordar que numerosas drogas pueden interferir con varios ensayos hormonales, especialmente con la concentración de PRL, por lo que es necesario investigar la ingestión de drogas por parte del paciente.

EL MACROTEST

Este test realizado en forma combinada o secuencial envuelve la administración de insulina junto con TRH y LH-RH, en forma de bolos intravenosos (IV) sucesivos, esto para el caso de la forma combinada; en caso de la forma secuencial, primeramente se inyecta la insulina, se realiza la prueba, y posteriormente se inyecta una combinación de TRH y LH-RH.

Precauciones y contraindicaciones

El test es potencialmente peligroso, por lo que tiene que ser realizado bajo supervisión médica permanente y con todas las precauciones necesarias. Hay contraindicación formal en caso de pacientes con enfermedades cardíacas isquémicas y epilepsia.

El hecho de que existen variaciones durante el día en la respuesta de varias hormonas a la hipoglucemia insulínica obliga a estandarizar la realización de la prueba en la mañana.

Es necesario mantener una vía intravenosa permeable, en caso sea necesario la administración de glucosa. El cálculo de la dosis IV de insulina debe ser correctamente realizada especialmente en caso de niños. Si el hipopituitarismo es fuertemente sospechado, debe usarse solamente dos tercios de la dosis normal.

Material necesario

- Cánula intravenosa No. 19
- Insulina soluble (20 UI/ml). Una dosis de 0.15 UI por Kg de peso corporal es comúnmente utilizada. Si el hipopituitarismo es altamente probable, la dosis debe reducirse a 0.10 UI/Kg.
- Solución de glucosa al 50 o/o para administración I.V.
- TRH y LH-RH. La dosis de estas hormonas hipotalámicas varía en diferentes centros. En U.S.A. utilizan una dosis de 500 ug para TRH y 100 ug para LH-RH. En España utilizan 300 ug de TRH y 100 de LH-RH (15). En el Servicio de Endocrinología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, se trabaja con una dosis de 200 ug de TRH y 100 ug de LH-RH diluidos en 50 ml de suero fisiológico estéril.
- Tubos con fluoride para la determinación de la glucosa sanguínea.
- Tubos vacíos limpios para la determinación de las hormonas hipofisarias y cortisol.

Procedimiento

- 1) La prueba puede ser realizada con el paciente ambulatorio, luego de un ayuno nocturno de 12 horas.
- 2) Estandarizar la realización de la prueba a

- partir de las 8 horas de la mañana. No deben administrarse alimentos o bebidas durante la prueba, excepto agua pura.
- 3) Pesar al paciente y calcular la dosis I.V. de insulina.
 - 4) Con el paciente en decúbito, insertar la cánula intravenosa y mantenerla permeable mediante el goteo lento de solución salina isotónica.
 - 5) Después de 30 minutos de reposo, se toman 20 ml de sangre (-15 o basal 1), transfiriendo 1ml al tubo con fluoride, y el resto en 2 tubos limpios para la determinación de los niveles de las hormonas hipofisarias (GH, PRL, LH, FSH, TSH) y cortisol. Marcar el tiempo y la fecha. Almacenar a 4°C.
 - 6) Luego de 15 minutos, tomar otros 20 ml de sangre (0 o basal 2) y proceder de igual manera.
 - 7) Inyección I.V. en bolo y desde jeringillas diferentes, de insulina, TRH y LH-RH.
 - 8) Tomas posteriores de 20 ml de sangre a los +60, +90 y +120 minutos luego de la administración de las hormonas.

Para que los resultados sean valorables debe obtenerse un descenso de la glucosa por debajo de 40 mg/100 ml o al menos, una disminución hasta el 50 o/o de los valores basales. Esto usualmente ocurre entre 30 y 45 minutos después de la inyección de insulina, y el paciente presenta ligera sudoración que dura de 10 a 15 minutos. Los niveles de glucosa se pueden determinar inmediatamente, empleando tiras de papel reactivo tipo dextrostix. Si los síntomas de hipoglicemia no aparecen, se puede repetir la dosis de insulina y continuar tomando las muestras. Si aparecen síntomas de neuroglucopenia en cualquier momento de la realización de la prueba, ésta debe ser interrumpida y administrada la glucosa por vía I.V. Al final de la prueba administramos 20 ml de glucosa al 50 o/o I.V. y una comida rica en carbohidratos.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Los valores de las concentraciones hor-

monales considerados normales, tanto para las determinaciones basales cuanto para las lecturas post-estímulo, no han sido padronizadas universalmente y varían en diferentes centros de acuerdo a si el Radioinmunoensayo (RIA) es de marcación autóctona, a la fuente de los anticuerpos o a si se utilizan "kits". Por otro lado, cada laboratorio debe establecer un rígido control de calidad del RIA con una cabal determinación de la variación intra-ensayo e inter-ensayo.

Por todas estas razones, actualmente se estila que cada centro tenga sus propios valores de normalidad.

Las cifras que mencionaremos a continuación son las consideradas como normales en el Servicio de Endocrinología y en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, y en la Unidad de RIA de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

1. Resultados de GH

En niños y adultos normales de ambos sexos, las lecturas basales de GH son usualmente menores que 5 mU/ml y aumentan marcadamente después de la administración de insulina. El hallazgo de una lectura de GH mayor que 10 mU/ml es considerada como una respuesta adecuada.

En pacientes con una lesión hipotálamo-hipofisaria, los niveles de GH no aumentan luego de la administración de insulina, permaneciendo las lecturas por bajo los 5 mU/ml. Una pobre respuesta, con aumentos a cifras menores de 10 mU/ml puede indicar una etapa temprana de enfermedad hipotálamo-hipofisaria, pero esto también puede ocurrir en aproximadamente el 10 o/o de los individuos normales.

Si una respuesta inadecuada en la secreción de GH es la única anomalía en el macrotest, la deficiencia de GH debe ser confirmada por una respuesta igualmente inadecuada a otras pruebas de estímulo (L-Dopa, infusión de arginina) (7). En niños puede tratarse de una

deficiencia aislada de GH, en cambio que en adultos puede ser una manifestación temprana de enfermedad hipotálamo-hipofisaria. Destacamos que una respuesta inadecuada de GH puede también observarse en pacientes con hipotiroidismo primario.

2. Resultados de TSH

La valoración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es generalmente realizada por la determinación de los niveles de las hormonas tiroideas, T₄, T₃, RT₃ e índice de tiroxina libre (FTI), la concentración basal de TSH y muy raramente por la respuesta de TSH al estímulo con TRH.

En adultos y niños con una lesión hipotálamo-hipofisaria, los valores de T₄, T₃ y FTI pueden ser bajos o normales; las lecturas de TSH pueden también ser bajas o normales. Sin embargo, en algunos raros casos, TSH puede estar aumentada debido a la producción hipofisaria de un tipo de TSH que es biológicamente inactiva, pero inmunológicamente activa, y por lo tanto, sensible a RIA.

El diagnóstico diferencial con hipotiroidismo primario se basa en que, en este último caso, los valores de TSH están marcadamente elevados. En adultos normales la administración de TRH resulta en un aumento de TSH, cuyos valores basales son de 0 a 6 mU/ml, y deben duplicarse o triplicarse a los 15 o 30 minutos para volver a descender a los 60 minutos (26). En aquellos casos en que no se observa un aumento adecuado de TSH, debemos pensar en un déficit hipofisario. Si los valores de aumento máximo aparecen a partir de los 60 minutos, podemos pensar en un hipotiroidismo hipotálamico (20). Puede realizarse también la prueba de estimulación con TSH.

3. Resultados de ACTH y/o Cortisol

Los valores basales de ACTH oscilan entre 20 y 100 pg/ml, con un incremento máximo a los 45 minutos, que por lo menos es 2.5 veces superior al valor basal. En situacio-

nes de stress, los valores basales de GH y ACTH pueden estar elevados sin que aparezca posterior respuesta al estímulo, en estos casos la elevación basal ya demuestra una adecuada reserva hipofisaria.

La determinación de cortisol por el método fluorométrico, incluye además la corticosterona y la aldosterona, pero el único compuesto de importancia real, cuantitativamente, es el cortisol por lo que su medida es equivalente al cortisol plasmático. En las personas normales, los valores de cortisol a las 9 de la mañana, según este método, están comprendidas entre 5 y 26 ug/100ml, y la hipoglicemia insulínica produce una elevación de al menos el 100 o/o en los niveles de cortisol. Sin embargo, una respuesta normal no excluye un desorden hipotálamo-hipofisaria, y puede ser visto en las etapas tempranas de la enfermedad, dependiendo del tamaño y progresión de la lesión.

La determinación de cortisol por RIA es un método más específico, y los valores normales en nuestro laboratorio, a las 9 de la mañana, son de 4 a 14 mU/ml, y un incremento mayor de 10 mU/ml es considerado como positivo en la prueba del I.T.T.

En pacientes con una enfermedad hipotálamo-hipofisaria, la respuesta del cortisol puede estar disminuída o ausente. En asociación con otras deficiencias de hormonas hipofisarias, el diagnóstico de deficiencia hipofisaria es confirmado, sin necesidad de futuras investigaciones bioquímicas.

De otro lado, si el hallazgo de bajos niveles de cortisol que no aumentan al estímulo es la única anomalía encontrada en el macrotest debe sospecharse de insuficiencia adrenocortical, más frecuentemente de tipo primario que secundario, y entonces es necesario la realización de otras pruebas para confirmar el hallazgo y la probable etiología. Estas pruebas incluyen el test corto de ACTH, el test de metirapona y la medición plasmática de ACTH.

4. Resultados de Prolactina.

En la interpretación de los resultados de

PRL debe darse una especial atención al uso de drogas y condiciones no patológicas que pueden alterar el nivel de la hormona. Enumeramos algunos de los fármacos de uso común que alteran los niveles de PRL (28):

Metoclopramida	α metil dopa
Clorpromacina	Cimetidina
Tioridazina	Inhibidores de la MAO
Clordiazapóxido	Anticonceptivos orales
Reserpina	Estrógenos
Imipramina	Sulpiride
Haloperidol	

Otras causas de hiperprolactinemia son la insuficiencia renal y el hipotiroidismo primario.

Existe una variación circadiana de los niveles de PRL, con los más altos valores durante el sueño (21). El período de menor variación es entre las 9 y las 14 horas. Los estrógenos causan niveles más altos en las mujeres durante su vida reproductiva y los valores son mayores durante la fase ovulatoria y lútea del ciclo menstrual (2). En niños de ambos sexos los niveles son uniformemente bajos.

Los valores basales de PRL oscilan entre 10 y 30 mU/ml en el hombre y de 10 a 40 mU/ml en la mujer, alcanzando un aumento de hasta el 100 o/o por estímulo con el macrotest a los 30 minutos. En pacientes con desórdenes hipotálamo-hipofisarias, los niveles basales de PRL pueden estar dentro del rango normal o anormalmente aumentadas, dependiendo del tipo, localización y progresión de la lesión. Niveles basales altos pueden ser debidos a tumor hipofisario, daño hipotalámico o disrupción de la circulación portal hipotálamo-hipofisaria. La respuesta de PRL a estimulación por TRH puede ser también variable. Así, en mujeres con disfunción hipotalámica, los niveles basales de PRL están usualmente dentro del rango normal y con una respuesta aumentada al ITT, y una respuesta normal luego de la administración de TRH (3).

En mujeres con lesiones hipofisarias no neoplásicas, como en el Síndrome de Sheehan, no se observa el aumento de PRL luego del ITT y tienen una respuesta variable al test de

estímulo con TRH.

En hombres con ginecomastia, con o sin galactorrea, se encuentran niveles aumentados de PRL. Entretanto, lecturas elevadas de PRL pueden ser asintomáticas en numerosos casos.

5. Resultados de LH y FSH

Los valores basales normales para mujeres en la fase folicular es de 10 a 40 mU/ml de LH y de 15 a 30 mU/ml de FSH. En el hombre, los valores basales son de 15 a 27 mU/ml para LH y de 5 a 20 mU/ml para FSH. Luego del macrotest, LH alcanza una elevación máxima a los 30 minutos, con cifras al menos dos veces superiores a los valores basales. La respuesta de FSH es menos intensa y escasamente significativa (29).

La evaluación del eje hipotálamo-hipofisis-gonadal contempla los siguientes parámetros:

- a) Determinaciones basales de esteroides gonadales: testosterona en hombres y en mujeres post-menopáusicas, estradiol sérico en mujeres durante la vida reproductiva.
- b) Niveles basales de LH y FSH, tomando en consideración que estas hormonas son secretadas en forma pulsátil y que es necesaria la realización de más de una dosificación (18). Nosotros realizamos las colectas de sangre cada 30 minutos durante 2 horas (4 tomas) y hacemos un "pool" donde se determinan los niveles basales de LH y FSH.
- c) Respuesta de LH y FSH a LH-RH. En hombres con insuficiencia hipofisaria, los niveles de testosterona son bajos y los valores de LH y FSH son bajos o normales. La respuesta a LH-RH puede ser disminuída o normal.

Otras pruebas de utilidad son las de estimulación con hCG y clomifeno. En pacientes con insuficiencia hipofisaria, la administración prolongada de clomifeno causa poco o ningún

aumento en los niveles de LH y/o testosterona sérica. La administración prolongada de hCG, en cambio, causa un progresivo y específico aumento en los niveles séricos de testosterona.

En mujeres con desórdenes hipotálamo-hipofisarios, durante la vida reproductiva, los niveles basales de LH, FSH y estradiol están usualmente dentro del rango normal para la fase folicular. Estas cifras normales, así como el sangrado luego de la administración de progesterona, no excluyen lesiones hipotálamo-hipofisarias. Una gran disminución de los niveles hormonales ocurre solamente cuando la lesión es severa. La respuesta a LH-RH puede estar disminuída o ser normal (14).

En mujeres post-menopáusicas, los niveles de gonadotrofinas son normalmente altos. Un hallazgo de gonadotrofinas altas prácticamente descarta el diagnóstico de deficiencia hipofisaria. Sin embargo, valores reducidos cuando comparados a los niveles de mujeres post-menopáusicas normales no significa necesariamente deficiencia hipofisaria, especialmente en mujeres con más de 70 años de edad, ya que normalmente los niveles de las gonadotrofinas tiende a declinar con la edad, y en algunos casos, los valores vuelven a ser los de mujeres pre-menopáusicas.

Recientes mediciones de testosterona sérica en mujeres edosas post-menopáusicas ha demostrado que en pacientes con insuficiencia hipofisaria, los niveles de testosterona son muy bajos con concentraciones menores de 200 ng/100ml comparado con valores de 600 ng/100ml que se observa en pacientes edosas post-menopáusicas sin hipopituitarismo.

En los niños de ambos sexos, tanto los niveles de gonadotrofinas cuanto de esteroides gonadales son bajos. La respuesta a LH-RH depende de la edad del niño y de la fase de pubertad. Normalmente en niños prepúberes el aumento de FSH es mayor que el de LH, y a medida que avanza la fase de pubertad el incremento de LH es más marcado. La respuesta a clomifeno es ausente en niños prepúberes.

PRUEBA DE ESTIMULACION CON CLOMIFENO

El clomifeno es un compuesto sintético no esteroide que se liga a los receptores esteroideos hipotalámicos y bloquea el control de retroalimentación negativa de los esteroides gonadales, testosterona y estradiol. Biológicamente el clomifeno es un estrógeno débil. Su acción en el hipotálamo es antiestrogénica. El bloqueo del control de retroalimentación negativa causa la liberación de las gonadotrofinas hipofisarias, LH y FSH, de tal manera que sus niveles en sangre permanecen elevados por algunos días luego de la suspensión de la administración del clomifeno.

Ya que para una adecuada respuesta al clomifeno se necesita de que la unidad hipotálamo-hipofisaria esté funcionando adecuadamente, la droga ha sido utilizada para establecer el diagnóstico de deficiencia aislada de gonadotrofinas, y para la investigación de pubertad retardada, hipogonadismo y en mujeres con amenorrea. Si la respuesta en estas mujeres es adecuada, la droga puede ser utilizada posteriormente para inducir la ovulación (17).

Procedimiento en el hombre

Administración de 100 mg de clomifeno/día via oral, con 4 tomas diarias de 1 comprimido de 25 mg a las 8, 14, 19 y 24 horas, durante 5 días consecutivos, con tomas de muestras en el día 1, antes de iniciar el tratamiento con clomifeno (basal) y en el primero y segundo día después de terminar la ingestión de clomifeno.

Procedimiento en la mujer

Se administra 100 mg diarios de clomifeno vía oral, divididas en 4 dosis durante 5 días, con tomas de sangre en el día 1 (basales), en el día 6, después de terminar la ingestión de clomifeno y en el día 19 para determinación de las concentraciones de LH, FSH y progesterona. El inicio de la prueba generalmente se realiza a partir del 3o. día del ciclo menstrual.

Interpretación de los resultados

En el hombre adulto normal los niveles séricos de testosterona, LH y FSH experimentan un definitivo aumento (29). La testosterona post clomifeno alcanza concentraciones al menos 50 % mayores que los basales, LH aumenta por lo menos 75 % y FSH por lo menos 50 % (10). Por lo general, el mejor parámetro para evaluar la respuesta al clomifeno es LH. En pacientes prepúberes no se observa ninguna respuesta. Una respuesta definitiva sugiere maduración del eje hipotálamo-hipofisario y está usualmente presente después de la 39 fase puberal de Tanner (19).

La prueba es de valor para evaluar pacientes con pubertad retrasada. Una respuesta positiva a la administración de clomifeno confirma que la pubertad está avanzando y que la madurez sexual está llegando.

Por otro lado, una respuesta negativa es difícil de interpretar ya que no diferencia entre una pubertad retrasada y una deficiencia aislada de gonadotrofinas. Si la testosterona, LH y FSH con bajos (valores prepuberales) a la edad de 18 años, y no hay respuesta al test del clomifeno el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico debe ser considerado.

En mujeres en edad reproductiva la respuesta normal está dada por un aumento en LH sérico de por lo menos 2 veces con relación al nivel basal. Una concentración de progesterona de 30 nmoles/l o mayor en el día 19 indica ovulación adecuada y formación del cuerpo lúteo.

Ha sido reportado que los niveles plasmáticos de LH-RH aumentan gradualmente con la administración de clomifeno, motivo por el cual se interpreta que una elevación insuficiente de los niveles de LH y FSH luego de la administración de la droga podría deberse a una deficiencia hipotalámica, sin embargo ha sido propuesto, aunque existen grandes controversias, de que la droga tendría un efecto directo en la hipófisis facilitando la liberación de LH. Por otro lado, estudios en ratones han demostrado que el citrato de clomifeno tiene

acción hipotalámica, y que actuaría en el útero, hipófisis e hipotálamo, prolongando la retención de receptores estrogénicos en el núcleo y deprimiendo los receptores citoplasmáticos en una relación dosis y tiempo dependiente (1).

El citrato de clomifeno aumenta la cantidad de LH liberada por el aumento de amplitud de los pulsos de LH.

Una respuesta disminuida o ausente de LH al clomifeno, asociada con un test normal al LH-RH, indicaría un enfermedad hipotalámica primaria, en cambio que respuestas anormales a los dos estímulos serían indicativas de enfermedad hipofisaria primaria, sin embargo las frecuentes excepciones junto al hecho de que la adenohipófisis presenta, a semejanza de glándulas periféricas, hipotrofia en la ausencia de la hormona trófica hipotalámica, no permiten, en la práctica, una aceptación plena de este esquema teórico. Entretanto, infusiones repetidas de LH-RH durante 7 días, permiten distinguir funcionalmente los hipogonadismos hipogonadotróficos de origen hipotalámico de los de origen hipofisario (25). Por lo tanto, una investigación fisiopatológica de la función gonadotrófica en enfermedades hipotálamo-hipofisarias, exige, para una mayor precisión, la realización seriada de determinaciones basales de la secreción pulsátil de LH junto a pruebas funcionales de infusión repetida de LH-RH y el test del citrato de clomifeno.

PRUEBA DE ESTIMULO CON hCG

El estímulo de las gonadotrofinas coriónicas sobre la secreción de testosterona por las células de Leydig es útil para estudiar el estado funcional del testículo. Se administran 3.000 UI/día por vía I.M. durante 4 días consecutivos, determinándose la testosterona basalmente y al 4o día. En sujetos normales se produce una elevación de los niveles basales normales, comprendidos entre 140 y 639 ng/100 ml, a cifras mayores por lo menos el 100 %. Otro esquema es la administración de 5.000 UI de hCG en un goteo fisiológico durante 4

horas. Se determina la testosterona plasmática basalmente, a las 4, 12 y 24 horas. La máxima elevación se encuentra a las 12 horas con valores dobles a los iniciales.

En los hipogonadismos de origen testicular no hay respuesta, mientras que en los de origen hipotálamo-hipofisario la respuesta es variable de normal a nula.

ESTIMULO UTERINO CON ESTROGENOS Y PROGESTERONA

Por razones de comodidad utilizamos preparados depot, administrando dos inyecciones de valerianato de estradiol con una pausa entre las mismas de 10 días; la segunda inyección de estrógeno se acompaña de la administración de 250 mg de capronato de hidroxiprogesterona. El apareamiento de la menstruación nos sirve para descartar una causa uterina de amenorrea.

PRUEBA DE ESTIMULO CON GONADOTROFINA MENOPAUSAL HUMANA (HMG)

Se administra durante 5 días consecutivos 500 UI de HMG, valorando la respuesta de los estrógenos a esta gonadotropina. Se determina los niveles urinarios de estrógenos en las 24 horas previas a la administración de HMG y en las 24 horas consecutivas a la última administración de HMG. Esta prueba nos sirve en aquellos casos de falla gonadal primaria que cursan con niveles normales o reducidos de gonadotropinas, a pesar de no existir enfermedad hipotálamo-hipofisaria. La falta de aumento de los niveles de estrógenos indica una falla gonadal.

INVESTIGACION DE PRL

Se ha intentado establecer relaciones entre los valores basales de PRL y el tamaño del tumor. Algunos autores opinan que sobre los 200 ng/ml debe sospecharse de un tumor hipofisario, las cifras superiores a 500 ng/ml serían patognomónicas del adenoma.

PRUEBA DE LA L-DOPA

Es una prueba de supresión de PRL a nivel plasmático. Según nuestra experiencia, 500 mg de L-Dopa por vía oral provocan una caída significativa en los niveles de PRL. En los casos de tumor hipofisario asociado con elevada hiperprolactinemia, la prueba puede ser negativa, lo que significa que la producción hipofisaria de PRL es autónoma.

PRUEBA DE TRH

Para investigar la respuesta de la PRL utilizamos una dosis de 450 ug de TRH. Normalmente se produce un aumento del 100 o/o de los valores basales de PRL a los 30 minutos (6). Esta elevación suele, en condiciones normales, ser suprimida por la administración de L-Dopa. En caso de que un sujeto presente una respuesta dudosa a L-Dopa, se pueden realizar las dos pruebas simultáneamente (1º L-Dopa PO y a los 60 minutos inyección I.V. de TRH). Si los resultados muestran una elevación de PRL con la correspondiente falla en la acción de la L-Dopa, podremos tener más bases para pensar en un tumor hipofisario (12).

Otras pruebas como la de la Clorpromicina produce un aumento en los niveles de PRL por evitar la frenación tóptica hipotalámica (9). Se administra por vía I.M. una dosis de 25 mg. En casos de tumor hipofisario no suele presentarse una respuesta normal, sino que no hay elevación significativa de PRL. La falta total de respuesta habla en favor de un tumor adenohipofisario (27). Existen otros centros, entre ellos el nuestro, que piensan que ninguna de las pruebas mencionadas anteriormente son útiles para diferenciar un adenoma hipofisario y piensan que el diagnóstico de tumor debe realizarse a través de otros medios complementarios de diagnóstico como la tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución.

PRUEBA DE LA METIRAPONA

Esta prueba se basa en la inhibición de la

11 B-hidroxilasa, impidiendo de esta manera la formación de cortisol, por lo que hay un aumento del CRF, con un aumento de ACTH endógeno con el consecuente aumento de productos de degradación y aumento de andrógenos (16).

Técnica

- a) Recoger orina de 24 horas durante dos días anteriores, como muestras basales para dosificar 17 cetogénicos y 17 cetosteroides.
- b) Ingestión de 750 a 1.000 mg de Metirapona cada 4 horas durante un día.
- c) Recoger orina de 24 horas durante el día de la prueba y el siguiente para dosificar 17 cetogénicos y 17 cetosteroides.

Resultados

Los valores basales normales en orina de 24 horas son de 7 a 23 mg para los 17 cetogénicos y de 6 a 15 mg en el hombre y de 4 a 10 en la mujer para los cetosteroides.

Los pacientes normales sufren un aumento progresivo durante los días de la prueba, siendo mucho mayor el incremento de los 17 cetogénicos que de los 17 cetosteroides, llegando a cifras de 90 mg y de 40 mg respectivamente. Los pacientes con hipofunción hipofisaria responden insuficientemente; en cambio que aquellos con insuficiencia primaria (Enfermedad de Addison) no experimentan ninguna respuesta.

PRUEBA DE ESTIMULACION CON ACTH

Se toma una muestra basal para determinación de cortisol. Se administra por vía I.M. 1 ampolla de 1ml (250 ug) de cortrosin disuelto en 1 ml de salina y se toman muestras a los 30 y 60 minutos para dosificar cortisol. La prueba es positiva cuando los valores de cortisol basal se duplican a los 30 y 60 minutos. Una ausencia de respuesta significa Enfermedad de Addison o una marcada atrofia adrenal secundaria a una

prolongada y severa ausencia de ACTH. En este caso se impone la realización de un test de estímulo prolongado con ACTH o determinación de los niveles de ACTH plasmático que es de mayor utilidad para establecer el diagnóstico diferencial entre insuficiencia adrenal primaria o secundaria.

El test prolongado se realiza con la administración de cortrosina depot 1 mg I.M. durante tres días y se realiza la determinación de 17 cetogénicos en orina de 24 horas el día anterior al inicio de la prueba y en orina de 24 horas luego de la última dosis de ACTH depot. En sujetos normales, los valores post estímulo deben doblar los valores basales.

Esta prueba prolongada nos permite diferenciar entre falla adrenal primaria, en la cual no se produce ninguna respuesta y la secundaria en la cual se observa una respuesta.

TEST DE ESTIMULO CON VASOPRESINA

Se inyecta 10 UI I.M. (1/2 ampolla de pitresin acuoso) y se realiza tomas de sangre a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos para determinación de cortisol. Una respuesta normal a la vasopresina, que actuaría como CRF, debe producir un aumento de 10 mU/ml de cortisol. Esta prueba nos sirve para estudiar la integridad de la unidad hipotálamo-hipofisaria-adrenal.

Bibliografía

1. Adashi, E. Y., Hsueh, A. J. W. and Yen, S. S. C.: Alterations induced by clomiphene in the concentrations of oestrogen receptors in the uterus, pituitary gland hypothalamus of female rats. *J. Endocrinol.*, 87: 383, 1980.
2. Boyd, A. E. and Sanchez-Franco, F.: Changes in the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) during the menstrual cycle of normal woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 985, 1977.
3. Cooper, D. S. and Jacobs, L. S.: Apomorphine inhibits the prolactin but not the TSH response to thyrotropin releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 404, 1977.

4. Daughaday, W. H.: The adenohipophysis. In: *Textbook of Endocrinology*, cap. 3, pp. 73. Williams, R. H. (ed.). W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981.
5. Girard, J., Staub, J. J., Baumann, J. B., Stahl, M. and Nars, P. W.: Assessment of hypothalamo-anterior pituitary secreting capacity with one single test. *Acta Endocr. Suppl.* 184: 22, 1974.
6. Hershman, J. M., Kosima, A. and Friesen, H. G.: Effect of thyrotropin-releasing hormone on human pituitary thyrotropin, prolactin, placental lactogen, and chorionic thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 497, 1973.
7. Jackson, D., Grant, D. B., Clayton, B. E.: A simple oral test of growth-hormone secretion in children. *Lancet*, 2: 373, 1968.
8. Jenkins, J. S., Gilbert, C. J. and Aug, V.: Hypothalamic-pituitary functions in patients with craniopharyngiomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 393, 1976.
9. Judd, S. J., Lazarus, L. and Smythe, G.: Prolactin secretion by metoclopramide in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 313, 1976.
10. Lasley, B. L., Wang, C. F. and Yen, S. S. C.: Assessment of the functional capacity of the gonadotrophs in men: effects of estrogen and clomiphene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 182, 1976.
11. Lacey, K. A., Hewison, A. and Parkin, J. M.: Exercise as a screening test for growth hormone deficiency in children. *Arch. Dis. Child.*, 48: 508, 1973.
12. Leblanc, H. and Yen, S. S. C.: The effect of L-Dopa and Chlorpromazide on prolactin and growth hormone secretion in normal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 126: 162, 1976.
13. Lin, T. and Tucci, J. R.: Provocative test of growth-hormone release. A comparison of results with seven stimuli. *Am. Intern. Med.*, 80: 464, 1974.
14. Lundberg, P. O.: Clinical evaluation of the luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) test in cases with anatomically verified disorders of hypothalamo-pituitary region. *Acta Neurol. Scand.*, 49: 461, 1973.
15. Masip-Marzá, V.: Panhipopituitarismo. En: *Exploraciones Funcionales Endocrinometabólicas*. Charro Salgado, A.L. (ed.). Ediciones Toray, Barcelona, cap. 3, pp. 17, 1979.
16. Migeon, C. J.: Estimation of ACTH reserve on normal and hypopituitary subjects. Comparison of oral and intravenous metyrapone with insulin hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 540, 1973.
17. Miyake, A., Aono, T., Minagawa, J., Kawamura, Y. and Kurachi, K.: Changes in plasma luteinizing hormone-releasing hormone during clomiphene-induced ovulatory cycles. *Fertil. Steril.*, 34: 172, 1980.
18. Moreira, A. C., Antunes-Rodrigues, F., Foss, M. C., Iazigi, N. and Verissimo, J. M. T.: Secreção basal pulsátil de hormônio luteinizante e de testosterona no homem adulto normal. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 25: 1, 1981.
19. Moreira, A. C., Verissimo, J. T. M., Foss, M. C., Iazigi, N., Lima, F. E. C., Antunes-Rodrigues, J. and Machado, H. R.: Citrato de clomifeno na avaliação funcional da secreção de hormônio luteinizante em indivíduos normais e com doenças do eixo hipotálamo-hipófise. Correlação com o teste do LH-RH. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 26: 41, 1982.
20. Nakagawa, K.: Thyrotropin response to repeated injection of thyrotropin releasing hormone. *Horm. Metab. Res.*, 7: 217, 1975.
21. Parker, D. C., Rossman, L. G. and Vanderlaan, E. F.: Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-no REM cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 38: 646, 1974.
22. Refetoff, S., Frank, P. H., Roubesh, C. and De Groot, L. J.: Evaluation of Pituitary Function. In: *Endocrinology*, De Groot, L. J. (ed.). Grune and Stratton, New York, cap. 17, pp. 175, 1979.

23. Sato, T., Inoue, M., Masuyama, T., Suzuki, Y., Izumisawa, A., Taketani, T., Takata, I., Ishiguro, K. and Nakajima, H.: Simultaneous evaluation of the pituitary reserve of GH, TSH, ACTH, and LH in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 395, 1974.
24. Schally, A. V.: Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland. Its implications for the control of reproductive processes. *Science*, 202: 18, 1978.
25. Snyder, P. J., Rudenstein, R. S., Gardner, D. F. and Rothman, J. G.: Repetitive infusion of gonadotropin-releasing hormone distinguishes hypothalamic from pituitary hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 864, 1979.
26. Snyder, P. J. and Utiger, R. D.: Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34: 380, 1972.
27. Turkington, R. W.: Secretion of prolactin by patients with pituitary and hypothalamic tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34, 159, 1972.
28. Turkington, R. W.: Prolactin secretion in patients treated with various drugs: Phenothiazines, tricyclic antidepressants, reserpine, and methyldopa. *Arch. Intern. Med.*, 130: 349, 1972.
29. Wollesen, F., Swerdloff, R. S. and Odell, W. D.: LH and FSH responses to luteinizing-releasing hormone in normal, adult, human males. *Metabolism*, 25: 845, 1976.

F C M
 REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
 VOLUMEN 10 (1-2) 1985

Página

INFORMACION DE LOS AUTORES	1
Criptosporidiosis humana en el Ecuador	5
R. H. Guderian, R. Armijos M., M. Arroyo V., M. Cruz S. y M. Herdoiza V.	
Manejo de la pareja estéril en Quito: Un año de experiencia	11
M. Narváez L., J. Oviedo, C. Castelnuovo, R. Paredes, A. Paredes—Díaz, S. Santillán, L. Carvajal y P. López—Jaramillo	
Uso de Betaemisores tópicos en Craneofaringiomas	15
H. Velasco, P. León y E. Campaña	
Evaluación de las aglutinaciones febriles en Salmonelosis	21
G. A. Vásquez, S. W. Proaño C. y R. H. Guderian	
Diabetes mellitus tipo I (insulino dependiente): nuevas perspectivas de protección a la célula beta del páncreas	29
D. L. Eizirik	
Fiebre reumática en el Ecuador	39
W. Mera C.	
Hernias de la pared abdominal en el recién nacido	45
C. Ordóñez C.	
Rotura prematura de membranas: Evaluación y diagnóstico	49
G. Dávila	
Síndrome nefrótico	55
M. Moreno C. y M. Cevallos T.	
Síndrome de Beckwith—Wiedemann (E.M.G.)	65
C. Ordóñez C.	
Pruebas que evalúan la función hipofisaria	69
P. López—Jaramillo y M. Narvaez L.	