



## EXPERIENCIA MEDICA

Año 1 - N° 1 - Noviembre  
de 1983

Revista del Hospital Privado  
Centro Médico de Córdoba  
S.A.

Naciones Unidas 346  
Barrio Parque Vélez Sársfield  
5000 Córdoba  
T.E. 28060/69

Registro Nacional de la  
Propiedad Intelectual:  
en trámite

Se autoriza la reproducción  
total o parcial,  
citando la fuente.

Editor Responsable:  
Dr. Agustín Gaspar Caeiro

Comité Editorial:  
Dr. Constancio Giraudó  
Dr. Pablo Massari  
Dr. Tomás Caeiro  
Dr. Pedro Barrios



## SUMARIO

	Pág.
Editorial: .....	3
<i>Artículos Originales:</i>	
<b>CORRELACION ENTRE DOS METODOS PARA DETERMINAR URATOS.....</b>	<b>6</b>
<b>EFECTO DE LA INYECCION DE HEPARINA SOBRE LOS LIPIDOS DE LAS LIPOPROTEINAS PLASMATICAS II) HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS .....</b>	<b>9</b>
<b>EVALUACION DE LA MADUREZ PULMONAR FETAL POR MEDIO DEL EXAMEN ULTRASONICO DE LA PLACENTA .....</b>	<b>22</b>
<b>UROGRAFIA DE EXCRECION EN LA INSUFICIENCIA RENAL.....</b>	<b>26</b>
<b>VALORES NORMALES DE LA IgE SERICA TOTAL EN LA POBLACION EN LA CIUDAD DE CORDOBA (República Argentina) .....</b>	<b>30</b>
<i>Adelantos en Medicina:</i>	
<b>POTENCIALES EVOCADOS EN NEUROLOGIA.....</b>	<b>33</b>
<b>RESECCIONES CIRCUNFERENCIALES DE LA TRAQUEA Y BRONQUIOS PRIMARIOS.....</b>	<b>41</b>
<i>Revisión:</i>	
<b>DIAGNOSTICO PRECOZ DEL EMBOLISMO PULMONAR.....</b>	<b>55</b>
<i>Casuística:</i>	
<b>CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICA SECUNDARIA EN LA NIÑEZ.....</b>	<b>63</b>
<i>Noticias: .....</i>	<b>67</b>

## Editorial

*El Hospital Privado cumple este año su 26º Aniversario. Surgió como una necesidad comunitaria en una época difícil, y fue llevada adelante por un grupo de profesionales que, con visión de futuro, establecieron los objetivos de asistencia médica de la mejor calidad de acuerdo a los conocimientos que se fueran adquiriendo, docencia e investigación.*

*En mayor o menor grado, dichos objetivos han ido cumpliéndose, con las dificultades lógicas; y hoy el Hospital Privado encara una nueva etapa de su existencia, con proyectos de organización médica que permitan perfeccionar sus logros.*

*Se transcribe a continuación el discurso del Dr. Emilio Palazzo, Presidente del Honorable Directorio, leído en ocasión de conmemorarse el 25º Aniversario de la inauguración del Hospital.*

El Hospital Privado festeja hoy 25 años desde aquel 30 de Setiembre de 1957, cuando abrió sus puertas a la comunidad del país y cordobesa en especial. Lo hacía con un edificio nuevo, diseñado expresamente y tan lejos de la ciudad de entonces que ese solo hecho alimentaba el escepticismo de algunos, respecto al éxito de esta utópica empresa.

La historia del Hospital se remonta en realidad a 1947, cuando un pequeño núcleo constituido por los Dres. Amuchástegui, Brusco, Caeiro, Chattás, Degoy, Núñez, Remorino, Stieffel y Villafañe, reuniéndose sobre todo en los domicilios de los Dres. Stieffel, Brusco y Chattás catalizan las inquietudes de un heterogéneo grupo de médicos, bioquímicos y odontólogos, prestigiosos en sus campos de acción, con ascendiente en la medicina de la época pero aglutinados por una común insatisfacción con la práctica individual de la medicina y de las perspectivas que ofrecía para su desarrollo futuro. La insatisfacción común de todos ellos, el conocimiento teórico, y vivido por algunos, de formas más evolucionadas de organización en especial de los países anglosajones y una circunstancia socio-política que los aleja de la cátedra y hospital, deter-

minan su asociación para lograr el objetivo "Hospital Privado".

En mayo de 1948, se efectúa la Asamblea Constitutiva con la presencia de 89 profesionales presidida por el Dr. Severo Amuchástegui. Resulta de extraordinario interés releer el acta constitutiva, en donde se anuncian los propósitos fundamentales y fundacionales:

a) Investigación, b) Docencia, c) Asistencia Médica de acuerdo a progresos técnicos. Estos principios fundamentales están inmersos en una declaración rica en otros objetivos secundarios y señalando cierta metodología que marcarán, junto a los tres objetivos fijados, la política, la personalidad de nuestro hospital: impulsar la formación de hombres e instituciones, despertar vocaciones, desarrollar la personalidad médica, obtener resultados provechosos para la sociedad, lo cual se logrará trabajando científicamente y dentro de una estricta ética. Esta iluminada declaración constituye nuestro preámbulo, el norte hacia donde nos dirigimos, el camino del cual nos es imposible alejarnos. La historia del Hospital desde entonces es una sucesión de pasos, a veces pequeños, a veces grandes, en ese sentido.

Entre el año 48 y 57, se lleva a cabo la obra titánica, casi imposible con nuestra óptica de hoy, de construir el hospital y ponerlo en condiciones de funcionamiento, el 30 de Setiembre de 1957.

La historia escrita de esos 10 años, resumida en las memorias de la sociedad, sólo da una idea fragmentada, minúscula, de las dificultades encontradas y del esfuerzo que habrá significado vencerlas. Podemos rescatar de ellas sin embargo, algunos elementos esenciales.

Concretar el sueño de 1948, exigía mucho dinero que escapaba, obviamente, a las posibilidades personales de los fundadores. Los recursos necesarios se nutren entonces primero de los profesionales que integran la sociedad, para quienes el sacrificio es enorme. Las otras fuentes provienen de la comunidad y deben ser señaladas porque expresan un hecho fundamental: los 89 signatarios de 1948, sintieron la necesidad de levantar este hospital, pero lo que es más importante, la comunidad veía como una necesidad imperiosa que la idea se concretara, para bene-

ficio de ella misma. Este apoyo se canalizará entonces por créditos bancarios y comerciales y fundamentalmente por el aporte desinteresado de más de 1.500 accionistas, no profesionales.

Este aspecto, netamente material, es complementado por un gran número de asesores y personas prominentes del medio que aportan su consejo y experiencia para cristalizar la obra, no lo olvidemos, en tiempos particularmente adversos.

Las primeras experiencias de relación hospital-comunidad, son valiosas, la historia las repite a lo largo de los años permanentemente. Quienes constituimos el hospital de hoy, la mayoría de los cuales no vivimos personalmente aquellas experiencias, debemos dar importancia a esta interrelación comunidad-hospital, presente desde los albores: apoyo del medio que lo necesita y valora, a veces más que nosotros mismos y el hospital que se debe a esa comunidad y a la que se obliga a volcar sus mejores esfuerzos.

El 30 de setiembre de 1957 se abren las puertas del hospital y se inicia el camino arduo que aún transitamos de concretar los principios fundacionales. El Hospital decide constituirse como entidad cerrada es decir, que sólo trabajan en ella sus miembros, los que a su vez son obligados a desarrollar en él toda su actividad. Esta estructura aceptada voluntariamente, es la única que se consideró permitiría formar una Institución, es decir, un grupo de individuos unidos por un propósito determinado o bien común, con una organización y ética prefijada para concretarlo.

Los primeros tiempos de la vida hospitalaria se caracterizan por el apoyo diario, importante, de un numeroso grupo de personas, la mayoría familiares de profesionales que contribuyen a hacerlo operativo. El aporte de instrumentos de trabajo, confección de ropa y uniformes por las mujeres, desarrollo de distintas tareas del quehacer diario por los familiares, caracterizan esta etapa en una sociedad que se supone anónima. El anonimato se pondrá luego en evidencia al crecer el hospital, despersonalizándose y con la incorporación de miembros que no vivieron la experiencia original.

Sin embargo esas actitudes solidarias reaparecen en momentos de crisis, enfatizando la naturaleza distinta sentida como propia de esta particular empresa. No voy a efectuar aquí un balance detallado del camino recorrido en pos de los objetivos fundacionales, pero debo mencionar algunos hechos. Los

logros en materia de investigación son modestos; el hospital mantiene desde su inicio estrechas relaciones con el Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra al que apoya, y con el que existe identificación de hombres y objetivos. Se realizan en el hospital algunas experiencias valiosas de investigación clínica, esporádicas, con gran sacrificio, fruto de esfuerzos individuales más que de una política institucional. Pero el espíritu de acercarnos a ese objetivo de la primera hora, que consideramos indisoluble de la asistencia médica y docencia de óptimo nivel persiste, y es nuestra responsabilidad crear las condiciones de organización para hacer de la investigación un objetivo realizable, que se incorpore a lo prioritario, con planes, plazos, hombres y financiación para lograrlo.

Más satisfacción debemos sentir por lo obtenido en Docencia: residentes, servicios aptos para entrenar especialistas, becarios extranjeros, enseñanza de enfermería a nivel auxiliares, reputadas sesiones anatomo-clínicas con material propio, infinidad de ateneos, seminarios y cursos. Todos estos elementos testimonian el esfuerzo material y de organización realizado y que el hospital incorporó desde su comienzo la Docencia a la lista de prioridades. No se concretó el sueño a veces acariciado de transformarse en escuela de Medicina, sin embargo nadie discute que constituye una escuela médica, que sus valores técnicos y éticos han sido transmitidos, y seguirán siéndolo, a generaciones de educandos.

El aspecto vinculado a la asistencia médica es seguramente el que mayor realización alcanzó. El hospital fue definido desde su inauguración como asistencial y lógicamente la labor médica recibió y sigue recibiendo el apoyo principal. Se organizaron equipos, favoreciendo, exigiendo la práctica multidisciplinaria, la relación fluida, permanente, entre sus miembros que compartían un mismo lugar de trabajo en donde debían desarrollar, de acuerdo al espíritu fundacional, toda su actividad. El hospital se constituye así, gracias a la calidad de sus integrantes originales y a la organización instituida, con un sentido de medicina multidisciplinaria revolucionaria para la época, en un centro de avanzada en el país, y punto de referencia para la medicina de alta complejidad. Un aspecto fundamental de la asistencia médica, lo constituye el Plan de Salud para la Comunidad, sistema pre-pago que se inicia en 1962 y que permite el acceso de

gran número de asalariados a la medicina de alto nivel. Esta magnífica experiencia que debió en sus momentos enfrentar incompreensiones del medio e incluso de nuestros profesionales, es valorada por la comunidad que la alimenta y apoya; sus afiliados optando libremente por este sistema, lo hacen por una medicina institucional.

Desde el punto de vista del hospital la experiencia Plan de Salud tiene un valor enorme. El Plan es organizado con la Fundación para el Progreso de la Medicina, creada en 1961 a instancias del Directorio, para contribuir a alcanzar los objetivos Docencia e Investigación.

Estoy convencido que esta experiencia de 20 años presenta múltiples potencialidades no aprovechadas. Su característica institucional nos permite una organización independiente, racional, en donde sin perder el nivel de excelencia que siempre se brindó, aprovechamos adecuadamente los recursos y los esfuerzos sin condicionamientos impuestos por terceros.

Esto adquiere especial importancia en momentos en que en el mundo y sobre todo en nuestro país, la medicina está en crisis, particularmente en lo que respecta a la posibilidad de seguir afrontando con recursos limitados el costo del progreso técnico, casi ilimitado y descontrolado. Imaginemos las posibilidades que brinda, con esta población cerrada, seguir longitudinalmente al paciente durante años, con una historia clínica única, las historias clínicas de su familia, la posibilidad de hacer educación sanitaria, programas de prevención de enfermedades, estudios de poblaciones en riesgo para distintas patologías, favoreciendo el diagnóstico precoz.

La medicina de alto nivel, objetivo permanente, es inaccesible, un desafío constante; nuestra insatisfacción al respecto debe ser el acicate del progreso institucional. Quienes componemos el hospital de hoy, tenemos la obligación de aguzar la imaginación y redoblar esfuerzos a fin de acercarnos a los objetivos fundacionales, a pesar de la difícil situación circundante y sin alejarnos de los principios de 1948.

El camino que se ofrece delante no es fácil, como nunca lo fue. Enfrentaremos circunstancias externas que no controlamos y que sacudirán el hospital. Hacia dentro la tarea más ardua quizás sea la armonización entre individuos e institución. Como ya señalé, los tres principios fundacionales deben realizarse en el marco de otros principios enunciados: formar hombres y desarrollar

la personalidad médica, es decir en el respeto de los individuos. El cumplimiento simultáneo de ambos objetivos, se torna a veces tarea digna de Hércules. Los hombres afines a la medicina somos exigentes respecto a nuestra realización personal, difíciles de atar a organizaciones, dispuestos a diásporas que nos obligan a abandonar familia, hospital, país, en aras de nuestros objetivos personales.

Así debe concretarse ese delicado equilibrio entre combatir el individualismo peyorativo, malsano para el esfuerzo común, y el respeto aprovechando a fondo las individualidades y cualidades personales que enriquecen el conjunto. Esta aparente contradicción se verá conciliada en la medida que el hospital eficiente, eficaz, organizado, brinde el ambiente propicio y llene las necesidades de todos, razón de ser de las instituciones; y en la medida que comprendamos sus componentes, profundamente identificados con sus principios y normas, que sólo en comunidad lograremos nuestro desarrollo pleno.

Ello nos obliga a una permanente discusión de las características de la organización, para adecuarla a los tiempos en función de ese bienestar de sus miembros que debe lograr. Especial cuidado deben tener los directivos en no considerar a la organización como mero mecanismo que debe ser mantenido en marcha a toda costa.

El éxito logrado por aquellas ideas lanzadas por los visionarios de 1947, se debe a múltiples factores: el esfuerzo gigantesco de 35 años de profesionales, administrativos y personal del hospital; de la respuesta positiva de la comunidad, sin la cual el esfuerzo no hubiera tenido sentido y de la coherencia lograda entre los valores enunciados y la práctica diaria de la labor médica, quizás, simplemente, porque el hospital no se conformó con sobrevivir sino que tuvo y tiene poderosas razones para vivir.

## Artículos Originales

# CORRELACION ENTRE DOS METODOS PARA DETERMINAR URATOS

HOLTZ R.,  
GARCES N.

*Laboratorio, sección química clínica. Hospital Privado de Córdoba.*

### INTRODUCCION

El conocimiento actual del metabolismo de purinas y pirimidinas exige métodos sensibles y específicos que detecten confiablemente las hipo e hiper uricemias, así como las cantidades en colecciones de orina de 24 horas. Esas cifras son importantes señales orientadoras mientras no se disponga rutinariamente de las mediciones que permitan localizar con más exactitud el nivel en que una falla metabólica pueda causar alteraciones, cuyas consecuencias pueden, sin embargo, advertirse por los valores de uratos encontrados en sangre y en orina.

A los fines de establecer el grado de correlación entre dos métodos para determinar uratos, se corrieron determinaciones paralelas en sangre y en orina.

Ambos métodos usan uricasa para escindir el urato, con formación de alantoína,  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$ . El método propuesto por Praetorius oxida a pH 9,3 y aprovecha la propiedad del urato de absorber específicamente la energía radiante que corresponde a los 293 nm. de modo que, obtenido un valor de extinción inicial, en esa longitud de onda, previo al agregado de uricasa a una muestra dada, la disminución de la extinción posterior a dicho agregado, hasta un valor constante, da cuenta de la cantidad de urato oxidado.

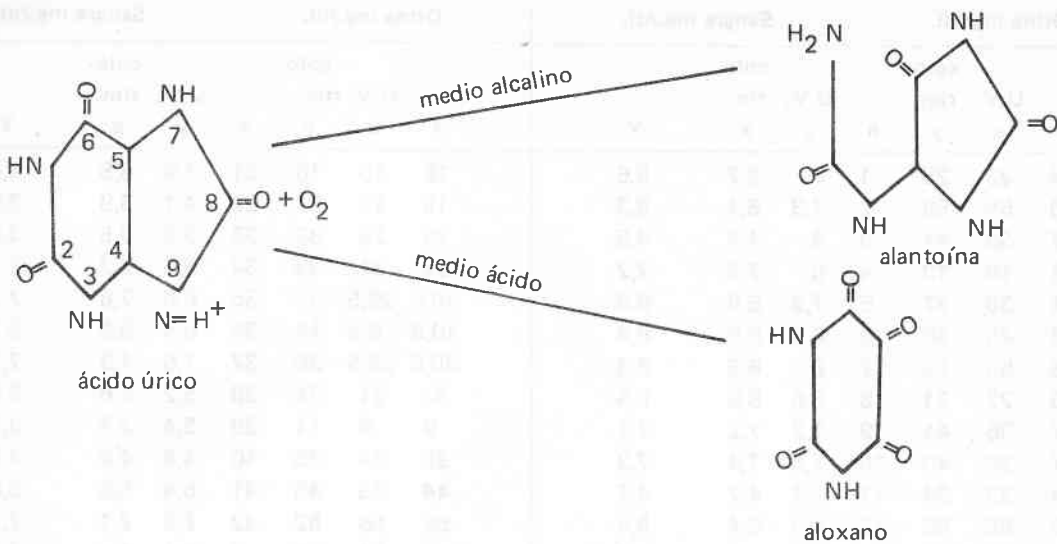
El método propuesto por Kageyama oxida a pH 7 y acopla una reacción de color aprovechando el  $\text{H}_2\text{O}_2$  que en presencia de catalasa y metanol lleva a la condensación de Hantzsch habiendo sal de amonio

(fosfato) y acetil-acetona en el medio; el compuesto amarillo que se forma: 2-5diacetil-1-4dihidrolutidina, puede leerse a 410 nm.

El ácido úrico se encuentra en sangre en su totalidad como urato, dado la disociación del  $\text{H}^+$  en posición 9 ( $\text{pK} = 5,75$ ). El producto de solubilidad es:

[concentración urato x concentración Na] =  $4,9 \times 10^{-5}$  cuando el suero está saturado. Para la concentración de Na sérico aprox. 130 m. Eq/l; a la concentración urato corresponde un valor de 6,4 mg./dl. de suero, pero —a veces— se encuentran concentraciones considerablemente mayores a estos límites de saturación calculados, probablemente debido a asociaciones flojas con albúminas y globulinas alfa 1, alfa 2 del plasma normal, como también a la gran tendencia de los uratos a formar soluciones sobre saturadas relativamente estables. La orina humana, que convierte gran parte del urato en ácido úrico, es capaz de llevar en solución dos o tres veces la cantidad que se disolvería en agua a un pH comparable, lo que se atribuye a varias sustancias, (urea, proteínas, mucopolisacáridos). El descenso de la temperatura disminuye la solubilidad de los uratos, conviene tenerlo en cuenta si las muestras de orina, no se procesan en un tiempo próximo a su recepción.

La oxidación en medio alcalino rompe el núcleo purina con formación de alantoína y  $\text{CO}_2$ , también la uricasa cataliza esta reacción en cambio, en medio ácido el producto de oxidación es el aloxano que en presencia de sales de amonio forma el purpurato que aparece en la reacción de la murexida.



**MATERIAL Y METODO**

50 muestras de sangre y 44 muestras de orina se corrieron en el curso de dos meses en autoanalizador con equipo comercial (Boehringer) y también se procesaron en el espectrofotómetro Beckman D. U. 2 con lámpara de deuterio, usando sol. de uricasa del equipo comercial y tampón de borato pH 9,3 preparado en el laboratorio.

**Proporciones en autoanalizador:**

suero u orina diluida 1/10 . . . . . 0,075 ml.  
 tampón pH 7 + enzimas sal . . . . .  
 de amonio y acetil-acetona . . . . . 0.500 ml.

tiempo de incubación: . . . . . 6 min. 30 seg.

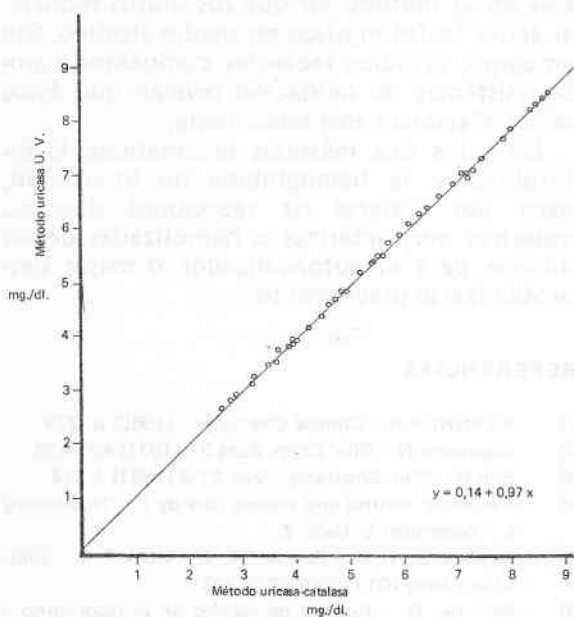
**Ensayo para ultravioleta:**

suero orina diluida 1/10 . . . . . 0,05 ml.  
 tampón pH 9,3 . . . . . 2,5 ml.  
 leer extinción inicial  
 agregar uricasa 5U/ml . . . . . 0,005 ml.  
 tiempo de incubación: . . . . . 5 min.  
 leer extinción final.

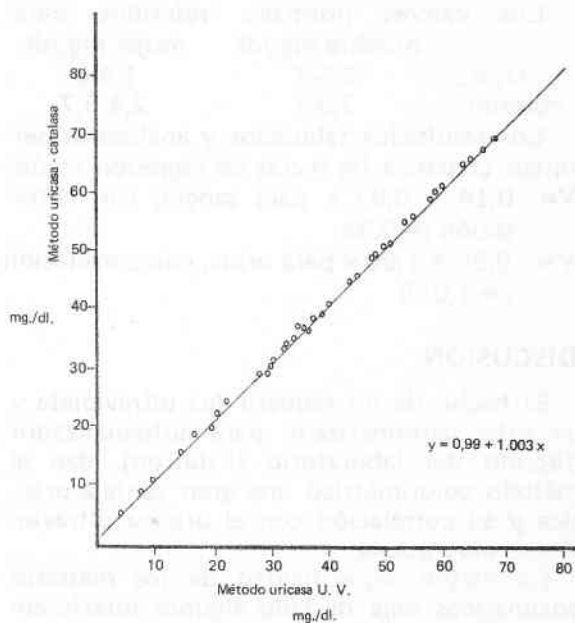
Sol: patrón: ácido úrico 5 mg./dl. se prepara diariamente a partir de la sol. madre 100 mg./dl. En cada corrida se incluyeron pooles para establecer los coeficientes de variación, C. V. que fueron de 6,06o/o para U. V. y 6,93o/o para el met. colorimétrico.

SANGRE

ORINA



Línea de regresión derivada de la ecuación calculada para sangre.



Línea de regresión derivada de la ecuación calculada para orina.

Orina mg./dl.				Sangre mg./dl.				Orina mg./dl.				Sangre mg./dl.			
colo-				colo-				colo-				colo-			
U.V. rim.				U.V. rim.				U.V. rim.				U.V. rim.			
Y	x	y	n	y	x	Y	Y	x	y	n	y	x	Y		
24	23	25	1	8	8,7	8,6	16	15	16	31	7,6	8,5	8,4		
56	55	58	2	7,3	8,4	8,3	18	17	21	32	4,1	3,9	3,9		
37	36	41	3	4	4,4	4,5	29	28	32	33	3,8	3,5	3,5		
11	10	13	4	6	7,3	7,2	32	31	33	34	6,6	7,2	7		
31	30	37	5	7,3	6,9	6,8	30,5	29,5	33	35	8,6	7,8	7,7		
46	45	39	6	6,6	6,6	6,6	10,5	9,5	14	36	6,4	5,8	5,7		
56	55	53	7	6	6,3	6,3	30,5	29,5	30	37	7,6	7,3	7,3		
23	22	31	8	8,6	8,6	8,5	32	31	31	38	5,2	5,6	5,6		
37	36	44	9	7,2	7,2	7,1	9	8	11	39	3,4	3,3	3,3		
37	36	40	10	7,5	7,4	7,3	35	34	36	40	4,4	4,9	4,9		
34	33	34	11	5,1	4,7	4,7	44	43	45	41	5,4	5,6	5,6		
86	85	86	12	5,3	5,4	5,4	59	58	62	42	7,6	7,1	7,1		
69	68	70	13	8,1	7,1	7,1	52	51	62	43	8,4	7,9	7,8		
69	68	65	14	6,9	5,9	5,9	34	33	22	44	4	5,2	5,2		
48	47	51	15	2,6	2,7	2,8				45	3	3,6	3,6		
37	36	32	16	4,6	4,8	4,8				46	4,7	4,8	4,8		
40	39	44	17	5,8	5,5	5,5				47	6,9	6,1	6,1		
66	65	68	18	4	4,2	4,2				48	3,4	3,6	3,6		
56	55	53	19	5,3	6,1	6,1				49	4	4	4		
61	60	54	20	3,3	3,9	4				50	5,2	5,4	5,4		
41	40	45	21	2,6	2,8	2,9									
60	59	53	22	7,3	6,4	6,4	$\bar{x} =$	$\bar{y} =$		$\bar{y} =$	$\bar{x} =$				
65	64	59	23	2	2,6	2,7	39,07	40,06		5,48	5,47				
47	46	47	24	5,8	5,4	5,4	a =	0,99		a =	0,14				
38	37	32	25	3,6	3,6	3,7	b =	1,00		b =	0,976				
39	38	39	26	4,4	3,8	3,8	r =	1,025		r =	0,94				
34	33	30	27	4,4	4,2	4,2									
39	38	38	28	3,6	3,2	3,2									
5	4	4	29	5	3,9	3,9									
30	29	30	30	5,7	4,6	4,6									

Tabla de valores obtenidos en sangre y orina por ambos métodos.

Los valores normales referidos para:  
hombre mg./dl.      mujer mg./dl.

U. V.:            2,5-7                    1,4-6  
colorim.:        3,5-7                    2,4-5,7

Los resultados tabulados y analizados permiten construir las rectas de regresión según:  
 $Y = 0,14 + 0,97 x$  para sangre, con correlación  $r = 0,94$

$Y = 0,99 + 1,00 x$  para orina, con correlación  $r = 1,025$

## DISCUSION

El hecho de no requerir luz ultravioleta y de estar automatizado para autoanalizador discreto del laboratorio (Vitatron), dan al método colorimétrico una gran ventaja práctica y su correlación con el uricasa ultravioleta es muy buena.

La mayor especificidad de los métodos enzimáticos deja de lado algunos interferentes —ácido ascórbico, glutation, cistina, cisteína, ergotioneína, cafeína—, que pueden ser importantes en ciertas circunstan-

cias en el método en que los uratos reducen al ácido fosfotúngstico en medio alcalino. Sin embargo, estudios recientes comparando ambos sistemas de oxidación revelan que éstos se correlacionan aceptablemente.

En estos dos métodos enzimáticos, la bilirrubina y la hemoglobina no interfieren, pero por tratarse de reacciones directas, muestras muy ictericas o hemolizadas deben diluirse para el autoanalizador o mejor desproteinizarse previamente.

## REFERENCIAS

- 1) Richterrich R. - Clinical Chemistry - (1969) p. 279.
- 2) Kageyama N. - Clin. Chim. Acta 31 (1971) 421-426.
- 3) Elin R. - Clin. Chemistry - Vol. 27-6 (1981) 1.114.
- 4) Metabolic control and disease. Bondy P - Rosemberg L. - Seegmiller E. Capl. 2.
- 5) Sanders G. T. B. - Pasman A. J. - Hoek F. J. - Clin. Chim. Acta 101 (1980) 2999-303.
- 6) Bertone, R. - Control de calidad en el laboratorio - Actualización (1979).
- 7) Prætorius E. and Poulsen H Scandinavian J. - Clin. & Lab. Invest. 1953.

# EFEECTO DE LA INYECCION DE HEPARINA SOBRE LOS LIPIDOS DE LAS LIPOPROTEINAS PLASMATICAS

## II) HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS

ALBERTO ACHAVAL (a)  
RICARDO H. SMITH (b) y  
JORGE GARCIA PINNA (a)

(a) Departamento de Angiología, Hospital Privado, Av. Vélez  
Sársfield 2350, 5000 Córdoba.

(b) Pasaje Ingeniero López 844, Altos de Santa Ana, Córdoba

Hace casi cuarenta años, Hahn (28) observó que la inyección de sangre heparinizada aceleraba la depuración plasmática de quilomicrones. Tal efecto podía ser reproducido por la inyección de heparina, pero ésta era inactiva in vitro. Estos hallazgos fueron pronto confirmados por Weld (54), quien intentó localizar el órgano u órganos reponsables por medio de experimentos de perfusión regional, concluyendo que la depuración de quilomicrones tenía lugar en varios tejidos. Tales hallazgos atrajeron la atención de múltiples investigadores, y desde entonces es mucho lo que se ha escrito sobre el tema. Se dispone de excelentes trabajos de revisión, que nos eximen de una consideración detallada del mismo (50, 29, 40, 51, 6, 38, 21).

La inyección de heparina induce la aparición en los fluidos circulantes de por lo menos cuatro enzimas que ocupan un lugar central en el metabolismo de las lipoproteínas que transportan triglicéridos, es decir los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Tales enzimas son la lipoprotein lipasa (LPL), una lipasa de origen hepático (LOH), una fosfolipasa A<sub>1</sub> y una hidrolasa de monoglicéridos.

La LPL se encuentra en numerosos tejidos, siendo cuantitativamente más importante en tejido adiposo y músculos. Tanto ella como la LOH hidrolizan los triglicéridos de los quilomicrones y de las VLDL, liberando glicerol y ácidos grasos para su ulterior depósito u oxidación. Monoglicéridos y fosfolípidos son también hidrolizados después de la inyección

de heparina (25, 53, 57, 33, 20). Achával y colaboradores (1) observaron que los triglicéridos de las lipoproteínas de elevada densidad (HDL) son afectados in vivo por la actividad lipolítica post heparínica en igual medida que los triglicéridos de otras lipoproteínas.

La lipoprotein lipasa (LPL) y la lipasa de origen hepático (LOH) se encuentran localizadas en los endotelios vasculares y en las membranas de las células hepáticas respectivamente (5), siendo liberadas de dichos lugares por la heparina. En el plasma obtenido después de inyectar dicho compuesto (PPH), se puede, por lo tanto, estudiar actividades lipolíticas (ALPH) por diversas técnicas. La mayor parte de los autores ha estudiado la ALPH in vitro, utilizando substratos naturales o artificiales. En las investigaciones iniciales se estudió la actividad lipolítica total, pero recientes desarrollos técnicos han permitido evaluar por separado la actividad de la LPL, de la LOH y de la fosfolipasa A<sub>1</sub> (19). Sin embargo, a pesar de tales refinamientos técnicos, no es fácil establecer correlaciones claras entre los cambios en la actividad de dichas enzimas y el metabolismo de las lipoproteínas. Tal dificultad puede ser parcialmente debida a que la estimación in vitro de las actividades enzimáticas es, en el mejor de los casos, sólo una medida indirecta de su actividad in vivo, a nivel tisular, y sobre sus substratos naturales (24, 56). Por ejemplo, se ha observado que en ciertos casos de hiperlipoproteinemia primaria tipo I, clásicamente atribuida a una deficiencia de LPL, puede coincidir una significativa hiperquilomicronemia con niveles normales de ALPH (13).



Se puede postular que una actividad enzimática normal in vitro podría coincidir con una actividad anormal in vivo a causa de: A) Substratos resistentes (49, 18). B) La presencia de inhibidores de la reacción: Las estimaciones de la actividad enzimática in vitro han sido diseñadas para obtener una lipólisis óptima; por lo tanto es concebible que inhibidores de la reacción, activos in vivo, puedan no ser detectados in vitro. Se han encontrado inhibidores en casos de insuficiencia renal (41), pancreatitis alcohólica (32) y en cirrosis hepática (16). C) Anormalidades en la interacción de las enzimas con sus substratos endógenos, como ha sido demostrado en ciertos casos de diabetes descompensada (12, 48). D) Reducción en las propiedades activadoras de las lipoproteínas por perturbaciones de su estructura proteica, como ocurre en el síndrome nefrótico (31), en la hipertrigliceridemia endógena (14, 36), y particularmente en quienes padecen una deficiencia congénita de apolipoproteína C II (10, 55, 15).

En un intento de encontrar respuesta a tales interrogantes se ha recurrido al estudio de las enzimas en biopsias de tejidos (17, 44, 52, 45, 46, 39, 47, 27, 22). Tales investigaciones han arrojado mucha luz sobre la fisiología y sobre la fisiopatología del metabolismo intermedio de las lipoproteínas, pero, por utilizar estimaciones in vitro de las actividades enzimáticas tisulares, comparten ciertas limitaciones con el estudio in vitro de las enzimas liberadas a los fluidos circulantes por la heparina. Por otra parte, el requerir biopsias de tejidos hace muy difícil su introducción en la práctica diaria.

Las dificultades técnicas inherentes a las estimaciones in vitro de las actividades enzimáticas han conspirado en contra de su aplicación rutinaria. La falta de correlación —ya citada— entre los datos de las actividades enzimáticas in vitro y otros parámetros del metabolismo de las lipoproteínas, han limitado su utilidad en el diagnóstico y en la evaluación de diferentes modalidades terapéuticas. Por tales motivos decidimos investigar la utilidad de una técnica sencilla, utilizable en la práctica diaria, orientada a la estimación de la ALPH in vivo en sujetos normales y portadores de hiperlipoproteinemias primarias y secundarias. Los hallazgos correspondientes a las primeras han sido recientemente publicados (2). Presentaremos a continuación los resultados del estudio de pacientes portadores de formas secundarias de tales aberraciones metabólicas.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 68 personas normales y 43 portadores de hiperlipoproteinemias secundarias. Cada uno de ellos fue sometido a un examen clínico completo por uno de nosotros (A. A.), que incluyó ECG, radiografía de tórax, test de tolerancia a la glucosa, y los análisis considerados de rutina. Las mujeres fueron referidas a un especialista para examen ginecológico y test de Papanicolau. Se llevaron a cabo además las investigaciones complementarias requeridas para el diagnóstico de las enfermedades concurrentes que fueron detectadas, y para la clasificación de las hiperlipoproteinemias, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (7).

En los dos grupos fueron incluidos sujetos portadores de anormalidades menores, sin influencia alguna sobre el metabolismo intermedio, tales como insuficiencia venosa, cefaleas por tensión, ciática, artrosis, etc. En los portadores de hiperlipoproteinemias secundarias se excluyó la presencia de otras enfermedades con influencia posible sobre el metabolismo intermedio. Se requirió que ninguno de los sujetos estuviera convalesciendo de una enfermedad aguda, y que todos estuvieran activos, plenamente dedicados a sus tareas habituales.

Durante el mes previo al estudio siguieron una dieta libre isocalórica, con excepción de los diabéticos, a quienes se recomendó abstenerse de ingerir sacarosa, y reducir a un mínimo los carbohidratos complejos.

Se autorizó la ingestión de 25 gramos de alcohol por día, con excepción de los alcoholistas, quienes prosiguieron con su ingesta habitual de alcohol, que oscilaba entre 120 y 180 gramos diarios.

Se excluyó a quienes debían ingerir medicamentos regularmente, con excepción de los diabéticos, a quienes se siguió tratando con las dosis de sulfonilureas o de insulina que estaban recibiendo al concurrir a la consulta. No se intentó mejorar el grado de control de la diabetes antes de llevar a cabo el estudio. Durante el mes anterior al test los diabéticos no mostraron cetonuria y su glucemia osciló entre 110 y 210 mg./dl.

El diagnóstico de normalidad metabólica y de hiperlipoproteinemia se estableció sobre la base de por lo menos dos determinaciones independientes de las concentraciones de colesterol y triglicéridos y una electroforesis de lipoproteínas sobre papel, utilizando buffer con albúmina; estos análisis se llevaron a cabo después de por lo menos dos semanas de inge-

TABLA I  
 SUJETOS NORMALES

	EDAD	PESO (Kg.)	TALLA (cm.)	TRIGLICERIDOS (mg./dl.)			
				A (1)	B (2)	A-B	$\frac{A-B}{A} \times 100$
<b>HOMBRES (N=34)</b>							
Promedio	43,6	75,6	170,9	120,0	59,1	60,9	50,8
E. S.	2,2	2,2	0,9	4,5	3,2	3,2	1,9
<b>MUJERES (N=34)</b>							
Promedio	42,1	67,1	159,3	85,4	48,1	37,2	44,7
E. S.	2,6	2,3	1,0	6,2	4,4	3,3	2,1
p menor que	N.S.	.0005	.0005	.0005	.025	.0005	.025

(1) Muestra obtenida en condiciones basales.

(2) Muestra obtenida 10 minutos después de inyectar heparina (10u./kg.).

rir una dieta libre isocalórica y por lo menos cuatro semanas después de suspender medicamentos con efecto sobre el metabolismo de las lipoproteínas.

El estudio se llevó a cabo después de por lo menos cuatro semanas de ingerir una dieta libre isocalórica. Las mujeres que todavía menstruaban fueron estudiadas durante los diez primeros días de su ciclo. Después de un ayuno de doce horas, se tomó una muestra de sangre y se inyectó 10 unidades de heparina por kilogramo de peso, tomándose una segunda muestra diez minutos más tarde. En la primera se analizó la concentración de colesterol, de triglicéridos (A) y el patrón electroforético; cuando los resultados no fueron concordantes con los de los análisis iniciales, el caso fue excluido. En la segunda muestra se determinó solamente la concentración de triglicéridos (B). Al analizar los resultados se tuvo en cuenta la diferencia entre ambas en términos absolutos (A-B) y esta diferencia expresada como porcentaje de la concentración inicial ( $A-B/A \times 100$ ).

El significado de las diferencias entre promedios y entre porcentajes fue determinado por medio del test de Student. Se consideró que una diferencia con un valor "p" entre 0,05 y 0,02 era de significado dudoso, siendo su significado cierto cuando la "p" era menor de 0,02. El mismo criterio se aplicó a los valores de "p" utilizados para evaluar la precisión de los coeficientes de correlación (r).

## RESULTADOS

### 1) Sujetos Normales:

Los resultados están resumidos en la Tabla I. Se puede observar en la misma la edad, el peso y la talla de 34 hombres y

34 mujeres. Se dan los valores del promedio, del error standard (E. S.) y de "p" para la comparación entre los dos grupos.

Hombres y mujeres no diferían en edad, pero los hombres eran más altos y pesados, como era de esperar. Las concentraciones iniciales de triglicéridos (A), las finales (B), la diferencia entre ambas expresadas en términos absolutos (A-B), y relativas ( $A-B/A \times 100$ ), fueron inferiores en las mujeres.

### II) Hiperlipoproteinemias secundarias:

A) **Diabetes:** Los datos han sido resumidos en la Tabla II. Se estudiaron 12 pacientes, de los que 9 presentaban un fenotipo IV (presencia de cantidades anormales de pre-beta lipoproteínas) y 3 un fenotipo V (presencia de cantidades anormales de pre-beta lipoproteínas y de quilomicrones). Con excepción de un caso de fenotipo IV que recibía insulina, los demás estaban controlados por medio de dieta, con o sin el añadido de sulfonilureas. Los datos del diabético insulino dependiente son presentados por separado. Para facilitar la comparación, al pie de la Tabla se incluyen los datos de los hombres normales.

1) Diabéticos de fenotipo IV controlados sin insulina: si bien los promedios de edad y peso eran superiores en los pacientes, las diferencias no llegaron a ser significativas. Las concentraciones de triglicéridos en las dos muestras, así como el descenso expresado en términos absolutos, eran mayores que en los sujetos normales. Cuando el descenso inducido por heparina fue expresado en términos relativos, se observó que era francamente inferior al de los controles.

2) Diabético de fenotipo IV que requería

insulina: Este sujeto, moderadamente excedido de peso, presentaba un gran exceso de triglicéridos, exceso contenido, por definición, exclusivamente en sus pre-beta lipoproteínas (VLDL). Después de dar heparina el descenso que tuvo lugar en la concentración de triglicéridos fue espectacular, ya que excedió ampliamente los observados en todos los otros pacientes descritos hasta ahora. Expresado en términos relativos, el descenso estuvo por encima del rango normal.

3) Diabéticos de fenotipo V: Ninguno de los tres requería insulina. Por definición, en ellos el exceso de triglicéridos estaba contenido tanto en quilomicrones como en pre-beta lipoproteínas (VLDL), aunque en el momento de la prueba la concentración basal de triglicéridos no haya estado demasiado elevada en dos de ellos. El descenso de su concentración que tuvo lugar después de recibir heparina, fue normal en términos

absolutos en dos de ellos y subnormal en el restante. Cuando fue expresado como fracción del valor basal, estuvo siempre por debajo del rango normal.

B) **Disfunción hepática no alcohólica:** En la Tabla III se consignan algunos datos de interés acerca de estos cinco pacientes, tal como los resultados de la retención de bromofenoltaleína, el test de tolerancia a la glucosa, los resultados del estudio histológico cuando fue llevado a cabo, y la posible etiología de la disfunción hepática. Las transaminasas, la protrombina y el proteiograma por electroforesis fueron normales en todos los casos. La bilirrubina también era normal con excepción del caso de Dubin-Johnson. Interesa notar que el test de tolerancia a la glucosa fue anormal en cuatro de los cinco casos. Todos ellos exhibían un fenotipo IV (exceso de pre-beta lipoproteínas o VLDL).

TABLA II  
HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS (I)  
DIABETES

	Edad	Peso (Kg.)	Talla (cm.)	A (1)	B (2)	TRIGLICERIDOS (mg./dl.)	
						A-B	$\frac{A-B}{A} \times 100$
<b>DIABETICOS DE FENOTIPO IV (N=8) (3)</b>							
Promedio	50.0	84.4	170.3	315.0	228.6	86.4	30.4
E. S.	4.4	3.9	2.4	48.8	45.0	9.0	4.3
p menor que (4)	N. S.	N. S.	N. S.	.01	.01	.02	.01
<b>UN DIABETICO TIPO IV INSULINO - DEPENDIENTE</b>							
	34	76	166	1.590	880	710	44.7
<b>DIABETICOS DE FENOTIPO V (3)</b>							
D. T. V <sub>1</sub>	47	91	169	211	197	14	6.6
D. T. V <sub>2</sub>	45	85	173	1.060	1.020	40	3.8
D. T. V <sub>3</sub>	46	102	175	262	189	73	27.9
<b>HOMBRES NORMALES (N=34)</b>							
Promedio	43.6	75.6	170.9	120.0	59.1	60.9	50.8
E. S.	2.2	2.2	0.9	4.5	3.2	3.2	1.9
Promedio $\pm$ 3 E. S.	37.0-50.1	69.0-82.2	169.1-172.7	106.5-133.5	49.5-68.7	51.3-70.5	45.1-56.5

(1) Muestra obtenida en condiciones basales.

(2) Muestra obtenida 10 minutos después de inyectar heparina.

(3) Controlados con dieta con o sin el agregado de sulfonilureas

(4) Comparación con hombres normales.

**TABLA III**  
**PACIENTES CON DISFUNCION HEPATICA**

	RETENCION DE B. S. F. (1)	T. T. G.	HISTOLOGIA	POSIBLE ETIOLOGIA
D. H. 1	9 o/o	Anormal	--	Ex-alcoholista, Obesidad, Diabetes latente.
D. H. 2	10 o/o	Anormal	--	Obesidad, Diabetes latente.
D. H. 3	14 o/o	Anormal	Degeneración grasa	Obesidad, Diabetes latente
D. H. 4	18 o/o	Normal	Degeneración grasa	¿Inhalación de solventes?
D. H. 5	7 o/o	Anormal	Dubin-Johnson	Diabetes latente

(1) Normal: Menor que 5 o/o a los 45 minutos.

**TABLA IV**  
**HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS (II)**  
**DISFUNCION HEPATICA (FENOTIPO IV)**

	EDAD	PESO (Kg.)	TALLA (cm.)	A (1)	B (2)	TRIGLICERIDOS (mg./dl.)	
						A-B	$\frac{A-B}{A} \times 100$
DH 1	47	81	169	255	155	100	39.2
DH 2	39	93	168	405	164	241	59.5
DH 3	56	91	174	197	91	106	53.8
DH 4	34	81	172	710	475	235	33.0
Promedio	44.0	86.5	170.8	391.8	221.3	170.5	46.4
E. S.	4.8	1.6	1.6	114.8	86.1	39.0	6.2
p menor que (3)	N. S.	.01	N. S.	.02	N. S.	.01	N. S.
DH 5 (4)	32	76	171				
(5)				1.136	1.000	136	12.0
(6)				1.128	1.000	128	11.4
(7)				600	472	128	21.3
<b>HOMBRES NORMALES</b> (N = 34)							
Promedio	43.6	75.6	170.9	120.0	59.1	60.9	50.8
E. S.	2.2	2.2	0.9	4.5	3.2	3.2	1.9
Promedio +3 E. S.	37.0-	69.0-	169.1-	106.5-	49.5-	51.3-	45.1-
	50.1	82.2	172.7	133.5	68.7	70.5	56.5

(1) Muestra obtenida en condiciones basales.

(2) Muestra obtenida 10 minutos después de inyectar heparina.

(3) Comparación con los sujetos normales.

(4) Enfermedad de Dubin-Johnson.

(5) Estudio llevado a cabo en las condiciones habituales.

(6) Después de 2 semanas de ingerir una dieta rica en grasas.

(7) Después de 2 semanas de ingerir una dieta pobre en carbohidratos más clofibrato (2g. por día).

En la Tabla IV se presentan los datos agrupados de los primeros cuatro pacientes; se desglosó el caso diagnosticado como Dubin-Johnson que se presenta por separado por haber sido estudiado en tres ocasiones diferentes. Para facilitar la comparación, al pie de la página se incluyen los datos de los hombres normales.

En los primeros cuatro pacientes el peso era superior al normal. La concentración basal de triglicéridos y el descenso inducido por heparina expresado en términos absolu-

tos fueron mayores que en los sujetos normales; en términos relativos el descenso estuvo dentro del rango normal. El paciente portador de una enfermedad de Dubin-Johnson fue estudiado en tres oportunidades diferentes: a) Bajo las condiciones generales descriptas más arriba. b) Después de dos semanas de ingerir una dieta rica en grasas. c) Después de 2 semanas de seguir una dieta pobre en carbohidratos, con el añadido de 2 gr. de clofibrato por día.

Los resultados de las dos primeras son

prácticamente idénticos, con valores basales muy elevados y descensos absolutos superiores a los normales, pero relativamente bajos. En la tercera, la concentración de triglicéridos se había reducido casi a la mitad, pero el descenso inducido por heparina fue prácticamente idéntico al observado en los tests anteriores; porcentualmente fue mayor, pero estuvo aún así por debajo del rango normal.

C) **Alcoholistas:** Se resume en la Tabla V los datos de 30 estudios llevados a cabo en 26 sujetos. En dos de ellos el fenotipo era IIb (exceso de beta y de pre-beta lipoproteínas), en uno era Tipo V y en los demás era Tipo IV. Aunque la dispersión de los valores es grande, se puede observar que la concentración basal de triglicéridos y el descenso absoluto eran francamente superiores a los del grupo control, mientras que el descenso relativo era inferior.

En la misma tabla se pueden ver los datos correspondientes a cinco sujetos que se abstuvieron por completo de beber alcohol y fueron estudiados nuevamente un mes más tarde. Se los seleccionó entre muchos que afirmaron no haber bebido alcohol durante el mismo período, por tenerse la razonable certidumbre de que decían la verdad. Antes del período de abstinencia la concentración basal de triglicéridos estaba elevada como en los demás, pero a diferencia de ellos el descenso absoluto causado por heparina era normal; el descenso relativo era muy bajo.

Cuando fueron estudiados nuevamente después del período de abstinencia, se pudo observar que la concentración basal de triglicéridos había descendido pero no al rango normal. El descenso absoluto se incrementó a más del doble, con lo que el descenso relativo fue claramente normal.

En la Tabla V se pueden ver también los valores de "p" correspondientes a la compara-

TABLA V  
HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS  
ALCOHOLISTAS

	EDAD	PESO (Kg.)	TALLA (cm.)	A (1)	B (2)	TRIGLICERIDOS (mg./dl.)	
						A-B	$\frac{A-B}{A} \times 100$
<b>ALCOHOLISTAS</b> (N=26, 30 tests)							
Promedio	41.9	84.4	170.2	514.2	321.7	100.9	28.6
E. S.	1.3	2.0	1.8	105.2	49.9	13.0	3.4
p menor que (3)	N. S.	.005	N. S.	.0005	.0005	.0025	.0005
<b>ALCOHOLISTAS ABSTINENTES</b> (N=5)							
Antes de la abstinencia							
Promedio	41.0	81.0	162.0	534	471	64	13.8
E. S.	0.9	3.0	5.0	213	198	17	23
Después de la abstinencia							
Promedio		Sin variaciones significativas		324	183	141	47.5
E. S.				70	60	26	9.5
p menor que (3)				.0005	.0005	.0005	N. S.
p menor que (4)				N. S.	N. S.	.05	.01
<b>HOMBRES NORMALES</b> (N=34)							
Promedio	43.6	75.6	170.9	120.0	59.1	60.9	50.8
E. S.	2.2	2.2	0.9	4.5	3.2	3.2	1.9
Promedio +3 E. S.	37.0-	69.0-	169.1-	106.5-	49.5-	51.3-	45.1-
-	50.1	82.2	172.7	133.5	68.7	70.5	56.5

(1) Muestra obtenida en condiciones basales.

(2) Muestra obtenida 10 minutos después de inyectar heparina (10u./kg.).

(3) Comparación con el grupo de sujetos normales.

(4) Comparación de los tests llevados a cabo antes y después del período.

ción de los tests llevados a cabo en los mismos sujetos antes y después de la abstinencia de alcohol: La diferencia entre los descensos absolutos inducidos por la heparina es de gran magnitud pero de significado dudoso por el escaso número de casos. Los descensos relativos son claramente más elevados después del período de abstinencia.

D) Los resultados de las investigaciones practicadas a todos los pacientes son resumidos en la Tabla VI.

### III) Correlación entre la concentración basal de triglicéridos y su descenso absoluto:

La observación de los resultados permitió sospechar que existía una relación directa entre la concentración basal de triglicéridos y su descenso inducido por la heparina, expresado en términos absolutos (A-B).

Con el fin de explorar esta hipótesis se calculó los coeficientes de correlación ( $r$ ) entre ambos valores para cada una de las categorías que contó con un número suficiente de pacientes y los valores de " $p$ " correspondientes a los mismos (Tabla VII). Para facilitar las comparaciones se incluyen datos correspondientes a pacientes portadores de hiperlipoproteinemias primarias (2).

Los valores de " $p$ " fueron menores de 0,02 con excepción de los correspondientes a "Diabéticos tipo IV" y a "Disfunción hepática" que fueron menores de 0,05; la diferencia puede explicarse por el escaso número de pacientes incluidos en las citadas categorías (8 y 4 respectivamente). Los valores de " $r$ " oscilaron entre 0,69 y 0,90 en todas las categorías con excepción de los alcoholistas en los que " $r$ " fue 0,58.

## COMENTARIOS

En la introducción se resumieron las razones que nos indujeron a investigar la utilidad de un test que permitiera evaluar de una manera sencilla y reproducible el efecto de las enzimas activadas por la heparina sobre sus substratos naturales en la intimidad de los tejidos. En esta Sección se analizará, a la luz de la experiencia de otros autores, la metodología empleada y los resultados obtenidos.

### A) Metodología:

Conviene evaluar primero la metodología empleada, en particular la dosis de heparina administrada, el tiempo seleccionado para

extraer la segunda muestra y las determinaciones analíticas efectuadas sobre esta última.

I) Dosis de heparina: Las dosis utilizadas por diversos autores han variado mucho. La mayor parte de las investigaciones iniciales utilizaron dosis bajas, en el orden de las 10 unidades de heparina por kilogramo de peso, tal como se hizo en este trabajo. A pesar de saber que dosis mayores resultaban en una mayor actividad enzimática, decidimos utilizar la citada por: 1) Su escasa actividad anticoagulante. 2) La experiencia adquirida en un trabajo previo (1), en el que observamos significativas alteraciones en la composición química de las lipoproteínas después de inyectar 10 u./kg. La liberación máxima, tanto de LPL como de LOH, parece requerir en el hombre 100 u./kg. (33) y en la rata 500 u./kg. (35). No está establecida la dosis que garantice la adquisición de un máximo de información con un mínimo de riesgo, lo que requerirá estudios comparativos. No se debe olvidar que la dosis de heparina utilizada como anticoagulante es precisamente 100 u./Kg., lo que limitaría significativamente su utilización en un test diagnóstico como el propuesto.

II) Tiempo de extracción de la segunda muestra: Achával y colaboradores demostraron que, después de inyectar 10 u./kg., la actividad lipolítica plasmática decrece en forma exponencial, con una vida media de 18,2 minutos en los sujetos normales y de 16,6 minutos en heterocigotas del tipo IIa. Cuando se extrajeron muestras de sangre 10,30 y 60 minutos después de la inyección, el máximo efecto se observó en la primera, con un gradual retorno hacia los valores basales (1). Con la misma dosis Boberg encontró que tanto la LPL como la LOH permanecen constantes en un máximo entre 10 y 20 minutos, para declinar después rápidamente (8). Por lo tanto, nos pareció adecuado obtener la segunda muestra 10 minutos después de la primera.

III) Determinaciones analíticas efectuadas sobre la segunda muestra: En la Tabla VIII se han resumido los resultados de una investigación anterior (1), en la que los lípidos de las lipoproteínas fueron separados en estado de pureza por medio de cromatografía sobre capa delgada de gel silíceo. Por medio de esta técnica se demostró por primera vez que los triglicéridos de los tres grupos de lipoproteínas son igualmente afectados por la ALPH. Además se observó un descenso en los fosfolípidos de las VLDL, pero no en los fosfolípidos de las HDL

**TABLA VI**  
**REDUCCION EN LA CONCENTRACION DE TRIGLICERIDOS**

	Absoluta (mg./dl.)	Relativa (o/o de A)
I) Controles normales (N=68)	Mayor en hombres que en mujeres(p < .0005)	Mayor en hombres que en mujeres(p < .025)
II) H. L. P. secundarias		
A) Diabéticos estables (N=12)		
1) Tipo IV		
a) Tratados con dieta con o sin sulfonilureas (N=8)	Grande p < .02	Pequeña p < .01
b) Tratados con insulina (N=1)	Muy grande	Normal
2) Tipo V (N=3)	Pequeña (2) o normal (1)	Pequeña p < .001
B) Disfunción hepática leve (Tipo IV)		
1) Hombres (N=4)	Grande p < .01	Normal
2) Dubin-Johnson (3 tests en 1 paciente)	Grande	Pequeña
C) Alcohólicos		
A <sub>1</sub> ) (N=26)	Grande p < .0025	Pequeña p < .0005
A <sub>2</sub> ) (N=5)	Grande p < .0005	Normal
A <sub>3</sub> )	Grande p < .05	Grande p < .01
A <sub>1</sub> )	Bebían entre 120 y 180 gramos de alcohol por día.	
A <sub>2</sub> )	Después de 30 días de abstinencia.	
A <sub>3</sub> )	Comparación de los valores obtenidos antes y después de 30 días de abstinencia en cinco pacientes.	

**TABLA VII**  
**CORRELACION ENTRE LA CONCENTRACION BASAL DE TRIGLICERIDOS Y SU DESCENSO ABSOLUTO INDUCIDO POR LA INYECCION DE HEPARINA (A-B)**

CATEGORIA	HOMBRES		MUJERES	
	r	p menor que	r	p menor que
1) Normales	0.70	0.01	0.69	0.01
2) H. L. P. primarias				
a) Ila	0.87	0.01	0.88	0.01
b) Iib	0.81	0.01	0.78	0.02
c) IV	0.76	0.01	0.78	0.01
3) H. L. P. secundarias				
a) Diabéticos Tipo IV	0.90	0.05	—	—
b) Disfunción hepática	0.81	0.05	—	—
c) Alcohólicos	0.58	0.01	—	—

ni de las LDL. Consideramos que, trabajando sin fraccionamiento de lipoproteínas, las alteraciones de los fosfolípidos de las VLDL se verían enmascarados por la estabilidad de los mismos en las otras dos lipoproteínas; por lo tanto restringimos nuestra investigación a los triglicéridos de la segunda muestra.

Cuando el descenso en la concentración de triglicéridos inducido por la heparina fue

expresado como por ciento de la concentración basal  $-(A-B/A) \times 100$  se observaron valores muy similares en los tres grupos de lipoproteínas y en el plasma, tanto en los sujetos normales como en los pacientes afectados de hiperlipoproteinemia tipo IIa (1). Tales datos no pueden ser extrapolados a otros trastornos metabólicos, pero permiten presumir que las fluctuaciones en la concentración de triglicéridos totales, observa-

da después de la inyección de heparina, son representativas de lo que ocurre con los triglicéridos de cada una de las lipoproteínas.

Lo ocurrido con los triglicéridos de las lipoproteínas plasmáticas es el resultado de la acción de por lo menos tres enzimas, la LPL del tejido adiposo, la LPL del tejido muscular y la LOH localizada en el hígado. Las actividades de tales enzimas están sometidas a un complejo mecanismo de control, imperfectamente conocido; no fluctúan de manera paralela, y a veces lo hacen en sentido opuesto (17, 44, 52, 45, 46, 39, 47, 27, 22). Es concebible que fluctuaciones en la actividad de una de ellas sean obscurecidas o canceladas por fluctuaciones de otras en sentido inverso. Tales inconvenientes son inevitables en un diseño experimental como el aquí utilizado. Se intentó reducir su trascendencia prestando una meticulosa atención a la selección de los pacientes, estudiándolos clínicamente con detenimiento y uniformando dentro de lo posible las condiciones que rodearon la ejecución de los tests.

**B) Resultados:**

1) Consideramos primero ciertos aspectos relacionados con edad y sexo.

1) Edad: Krauss y colaboradores (33) observaron que la actividad de la LPL era mayor en adultos varones que en niños y adolescentes del mismo sexo; lo opuesto se observó para la actividad de la lipasa de origen hepático (LOH). En las mujeres la actividad de la LPL exhibió correlación positiva con la edad, lo que no se observó en la actividad de la LOH. En nuestro material la edad de los controles y de los pacientes era similar, con excepción de los hombres y mujeres portadores de hiperlipoproteinemia de tipo

IIb (2). Para los hombres la diferencia era de significado dudoso, pero fue más evidente en las mujeres, cuyo promedio de edad era 12,2 años superior al del grupo control. Para todos los grupos fue evidente una absoluta falta de correlación entre la edad y el descenso en la concentración de triglicéridos, expresada tanto en valores absolutos como relativos.

2) Sexo: La actividad de la LPL en tejido adiposo y en plasma obtenido después de la inyección de heparina es mayor en las mujeres que en los hombres, mientras que no hay diferencias en la LPL del tejido muscular (44, 46, 30). En nuestro grupo de sujetos normales, el descenso en la concentración de triglicéridos, expresado en términos tanto absolutos como relativos, fue superior en los hombres. En los portadores de hiperlipoproteinemias primarias no se observó diferencias entre sexos (2). Tales discrepancias pueden explicarse por la dosis utilizada ya que las diferencias entre sexos pueden no hacerse evidentes cuando se utilizan dosis bajas de heparina (30).

Teniendo en cuenta la diferencia observada entre los hombres y mujeres de nuestro grupo control, los sexos fueron tratados por separado en todos los casos.

**II) Hiperlipoproteinemias secundarias.**

1) **Diabetes mellitus:** (Tabla II) desde cierto punto de vista nuestro grupo de pacientes es heterogéneo, ya que algunos exhibían un fenotipo IV y otros un fenotipo V; algunos estaban controlados con dieta, otros recibían sulfonilureas y uno se inyectaba insulina. Para compensar parcialmente tal heterogeneidad se separó los pacientes de acuerdo con su fenotipo y se desglosó del fenotipo IV al que recibía insulina. Desde otro punto de vista, nuestros pacientes compartían muchas características de importancia: eran del mismo sexo y aproximadamente de la misma edad; ninguno había tenido episodios de acidosis; durante el mes anterior al estudio la orina recogida en ayunas no contuvo glucosa ni cuerpos cetónicos y la glucemia osciló entre 110 y 210 mg./dl. Se los podría catalogar por lo tanto, como diabéticos estables imperfectamente tratados y modestamente descompensados. Por lo tanto, no incluiremos aquí referencias a trabajos llevados a cabo en animales o seres humanos insulinoprivos, situación metabólicamente muy diferente.

En diabéticos la LPL de origen muscular y la lipasa de origen hepático son normales, mientras que la LPL del tejido adiposo

**TABLA VIII**  
**EFFECTO DE LA INYECCION DE HEPARINA SOBRE**  
**LOS LIPIDOS DE LAS LIPOPROTEINAS**  
**PLASMATICAS (x)**

	LIPOPROTEINAS		
	ELEVADA DENSIDAD	BAJA DENSIDAD	MUY BAJA DENSIDAD
LIPIDO			
COLESTEROL			
Libre	No varió	No varió	No varió
Esterificado	No varió	No varió	No varió
TRIGLICERIDOS	Descendió	Descendió	Descendió
FOSFOLIPIDOS	No varió	No varió	Descendió

(x) Achával A., Ellefson R. D., Juergens J. L., Tauxe W. N.: Circulation (Suppl. III) 1, 1966.



es deficiente y no se incrementa después de una comida como normalmente ocurre (47, 43). En la mayor parte de los diabéticos imperfectamente compensados, la actividad lipolítica postheparínica del plasma (ALPH) es normal después de inyectar una dosis pequeña de heparina, pero se hace subnormal después de una infusión prolongada. Las anomalías citadas no están presentes en pacientes perfectamente compensados.

Una evaluación detenida de nuestros pacientes permite reconocer una única diferencia importante entre los portadores de hiperlipoproteinemia primaria tipo IV y los diabéticos con hiperlipoproteinemia secundaria y fenotipo IV: hiperglucemia en ayunas (2). Conviene recordar además, que muchos de los primeros tenían tests de tolerancia a la glucosa anormales. No sorprende por lo tanto, el similar comportamiento de ambos grupos después de recibir heparina. Creemos que comentarios referentes a portadores de un tipo IV primario pueden aplicarse también a los portadores de un tipo IV secundario a la diabetes.

Persson (46) y Larsson (37) demostraron una deficiencia en la actividad de la LPL por unidad de peso del tejido adiposo en pacientes de tipo IV. Boberg (9) y Huttunen y colaboradores (30) encontraron que la LPL plasmática era también menor. Sin embargo, no todos los datos sugieren deficiencia de las enzimas en sujetos portadores de un fenotipo IV primario: Algunos de los pacientes de Huttunen (30) tenían valores normales de LPL en plasma y todos ellos exhibían una actividad de la lipasa hepática normal o aumentada. Goldberg y colaboradores (23) investigaron la LPL en tejido adiposo en ayunas y después de una comida, encontrando valores normales, tanto en el tipo IV como en otras hipertrigliceridemias genéticamente determinadas. La situación se complica aún más si se tiene en cuenta que ciertos autores postulan un defecto en las apolipoproteínas de sujetos portadores de un fenotipo IV, que las haría resistentes a la acción de la LPL, aunque ésta tuviera una actividad normal (14, 36).

Recordando la dependencia de la LPL del tejido adiposo con respecto al estímulo insulínico (51) no sorprende la espectacular respuesta a la heparina del diabético tratado con dicha hormona. En términos absolutos el descenso fue más de diez veces superior al promedio normal y tres veces superior al del

sujeto que más se le aproximó desde este punto de vista.

Los diabéticos de fenotipo V se distinguían de los de fenotipo IV solamente por la quilomicronemia en ayunas. Sin embargo, después de recibir heparina, el descenso en la concentración de triglicéridos fue inferior al normal en dos de ellos y normal en el restante. Esto los distingue claramente de los diabéticos de fenotipo IV y de los portadores de hiperlipoproteinemia primaria tipo V, en quienes el descenso de la concentración de triglicéridos inducido por la heparina fue claramente superior al normal. Son varias las posibles causas del reducido clearance de triglicéridos en estos pacientes y nuestros datos no nos permiten discriminar entre ellas.

## 2) Disfunción hepática: (Tablas III y IV).

Estos pacientes fueron separados de los demás de fenotipo IV por la anomalía de la retención de bromofenolftaleína. Esta investigación no fue indicada rutinariamente; se la solicitó cuando algún dato de la historia clínica o del examen físico sugirieron la existencia de una hepatopatía. Por lo tanto, es posible que dentro de los demás grupos hayan quedado incluidos pacientes portadores de disfunción hepática —según nuestra definición— que no fue reconocida.

La normalidad de las demás investigaciones —con excepción de la bilirrubina en el caso de Dubin-Johnson— indica que la función hepática estaba modestamente comprometida. En los casos 3 y 4 el estudio histológico mostró degeneración grasa, y es muy probable que éste haya sido el substrato anatómico en los casos 1 y 2. Conviene recordar que en cuatro de los cinco casos el test de tolerancia a la glucosa fue anormal.

En la cirrosis hepática se ha descrito la presencia de inhibidores de la actividad lipolítica plasmática activada por la heparina (ALPH) (16) pero ninguno de nuestros pacientes cae en esta categoría. La actividad de la lipasa de origen hepático (LOH) está disminuida en la uremia (4), durante la administración de estrógenos (3), en el hipotiroidismo (34) y en la hiperlipoproteinemia tipo IIa (42). No disponemos de información con respecto a su comportamiento en hepatopatías leves.

En nuestros pacientes, excluyendo el caso de Dubin-Johnson, el descenso en la concentración de triglicéridos estuvo por encima de lo normal en todos los casos; cuando el

descenso fue expresado como por ciento del valor basal, dos pacientes estuvieron por debajo del rango normal y dos dentro de éste. El comportamiento de este grupo no difiere mucho de los hombres portadores de fenotipo IV primario (2).

El caso de Dubin-Johnson, fue de gran interés para nosotros por la severa hipertrigliceridemia que se acompañaba de crisis recurrentes de dolor abdominal. Fue estudiado en tres oportunidades diferentes, tal como está resumido en la tabla IV. Su respuesta a la heparina es muy similar a la de los sujetos identificados como DH1 y DH4, con reducciones absolutas de la concentración de triglicéridos superiores a lo normal, y reducciones relativas inferiores a lo normal, por el elevado valor basal. En el caso que nos ocupa interesa destacar la sorprendente similitud en los valores de (A-B), a pesar de haberse llevado a cabo los tests en condiciones diferentes y con diversas concentraciones basales de triglicéridos. La combinación de dieta pobre en carbohidratos con la administración de clofibrato durante dos semanas redujo a la mitad la concentración basal de triglicéridos, sin afectar para nada la magnitud del descenso inducido por la heparina. Este no es argumento que sirva para negar el demostrado efecto del clofibrato sobre la actividad de la LPL, ya que puede manifestarse recién a las cuatro semanas (26).

**3) Alcoholistas:** (Tabla V). Estos pacientes fueron separados de los demás, teniendo en cuenta el efecto inhibitor del alcohol sobre la actividad lipolítica del plasma inducida por heparina (ALPH) (29, 40). La gran mayoría (23 de 26 pacientes) presentaba un fenotipo IV, y la respuesta del grupo a la inyección de heparina fue indistinguible de la de los hombres con tipo IV primario (2). De esta observación podría emerger la idea de que el alcohol, en la cantidad ingerida por estos sujetos (120 a 180 ml. de alcohol puro por día) no tiene un efecto perceptible sobre la actividad enzimática inducida por heparina. Sin embargo, cuando se estudió de nuevo un pequeño grupo después de un mes de abstinencia se observó que el descenso absoluto de la concentración de triglicéridos inducido por heparina fue más del doble y el descenso relativo se triplicó. Se podría concluir que el grupo de pacientes que ingería cantidades excesivas de alcohol adquirió de esta manera un trastorno metabólico en cierta medida similar al padecido por los portadores de un fenotipo IV

primario, trastorno que demostró ser parcialmente reversible con sólo un mes de abstinencia.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se investigaron las consecuencias de la activación de enzimas lipolíticas por la heparina exógena, determinando los cambios en la concentración de su substrato natural, los triglicéridos de las lipoproteínas plasmáticas. Los límites de la respuesta normal fueron establecidos por medio del estudio de 34 hombres y 34 mujeres. Los sujetos del experimento fueron 43 portadores de hiperlipoproteinemias secundarias. En cada caso se llevó a cabo un examen clínico completo que permitió excluir enfermedades concurrentes y clasificar con precisión las HLP. La concentración de los triglicéridos plasmáticos fue determinada antes (A) y 10 minutos después (B) de la inyección de 10u. de heparina por kilogramo de peso. La diferencia entre A y B fue expresada en mg./dl. (reducción absoluta) y como por ciento de A (reducción relativa).

Se puede concluir que: 1) Por medio de la técnica propuesta es fácil estimar la actividad de las enzimas lipolíticas que son activadas por la heparina, mientras actúan sobre sus substratos naturales en la intimidad de los tejidos. 2) Una obvia limitación, inherente a la naturaleza del diseño experimental, es la imposibilidad de distinguir entre los efectos de la lipasa de origen hepático, la lipoprotein-lipasa originada en el tejido muscular, y la originada en el tejido adiposo. 3) La técnica propuesta podría quizás proporcionar más información incrementando la dosis de heparina y determinando la concentración de triglicéridos en cada una de las lipoproteínas, en vez de hacerlo en plasma. 4) Creemos que nuestra técnica puede ser útil tanto en el laboratorio de rutina, como en el de investigaciones metabólicas: En el primero, porque es la única que puede llevarse a cabo fácil y económicamente en grandes grupos de pacientes. En el segundo, porque no comparte con los métodos in vitro muchas de sus limitaciones; si se llevaran a cabo simultáneamente es posible que una nueva luz iluminara hechos conocidos pero de difícil interpretación.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

We investigated the consequences of the activation of lipolytic enzymes by means of exogenous heparin, determining the changes in concentration of their natural substrates, the triglycerides of the circulating lipoproteins. The normal ranges were established through the study of 34 males and 34 females. Subjects of the experiment were 43 patients with secondary hyperlipoproteinemias. A complete clinical examination was performed in each case, that allowed the exclusion of associated diseases, and the accurate classification of the hyperlipoproteinemias. The concentration of serum triglycerides was determined before (A) and 10 minutes after (B) the injection of 10u. of heparin per kilogram of body weight. The difference between A and B was expressed in mg./dl. (absolute decrease), and as a percentage of A (relative decrease).

It can be concluded that: 1) By means of the proposed technique it is easy to estimate *in vivo* the activity of the lipolytic enzymes that are stimulated by heparin as they attack their natural substrates. 2) An obvious inherent limitation of this approach is its inability to distinguish between the effect of the hepatic triglyceride lipase, the adipose tissue lipoprotein lipase and the muscular tissue lipoprotein lipase. 3) The proposed technique could perhaps provide more information increasing the dose of heparin and performing the triglyceride assays in each of the different plasma lipoproteins. 4) We believe that our approach to the investigation of heparin activated lipases could be useful both in the routine and in the research laboratories. In the former because it is the only technique that can be easily performed in large numbers of patients. In the latter because it overcomes many of the known limitations of the *in vitro* assays of the enzymes. Performed together, new light could perhaps be shed on known facts.

## REFERENCIAS

- 1) Achával A., Ellefson R. D., Juergens J. L. y Tauxe W. N. The effect of lipoprotein lipase on human serum lipoproteins *in vivo*. *Circulation (Suppl. III)*: 1, 1966.
- 2) Achával A., Smith R. H. y García Pinna J.: Efecto de la inyección de heparina sobre los lípidos de las lipoproteínas plasmáticas. I) Hiperlipoproteinemias primarias. *Medicina (Bs. As.)* 42 (Supl. 1): 27 - 38, 1982.
- 3) Applebaum D. M. y col.: Effect of estrogen on post-heparin lipolytic activity: selective decline in hepatic triglyceride lipase. *J. Clin. Invest.* 59:601, 1977.
- 4) Applebaum D. M. y col.: Post heparin plasma triglyceride lipase in chronic hemodialysis: Evidence for a role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Metabolism* 28:917, 1979.
- 5) Assman G., Fredrickson D. S. y col.: Characterization, subcellular localization and partial purification of a heparin released triglyceride lipase from rat liver. *J. Biol. Chem.* 248:1992, 1973.
- 6) Augustin J. y col.: Human postheparin plasma lipolytic activities. En "Lipoprotein Metabolism". Ed. por H. Greten. Springer-Verlag, New York, 1976. P. 7.
- 7) Beaumont J. L. y col.: Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Bull. W. H. O.* 43:891, 1971.
- 8) Boberg J. y Carlson L. A.: Determination of heparin-induced lipoprotein lipase activity in human plasma. *Clin. Chem. Acta* 10:420, 1964.
- 9) Boberg J.: Heparin released blood plasma lipoprotein lipase activity in patients with hyperlipoproteinemia. *Acta Med. Scand.* 191:97, 1972.
- 10) Breckenridge W. C. y col.: Hypertriglyceridemia associated with a deficiency of apolipoprotein C II. *New Eng. J. Med.* 298:1.265, 1978.
- 11) Brunzell J. D., Porte D. y Bierman E. L.: Reversible abnormalities in postheparin lipolytic activity during the late phase of release in diabetes mellitus. *Metabolism* 24:1.123, 1975.
- 12) Brunzell J. D., Porte D. y Bierman E. L.: Abnormal lipoprotein lipase mediated plasma triglyceride removal in untreated diabetes mellitus associated with hypertriglyceridemia. *Metabolism* 28:901, 1979.
- 13) Burton B. K., y Hadler H. L.: Primary type I hyperlipoproteinemia with normal lipoprotein lipase activity. *J. Pediatr.* 90:177, 1977.
- 14) Carlson L. A. y Ballantyne D.: Changing relative proportions of apolipoprotein C II and C III of VLDL in hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 23:563, 1976.
- 15) Cox D. W., Breckenridge W. C. y Little J. A.: Inheritance of apolipoprotein C II deficiency with hypertriglyceridemia and pancreatitis. *New Eng. J. Med.* 299:1.421, 1978.
- 16) Datta D. V.: The mechanism of low post heparin plasma lipolytic activity in patients with cirrhosis of the liver. *J. Lab. Clin. Med.* 67:461, 1966.
- 17) Ekman R. y Nilsson-Ehle I.: Effects of apolipoproteins on lipoprotein lipase activity of human adipose tissue. *Clin. Chem. Acta.* 63:29, 1975.
- 18) Engelberg H.: Studies of human serum and plasma inhibition of lipase activity of postheparin clearing factor. *Am. J. Clin. Path.* 38:367, 1962.
- 19) Enholm C. y col.: Effect of oxandrolone treatment on the activity of lipoprotein lipase, hepatic lipase and phospholipase A<sub>1</sub> of human postheparin plasma. *N. Eng. J. Med.* 292:1.314, 1975.
- 20) Fielding C. J.: Further characterisation of lipoprotein lipase and hepatic postheparin lipase from rat plasma. *Biochem. Biophys. Acta* 280:569, 1972.

- 21) Fielding C. J.: Origin and properties of remnant lipoproteins. En "Disturbances in lipid and lipoprotein metabolism". Ed. por J. M. Dietschy, A. M. Gotto, y J. A. Ontko. Am. Physiol. Soc., Bethesda, 1978. P. 83.
- 22) Goldberg A. P., Sherrard D. J., Brunzell J. D.: Adipose tissue lipoprotein lipase in chronic hemodialysis: Role in triglyceride metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 47:1.173, 1978.
- 23) Goldberg A. P., Chait H. y Brunzell J. D.: Postprandial adipose tissue lipoprotein lipase in primary hipertriglyceridemia. *Metabolism*. 29:223, 1980.
- 24) Glueck C. J.: Postheparin lipoprotein lipases (Editorial). *New. Eng. J. Med.* 292:1.347, 1975.
- 25) Greten H., Levy R. I. y Fredrickson D. S.: Evidence for separate monoglyceride hydrolase and triglyceride lipase in human post heparin plasma. *J. Lipid. Res.* 10:326, 1969.
- 26) Greten H. y col.: Comparison of assay methods for selective measurement of plasma lipases. *Atherosclerosis* 26:563, 1977.
- 27) Guy Grand B. y Bigorie B.: Effect of fat cell size, restrictive diet and diabetes on lipoprotein lipase released by human adipose tissue. *Horm. Metabol. Res.* 7:471, 1975.
- 28) Hahn P. F.: Abolishment of alimentary lipemia following the injection of heparin. *Science* 98:19, 1943.
- 29) Havel R. J.: Metabolism of lipids in chylomicrons and very low density lipoproteins. En "Handbook of Physiology", Section V: Adipose Tissue. Ed. por A. E. Renolds y G. F. Cahill. Am. Physiol. Soc., Washington D. C., 1965. P. 499.
- 30) Huttunen J. K. y col.: Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in normal subjets and in patients with hipertriglyceridemia. *Clin. Sci. Mol. Med.* 50:249, 1976.
- 31) Kashya M. L. y col.: Apolipoprotein C II and lipoprotein lipase in human nephrotic syndrome. *Atherosclerosis* 35:29, 1980.
- 32) Kessler J. I. y col.: Lipoprotein lipase inhibition in the hyperlipemia of acute alcoholic pancreatitis. *New. Eng. J. Med.* 269:943, 1963.
- 33) Krauss R. M., Windmueller H. G., Levy R. I. y Fredrickson D. S.: Selective measurement of two different triglyceride lipase activities in rat postheparin plasma. *J. Lipid Res.* 14:286, 1973.
- 34) Krauss R. M., Levy R. I. y Fredrickson D. S. Selective measurement of two lipase activities in post heparin plasma from normal subjects and patients with hiperlipoproteinemia *J. Clin. Invest.* 54:1.107, 1974.
- 35) Kuusi T., Enholm C., Nikkilä E. A.: Inmunochemical assay of rat post heparin plasma triacylglycerol lipases. *Atherosclerosis* 35:363, 1980.
- 36) Lambert D. y Col.: Correlation between the apoprotein C composion of VLDL and triglyceridemia in subjects with type IV hiperlipoproteinemia. *J. Lab. Clin. Med.* 97:834, 1981.
- 37) Larsson B. y col.: Adipocyte metabolism in endogenous hipertriglyceridemia. *Metabolism* 24:1.357, 1975.
- 38) Lewis B.: "The hyperlipidemias: Clinical and Laboratory Practice". Blackwell, Londres, 1977. P. 67.
- 39) Lithell H. y col.: Lipoprotein lipase activity in human skeletal muscle and adipose tissue in the fasting and fed states. *Atherosclerosis* 30:89, 1978.
- 40) Margolis S. y Capuzzi D.: Serum lipoprotein synthesis and metabolism. En "Blood Lipids and Lipoproteins: Quantitation, Composition and Metabolism". Ed. por G. J. Nelson. Wiley-Interscience, New York, 1972. P. 825.
- 41) Murase T. y col.: Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma, a possible cause of hipertriglyceridemia. *Metabolism* 24:1.279, 1975.
- 42) Nikkilä E. A., Huttunen J. K. y Enholm C.: Low postheparin plasma hepatic lipase activity in familial type II hiperlipoproteinemia. *Ann. Clin. Res.* 8:63, 1976.
- 43) Nikkilä E. A., Huttunen J. K. y Enholm C.: Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus: relationship to plasma triglyceride metabolism. *Diabetes* 26:11, 1977.
- 44) Nikkilä E. A., Taskinen M. R. y Kekki M.: Relation of high density lipoprotein cholesterol to lipoprotein lipase activity in adipose tissue and in skeletal muscle of man. *Atherosclerosis* 29:497, 1978.
- 45) Nikkilä E. A. y col.: Lipoprotein lipase activity of adipose tissue and skeletal muscle of runners. *Metabolism*. 27:1.161, 1978.
- 46) Persson B.: Lipoprotein lipase activity of human adipose tissue in different types of hiperlipoproteinemia. *Acta Med. Scand.* 193:447, 1973.
- 47) Pykälistö O. J., Smith P. H. y Brunzell J. D.: Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase. Effect of diabetes and obesity on basal and diet-induced activity. *J. Clin. Invest.* 56:1.108, 1975.
- 48) Redgrave T. G. y Snibson D. A.: Clearance of chylomicron triacylglycerol and cholesterylester from the plasma of streptozotocin-induced diabetic hypercholesterolemic hypothyroid rats. *Metabolism* 26:493, 1977.
- 49) Robinson C. W. y Furman R. H.: Lipoprotein lipase activity induced by in vitro sonic oscillation of serum from heparin resistant hiperlipemic subjects. *Clin. Res.* 9:145, 1961.
- 50) Robinson D. S.: The clearing factor lipase and its action on the transport of fatty acids between the blood and the tissues. En "Advances in Lipid Research" Ed. por R. Paoletti y D. Kritchevsky. Ac. Press, New York, 1963. P. 134.
- 51) Robinson D. S. y Wing D. R.: Regulation of adipose tissue clearing factor lipase activity. En "Adipose Tissue: Regulation and Metabolic Functions". Ed. por R. Levine y E. F. Pfeiffer. Ac. Press., New York, 1970 P. 41.
- 52) Taskinen M. R. y Nikkilä E. A.: Lipoprotein lipase of adipose tissue and of skeletal muscle in insulin deficient human diabetes. *Diabetologia* 17: 351, 1979.
- 53) Vogel W. C., Brunzell J. D., y Bierman E. L.: A comparison of triglyceride, monoglyceride and phospholipid substrates for post-heparin lipolytic activities from normal and hipertriglyceridemic subjects. *Lipids* 6:805-814, 1971.
- 54) Weld C. B.: Alimentary lipemia and heparin. *Can. Med. Ass. J.* 51:578, 1944.
- 55) Yamamura T. y col.: Familial type I hiperlipoproteinemia caused by apolipoprotein C II deficiency. *Atherosclerosis* 34:53, 1979.
- 56) Yii-Der Ida Chen y col.: Is the hipertriglyceridemia associated with insulin deficiency caused by decreased lipoprotein lipase activity?. *Diabetes* 28:893, 1979.
- 57) Zieve F. J. y Zieve L.: Postheparin phospholipase and postheparin lipase have different tissue origins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 47:1.480, 1972.

# EVALUACION DE LA MADUREZ PULMONAR FETAL POR MEDIO DEL EXAMEN ULTRASONICO DE LA PLACENTA

Dres. MOROZOVSKY, Jacobo  
 ZALAZAR, María  
 RUIZ ORRICO, Guillermo  
 PRATS CARDONA, Hernán  
 MEJICO, Sergio  
 ORTIZ, Mónica  
 FAGGIOLI, Neli  
 MALDONADO, José A. (Bioquímica)  
 HOLTZ, Rosa María (Bioquímica)  
 SCALITER, Gilda (Bioquímica)

*(Trabajo realizado por los Servicios de Ginecología - Obstetricia y Laboratorio de Química del Hospital Privado de Córdoba con el apoyo económico de la Fundación para el Progreso de la Medicina).*

*Publicado en OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA LATINO AMERICANAS. Reproducido con permiso.*

## INTRODUCCION

En el manejo del embarazo de alto riesgo, la ultrasonografía y los parámetros de L.A. (líquido amniótico), constituyen dos pilares fundamentales.

Si bien el primero es "no invasor", la amniocentesis sí lo es, y en ciertos casos puede fracasar (oligoamnios) o está limitada ó contraindicada usarla (placenta anterior, isoimmunización Rh, etc.).

Encontrar una equivalencia o relación válida entre información obtenida ecográficamente y maduración del surfactante pulmonar, seguramente sería un gran aporte en Medicina Fetal orientada a la asistencia del embarazo de alto riesgo.

La sola indicación de terminar la gestación ya la incorpora al grupo de alto riesgo, y es prioritario antes de darle vigencia, conocer su madurez.

Son conocidos los cambios que experimenta la placenta examinada ecográficamente a lo largo de la gestación, y muy particularmente los cambios denominados "de maduración". Acordes con ciertas características ecográficas se estableció la existencia de cuatro grados: 0, 1, 2, y 3. (3).

El grado 0 puede encontrarse muy precozmente en la gestación a las 12 semanas. El grado 1 ya aparece a las 30—32 semanas y puede persistir hasta el término del embarazo. El grado 2 se encuentra a las 34—35 semanas y el grado 3 a las 36—37.

La placenta como "órgano fetal", madura y/o envejece en función del tiempo, como lo hacen otros órganos o sistemas.

Nuestra investigación se orientó a relacionar los grados de madurez placentaria, examinada con ultrasonidos, con la madurez pulmonar fetal.

Con ese propósito, simultáneamente con el examen ecográfico de la placenta estudiamos el perfil pulmonar por medio de los fosfolípidos del líquido amniótico, particularmente la presencia del Fosfatidilglicerol como el parámetro más fidedigno en la evaluación de la madurez del surfactante pulmonar (2) (4) (5).

## MATERIAL Y METODO

De este estudio prospectivo participaron pacientes embarazadas normales a las que se debía estimar la edad gestacional por parámetros ecográficos y de líquido amniótico. La mayoría de ellas fueron pacientes con indicación de cesárea iterativa.

1) Los exámenes ecográficos se efectuaron con un ecógrafo ATL (Tiempo real) y un ecógrafo Picker 80L (B—Scan), ambos con transductor 3,5 MHz.

Cuando hubo posibilidad, toda la placenta fue examinada, y tanto la orientación de los cortes como el ajuste de la "curva de ganancia", se efectuaron tratando de que las modificaciones texturales placentarias se vieran me-

jor definidas. Los cuatro grados de madurez se aplicaron conforme al criterio de Grannum, Berkowitz y Hobbins. (3).

En el Grado I, el plato coriónico se presenta como una línea bien definida, continua y con muy suaves ondulaciones. Algunas áreas ecogénicas, aparecen en la sustancia placentaria, rompiendo su homogeneidad. Esas áreas ecogénicas miden de 1 a 4 mm. de longitud y tienen su eje mayor paralelo a la capa basal.

En el Grado II, el plato coriónico desarrolla indentaciones más marcadas. La sustancia placentaria aparece incompletamente dividida por esas indentaciones con aspecto de "comas". Las áreas ecogénicas son más numerosas y algo más grandes que en el Grado I.

En la capa basal hay un mayor acumulo de ecos lineales con su eje paralelo a ella. Esta área es más densa que la sustancia placentaria con ecos dispersos en el interior.

El Grado III representa la placenta "madura". (Foto 1). El plato coriónico aparece interrumpido por las indentaciones, las cuales ahora se extienden hasta la capa basal y probablemente representan los septos intercotiledones. La sustancia placentaria queda dividida en compartimentos, los cotiledones, con un área central sonolucida. Simultáneamente densas e irregulares áreas ecogénicas de hasta 2 cm. de diámetro, aparecen sobre el plato coriónico, e incluso proyectan sombra acústica. Las áreas sonolucidas correspondientes a zonas sin vellosidades coriales y las ecorrefrigentes a calcificaciones.

2) Las amniocentesis se llevaron a cabo bajo control ecográfico y el líquido amniótico sometido a cromatografía bidimensional en capa fina para fosfolípidos. (2) (5).

Luego el centrifugado, extracción clorofórmica, precipitado con acetona, se sembró la fracción precipitada disuelta en cloroformo.

**Placas:** Se usaron placas comerciales de Merck, Silicagel H 20x20.

**Solventes:** N° 1 cloroformo—metanol—agua—ac. acético: 65—25—8—4 v/v.

N° 2 tetrahydrofurano—metilal—metanol—OHNH<sub>4</sub> 2N 83—57—15—6—8.4 v/v.

**Testigos:** Se corrieron en ambas direcciones testigos de SIGMA LAB. L/E relaciones 2/1 y 1/1, Fosfatidilinositol, Fosfatidilglicerol, Fosfatidilserina, Fosfatidiletanolamina.

Es de hacer notar que el uso de todos los testigos en ambas direcciones, como así también una mezcla de los mismos y una peque-

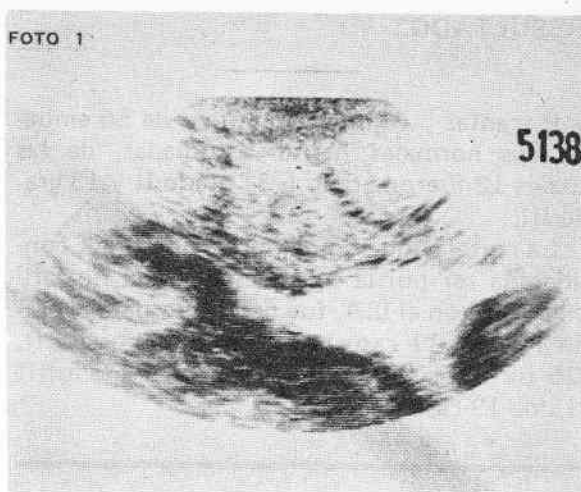


Imagen de Placenta G III.

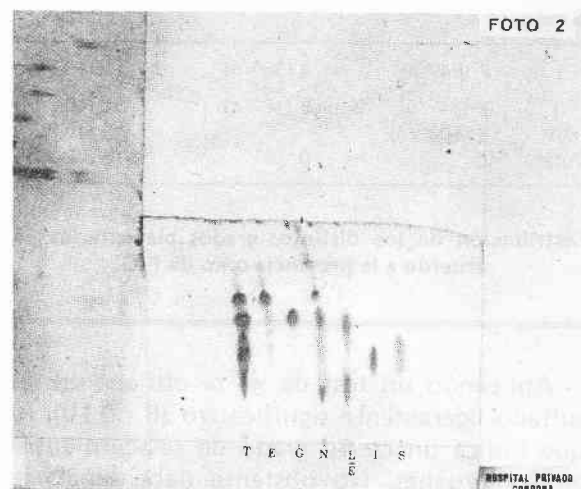


Imagen del corrido de Fosfolípidos en placas.

ña fracción del mismo L.A. en estudio en forma independiente, facilita la ubicación de las manchas en forma correcta, sobre todo, cuando se produce alguna modificación de los Rf. por la alteración de las proporciones de los solventes por evaporación.

El revelado se hizo por pulveración de la placa con mezcla ac. sulfúrico/sulfato de amonio 80% y secado a 150° C. (Foto 2).

La interpretación fue semicuantitativa en la relación L/E y cualitativa en el resto.

Control de calidad, se realizó un macroextracto con 50 ml. de L.A. obtenida por cesárea, el que se fraccionó en 5 alícuotas que se sembraron en 5 placas diferentes corriéndose en otras tantas oportunidades conjuntamente con diferentes problemas, obteniéndose buena reproducibilidad de todo el sistema analítico usado.

## RESULTADOS

Placentas y líquido amniótico de 56 embarazadas normales fueron estudiadas, de las cuales 12 fueron grado I, 31 grado II y 13 grado III.

La correlación con madurez pulmonar, considerada así por la sola presencia del Fosfatidilglicerol en el L.A. fue del 64% para el grado I (7 de 11 casos), 84% para el grado II, (26 de 31 casos) y 100% para el grado III (13 de 13 casos). (Tabla I).

TABLA I

Plac. Grado	F.G. +	F.G. -	TOTAL
I	7 (64%)	4 (36%)	11 (100%)
II	26 (84%)	5 (16%)	31 (100%)
III	13 (100%)	—	13 (100%)
Total	46	9	55

Distribución de los distintos grados placentarios de acuerdo a la presencia o no de F.G.

Aplicando un test de  $\chi^2$  se obtiene un resultado ligeramente significativo ( $P < 0.10$ ), lo que indica un cierto grado de relación entre ambas pruebas. No obstante debe señalarse que cuando la placenta es grado III el FG está presente en el 100% de los casos, asegurándonos madurez pulmonar fetal.

En las mismas muestras de L.A. determinamos cociente L/E, que posteriormente relacionamos con la edad gestacional. (Tabla II).

TABLA II

Fosfolípido estudiado en L.A.	31-33 sem.	34-36 sem.	37-39 sem.	40-42 sem.
+2	6 (67%)	7 (58%)	5 (36%)	2 (12%)
L/E				
-2	3 (33%)	5 (42%)	9 (64%)	15 (88%)
Total	9	12	14	17

Correlación entre edad gestacional y madurez pulmonar por relación L/E.

Si idéntico tratamiento aplicamos a la presencia o no del F.G. en L.A. advertimos un mejor ajuste de la capacidad predictiva de ese parámetro para la madurez del surfactante pulmonar. (Tabla III).

TABLA III

Fosfolípido estudiado en L.A.	31-33 sem.	34-36 sem.	37-39 sem.	40-42 sem.
(+)	6 (75%)	8 (67%)	13 (81%)	18 (100%)
F.G.				
(-)	2 (25%)	4 (33%)	4 (33%)	
Total	8	12	17	18

Correlación de madurez pulmonar por Fosfatidilglicerol distribuido por edad gestacional.

## ABREVIATURAS

- L.A. Líquido Amniótico
- F.G. Fosfatidilglicerol.
- L/E. Lecitina Esfingomielina.
- F.I. Fosfatidilinositol.
- F.S. Fosfatidilserina.
- F.E. Fosfatidiletanolamina.

## COMENTARIOS

Son evidentes los cambios texturales evaluados con ultrasonidos que experimenta la placenta a lo largo de la gestación. Sin embargo, no necesariamente debe progresar secuencialmente a un grado mayor, pudiendo mantener el mismo grado hasta el término.

Estos cambios placentarios a su vez guardan relación con la edad gestacional y con el surfactante pulmonar. Maduración prematura de la placenta suele encontrarse en casos de retardo del crecimiento o pre-eclampsia. Retardo en la maduración puede advertirse en la sensibilización Rh y diabetes Clase A.

En nuestro Servicio cuando necesitamos co-

nocer el grado de madurez pulmonar fetal, recurrimos al perfil pulmonar, particularmente a la presencia de Fosfatidilglicerol, puesto que este fosfolípido lo encontramos presente en algunos casos en que el test de Clemens y la relación L/E indican inmadurez e innecesariamente por esta circunstancia postergamos el parto, en especial en casos de alto riesgo. (1) (6).

Con el grupo de pacientes normales estudiados creemos haber estandarizado las condiciones técnicas adecuadas para lograr en el futuro resultados confiables.

Si ulteriores estudios continúan ratificando esta tendencia, en muchos casos podremos prescindir de la amniocentesis y estudios de parámetros de L.A. para evaluar la madurez pulmonar, valiéndonos exclusivamente del examen ultrasónico de la placenta, particularmente en las imágenes grado III.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— Bent A.E.M.D.; Gray J.H., R.N. Phosphatidylglycerol determination on amniotic fluid 10,000 x g pellet in the prediction of fetal lung maturity. (Am. J. Obstet. Gynecol. 139: 262, 1981).
- 2.— Bustos Raúl, M.D.; Kulovich M.V.; Gluk L., M.D. Significance of phosphatidylglycerol in amniotic fluid in complicated pregnancies. (Am. J. Obstet. Gynecol. 133: 899, 1979).
- 3.— Grannum, P.A.T., M.D.; Berkowitz R.L., M.D.; Hobbins J.C.M.D. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. (Am. J. Obstet. Gynecol. 133: 915, 1979).
- 4.— Kulovich M.V.; Gluk L., M.D. The lung profile. II Complicated pregnancy. (Am. J. Obstet. Gynecol. 135: 64, 1979).
- 5.— Kulovich M.V.; Hallman M.B., M.D.; Gluk L., M.D. The lung profile. I Normal pregnancy. (Am. J. Obstet. Gynecol. 135: 57, 1979).
- 6.— Mackena J., M.D.; Hodson S.A.Ph.D. and Brame R.G., M.D. Clinical utility of fetal lung maturity profile. (Obstet. Gynecol. 57: 493, 1981).



# UROGRAFIA DE EXCRECION EN LA INSUFICIENCIA RENAL

AMUCHASTEGUI, Gerardo  
BERTI, Aldo  
RUIZ POSSE, Diógenes  
PELETEIRO, José A.

*Servicio de Radiología, Hospital Privado - CORDOBA.*

## RESUMEN

Se presenta la experiencia del Departamento de Radiología de nuestro hospital, en la práctica de urografía simple o nefrotomografía en pacientes con insuficiencia renal de diverso grado.

Entre noviembre de 1971 y julio de 1980, fueron estudiados 63 pacientes, 25 mujeres y 38 varones con edades que oscilaban entre los 27 y 85 años de los cuales 61 tenían insuficiencia renal crónica y 2 insuficiencia renal aguda. Se practicó nefrotomografía en 35 pacientes y urografía en los restantes; 26 de estos pacientes tenían análisis de úrea y creatinina 72 horas previas e inmediatamente después del estudio, lo que permitió valorar la tolerancia al examen en base a estos criterios.

En todos los pacientes se correlacionó la uremia y la creatininemia con los hallazgos radiológicos. En 11 pacientes no se observó nefrograma, 10 de ellos tenían creatinina superior a 3 mg. % y el restante tenía cifras entre 1,4 a 3 mg. %. La urea de estos pacientes era inferior a 100 mg. % en 3, estaba entre 100 a 200 mg. % en 5 y era superior a 200 mg. % en 3.

En 34 pacientes se observó concentración defectuosa del medio de contraste; la creatinina de estos casos fue superior a 3 mg. % en 16, estaba entre 1,4 a 3 mg. % en 17 y era inferior a 1,4 mg. % en 1, mientras que la urea fue menor de 100 mg. % en 17, estaba entre 100 a 200 mg. % en 15 y fue mayor de 200 mg. % en 2.

Diez de los 26 pacientes en los que se contaba con análisis previos y posteriores al examen radiográfico aumentaron su creatinina en menos de 0,50 mg. %, 1 entre 0,50 y 1 mg. % y otro por encima de 1 mg. %. La urea

se elevó en menos de 50 mg. % en 10 y en 3 entre 50 a 100 mg. %.

Se concluye que el examen urográfico no ofrece mayores riesgos y es bien tolerado en pacientes con diverso grado de insuficiencia renal y que la creatininemia más que la uremia elevadas predicen la deficiencia de contraste en el parénquima renal o en la vía excretoria de estos exámenes radiológicos.

## INTRODUCCION

Durante mucho tiempo, prevaleció el concepto que la urología estaba contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal, por no ser informativa y producir mayor daño renal; este concepto fue modificado (20), (5), (9) y actualmente se efectúan exámenes urográficos sin limitaciones, máxime cuando se cuenta con el recurso de la diálisis, para los casos con complicaciones.

Se ha postulado, que el paciente, previamente al examen radiológico no debe estar deshidratado, pues podría dar lugar a un mayor deterioro de la función renal (17), (15), (11), en especial en pacientes afectados de diabetes, mieloma múltiple o hiperuricemicos. La sustancia de contraste debe ser administrada en forma de bolo, con una concentración de yodo elevada (38 a 40 gr. por 100 ml.). Los medios de contraste que contienen sales metilglucaminadas dan lugar a una mayor actividad osmótica, incrementando la diuresis, mientras que las sales sódicas dan una concentración más alta en orina (3).

En pacientes con función renal normal, la concentración del medio de contraste, disminuye a un 50 % entre los treinta y sesenta minutos (1), el hígado y el intestino delgado,

son las vías alternativas en la excreción del medio de contraste.

No existen ventajas entre los urogramas por infusión con grandes dosis y el empleo de la inyección rápida en forma de bolo (6).

Es útil documentar la etapa nefrográfica, que posibilita una mejor evaluación de las sombras renales y las modificaciones estructurales o funcionales (16).

Estas imágenes son mejoradas con la técnica tomográfica (18).

El esqueleto óseo puede mostrar cambios que indican cronicidad por osteodistrofia renal (14), ya sea en la forma osteoesclerótica y osteoporótica.

Se pueden observar calcificaciones renales en zona medular o cortical, cálculos renales o uretrales, que pueden ser la causa de la hidronefrosis o atrofia renal. En la región medular en adyacencia de los cálculos puede observarse nefrocalcinosis, producida por hiperparatiroidismo, acidosis tubular, hipercalciuria idiopática, riñón en esponja, necrosis papilar, inmovilización prolongada y oxalosis (4).

Es importante la estimación del tamaño renal y su contorno, pues puede indicar la causa de su insuficiencia renal (8); así en los riñones pequeños de contornos irregulares, se puede sospechar una pielonefritis crónica, o múltiples infartos, diferenciándose por el aspecto de los cálculos (10). Si los contornos son netos puede sospecharse una glomerulonefritis crónica, nefroesclerosis, oclusión de las arterias renales, atrofia post obstructiva, nefritis post irradiación o riñón hipoplásico.

Los riñones aumentados de tamaño, pueden encontrarse en varias entidades (12) como riñones poliquísticos, pielonefritis aguda, glomerulonefritis aguda, linfoma, leucemia, nefrosis, amiloidosis, hidronefrosis obstructiva bilateral, trombosis venosas y en niños las enfermedades por almacenamiento (7).

El nefrograma permite diagnosticar algunas alteraciones parenquimatosas (16); los nefrogramas persistentes y densos con lenta desaparición se observan en las insuficiencias agudas y en las trombosis de las venas renales. El nefrograma débil y persistente se observa en las insuficiencias renales crónicas.

En caso de severas hidronefrosis y de oclusión aguda completa de la arteria renal se observa el nefrograma en anillos. El nefrograma ausente se ve en la necrosis cortical aguda, obstrucción ureteral crónica, oclusión arterial o venosa renal de instalación brusca.

El objetivo de nuestro trabajo fue presentar la experiencia del Departamento de Radiología de nuestro Hospital en pacientes con insufi-

ciencia renal crónica o aguda, a los que se efectuó urograma o nefrotomografía de diagnóstico para valorar con sus cifras de creatinina y urea endógenas su tolerancia y la resolución radiográfica de los mismos.

## MATERIAL Y METODO

Entre noviembre de 1971 y julio de 1980 se estudiaron 63 pacientes afectados de insuficiencia renal de diverso grado, de los cuales 25 eran mujeres y 38 varones. Las edades oscilaron entre 27 y 85 años; 61 (97 %) tenían insuficiencia renal crónica y solamente dos (3 %) tenían evolución aguda. Los diagnósticos etiológicos están enumerados en la Tabla I y fueron obtenidos por clínica en todos los casos y por anatomía patológica en el 22 %.

**TABLA I**  
Etiología de los pacientes con insuficiencia renal

Uropatía obstructiva . . . . .	13	pac.	(21 %)
Nefropatía diabética . . . . .	11	"	(17 %)
Glomerulonefritis . . . . .	5	"	(8 %)
Pielonefritis crónica . . . . .	4	"	(6 %)
Nefritis intersticial . . . . .	3	"	(5 %)
Nefroesclerosis . . . . .	2	"	(3 %)
Insuficiencias renales agudas . . . . .	2	"	(3 %)
Riñón poliquístico . . . . .	2	"	(3 %)
Trombosis de la arteria renal . . . . .	1	"	(2 %)
Hipoplasia renal bilateral . . . . .	1	"	(2 %)
Indeterminados . . . . .	19	"	(30 %)

Fueron estudiados 35 pacientes con nefrotomografía, en los 28 restantes se utilizó urograma de excreción; en algunos casos de ambos estudios se practicaron tomas nefrográficas tempranas y películas tardías (24 hs.).

Se administró Diatrizoato de Sodio al 76 % como medio de contraste, efectuándose una inyección en forma de bolo con una dosis de 50 cc. En todos los pacientes los hallazgos radiológicos fueron relacionados con los valores de urea y creatinina sérica más próximos al día del estudio. En 26 pacientes se correlacionaron estos análisis efectuados dentro de las 72 horas previas con análisis inmediatamente posteriores al estudio, tratando de determinar el grado de deterioro de la función renal inducido por el medio de contraste.

En los enfermos que se encontraban en plan de diálisis crónica (29 %), los datos de laboratorio analizados fueron obtenidos el día del urograma.

En 27 pacientes las cifras de urea eran menores de 100 mg. %/o, 27 tenían urea entre 100 y 200 mg. %/o y los 9 restantes tenían una urea mayor de 200 mg. %/o. La creatinina fue menor de 1,4 mg. %/o en sólo 1 paciente, 27 tenían creatinina entre 1,4 y 3 mg. %/o y 35 mayores de 3 mg. %/o.

## RESULTADOS

En 57 pacientes se pudo determinar el diámetro bipolar de las sombras renales. En 20 (32 %/o) las medidas fueron normales, en 7 (11 %/o) aumentadas de tamaño y en 30 (48 %/o) pequeñas. En los 6 pacientes restantes no se observaron sombras renales; 3 de ellos habían sido sometidos a examen urográfico simple y los otros tres a nefrotomografía.

El nefrograma bilateral fue observado en 50 pacientes (79 %/o) y en 2 (3 %/o) se observó nefrograma unilateral. En 11 pacientes (18 %/o) no se observó incremento de la densidad, 10 de ellos tenían cifras de creatinina mayores a 3 mg. %/o (91 %/o) y el restante (9 %/o) tenía creatinina entre 1,4 y 3 mg. %/o. En estos pacientes la urea era menor de 100 mg. %/o en 3 (27 %/o), estaba entre los 100 y 200 mg. %/o en 5 (45 %/o) y era superior a 200 mg. %/o en 3 (27 %/o).

La eliminación del contraste al sistema excretor se hizo bilateralmente en 40 pacientes (63 %/o), unilateralmente en 10 (16 %/o) y no se observó eliminación en 13 pacientes (21 %/o).

De los 40 estudios en que se obtuvo eliminación bilateral, 6 de ellos (15 %/o) fueron con buena concentración. En los 34 restantes (85 %/o) se observó concentración defectuosa, uno de ellos (3 %/o) tenía creatinina menor a 1,4 mg. %/o, 17 (50 %/o) tenían creatinina entre 1,4 a 3 mg. %/o y en 16 (47 %/o) la creatinina fue superior a 3 mg. %/o.

La urea de estos mismos pacientes fue menor a 100 mg. %/o en 17 casos (50 %/o) entre 100 a 200 mg. %/o en 15 (44 %/o) y mayores de 200 mg. %/o en 2 (6 %/o).

En los 26 pacientes en los cuales se obtuvieron análisis previos y posteriores al estudio urográfico, se constató elevación de la creatinina en 12 pacientes y de la urea en 13. En los restantes las cifras de creatinina y de urea no se modificaron o disminuyeron levemente. La urea se elevó en menos de 50 mg. %/o en 10 pacientes (77 %/o) y en los otros 3 (23 %/o) entre 50 y 100 mg. %/o. El aumento de la creatinina fue menor de 0,50 mg. %/o en 10 pacientes (83,3 %/o), entre 0,50 y 1 mg. %/o en 1 (8,3 %/o) y más de 1 mg. %/o en el restante (8,3 %/o).

No se detectaron imágenes litásicas intrarenales en los 63 exámenes; en 6 se observaron cálculos en la vía excretora, 4 de los cuales producían obstrucción.

Se encontró osteodistrofia renal en su forma osteoesclerótica en 5 pacientes (8 %/o) y osteoporótica en 3 (5 %/o).

## DIFUSION

El diámetro bipolar de las sombras renales fue posible determinarlo en el 50 %/o de los casos de nuestros enfermos. En los pacientes en los que esta medición no pudo realizarse, se habían practicado examen urográfico simple y nefrotomografía en igual cantidad de casos.

De acuerdo con nuestros hallazgos es posible destacar que la probabilidad de no contar con un buen nefrograma está en relación directa con las cifras de creatininemia elevadas, más que con las cifras de uremia. Es así que la mayoría de nuestros pacientes (91 %/o) en los que no se observó nefrograma, tenían creatinina superior a 3 mg. %/o, mientras que con la urea se observó mayor dispersión de cifras obteniéndose incluso 3 pacientes con urea inferior a 100 mg. %/o.

Esta mayor sensibilidad de la creatinina, también se observó en el estudio de la excreción, en donde el 50 %/o de los pacientes con mala concentración tenían creatininemia entre 1,4 y 3 mg. %/o y en el 47 %/o superior a 3 mg. %/o. En estos mismos pacientes la urea estuvo por debajo de 100 mg. %/o en 17 (50 %/o).

De acuerdo con lo demostrado en trabajos anteriores (19), nuestros enfermos estudiados con exámenes de creatinina y urea previos y posteriores al estudio radiológico no elevaron sus cifras en un 50 %/o de los casos. En los restantes el aumento de la concentración no pasó de 0,50 mg. %/o de creatinina en la mayoría (83,3 %/o) y de 50 mg. %/o de urea en el 77 %/o. Estos hallazgos afirman el criterio de la inocuidad del examen en pacientes portadores de insuficiencia renal de diferentes grados.

De acuerdo con esta breve experiencia, podríamos concluir que ya sea el examen urográfico simple o la tomografía renal con inyección de contraste, pueden ser practicados en pacientes con insuficiencia renal con buena tolerancia y que la ausencia de contraste en el parénquima renal o en la vía excretora tiene relación directa con las cifras elevadas de creatinina en la sangre.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Becker, J. A., Gregorie, A., Berdon, W. and Schawartz, D.: Vicarious excretion of urographic media. *Radiology* 90: 243, 1968.
- 2) Becker, J. A.: Before and after dialysis urography: *Radiology* 109: 271, 1973.
- 3) Bennis, J. A.: Urographic contrast agents a comparison of sodium and methylglucamines salts: *Clin. Radiol.* 21: 150, 1970.
- 4) Borniak, N. A., Scheweizer, R. D.: Urographic findings en patients with renal failure: *Rad. Clin. N. Amer* 10: 433, 1972.
- 5) Brown, C. B., Glancy, J. J., Fry I, K. and Cattel, W. R.: High dose excretion urographic in oliguric renal failure: *Lancet* 2: 952, 1970.
- 6) Cattel, W.R., Fry, I.K., Spencer, A.G. and Purkiss, P.: Excretion urographic I factors determining the excretion of Hypaque: *Brit. J. Radiol.* 40: 561, 1967.
- 7) Chait, A., Stoane, L., Moskowitz, L. and Mellins, H. A.: Remal veins trombosis: *Radiology* 90: 886, 1968.
- 8) Davison, J. A.: Diagnóstico radiológico de las enfermedades del parénquima renal: Editorial Médica Panamericana. Bs. As. 1979, pág. 47 – 57.
- 9) Fulton, R. E., Witten, D. M., Wagoner, R. D.: Intravenous urographi in renal insufficiency: *Am. J. Roetgenol.* 106: 623, 1969.
- 10) Hodson, C.J.: The radiological contribution toward the diagnosis of chronic pyelonefritis: *Radiology* 88: 857, 1967.
- 11) Kelley, W.M.: Uricosuria and X-ray. Contrast agents: *N. Engl. J. Med.* 284: 975, 1971.
- 12) Lalli, A.F.: Renal enlargement: *Radiology* 84: 688, 1965.
- 13) Matalon, R., Eisinger, R.P.: Succesfful intravenous pie-lography in advanced uremia, visualization in the post dialytic state: *N. Engl. J. Med.* 282: 835, 1970.
- 14) Mc. Clennan, B.L.: Current approaches to the azotemics patients: *Rad. Clin. N. Amer.*: 17: 197, 1979.
- 15) Myers, G.H., and Witten, D.M.: Acute renal failure after excretory urography in multiple myeloma: *Am. J. Roentgenol.* 113: 583, 1971.
- 16) Newhouse, J.H., Pfister, R.C.: The nephrograms: *Rad. Clin. N. Amer.* 17: 213, 1979.
- 17) Pillay, W.K.G., Robbins, O.C., Schawartz, F.D. and Kark, R.M.: Acute renal failure folowing intravenous urographic in patients with longe standinge diabetes mellitus and azotemic. *Radiology* 95: 633, 1970.
- 18) Pfister, R.C., Shea, T.E.: Nephrotomography: *Rad. Clin. N. Amer.* 9: 41, 1971.
- 19) Rahimi, A., Edmonson, R.P.S., Jones N.F.: Efects of radiocontrast media on Kidneys patients with renal disease: *Brit. Med. J.* 282: 1194, 1981.
- 20) Schawartz, W.B., Hurwit, A. and Ettinger, A.: Intravenous urographic in the patients with renal insufficiency: *N. Engl. J. Med.* 269: 277, 1963.
- 21) Telner, L.B.: Urographic and Pharmacology in uremia *Physiology and Pharmacology: Radiol, Clin, N. Amer.* 10: 421, 1972.

# VALORES NORMALES DE LA IgE SERICA TOTAL EN LA POBLACION DE LA CIUDAD DE CORDOBA (República Argentina)

Dr. EDUARDO FERNANDEZ \*  
Dr. GILBERTO CHIOTTI \*\*\*  
Dr. NORBERTO GALLINO \*\*  
Dr. MARIO ROSENBLUM \*\*\*

## INTRODUCCION

La participación de factores humorales específicos en las enfermedades alérgicas fue primeramente demostrada por Prausnitz Kustner. La identificación química de estos factores humorales (anticuerpos reagínicos) fue objeto de un considerable número de trabajos; hasta que los esposos Ishizaka y Col, por un lado y Johansson, Bennich y Col, por otro; establecen la existencia de una nueva clase de Inmunoglobulina, desde entonces conocida como Inmunoglobulina E (IgE).

Dada la conveniencia de establecer los valores normales en cada laboratorio, y en especial ante la divergencia existente en la literatura mundial con respecto a los valores normales de la IgE total a nivel sérico. El presente trabajo se propone establecer los valores normales de la IgE sérica en distintos grupos etarios de la población de la ciudad de Córdoba, República Argentina, para que nos permita manejarnos con nuestros enfermos dentro de un margen de mayor seguridad.

## MATERIAL Y METODOS

Luego de realizados los dosajes de 272 enfermos, de muestras tomadas al azar de la población que concurre al Laboratorio Central

del Hospital Privado (Policlínico que cubre prácticamente todas las especialidades médicas), por consultorio externo; decidimos eliminar del muestreo, todas aquellas muestras que la historia clínica mostraba alergia clínica o antecedentes alérgicos familiares directos, parasitosis reciente o las que no encontramos su historia clínica, por desconocer los datos. La historia clínica única nos permitió entonces hacer esta selección, quedando descartadas así 124 muestras; y trabajar con seguridad con las 148 restantes.

La población así analizada, se clasificó en 7 grupos etarios: cordón — 0 a 2 años — 2 a 4 años — 4 a 10 años — 10 a 20 años — 20 a 40 años — más de 40 años.

La determinación total de IgE sérica se estableció en cada muestra por duplicado, utilizando el método de Radio—Inmuno—Sorbent—Test en papel (PRIST), empleando equipos comerciales de Farmacia—Diagnostics.

Debido a la dispersión de los valores encontrados, que fue relativamente grande, para el análisis estadístico se utilizó la media geométrica (transformación logarítmica); y para establecer los límites superiores se empleó un campo de tolerancia unilateral de 95% (T. de Student). Esto es lo que nos da los valores límites máximos con un 95% de tolerancia, vale decir, los que aplicaremos en la práctica diaria.

## RESULTADOS

En el cuadro Nº 1: Se aprecian los valores normales en media geométrica y Límite Superior Unilateral (95%), siempre en u/ml., en los diferentes grupos etarios.

(\*) Jefe del Laboratorio de Radioinmunoensayo de la Fundación para el Progreso de la Medicina.

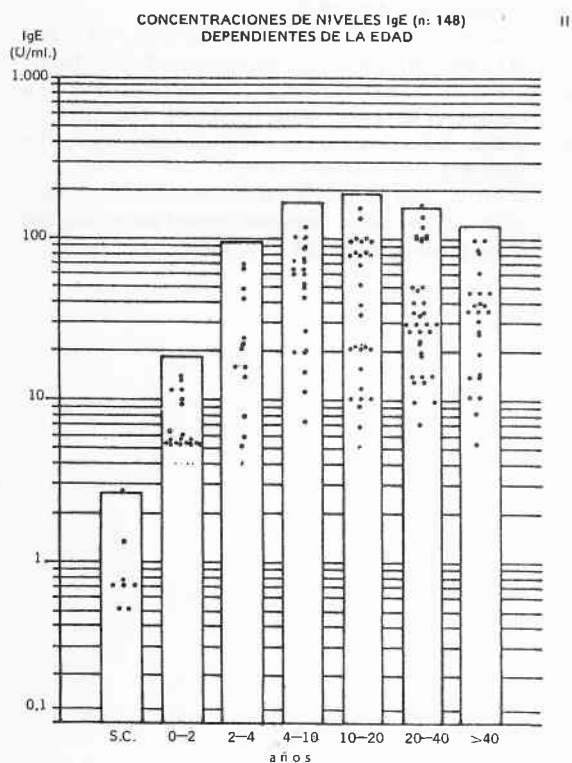
(\*\*) Jefe del Servicio de Alergia. Hosp. Privado Cent. Med. de Cba.

(\*\*\*) Médicos del Servicio de Alergia. Hosp. Privado Cent. Med. de Cba.

**VALORES NORMALES DE IG. E (U.I./ml.)  
MEDIA GEOMETRICA Y LIMITE SUPERIOR UNILATERAL (95%o)**

EDAD Nº CASOS	CORDON	AÑOS					
		0-2	2-4	4-10	10-20	20-40	+ 40
MEDIA GEOMETRICA	0,87	7.71	21	45.68	34.48	37.78	31.31
LIMITE SUP. (95%o)	2.57	17.82	92.70	167.96	186.03	153.94	119.69

En el cuadro Nº 2: Observamos la distribución de los valores obtenidos, en los diferentes grupos, en una escala logarítmica. Es interesante destacar que el mayor número de casos se ubica en los límites inferiores en todos los grupos. Puesto que como vemos, la mayor concentración se encuentra entre los 10 y 40 u/ml., y excepcionalmente se superan las 100 u/ml.



En el cuadro Nº 3: Se comparan nuestros resultados con el de otros autores, habiéndose transformado todos los valores en (u/ml.). Se utilizó como factor de corrección: 1U: 2, 3 Nonagramos.

Lo primero que llama la atención es la disparidad de los resultados, tanto en los valores medios como en el Límite Superior.

**CONCENTRACION DE IgE SERICA TOTAL  
EN ADULTOS NORMALES (U/ml.)**

REFERENCIA	MEDIA GEOMETRICA	LIMITE SUPERIOR (95%o)
JOHANSSON	107.82	434.78
GLEICH	34.78	339.31
POLMAR	45.65	889.13
STITES	45.21	195.65
PHARMACIA	20.00	195.00
LAB. (F.P.M.)	47.72	153.94

En lo que hace a la Media Geométrica, encontramos un valor máximo de 107,82 establecido por Johansson y Col., y un valor mínimo de 20 que corresponde a Pharmacia. Es de destacar que los valores establecidos por Pharmacia son en general los utilizados como referencia en nuestro medio; nosotros tenemos más del doble de ese valor (47,72), que supera al de Gleich y Col. (34,78) y prácticamente coincide con el de Polmar (45,65).

Con respecto al Límite Superior, el mayor valor establecido es el de Polmar y Col. (889,13), y el menor el nuestro (153,94). Como vemos, aquí coinciden los resultados de Pharmacia y Stite y Col. que son superados por los de Gleich y Johansson. La diferencia entre los valores de Pharmacia y los nuestros es de 41.

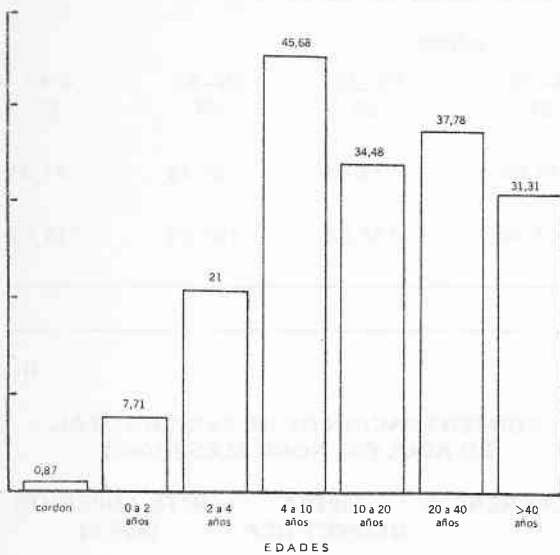
En el cuadro Nº 4: Se observan los valores medios establecidos en Medio geométrica, y en u/ml. en los diversos grupos etarios.

**DISCUSION**

Con respecto a la evolución de la IgE en relación a la edad, nuestros hallazgos coinciden con la mayoría de los autores, salvo con aquellos que han documentado un pico mucho mayor y circunscripto a los 10 años.

VALORES MEDIOS SEGUN GRUPOS ETARIOS

IV.



Es de destacar que en cordon, en concordancia con recientes trabajos, los niveles son muy bajos, incluso no dosables, a diferencia de otros trabajos como los de Johansson (año 68) que encuentra valores dosables en todos los casos, superando en algunos las 40 u/ml.

Es de señalar que en ninguno de nuestros casos se supera las 200 u/ml., lo cual no coincide en general con la experiencia de otros autores.

Llama la atención en el cuadro final, sobre la discrepancia de los resultados, lo cual puede obedecer a:

- a) El laboratorio en sí, y la técnica utilizada.
- b) Los parámetros establecidos en la selección de los casos. Es de destacar que algunos autores como Polmar y Col. trabajaron con suero obtenido de un banco de sangre sin haber descartado enfermedades alérgicas.
- c) La presencia de distintos factores regionales, como estado de nutrición, parasitosis, etc.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cesika, M. and. Lundkvist, U., *Immunochemistry*, 9: 1021, 1972.
- 2.- Gleich, G.J., Averbeck, A.K. and Swedlund, H.A., *J. Lab. Clin. Med.*, 77: 690, 1971.
- 3.- Greenwood, F.C., Hunter, W.M., and Glover, J.S.: The preparations of <sup>131</sup>I-labelled human growth hormone of high specific radioactivity, *Biochem J.* 89: 114, 1963.
- 4.- Heiner, D.C., and Rose, B.: Elevated levels of IgE in conditions other than classical allergy, *J. Allerg.* 45: 30, 1970.
- 5.- Ishizaka, K., Ishizaka, T. and Hornbrook, M.M., *J. Immunol.* 97: 840, 1966.
- 6.- Ishizaka, K. and Ishizaka, T., *J. Immunol.* 99: 1187, 1967.
- 7.- Ishizaka, K. and Ishizaka T., in *Progress in Immunology*, edited by B. Amos, p. 859, Academic Press, New York, 1971.
- 8.- Johansson, S.G.O. and Bennich, H., *Immunology* 13: 381, 1967.
- 9.- Johansson, S.G.O., Bennich, H. and Wide, L., *Immunology*, 14: 265, 1968.
- 10.- Polmar, S.H., Waldmann, T.A. and Terry, W.D., *J. Immunol.*, 110: 1253, 1973.
- 11.- Polmar, S.H., Robinson, L.D., Jr. and Minnefot, A.B., *Pediatrics*, 50: 279, 1972.
- 12.- Polmar, S.H., Waldmann, T.A. and Terry, W.D., *Am. J. Pathol.*, 69: 499, 1972.
- 13.- Polmar, S.H., Waldman, T.A., Balestra, S.T., Jost, M.C. and Terry, W.D., *J. Clin. Invest.*, 51: 326, 1972.
- 14.- Prausnitz, C. and Küstner, H., *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Infektionskr. Abt. 1, Orig.* 86: 160, 1921.
- 15.- Stites, D.P., Ishizaka, K. and Fudenberg, H.H., *Clin. Exp. Immunol.*, 10: 391, 1972.
- 16.- Wide, L., and Porath, J.: Radioimmunoassay of proteins with the use of Saphadexcoupled antibodies, *Biochim. Biophys. Acta* 130: 257, 1966.

## Adelantos en Medicina

# POTENCIALES EVOCADOS EN NEUROLOGIA

Dres. SANTIAGO B. PALACIO (\*)  
ANGEL A. MONTI  
MANUEL E. ALBARENQUE

(\*) *Servicio de Neurología Hospital Privado.*

Sabemos que la conducta y la percepción humanas tienen actividad nerviosa. Esta actividad genera corrientes eléctricas que dependen de la "vida" de la neurona (1). Así, ya es conocido, que en el cerebro humano, la actividad bioeléctrica (E.E.Gm) es la resultante de la actividad de millones de neuronas.

Las variaciones transitorias que se observan en el E.E.Gm. por estímulos físicos o psíquicos ya fueron descritos por el creador de la técnica, Hans Berger, (2) en 1929, quien señaló la disminución de la amplitud de las ondas cerebrales por estímulos táctiles, auditivos y visuales.

Este cambio de la actividad eléctrica cerebral por estímulos se denomina Potencial Evocado (PE) que se registra en el cráneo con electrodos a disco fijados en el cuero cabelludo.

Podemos definir que cualquier estímulo que sea suficiente para causar despolarización de un nervio periférico, sensitivo o mixto puede evocar potenciales en el S.N.C. y suministrar información sobre la percepción relacionada a estímulos específicos (3).

La actividad bioeléctrica del PE, ("señal") es de muy baja amplitud, siempre inferior a 10 m.v., presentándose por lo general entre 0,5 — 1 m.v. Con motivo de esta amplitud tan baja, quedaba sumergida en la actividad cerebral espontánea (E.E.Gm.), pero con el aporte de Dawson, (4) o sea la introducción de la promediación con el empleo de computadoras, se logró realzar o aumentar la señal del PE, mientras que la actividad de fondo del E.E.Gm. ("ruido") se atenúa, lo mismo que toda actividad eléctrica no-neuronal.

Los equipos diseñados en la actualidad pueden acumular datos en una cinta magnética o disco, fotografiar la imagen osciloscópica, o inscribir la actividad en papel.

Se han desarrollado en la última década tres técnicas de PE: el visual (PEV), el auditivo

(PEA) o auditivo de tronco (PEAT) y el somatosensorial (PESS).

Los estímulos más usados en la práctica son: para la visión el flash estroboscópico y el damero reversible; para el oído, el click y para el somestésico un estímulo sensorial de un nervio periférico, siendo el más común el nervio mediano.

En la actualidad, el PE se usa en la clínica como método de gran utilidad para evaluar la función sensorial correspondiente. Sus ventajas primordiales están dadas porque siendo un método no cruento no se altera con el uso de fármacos o anestésicos pudiendo, entonces, aplicarse en pacientes cualquiera sea su edad o su estado de conciencia.

El PE anormal tiene una alta probabilidad de indicar el hecho lesional del S.N. y contribuye a poner en evidencia la actividad específica del cerebro, siendo un indicador objetivo de la función sensorial que permite distinguir trastornos orgánicos de psicogénicos.

El PE puede poner de manifiesto la presencia de lesiones no demostradas por la clínica, sobre todo en el diagnóstico de Esclerosis Múltiple (5).

La interpretación está basada en datos numéricos aunque también existen elementos subjetivos que deben tenerse en cuenta en la clasificación de la forma de onda y sus medidas.

En nuestro país los aportes sobre el tema han sido explicitados por varios autores (6, 7 y 8).

## POTENCIALES EVOCADOS VISUALES (PEV)

Es el PE que se obtiene al estimular con una fuente luminosa el nervio óptico. El estímulo visual puede ser no estructurado o estructurado.



En las primeras épocas del desarrollo de esta técnica se empleó el estroboscopio (luz difusa), estímulo no estructurado, hasta la aplicación en la actualidad de un cuadrilátero en la forma de un damero, con cuadros negros y blancos reversibles sobre una pantalla de televisión (estímulo luminoso con contorno), estímulo estructurado.

Ambos métodos se diferencian en que el estroboscopio produce potenciales muy variables de un individuo a otro, haciéndose difícil identificar los distintos componentes del trazado, y con menor sensibilidad en alteraciones de la función de la vía óptica, aunque este método se sigue usando en casos de falta de cooperación del paciente (9).

Se emplea el estímulo estructurado, damero reversible, a un metro de distancia con iluminación tenue de fondo y aislado de sonidos para no distraer al paciente.

La frecuencia e intensidad del estímulo se refleja en la amplitud y latencia del PE que se obtiene. Así, a mayor frecuencia del estímulo, menor amplitud, siendo por lo contrario, de mayor amplitud cuando los cuadrados blancos y negros del "damero" son de menor tamaño con bordes nítidos y en un ángulo visual de  $10^{\circ}$  a  $15^{\circ}$ . Si el estímulo se aleja del foco disminuye la amplitud del potencial (10).

Cada ojo se investiga separadamente y el examen total dura 30 minutos. Los registros se obtienen con electrodos discos fijados en el cuero cabelludo en regiones occipital, parietal y en la línea media, con referencia a la oreja o un punto frontal medio.

Como en las distintas modalidades del PE en el visual, debe determinarse la latencia y voltaje de un grupo de controles normales, estableciendo así promedio y desviación standard, debiendo tenerse en cuenta que los resultados de un laboratorio no son superponibles a los de otro.

Nosotros trabajamos empleando como estímulo un damero blanco y negro reversible, de  $32 \times 32$  cuadrados a una repetición de 1,88/seg.

La onda que se obtiene es positiva en el electrodo occipital. Este PEV se genera en la corteza visual estriada y paraestriada y esta única onda simple aparece cerca de 100 m/seg. después del estímulo y tiene mayor amplitud en la línea media cerca del inion.

Aunque existen variaciones personales, la amplitud de la onda se relaciona con la agudeza visual del paciente, con el tamaño y número de los cuadros blancos y negros del estímulo,

con la claridad del foco y con la frecuencia e intensidad del estímulo.

La latencia de la onda visual puede verse alterada por disminución en la intensidad del estímulo, o bien por reducción de la capacidad visual del paciente por compromiso de la vía óptica, cataratas o pupilas mióticas. También puede ocurrir por estimulaciones insuficientes, por ejemplo, en exámenes que duran menos de 30 minutos.

El estudio de este circuito visual debe comenzar con el Electroretinograma (ERG). Este método, que fue inicialmente desarrollado con electrodos corneales en 1945 (11, 12), se usa ahora con la promediación, registrándose con electrodos de superficie. El ERG normal expresa la integridad de dos capas retinianas: los receptores y de las células bipolares. Su anomalía establece el nivel lesional en patologías corio-retinianas, tales como distrofias retinianas o de epitelio pigmentario, atrofas coroides, déficits circulatorios y retinopatías tóxicas (13). (Fig. 1).

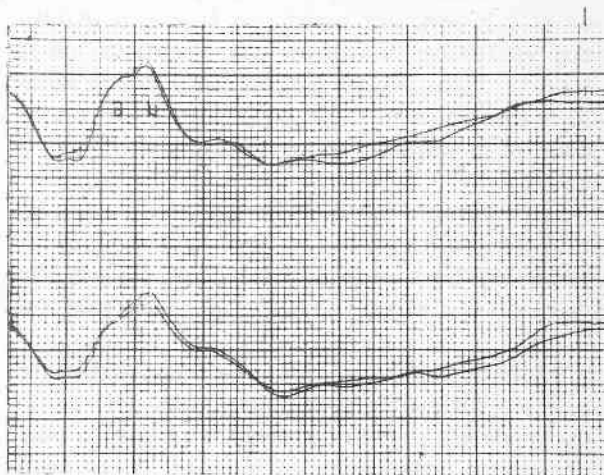


Fig. 1. Electroretinograma normal: arriba ojo derecho. Abajo, ojo izquierdo. Ondas a y b, correspondientes a conos y bastones y células bipolares.

En la latencia del PEV hay diferencias según el sexo y la edad. Así en mujeres la latencia es más corta probablemente por el menor tamaño de cabeza. Y en cuanto a la edad, la latencia no se modifica desde los 2 años hasta la quinta década, para después aumentar 2 mseg. por década (14).

Podemos efectuar estudios desde el recién nacido pudiendo seguir así el desarrollo del sistema visual y evaluar la eficiencia del tratamiento por ambliopía y opacidad corneana.

La temperatura del cuerpo no tiene influencia en la onda visual, aún en pacientes con esclerosis múltiple (15, 16).

Debemos tener en cuenta que el PE refleja objetivamente la función sensorial estudiada en términos cuantitativos. Examinamos así aspectos de la conducción de la vía óptica.

El PEV debe examinarse en su latencia, morfología y amplitud, siendo la primera la más importante. La demora en la latencia absoluta de P<sub>100</sub> a partir del estímulo y la diferencia de la misma entre los dos ojos es un reflejo sensible de enfermedad. (Fig. 2).

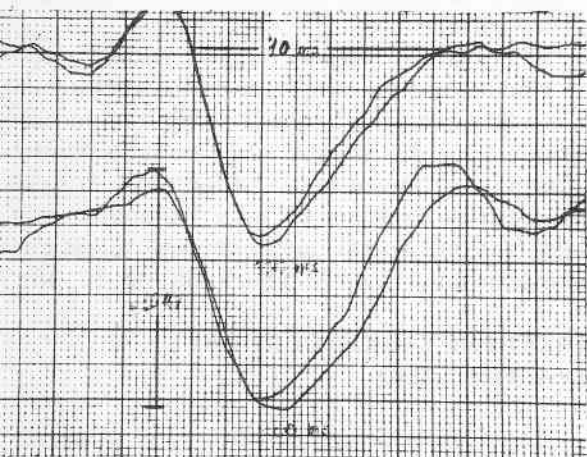


Fig. 2. Potencial evocado visual. Señal positiva de 100 mseg. de latencia, 10 m.v. de amplitud y 60 a 75 mseg. de duración. Arriba ojo derecho, abajo ojo izquierdo.

Una lesión de la vía visual posterior al quiasma óptico no produce anomalía en P<sub>100</sub>, registrado en línea media, teniendo en cuenta que cada ojo se proyecta en ambos lóbulos occipitales, porque así la vía en el otro hemisferio transmite suficientes impulsos para producir respuestas de latencia normal. Así, en pacientes con hemianopsia homónima por isquemia cerebral de la arteria silviana se obtiene un P<sub>100</sub> de latencia normal.

Si encontramos anomalía en un solo ojo, la lesión debe ser prequiasmática.

Los registros del PEV normales en pacientes con amaurosis permiten descartar su origen orgánico, salvo en los casos de ceguera cortical.

### APLICACIONES CLINICAS

En la neuritis óptica el PEV tiene anomalías altamente positivas, hasta de un 90 % (17,18). No es siempre anormal en el edema de papila y se lo ha usado para evaluar la función visual en pacientes con este síntoma o bien en pseudotumor cerebral. Las anomalías bioeléctricas pueden preceder las manifestaciones clínicas o ser paralelas a ellas. (Fig. 3).

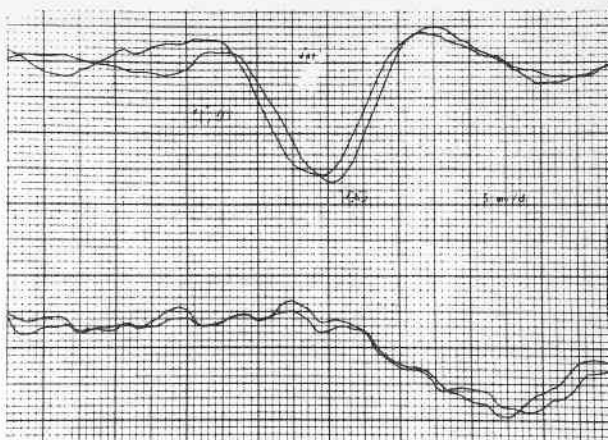


Fig. 3. Neuritis óptica unilateral izquierda. En ojo derecho potencial positivo de latencia, amplitud y duración normales. En ojo izquierdo el potencial positivo aparece de latencia prolongada: 150 mseg. y de duración aumentada: 100 mseg.

En ambliopías tóxicas y nutricionales (alcohol, tabaco o quinina) (19, 20, 21, 22), las normalidades no están relacionadas al grado de déficit visual.

En la neuropatía óptica isquémica (por arteritis temporal u oclusión carotídea) se afecta la amplitud antes que la latencia pero por lo general ambas son anormales (23).

En tumores que comprimen la vía óptica en su parte anterior, se produce distorsión en la forma de onda del PEV, causando pérdida de amplitud y de latencia siendo esta última menor que la que se presenta en enfermedades desmielinizantes (24).

Pero la mayor utilidad de esta técnica, está dada en la esclerosis múltiple. Las distintas estadísticas varían desde una positividad del 96 % en un estudio (25) hasta el 50 % en otro (26). En esta enfermedad puede demostrarse prolongación de la latencia del PEV aún en ausencia de signos clínicos (27). (Fig. 4).

Esta demora en la latencia no es específica de la esclerosis múltiple. También puede encontrarse en procesos intracraneanos que comprimen el nervio óptico, quiasma o tracto óptico como ocurre en procesos expansivos orbitarios, hipofisarios, etc.

El empleo del PEV en otras enfermedades neurológicas tales como en disléxicos, epilépticos, ataxia heredo — espinales y enfermos de Parkinson, se estudia actualmente. (28, 29).

### POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DEL TRONCO (PEAT)

Se obtiene por brevísimos estímulos auditivos.

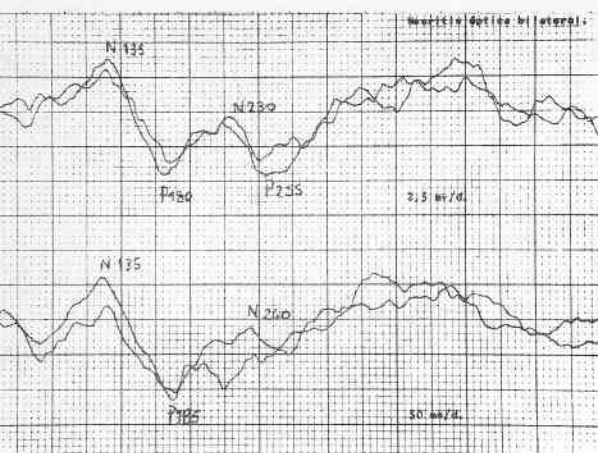


Fig. 4. Neuritis óptica bilateral. En ojo derecho dos potenciales positivos de latencias muy prolongadas: 180 y 255 mseg. En el ojo izquierdo un potencial positivo a 185 mseg.

vo, (click de 100 microsegundos de duración) que se repite a frecuencia de 10 por segundo. Con este estímulo aplicado al oído, se activa el nervio auditivo y los otros núcleos del tronco cerebral referidos a la vía auditiva.

Se registran siete ondas que nacen dentro de los diez primeros milisegundos que siguen al click y refleja así la actividad de la vía sensorial auditiva (30, 31), conociéndose la fuente de cada una de las ondas, lo que posibilita el diagnóstico topográfico. Así determinado el PEAT, su utilización clínica está relacionada a la forma de la onda y a su estructura anatómica. (32, 33).

En este registro, tenemos la onda I, correspondiente al potencial de acción del nervio auditivo. La onda II, es generada por los núcleos cocleares del bulbo. La onda III en el complejo olivar superior, la IV en el lemnisco lateral. La V, en el colículo inferior forma con la IV, a veces, el complejo IV - V. La onda VI toma origen en el cuerpo geniculado y la VII en las radiaciones auditivas y pueden, en condiciones normales, no ser registradas. Todas las ondas tienen muy baja amplitud, alcanzando rara vez 1 m. v. (Fig. 5).

Los electrodos se colocan en el lóbulo del oído estimulado y en el vértex. Se estimula en forma monoaural ya que en la forma biaural, la respuesta del oído sano puede oscurecer la del oído enfermo.

El PEAT tiene características particulares que lo convierten en una herramienta muy útil para la detección de patologías que compromete la vía auditiva (34). Tiene así latencias muy estables que hacen que las diferencias entre controles normales sea muy pequeña. De esta manera, la consideramos una

prueba sensible que registra cualquier alteración funcional de la vía auditiva desde la cóclea hasta el colículo inferior en el pedúnculo cerebral.

Por otra parte, no hay modificaciones en los estudios con la vigilia o sueño o con cambios de la atención, por lo cual se puede registrar bajo sueño en niños o pacientes con trastornos mentales. Como tampoco se altera con fármacos se pueden emplear anestésicos sin ninguna variante en el tamaño o morfología de las ondas.

Se registran desde el recién nacido, lo que se traduce en una simple onda y se desarrolla a medida que se produce la mielinización hasta que a los dos años ya adquiere la forma del adulto, no habiendo ya diferencias con el progreso de la edad. El sexo femenino tiene latencias más cortas que el hombre quizás por el menor tamaño de la cabeza (35, 36, 37, 38).

## INTERPRETACION CLINICA DEL TRAZADO

Está basada principalmente en el intervalo entre las ondas (latencia entre los picos) siendo así el reflejo de la función conductora de la vía auditiva. La diferencia entre la latencia de la onda I a la V es el tiempo que tarda la señal en ir desde el nervio auditivo al colículo inferior, siendo su valor normal de  $4 \pm 02$ , mseg

No está afectada por cambios en la intensidad del estímulo o por alteraciones periféricas del aparato auditivo, pero sí hay aumento de la latencia en los procesos neurogénicos del tronco.

La ausencia de ondas indica el bloqueo to-

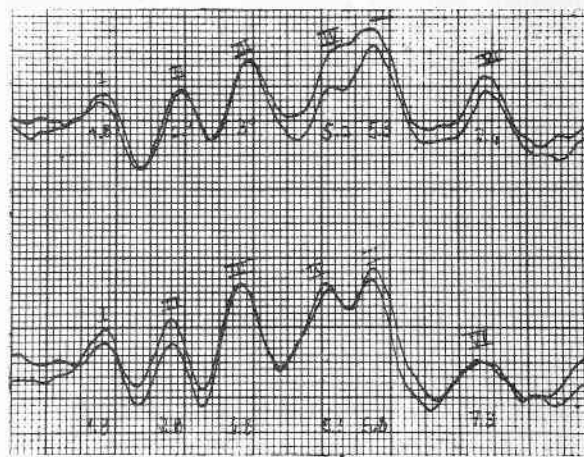


Fig. 5. Potenciales evocados auditivos. Arriba oído derecho, abajo oído izquierdo. Latencias de las ondas así como diferencia entre latencias de ondas dentro de términos normales en ambos oídos.

tal en el sector más periférico de la vía por una severa patología que bloquea la señal.

La disminución de la amplitud se debe a la desincronización de la señal originada. En enfermedades con compromiso del tronco cerebral, el registro del PET muestra disminución o desaparición de ciertas ondas sin estar afectada la audición. Se explica así, por que la pérdida de mielina de las fibras no es uniforme en todas ellas, lo que produce diferentes velocidades de conducción y descomposición de la señal.

Cuando la lesión está situada en el propio tronco cerebral la onda I es siempre normal y la presencia de las restantes ondas depende de la topografía lesional. Así, en lesiones altas se comprometen la onda IV y V y los protuberanciales la III y a veces la II.

En la lectura del trazado, además de la latencia absoluta de cada onda y la relativa entre los picos y la presencia o ausencia de deflexiones, se estudia la amplitud y la morfología del potencial teniendo valor las asimetrías notables entre un lado y otro.

Es necesario aclarar que el estímulo por cada nervio (VIII par) asciende ipsi y contralateralmente por las fibras cruzadas que se encuentran a nivel protuberancial, pero el registro del PEAT emerge de centros y vías ipsilaterales al oído estimulado.

Se aconseja realizar determinaciones sucesivas que evidencien trazados gemelos, ya que los normales se reproducen con iguales características.

## APLICACIONES CLINICAS

En ENFERMEDADES PERIFERICAS DEL APARATO AUDITIVO está prolongada la latencia absoluta de todo los PEAT, pero no la latencia entre las ondas. Así, podemos aplicar el PEAT para determinar la capacidad auditiva en niños que no cooperan, casos de alteración mental o casos médico — legales, por no poder realizar audiometrías convencionales (40).

En NEURINOMAS DEL ACUSTICO con hipo o anacusia, es el método de mayor sensibilidad para la detección del tumor. Es siempre anormal, aún en casos de normalidad de otros estudios. Tiene valor la presencia o ausencia de la onda I. En casos de estar abolida la onda I, el tumor es de tal tamaño que el diagnóstico clínico o radiológico es obvio. Por lo general se encuentra demora en la latencia de onda I a III y I a IV (41).

En las ESCLEROSIS EN PLACAS presenta anomalías pero con menor frecuencia que el PEV o SS, debido probablemente a la me-

nor localización de la enfermedad en el tronco cerebral (43). Pueden existir anomalías aún sin signos clínicos, en algunos casos. La anomalía más frecuente consiste sobre todo en la pérdida de la amplitud de la onda V, prolongación de latencia I — V, III — V o I — III, pudiendo presentar también asimetrías de latencia, amplitud o mixtas según sea el estímulo derecho o izquierdo (44).

En OTRAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO el PEAT evidencia anomalías como en la mielinólisis pontina central (45), leucodistrofias (46), atrofas olivo — ponto — cerebelosas (47) y asimismo hemos encontrado alteraciones en la enfermedad de Refsum.

En el COMA, el PEAT es útil en cuanto pone en evidencia la función del tronco cerebral, pudiendo, en la mayoría de los casos, establecer el nivel de la lesión o disfunción y seguir así el curso evolutivo. Si el coma tiene nivel córtico subcortical, el PEAT no se modifica, pero en casos de nivel mesencefálico se altera la onda V. Si el nivel pontino es el afectado existe compromiso de ondas III y V, y si el nivel es bulbar se conserva la onda I con desaparición de las demás. Por otra parte el estudio seriado permite seguir el curso descendente rostro — caudal del coma.

En los casos de muerte cerebral sólo aparece la onda I como expresión de actividad periférica sin evidencia de las restantes.

## POTENCIALES EVOCADOS SOMATO SENSORIALES (PESS)

Son los registrados por estimulación de nervios periféricos sensoriales o mixtos. La señal recorre una gran extensión del S.N.C. que comienza en los cuerpos celulares de las fibras largas sensoriales situadas en los ganglios de las raíces dorsales, (PE), continúa por la columna posterior ipsilateral de la médula, haciendo sinapsis en los núcleos de Gol (ondas A y B) y Burdach en la unión espino — bulbar, después cruza al lado opuesto y viaja hasta el tálamo y la corteza parietal sensorial (P<sub>2</sub>) (Fig. 6).

METODOLOGIA: Se obtiene el PESS con la estimulación eléctrica sobre el nervio mediano en la muñeca, el peroneo en la rodilla o el tibial en la articulación del tobillo.

El registro se efectúa con el electrodo sobre la superficie próxima a la fuente generadora del potencial a lo largo de la vía somato sensorial.

Así, colocamos electrodos en el punto de Erb sobre la clavícula, por encima del plexo

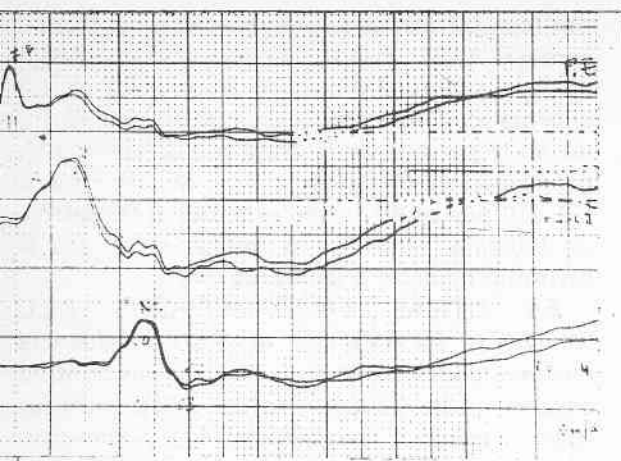


Fig. 6. Potenciales evocados somatosensoriales normales: arriba — abajo:

- 1.— Punto de Erb en Fosa supraclavicular a 11 mseg.
- 2.— A y B: núcleos Goll — Burdach a 13 y 15 mseg.
- 3.— N2: Tálamo óptico contralateral: 20 mseg.
- P2: Corteza parietal contralateral: 22 mseg.

braquial, otro en el raquis, en línea media sobre C2 y otro en región parietal contralateral al miembro estimulado. Cuando estimulamos miembros inferiores otro electrodo se coloca en región lumbar inferior.

La INTERPRETACION está basada principalmente en el estudio de las latencias entre las ondas.

En las variaciones de los PESS influye la edad y el tamaño del cuerpo, así como para la latencia absoluta influye la temperatura del cuerpo y la presencia o no de neuropatía periférica.

**APLICACIONES CLINICAS:** El PESS da información en lesiones traumáticas del plexo braquial y los nervios espinales, señalando si hay continuidad funcional centrípeta y orientando la eventual cirugía (50).

En la **ESPONDILIOSIS CERVICAL** se encuentran latencias prolongadas entre el componente del plexo braquial y el centro bulbar bajo (51).

En las **RADICULOPATIAS** el PESS es casi siempre anormal, siendo variable en **MIELOPATIAS** (52).

La estimulación de los miembros objetiva lesión de nervio periférico y raíz, como ocurre en la polirradiculoneuritis, en el síndrome de cola de caballo y en las lesiones de compresión radicular (53).

Evaluando la diferencia entre los PESS de miembros superiores e inferiores se estudia la velocidad de conducción de la médula espinal, pudiendo determinarse la alteración en casos de mielopatía compresiva, esclerosis múltiple, mielitis transversa y traumatismos

espinales. En lesiones de médula espinal sólo cuando se interrumpe la columna posterior hay abolición del PESS (54, 55).

En niños y lactantes con mielodisplasia, el PESS se correlaciona bien con los hechos clínicos (56).

La **ESCLEROSIS MULTIPLE** tiene PESS anormales en el 75 % de los pacientes o en la mitad de aquellos que no tienen síntomas o signos sensoriales (57, 58). Un tercio de ellos presenta anomalías unilaterales, otro tercio bilaterales y asimétricas.

Los tres métodos de PE se complementan para el diagnóstico de EM siendo el PEV y el SS los más sensibles para revelar lesiones clínicamente no sospechadas (59).

**OTRAS ENFERMEDADES DEL S. N.** como la diabetes juvenil, déficit de vitamina B12 o ataxia de Friedrich tienen una conducción centrípeta retardada. La conducción central está respetada en lesiones vasculares del tronco cerebral que no involucran haces somato — sensoriales o fibras propiceptivas, como ocurre en el **síndrome de Wallenberg** (60).

En **infartos cerebrales hemisféricos** que comprometen el tálamo se encuentra abolido el potencial generado en el mismo. En cambio, cuando está respetado el tálamo, se encuentra en el trazado la onda generada por esta sinapsis, pero no la cortical como ocurre en **leucoencefalopatías hemorrágicas**, en la **enfermedad de Jacob — Creutzfeldt** o en el **infarto cortical**.

En lesiones corticales sensoriales puras, a veces el PESS puede ser normal, pero en las de naturaleza epileptógena pura puede aumentar la amplitud de la onda cortical como se ha visto en **epilepsia partialis continua** o en epilepsias mioclónicas.

Como no se altera con los barbitúricos, es un procedimiento útil para monitorizar el coma cerebral, siendo importante el examen del componente tálamo — cortical cuya presencia o ausencia está en relación con el pronóstico del coma.

REFERENCIAS

- 1.—Regan David: Potencial Evocado, Investigación y Ciencia; 74, 1980.
- 2.—Berger H.: On the Electroencephalogram of man En P. Gloor (ed), Hans Berger on the Electroencephalogram of man. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. Inf. 28, 37, 1929 (Elsevier, 1969).
- 3.—Geenberg, R.P. and Ducker, T.B.: Evoked Potentials in the clinical neurosciences. J. Neurosurg, Vol. 56, 1 January 1982.
- 4.—Dawson, G.D.: Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral of nerve in man. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 10: 134, 1947.
- 5.—Asselman, P. y col: Visual evoked response in the diagnosis and management of patient suspected of MS. Brain, 98, 261, 1975.
- 6.—Delamonica, E.A.: Potenciales visuales evocados. Rev. Neurol. Arg. Vol. 6, Nro. 19, 1980
- 7.—Medina, C.A. Cohen L. G. y N. Alvarez: Potenciales evocados auditivos. Rev. Neurol. Arg. Vol. 6 Nro. 1, 28, 1980.
- 8.—Spada I., Coca H. y Campos E.A.G.: La utilidad clínica de los potenciales evocados. Rev. Fac. Cienc. Méd. XXXVIII.13. Enero — Diciembre, 1980.
- 9.—Halliday A. M.: Clinical applications of evoked potentials, Cap. 3 en; Recent advances in clinical Neurology. Ed. por W.B. Mathews y G. H. Glaser. Churchill Livingstone, 1978.
- 10.—Harter, M. R. y White, C. T.: Evoked cortical responses to checkerboard patterns; effects to check — size as function of visual acuity. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 28, 48, 1969.
- 11.—Tarpe, G.: The basis of clinical electroretinography. Acta Ophthalmol., Suppl. 24, 1945.
- 12.—Adrian, E. C.: The electric response of the human eye. J. Physiol., 104: 84, 1945.
- 13.—Fishman, G. A.: The electroretinogram in retinal and choroidal disease. En: The Electroretinogram and Electro — oculogram in Retinal and Choroidal Disease. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. Rochester, Minn, 1975.
- 14.—Celesia, G.G. y Daly, R.F.: Effects of aging on visual evoked responses Arch. Neurol. 34: 403, 1977.
- 15.—Matthews, W. B. Read, D. J. y Poutney, E.: Effects of raising body temperature on visual and somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 42, 250 — 5, 1979.
- 16.—Bajada, S. Mastaglia, J. L., Black, J. L. y Collins, D.W.K.: Effects of induced Hyperthermic on visual evoked potentials and saccade parameters in normal subjects and multiple sclerosis patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 43, 949, 52, 1980.
- 17.—Halliday, A. M. Mc. Donald, W. I. y Muchin, I.: Delayed Visual evoked response in optic neuritis. The Lancet 1, 982, 1972.
- 18.—Shahroki, F. Chiappa T. H., Young R. R.: Pattern shift visual evoked responses, two hundred patients with optic neuritis and or multiple sclerosis. Arch. Neurol. 35, 65, 1978.
- 19.—Ikeda, H., Treman, T. L., Sanders M. D.: Neurophysiological investigation in optic nerve disease combined assessment of the visual evoked responses and electroretinogram. Br. J. Ophthalmol. 62, 227, 39, 1978.
- 20.—Gangitano, J. L., Keltner, J. L.: Abnormalities of the pupill and visual evoked potential in quinine amblyopia. Am. J. Ophthalmol. 89, 435, 30, 1980.
- 21.—Von Noorden, G. K., Factors involved in the production of amblyopia. Br. J. Ophthalmol. 58, 158, 1974.
- 22.—Arden, G. B. Barnard, W. M. Mushin, A. S.: Visually evoked responses in amblyopia. Br. J. Ophthalmol. 58, 183, 1974.
- 23.—Wilson, W. B.: Visual evoked response differentiation of ischemic optic neuritis from the optic neuritis of multiple sclerosis. Am J. Ophthalmol. 86, 530, 5, 1978.
- 24.—Halliday, A. M. Halliday, E. Triss, A. Mc Donald W. I., Mushin, I.: The Pattern evoked potential in compression of the anterior visual pathways. Brain 99, 357, 1976.
- 25.—Halliday, A. M. Mc. Donald W. I. Mushin I.: Visual evoked response in the diagnosis of multiple sclerosis. Br. Med. J., 4, 661, 4, 1973.
- 26.—Mastaglia, F. L. Black, J. I. Collins, D.W. K.: Visual and spinal evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis. Br. Med. J., 2, 732, 1976.
- 27.—Rickey, E. T., Kool, K. A. Tortelotte, W. W.: Visually evoked responses in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34, 275, 1971.
- 28.—Symman — Louett, N. Gascon G. C., Matsumiya, T. y Lombroso C. T.: Wave from difference in visual evoked responses between normal and reading disabled children. Neurology 27, 156, 1977.
- 29.—Panayiotopoulos, C. P., Jeavons, P. M. y Harding, G. F. A.: Occipital spikes and their relation to visual evoked responses in epilepsy, with particular reference to photosensitive epilepsy. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 32, 179, 1972.
- 30.—Jewett, D. L., Romano, M. N. y Williston, J. S.: Human Auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. Science 167, 1517, 1970.
- 31.—Jewett, D. L. y Williston, J. S.: Auditor evoked far field averaged form the scalp of human. Brain 94: 681, 1971.
- 32.—Stockard, J. J., Rossiter, V. A.: Clinical and pathological correlates of brain stem auditory response abnormalities. Neurology 27, 316, 1977.
- 33.—Starr, A. Hamilton, A. E.: Correlation Between confirmed sites of neurological lesions and abnormalities of far — field auditory brainstem responses EEG Clin. Neurophysiol. 36, 191, 1974.
- 34.—Starr, A. y Achor, J.: Auditory brainstem responses in neurological disease. Arch. Neurol. 32, 761, 1975.
- 35.—Jerger, J. Hall, J.: Effects of age and sex on auditory brainstem response. Arch. Otolaryngol. 106, 387, 1980.
- 36.—Salamy, A., Mc Kean, C.M.: Postnatal development of human brainstem potentials during the first year of life. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 40, 418, 1976.
- 37.—Starr, A. Amlie, R. N., Martin, W. H. Sanders, S.: Development of auditory function of newborn infants revealed by auditory brainstem potentials. Pediatrics: 60, 831, 1977.
- 38.—Row, M. J. H.: Normal variability of the brainstem auditory evoked response in young and old subject. Electroencephalog. Clin. Neurophysiol. 44, 459, 1978.
- 39.—Coats, A.C.: Human auditory nerve action potentials and brainstem auditory evoked responses latency, intensity functions in detection of cochlear and retrocochlear abnormality. Arch. Otolaryngol. 104, 709, 1978
- 40.—Chiappa, T. H., Gladstone, K. I, Young, R. R.: Brainstem auditory evoked responses: studies of waveform variation in 50 normal human subjects. Arch. Neurol. 36, 81, 1979.
- 41.—Maurer, K. Leitner, H. y Schaffer, E.: Detection and localization of brainstem lesions with auditory brainstem potentials. En: Evoked Potentials, C. Barber ed. MTP, Press Ltda, Lancaster, Engl. 1980.
- 42.—Thornton, A. R. D. y Hawkes, C. H.: Neurological applications of surface — recorded electrocochleography. J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat. 39, 586, 1976.
- 43.—Nodar, R. H.: Brainstem auditory evoked potentials on

- individuals with multiple sclerosis, En: Evoked Potentials. C. Barber Ed. MTP Press Ltd, Lancaster, Engl. 1980.
- 44.—Chien P. H., Norwood, A. E. and Young R. R.: Brainstem auditory evoked responses in clinical neurology, utility and clinico — pathological correlations. Presented at the 20 th. Anual Meeting of the American Academy of Neurology, Atlanta, Georgia, April 28, 1977.
- 45.—Stockard J. J. Rossite, V. S. Wiederholt, W. C: Brainstem auditory — evoked responses in suspected central pontine myelinolysis. Arch. Neurol. 33, 7, 1976.
- 46.—Ochs, R. Markand O. N. De Myer, W. I: Brainstem auditory evoked responses in leukodystrophies. Neurology (Minneap.) 29, 1089, 1979.
- 47.—Gilroy, J. Lynn, G. E.: Computed tomography and auditory — evoked potentials used un the diagnosis of olivopontocerebellar degeneration. Arch. Neurol. 35 143, 1978.
- 48.—Chiappa, K. H. Ropper, A. H.: Evoked potentials in Clinical Medicine. New Engl. J of. Medic. 306, 19, 1140, 1982.
- 49.—Craco, R. Q., Craco J. B.: Somatosensory evoked potential in man: Farfield potentials. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 41, 460, 1976.
- 50.—Jones S. J.: Investigation of brachial plexus traction lesions by peripherd and spind somatosensory evoked potentials. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 42, 107, 1979.
- 51.—El Negamy, E. Sedgwich, E. M.: Delayed cervical somatosensory potentials in cervical spondylosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 42. 238, 1979.
- 52.—Ganes, T.: Somatosensory conduction times and peripheral, cervical and cortical evoked potentials in patients with cervical spondylosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 43, 683, 1980.
- 53.—Caccia, M. R. Ubiali, E., Andreussi L.: Spinal evoked responses recorded from the epidural space in normal and diseased humans. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 39, 962, 1976.
- 54.—Dorfman, L. J. Perlash, I. Bosley, T. M. Cummin, K.L. Use of cerebral evoked potentials to evaluate spinal somatosensory function in patients with traumatic and surgical myelopathies. J. Neurosurg. 52, 654, 1980.
- 55.—Sedgwick, E. M. El Negamy E. Frankel, H. Spinal cord potentials in traumatic paraplegia and cuadriplegia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 43, 823, 1980.
- 56.—Cracco, J. Cracco, R. O. Graziani, L.: Spinal evoked responses in infantwith myelodysplasia. Neurology (Minneap.) 24, 359, 1974.
- 57.—Trojaborg, W. Peterson E.: Visual and somatosensory evoked cortical potentials in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 42, 323, 1979.
- 58.—Namerow N. S.: Somatosensory evoked responses in multiple sclerosis patients with varying sensory loss. Neurology (Minneap.) 18, 1197, 1968.
- 59.—Green J. B., Price, R. Woodbury S. G.: Short — Latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis comparison with auditory and visual evoked potentials. Arch. Neurol. 37, 630, 1980.
- 60.—Noel, P. Desmett, J. E.: Somatosensory cerebral evoked potentials after vascular lesions of the brain—stem and diencephalon. Brain, 98, 113, 1975.

# RESECCIONES CIRCUNFERENCIALES DE LA TRAQUEA Y BRONQUIOS PRIMARIOS

Dres. DOMINGO S. BABINI  
y RICARDO A. NAVARRO (\*)

(\*) Departamento de Cirugía de Tórax, Hospital Privado  
- Córdoba.

*La resección circunferencial (en virola) y anastomosis directa término terminal permite tratar múltiples lesiones estenosantes o parietales de la tráquea a cualquier altura, de la carina y bronquios primarios con restauración del calibre y la capacidad funcional. Presentamos nuestra experiencia en esta cirugía con 8 resecciones traqueales de las que 5 son por estenosis inflamatorias fibrosas y 3 por tumores primarios (2 cilindromas y 1 carcinoma) de los cuales hay 6 curaciones y 2 fallecidos, uno por su enfermedad de base (cardiopatía) y el otro por un accidente anestésico durante la inducción ocasionado por la dificultad de la ventilación a través de una estenosis del 95 o/o. Una resección de la horqueta traqueo-bronquial por un cilindroma fracasó por extensión del tumor más allá de la línea de sección, tanto en la tráquea como en ambos bronquios. Las resecciones circunferenciales ("en manguito") de los bronquios primarios tienen más amplia indicación por la frecuencia creciente del carcinoma broncogénito. Es un procedimiento que permite preservar parénquima pulmonar frente a lesiones que por su ubicación impondrían la resección de todo el pulmón. Contamos con 16 operaciones de este tipo, 15 derechas y 1 izquierda de las que 14 tuvieron muy buena evolución, 1 fracasó por estenosis a nivel de la sutura anastomótica y otro falleció por dehiscencia de la sutura colocada en tejido enfermo por resección insuficiente.*

La historia de la cirugía traqueal (20,29), comienza en la más remota antigüedad fren-

te a la imperiosa necesidad de restituir la permeabilidad a la vía aérea obstruida, con sus desesperantes estados asfícticos. Hipócrates, 400 años A. C. figura como el primero en intubar enfermos usando una flauta de pastor hecha de caña. Una de las más antiguas traqueostomías de las que se tiene noticia, fue hecha por Asclepiades en Asia Menor y en el siglo II de nuestra era Antilo hace una descripción de su técnica e indicaciones. En adelante aparece muy poca información hasta el Renacimiento, cuando con la creación de la cánula por Fabricio d'Aquapendente, la traqueostomía extendió su práctica como recurso de aplicación universal. Esta operación que parece ser una de las más antiguas y de mayor difusión curiosamente aún en nuestros días no hay un total acuerdo en los detalles de su técnica operatoria. Durante siglos ha sido el único procedimiento quirúrgico aplicado a la tráquea, que sólo posibilitaba socorrer las estenosis laringo traqueales, ubicando la canulación por debajo del obstáculo si éste era alto o a su través si era bajo. Las lesiones de la tráquea intratorácica eran inabordables.

Así llegamos a los fines del siglo pasado, recién cuando Kuester (28) en 1884 y von Eiselberg (46) en 1896, hacen la reparación quirúrgica de heridas en la tráquea cervical, dando los primeros pasos hacia los progresos actuales en este terreno. No obstante transcurre otro medio siglo y ya con el advenimiento de la cirugía endotorácica a cielo abierto, Belsey (7) en 1946 aborda la tráquea mediastinal extirpando un cilindroma con resección de la brecha con una plastía de fascia lata. En 1950 Price Thomas (40) hace la primera resección circunferencial y anasto-



mosis término terminal del bronquio fuente derecho (resección en "manguito") para extirpar un adenoma del lóbulo superior derecho preservando así los lóbulos medio e inferior.

De esta manera, hace apenas algo más de 30 años, recién se abre el camino a la cirugía directa de la tráquea que permite resecciones de hasta la mitad de su longitud y anastomosis término terminal sin prótesis, con la reconstrucción anatómo funcional de la vía aérea.

A continuación se suceden en forma profusa trabajos experimentales y clínico — quirúrgicos que dan las bases para vencer los escollos que bloquean el abordaje directo de este conducto rígido y único en la función fundamental de mantener la respiración (11, 13, 14, 15, 17, 22, 26, 27, 31, 32, 33, 36, 41, 42).

Se ha posibilitado así el tratamiento radical de todas las lesiones estenosantes de extensión limitada, ubicadas a cualquier altura de la tráquea, incluida la carina y bronquios primarios. Entran en esta patología estenosis inflamatorias, tumorales y traumáticas.

Presentamos aquí nuestra experiencia con ocho resecciones circunferenciales de la tráquea, haciendo una somera reseña de la patología, clínica y detalles técnicos, añadiendo un breve comentario sobre las resecciones circunferenciales de la carina y bronquios primarios.

## ESTENOSIS INFLAMATORIAS

Las formas primitivas son raras. La tuberculosis, en la era preantibiótica, producía con frecuencia estenosis fibrosas residuales de los gruesos bronquios, a veces hasta la carina pero excepcionalmente comprometían la tráquea. Algunas micosis con evolución mediastinal llegan a comprometer la tráquea y producir estenosis que en general se controlan con tratamiento médico (39).

Procesos inflamatorios agudos con lesiones profundas de la mucosa, raramente desarrollan una hiperplasia granulomatosa y fibrosis retráctil con variada reducción de la luz. Hemos asistido una paciente rescatada de un incendio con extensas quemaduras en la cara y otras partes del cuerpo, que desarrolló una laringitis con una traqueitis del sector subglótico que dejó la mucosa muy engrosada con marcada disminución del calibre luminal. A ello se sumó la permanencia prolongada de una cánula de traqueostomía que acentuó la estenosis a un grado tal que debió ser tratada con la resección del segmento superior de la tráquea.

Las causas más frecuentes de las estenosis inflamatorias son las consecutivas a las traqueostomías con cánulas de manguito insuflable, mantenidas por mucho tiempo. El uso tan difundido en la actualidad de la respiración asistida para auxiliar a un número cada vez mayor de cuadros de insuficiencia respiratoria y la indicación creciente de cirugías complejas como la cardíaca, neurológica, etc. como así también la asistencia de traumatizados graves, han aumentado considerablemente la incidencia de estenosis traqueales.

Su mecanismo de producción es bien conocido (2, 3, 47). La presión del manguito sobre la mucosa, dificulta la irrigación y la isquemia consecutiva desarrolla un tejido de granulación fibroso cicatricial, ubicado entre 10 y 30 mm. por debajo del ostoma. La infección es un factor coadyuvante muy importante, lo mismo que el tiempo de permanencia del manguito a presión. Las estadísticas de incidencia varían entre el 2 y el 18 % en los enfermos que sobreviven el tiempo suficiente como para desarrollar la complicación (47). Andrews y Pearson citados por Toty (2, 45) encuentran el 11.7 %. Para su prevención, lógicamente juega un papel primordial el asiduo cuidado de enfermería. La toilette permanente, las rigurosas medidas contra la infección y la periódica desinsuflación a cortos intervalos del balón, son factores de incuestionable influencia profiláctica.

Otros factores que pueden favorecer la estenosis son algunos detalles técnicos. Cuando la traqueostomía no es una emergencia, se deben cumplir todos los requisitos quirúrgicos. Conviene siempre accionar entre ligaduras el istmo tiroideo porque de lo contrario, cuando se retira la cánula suele hacer protrusión a la luz traqueal a través del ostoma. La altura ideal de la ostomía es el tercer cartílago traqueal. Se hace un orificio resecano un círculo de unos 10 mm. de diámetro que para no romper la estabilidad se incide la mitad inferior del cartílago que quedará por arriba y la mitad superior del que quedará por debajo, de modo que conserven su integridad para prevenir el colapso de la pared. Las traqueostomías demasiado altas que toman el primer cartílago o el cricoides, son defectuosas y se acompañan de mayor morbilidad, siendo la reparación de las estenosis a este nivel mucho más complejas particularmente por el riesgo de lesionar los recurrentes.

No es infrecuente que sea una operación de urgencia y que le toque realizarla a un cirujano de poca experiencia, que mal puede cuidar los detalles técnicos. El propósito es salvar la

vida, que si se logra habrá oportunidad de corregir las posibles secuelas.

## TUMORES DE LA TRAQUEA

Los tumores primitivos son de muy baja incidencia, en un período de 30 años, se registraron 55 casos, excluyendo los laríngeos y bronquiales propagados, en el Massachusetts General Hospital (19). En un lapso similar, se observaron 53 casos en la Mayo Clinic (24) y 41 en el Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases (23). Frushing y Spehler (16) encuentran un tumor primitivo en la tráquea sobre 6.800 autopsias en el Instituto de Anatomía Patológica de Estrasburgo y sobre 6.000 biopsias examinadas durante 30 años encontraron 2 tumores traqueales benignos, 2 cánceres primitivos y un bocio endotraqueal, contra 740 cánceres de laringe y 243 epiteomas de bronquio. Pearson (37) en el Toronto General Hospital, ha colectado desde 1940, 27 observaciones.

En todas las series mencionadas el tipo más frecuente es el carcinoma epidermoide, ocupando el segundo lugar el carcinoma adenoquístico más conocido como "cilindroma". Con mucho menos frecuencia se han descrito carcinoides, carcinosarcomas pseudosarcomas, carcinomas muco — epidermoide, papilomas, fibromas hemangiomas, condromas y condrosarcomas (4, 20, 38). En nuestra pequeña serie por el contrario, de 4 tumores primitivos operados, tres eran cilindromas y uno sólo carcinoma epidermoide.

La extraordinariamente baja incidencia de los tumores traqueales contrasta con el exuberante incremento de los de origen bronquial en las últimas décadas. Se ignora y no deja de sorprender la tolerancia de la mucosa traqueal al hábito de fumar mientras afecta tan severamente a los bronquios y parénquima pulmonar.

El carcinoma epidermoide primitivo de la tráquea comunmente se presenta como un tumor vegetante con una base de implantación estrecha y bastante delimitada. No obstante otras veces adquiere un desarrollo disperso de múltiples focos con sectores de mucosa normal interpuesta o bien con infiltración difusa que abarcan extensos sectores de la pared.

El carcinoma adenoquístico (cilindroma) es un tumor de crecimiento lento, de baja malignidad, erróneamente considerado benigno. Infiltra y se propaga a distancia por la submucosa o también se hace extramural con una pequeña porción en la luz de la tráquea y el grueso del tumor hacia el mediastino (tumor

en iceberg). Además hay casos que han producido metástasis. (4).

Los carcinoides, carcino sarcomas, condrosarcomas, son tan raros que no se puede hacer un análisis retrospectivo, pero de la experiencia existente, se puede asumir que son curables cuando se puede hacer la escisión completa.

## TUMORES SECUNDARIOS

Los carcinomas de laringe pueden extenderse e invadir la tráquea superior. Cuando han alcanzado un grado tan avanzado, difícilmente se logre una exéresis curativa. De la misma manera los cánceres primitivos de los bronquios fuente se extienden a la carina y extremo inferior de la tráquea. Por otro lado, ganglios metastásicos del mediastino también, aunque excepcionalmente, invaden su pared a cualquier altura. Cuando un cáncer broncogénico compromete la tráquea ha perdido toda posibilidad quirúrgica. Los cánceres del esófago suelen invadir la pared traqueal y llegan a fistulizarse ya sea por la erosión y necrosis directa o por acción de la radioterapia, la que debe contraindicarse en los tumores que invaden el conducto aéreo. Es una complicación de síntomas muy molestos y agobiantes por el constante paso de material digestivo al árbol respiratorio que produce tos permanente y bronco neumonías imposibles de controlar. Obviamente cuando han llegado a ese grado, han rebasado toda posibilidad curativa.

El tumor secundario que da mayor posibilidad a su tratamiento por la cirugía, es la invasión traqueal del carcinoma de tiroides. El tratamiento de elección es incluir la parte invadida en la resección primaria. La reparación del tubo aéreo puede hacerse con procedimientos plásticos con colgajo de tegumento o bien con la resección circunferencial y anastomosis término terminal. La necesidad de preservar los recurrentes a esta altura es uno de los factores que han de influir en la selección del procedimiento. Debemos advertir que si ha habido irradiación previa, la operación sobre la tráquea es mejor evitarla porque los tejidos de su pared han perdido la facultad de cicatrizar.

## MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA OBSTRUCCION TRAQUEAL

Ante todo cabe señalar que en virtud de la amplitud de la luz traqueal, pueden tolerarse sin compromiso de la ventilación, reducciones

de su calibre de hasta el 80 0/o. Esto explica el retardo con que frecuentemente son diagnosticados los tumores que si no se manifiestan por otros síntomas, los obstructivos, aparecen tardíamente. Suelen tener largos períodos de tos episódica, seca, en accesos, agregándose en ocasiones los componentes de una traqueitis aguda inflamatoria. Si aparecen esputos hemoptoicos, inducen al exámen endoscópico que revelará la lesión. Es más común que recién cuando adquieren mayor volumen se agreguen sibilancias y estridor que se auscultan con más claridad haciendo respirar profundamente al paciente con la boca bien abierta. Se presentan también episodios recurrentes de tos prolongada y cuadros de neumonitis aguda uni o bilateral, sobre todo si el tumor está próximo a la carina. La disnea es un síntoma constante. En los primeros períodos es moderada e irregular alternando con lapsos de respiración normal. Más tarde se hace más frecuente e intensa, hasta llegar a ser permanente. Cuando la estenosis es acentuada se acompaña de accesos de tos con cuadros asfícticos por secreciones estancadas que aumentan la estrechez.

En las estenosis inflamatorias, los síntomas están precedidos por los antecedentes de una tuberculosis o micosis evolucionada.

De igual manera la estenosis post — intubación se manifiesta en general a las pocas semanas de retirada la cánula de traqueostomía, siendo sus síntomas principales la tos persistente y la disnea progresiva.

## TRAUMATISMOS DE LA TRAQUEA

Las heridas de la tráquea pueden resultar en el curso de exámenes endoscópicos o intubación anestésica pero son extremadamente raras. En nuestra experiencia hemos observado un solo caso de una ruptura longitudinal del segmento mediastinal producido por una falla del aparato de presión positiva durante la anestesia para una operación abdominal. Se produjo un acentuado enfisema mediastinal y subcutáneo con neumotórax bilateral. La endoscopia reveló la lesión que se abordó por una toracotomía derecha y pudo controlarse satisfactoriamente con una simple sutura de la herida que tenía unos 8 ctms. de longitud.

Los traumatismos cerrados y penetrantes del tórax, toracoabdominales o cérvico torácicos raramente interesan la tráquea. Bracco y Della Torre (8) en 405 de estos traumatismos encuentran 7 heridas tráqueo — bronquiales y de ellas únicamente 3 (0,74 0/o) correspon-

den a la tráquea de las cuales 2 eran del segmento cervical y sólo 1 del torácico.

Excepcionalmente producen estricturas (43) que requieren resección circunferencial. La gran mayoría han sido restauradas con suturas directas o algún procedimiento plástico con periostio costal, pericardio, etc. (10, 12, 30).

## DIAGNOSTICO

Las rupturas traumáticas se traducen de inmediato por enfisema mediastinal que aflora a la base del cuello y se extiende a la cara y resto del cuerpo. Simultáneamente se produce neumotórax casi siempre bilateral. La endoscopia confirma el diagnóstico y la reparación quirúrgica debe hacerse cuanto antes, desde que como ya lo hemos dicho, la mayoría se arreglan con sutura directa antes de que aparezcan otras complicaciones generadas por la infección.

En las estenosis tumorales o inflamatorias la radiografía panorámica es negativa. Sólo suelen observarse imágenes de neumatías que no tienen nada de característica. La tomografía lineal, cuando logra visualizar al aerograma de la tráquea, proyecta la imagen del tumor o la estrechez. El traqueograma contrastado dibuja la silueta con todos los

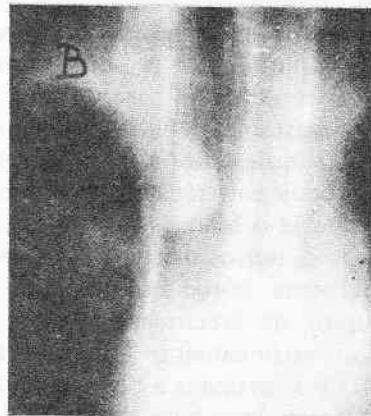


Fig. 1.— A) Tomografía lineal de estenosis post — intubación.  
B) Tomografía lineal de un cilindroma.

detalles de la luz traqueal (Fig. 1). La tomografía computada es uno de los más efectivos auxiliares diagnósticos. Registra con precisión el grado de estenosis, la ubicación y sus límites que determinan la extensión longitudinal, detalle indispensable para la táctica operatoria. Además muestra todo el ambiente mediastinal de modo que brinda una información más completa de la patología regional (Fig. 2).



Fig. 2.— A) Tomografía computada (reconstrucción).  
B) Tomografía computada de un carcinoma.

La endoscopia es indudablemente el procedimiento de mayor seguridad para la confirmación diagnóstica a la vez que permite analizar las características morfológicas y obtener la biopsia para determinar la etiología. (Fig. 3).

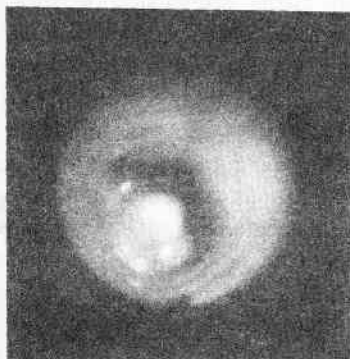


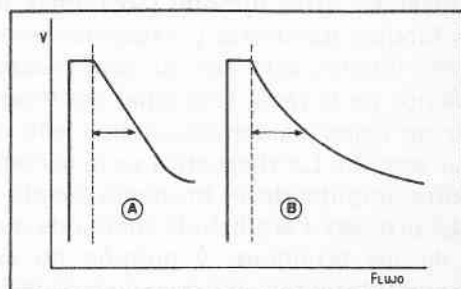
Fig. 3 — Fotografía endoscópica de un cilindroma de tercio medio.



Fig. 4 — Segmento de tráquea resecado (6 cartílagos) con el cilindroma.

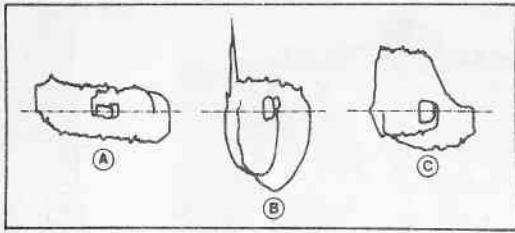
Puede utilizarse indistintamente el instrumento flexible o el rígido. El primero es mejor tolerado y como es más delgado tiene más posibilidades de traspasar la estenosis para explorar la región subyacente, aunque puede obstruir la luz a nivel de la estrechez y crear estados asfícticos que obligan a retirar el instrumento. Las tomas biópsicas son pequeñas y suelen crear dificultades al patólogo. El instrumento rígido visualiza la lesión de la misma manera pero las tomas biópsicas son más grandes y como es hueco no obstaculiza la ventilación. Por otra parte hemos podido mejorar transitoriamente la disnea resecando tejido de la estenosis con la misma pinza de biopsias.

Los estudios de la ventilación o función ventilatoria permiten obtener datos accesorios que contribuyen al diagnóstico diferencial con otras patologías obstructivas, particularmente con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y a ubicar con cierta precisión la altura de la estenosis. Tanto la curva de la espiración forzada como la de flujo — volumen presentan detalles característicos (Fig. 5).



1) CURVAS EXPIRATORIAS FORZADAS  
A. ESTENOSIS TRAQUEAL.  
B. BRONCOPATIA OBSTRUCTIVA DIFUSA.

Fig. 5 — Estudios de ventilación respiratoria.  
1) Curvas espiratorias forzadas.



2 DIFERENTES ASPECTOS DE LA CURVA DEBITO/VOLUMEN SEGUN EL CARACTER Y LA LOCALIZACION DE LA ESTENOSIS TRAQUEAL.

- A. ESTENOSIS FIJA, CUALQUIERA QUE SEA LA LOCALIZACION.  
 B. ESTENOSIS FLACCIDA, INTRA-TORACICA.  
 C. ESTENOSIS FLACCIDA, EXTRA-TORACICA.

2) Curvas flujo - volumen.

## INDICACION OPERATORIA

Surge de dos factores primordiales: el grado de la disnea y el carácter progresivo de la lesión estenótica. Es indispensable conocer la extensión del tejido comprometido y su delimitación precisa para tener la seguridad de hacer la sección sobre tejido sano. Hay que tener en cuenta que se puede llegar a un máximo reseable de 6 cm. Una extensión mayor no permitirá una anastomosis directa y sólo podrá tratarse con el auxilio de una prótesis sobre las que no tenemos experiencia.

La ubicación de la lesión en la carina no es contraindicación. Se puede, como veremos luego, resear la horqueta tráqueo - bronquial y hacer la reconstrucción con anastomosis directa. Además se dispone de prótesis con resultados satisfactorios (6, 35) aunque de ser posible debe siempre preferirse la reconstrucción directa.

En cuanto a los bronquios, ya hemos visto que la primera resección circunferencial fue hecha sobre el bronquio fuente derecho (40) y de allí en más la resección "en manguito" ("sleeve resection") tomó amplia difusión con un razonable margen de seguridad. La indicación principal es el tratamiento de algunos cánceres y otros tumores (adenomas, etc.) de los lóbulos superiores y excepcionalmente de otros lóbulos que por su proximidad al nacimiento de la rama bronquial del lóbulo a resear no dejan margen oncológico suficiente para su sección. La alternativa sería la neumonectomía amputando el bronquio fuente alejado del proceso. Pero habida cuenta de que el resto de los bronquios y pulmón no están comprometidos y más aún cuando la capacidad respiratoria está disminuída, como acontece en muchos de estos pacientes por el enfisema concomitante, es posible salvar esos lóbulos, haciendo la anastomosis cuya técnica veremos luego.

## DETALLES TECNICOS

Contrariamente a lo que se ha venido suponiendo, que debido a la consistencia y poca elasticidad de la pared traqueal, sólo era posible resear sectores inferiores a 2 cm. (7) los trabajos de Grillo y otros (5, 18, 22, 34) han probado que es posible extender la resección hasta 6 cm., vale decir, la mitad de su longitud normal y hacer una anastomosis directa término terminal.

El abordaje difiere según la localización. Para el extremo superior la vía cervical de amplio campo; para el extremo inferior, la carina y bronquios primarios, la toracotomía derecha clásica; y para la tráquea media, la vía transesternal con sección de la vena innominada lo que contrariamente a lo que puede esperarse, acarrea poco o ningún trastorno; a veces un moderado edema del brazo que se corrige en pocos días.

Para una sección de hasta 4 a 4 1/2 cm. es suficiente con hacer una buena liberación en la mayor parte de su altura para que lleguen los cabos de sección. Si se requiere una resección mayor conviene extender la liberación hasta los bronquios fuente, disecando el tejido fibroso subcarinal y en algunos casos se ha llegado a seccionar el ligamento triangular inferior del pulmón para favorecer su ascenso. (18).

La sección perpendicular con resección circunferencial y anastomosis término terminal directa suturada con material resistente reabsorbible, es la técnica de elección.

El problema particular y más importante es el de mantener la ventilación pulmonar cuando se ha seccionado la tráquea. La situación puede controlarse por diferentes métodos. El más utilizado consiste en retirar el tubo anestésico hasta inmediatamente por encima de la lesión. A continuación se hace el corte traqueal por debajo de la lesión y se introduce un tubo anestésico estéril a través del campo operatorio en el cabo distal de la tráquea con el que se continúa la ventilación. Luego se secciona la tráquea por encima de la lesión y se procede a la anastomosis (Fig. 6). Se colocan 4 ó 5 puntos sobre el cuadrante posterior y se los anuda quedando así los cabos aproximados. Se retira el tubo anestésico introducido por el campo operatorio y se profundiza el per - oral que el anestesista mantenía insinuado en la parte superior, hasta traspasar la brecha para continuar la ventilación. A continuación se completa la sutura anastomótica en los cuadrantes laterales y

anterior asegurando un cierre hermético sin tracción (Fig. 7).

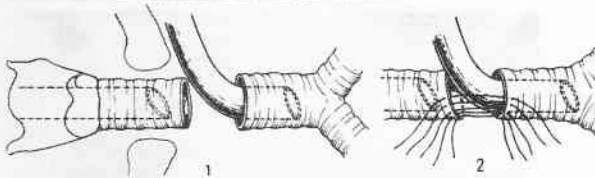


Fig. 6 - 1) Ventilación intra - operatoria con la traquea seccionada.  
2) Colocación de los primeros puntos.

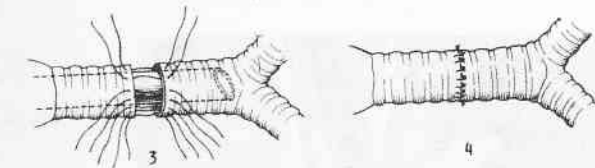
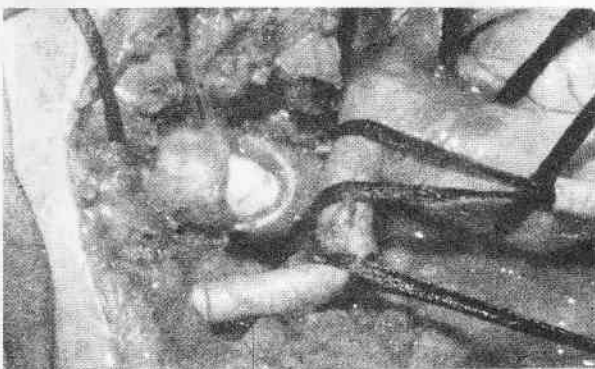


Fig. 7 - 1) Vuelta a la ventilación peroral.  
2) Terminación de la sutura.

Otra variante es mantener el tubo anestésico por encima de la estenosis y cuando se ha dividido la tráquea, pasar por dentro del mismo otro fino de unos 3 mm. de diámetro que atraviese la estrechez y se introduzca profundamente hasta próximo a la carina, por medio del cual se mantiene la ventilación con el sistema de insuflación a presión como el proporcionado con el "jet" que Sanders (9) confeccionó para usarlo en las broncoscopías. El pequeño calibre de este tubo no interfiere en

la colocación de los puntos de sutura en toda la circunferencia anastomótica (Fig. 8).

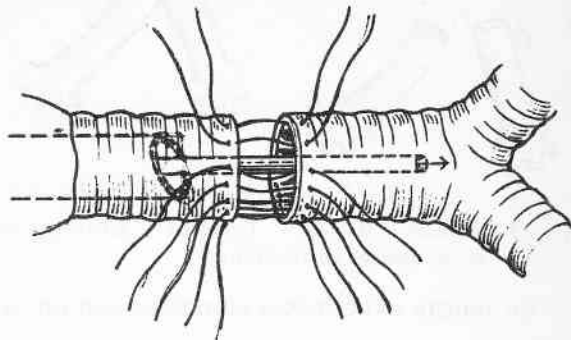
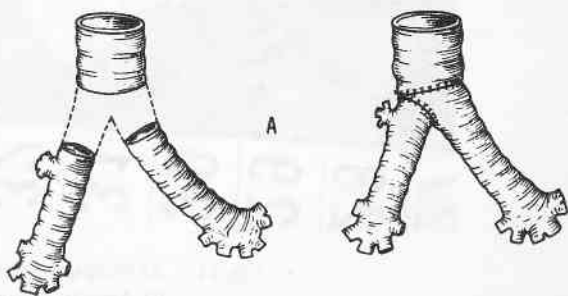


Fig. 8 - Ventilación pulmonar por un tubo fino que pasa por dentro del de anestesia común. Insuflación a presión ("Jet").

Una tercera variante, que en nuestra experiencia no hemos tenido necesidad de aplicar, es la de utilizar la circulación extra corpórea. Colocando el paciente "en bomba", se tiene la función cardio respiratoria controlada, pero es un procedimiento complejo que suma muchas maniobras quirúrgicas no exentas de morbilidad por lo que ha de acudirse a su empleo sólo cuando sea la única solución (1).

### RESECCION DE LA CARINA

Si bien es un procedimiento más complejo, existe una técnica reglada para reseca en bloque el extremo inferior de la tráquea y ambos bronquios fuente (21). La lesión estenótica más frecuente a este nivel son los carcinomas adenoquísticos (cilindromas). A veces es necesario sacrificar un pulmón y hacer la anastomosis del remanente con el cabo inferior de la tráquea, como el caso de Thomson y col. (44). En otras circunstancias es posible salvar ambos pulmones con las diferentes combinaciones anastomóticas diagramadas en la figura 9.



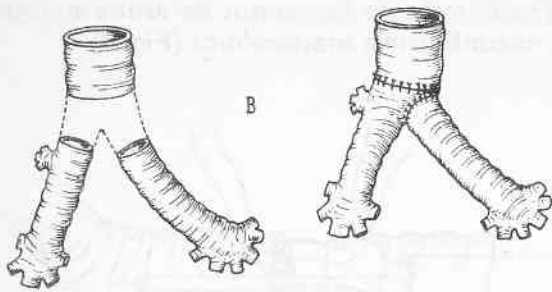


Fig. 9 - Resección tráqueo - bronquial y alternativa de reconstrucción anastomótica.

En nuestra experiencia contamos con un ca-

so que se abordó por toracotomía derecha y una vez seccionados los tres tallos de la horqueta tráqueo bronquial se mantuvo la ventilación con un tubo estéril inserto en el bronquio derecho a través del campo operatorio. Se hizo la anastomosis del bronquio izquierdo al extremo inferior de la tráquea y se pasó el tubo per - oral del anestésista profundamente en el bronquio izquierdo continuando la ventilación con ese pulmón. Se retira el tubo que estaba en el derecho por el campo operatorio y se hizo la anastomosis de este bronquio sobre la cara lateral y superior del izquierdo como lo muestra el esquema de la figura 10.

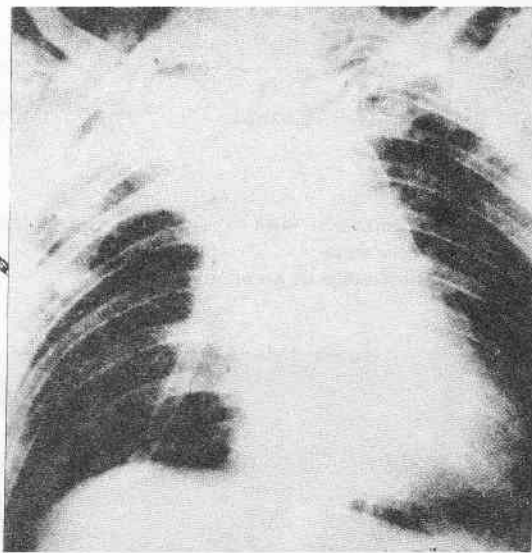
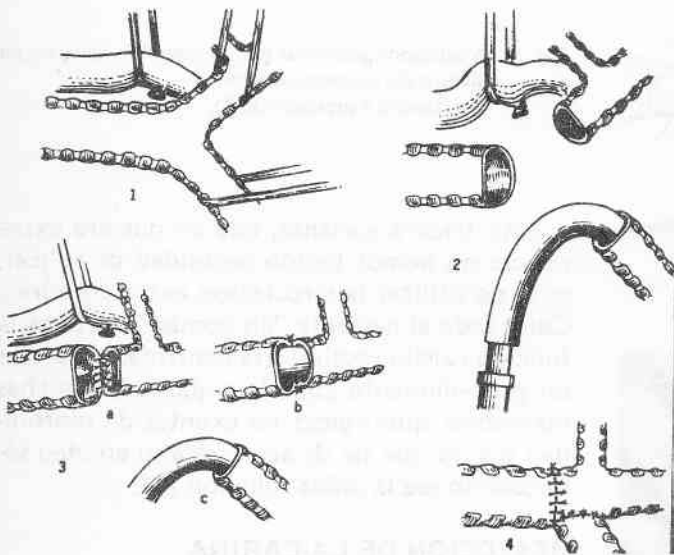


Fig. 10. - Resección de la horqueta tráqueo bronquial.

- 1) Abordaje por toracotomía derecha. Sección de vena azigos y liberación.
- 2) Resección de la horqueta y ventilación intraoperatoria al bronquio izquierdo.
- 3) Sutura del bronquio derecho a la tráquea y vuelta a la anestesia peroral al pulmón derecho.
- 4) Anastomosis del bronquio izquierdo al fuente derecho. Al lado radiografía post - operatoria.

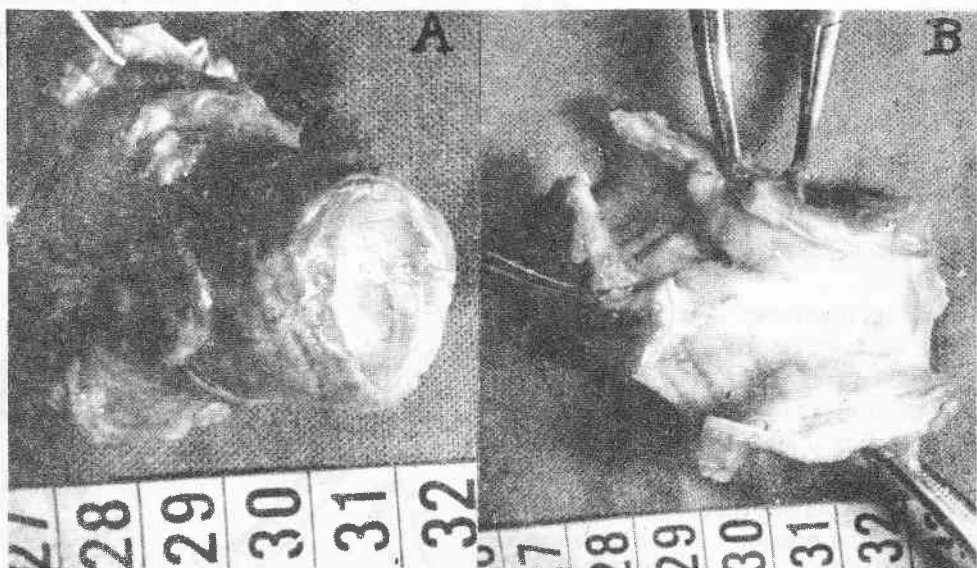


Fig. 11. - A) Pieza quirúrgica de la horqueta tráqueo bronquial. B) Aspecto interior.

El paciente evolucionó bien desde el punto de vista quirúrgico pero el tumor que era un cilindroma invasivo sobrepasaba la línea de sección tanto en la tráquea como en ambos bronquios y la operación fracasó.

## RESECCIONES BRONQUIALES

Aunque está fuera del marco de la cirugía traqueal creemos oportuno hacer una somera referencia a las resecciones circunferenciales de los bronquios primarios (resecciones "en manguito") sobre cuyas indicaciones ya nos ocupamos brevemente. (25).

El procedimiento es menos complejo. El mantenimiento de la ventilación se logra en el momento de la sección bronquial profundizando el tubo anestésico per-oral al bronquio contralateral y se ventila ese pulmón mientras se reseca el segmento de bronquio deseado y se completa la anastomosis. El procedimiento puede facilitarse más aún con un tubo endotraqueal de doble luz (tipo Carlens) con lo que no habrá necesidad de maniobrar el tubo anestésico durante el procedimiento.

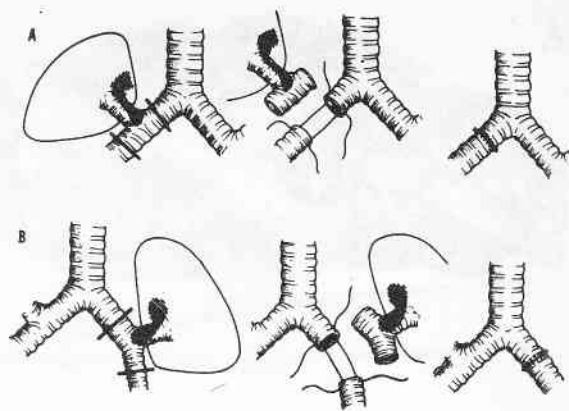


Fig. 12.- Esquema de la resección "en manguito".

A) Bronquio derecho.  
B) Bronquio izquierdo.

Contamos con una serie de 16 pacientes operados, 15 con carcinoma broncogénico y 1 con un carcinóide. Todos excepto 1 fueron del lado derecho. 14 tuvieron una evolución muy buena. Uno hizo una estenosis total a nivel de la sutura anastomótica por recidiva del tumor y otro, el único fallecido, fue nuestro primer enfermo que hizo una fístula bronquial debido a que la sutura fue colocada en tejido enfermo por resección insuficiente.

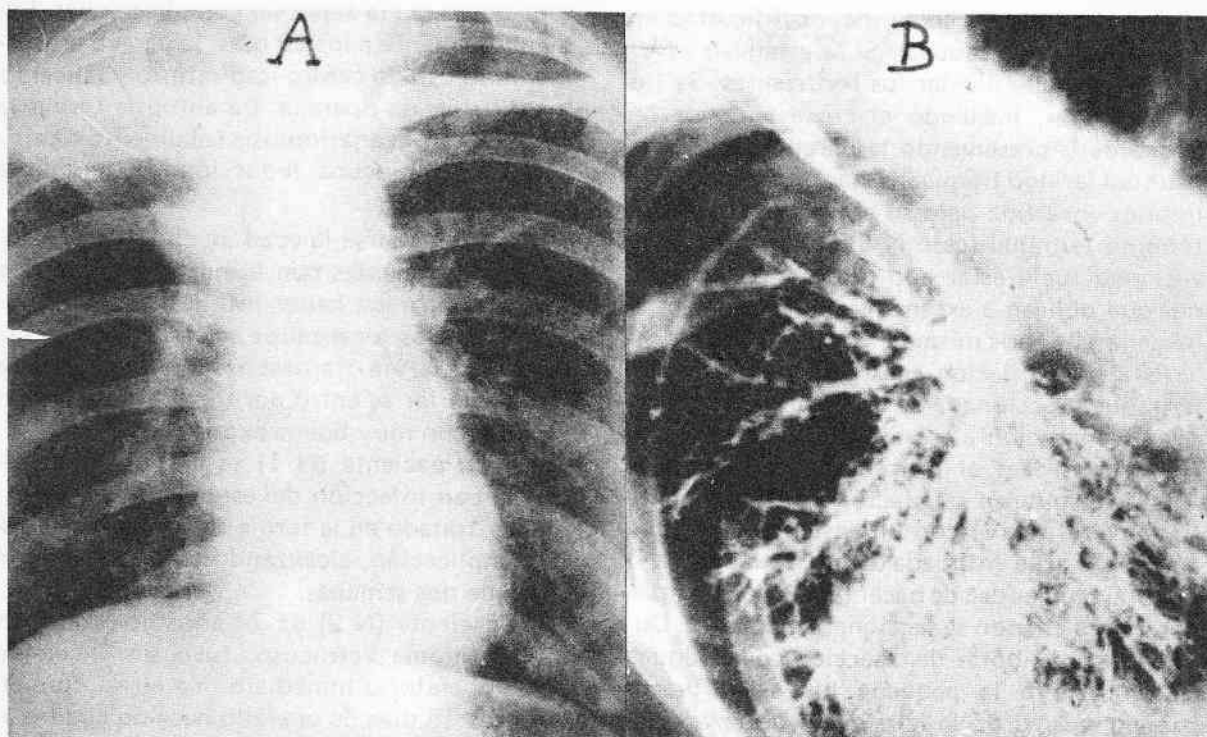


Fig. 13.- A) Carcinóide de bronquio de lóbulo superior derecho con opacidad de todo el lóbulo.  
B) Broncograma post-resección "en manguito".



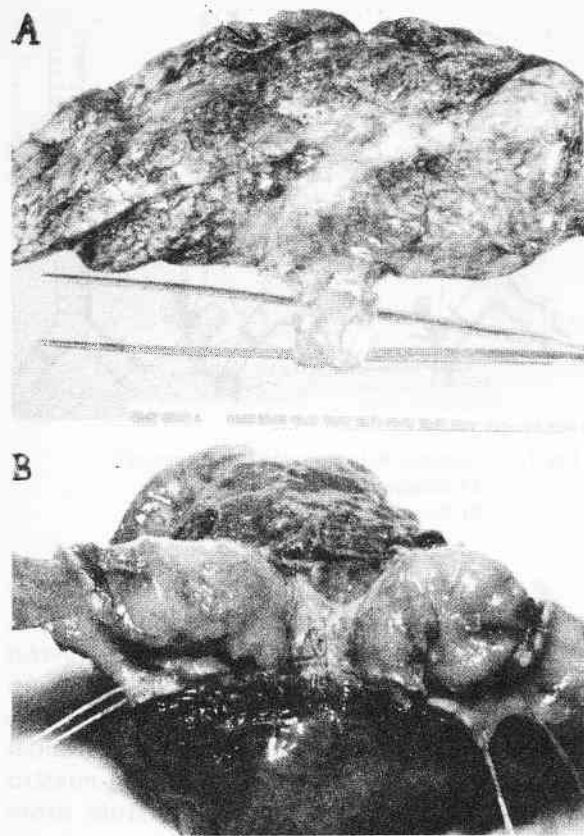


Fig. 14.— A) Lóbulo resecado con “manguito”.  
B) Aspecto interior del tumor.

Las estenosis fibrosas, debido al tejido reaccional circundante crean mayor dificultad en la disección peritraqueal. Si la estenosis es alta, no hay que olvidar los recurrentes. Se los puede salvar, haciendo el corte superior en forma de L preservando la pared posterior de la unión laringo traqueal y haciendo la sección inferior invertida para su correcta adaptación término terminal (caso N 5). La mucosa de la vecindad suele estar con profundas alteraciones que obligan a extender la resección más allá de la estenosis misma.

Para la ventilación anestésica mientras está la tráquea seccionada se han utilizado tres veces la ventilación a través del campo operatorio y dos veces el procedimiento del “jet”. Ambos resultaron satisfactorios. Una paciente (N 4, ver Tabla I) con una estenosis extrema del 95o/o, fue intubada como todos por vía per oral con la idea de hacer la ventilación intra operatoria cuando se seccionara la tráquea. Durante las maniobras de disección de la tráquea algo obstruyó la pequeña luz estenótica y cuando se advirtió la falta de absoluta ventilación, se hizo una traqueostomía inmediata por debajo del obstáculo, pero la paciente desarrolló trastornos del ritmo cardíaco que no

podieron controlarse y falleció por un paro cardíaco que no respondió a las maniobras de reanimación.

Otro punto que cabe comentarse es el presentado por la paciente N 1. Al tercer día de operado, hace un síndrome obstructivo muy severo con profundo tiraje respiratorio. Se practicó una broncoscopia (instrumento rígido) de urgencia que posibilitó resecar con la pinza de biopsia un colgajo de mucosa parcialmente desprendido a nivel de la anastomosis, el cual movilizado por el flujo aéreo producía la obstrucción. Esta emergencia demostró por otra parte que la hiper extensión de la cabeza, necesaria para el broncoscopio rígido no tuvo ningún efecto adverso por la tracción de la tráquea acortada, contrariamente a lo que se ha postulado aconsejando mantener la cabeza fija en flexión hasta que esté asegurada la cicatriz de la anastomosis.

El caso N 2, una enfermedad mitral muy avanzada con acentuada repercusión miocárdica y pulmonar, fue sometida a un reemplazo valvular que cursó con un post-operatorio tormentoso y obligó a asistirla con respiración mecánica por tres semanas. Poco después de recuperarse y retirarse la cánula traqueal aparecen síntomas de estenosis que progresan rápidamente. A pesar del precario estado cardio respiratorio se hace indispensable mejorar la ventilación y se opta por la resección circunferencial. La operación no tuvo inconvenientes y recuperó la vía aérea sin complicaciones. Lamentablemente a los 20 días, se agravó bruscamente su estado cardio-respiratorio y falleció a los 22 días de operada. La autopsia reveló la tráquea con la anastomosis totalmente cicatrizada y sin ninguna reducción de su calibre (Fig. 15).

Cabe destacarse la edad mucho más avanzada de los pacientes con tumores, aunque este factor no parece haber influido en la evolución. Para los localizados en la tráquea media se utilizó la vía transternal y para el de la parte inferior se entró por toracotomía lateral derecha con muy buena exposición.

En un paciente (N 1) se produjo la dehiscencia con infección del esternón. Fue restaurado y tratado en la forma aconsejada para esta complicación, alcanzando la curación en el curso de dos semanas.

El paciente (N 2) de 74 años de edad, con un carcinoma verrucoso, tuvo un excelente post-operatorio inmediato. Ya en su domicilio a los 18 días de operado hace un cuadro agudo de disnea intensa y se comprueba por broncoscopia la dehiscencia de la sutura traqueal. Se hace una traqueostomía baja con cá-

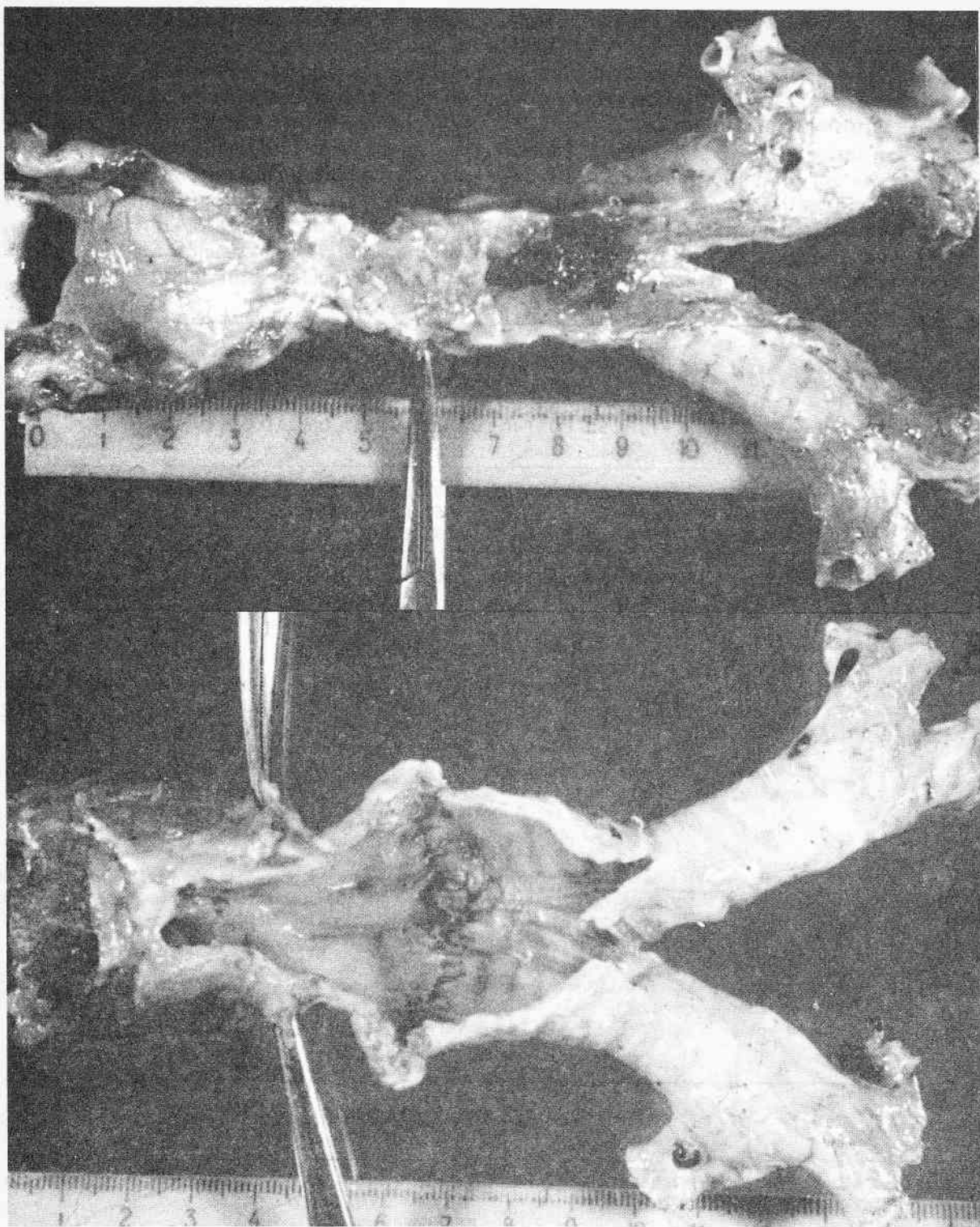


Fig. 15. - Tráquea de autopsia 22 días después de la anastomosis término terminal. En la vista externa ya ha desaparecido la línea de sutura y en la interna sólo quedan señales de algunos puntos.

nula que llega al cabo distal y la situación se controló. Al cabo de un mes se puede retirar la cánula y retoma la respiración por vía natural. En adelante se forman granulomas de cuerpo extraño que se reproducen y obligan a

su resección por broncoscopía, extrayéndose además algunos hilos de la sutura. La operación debió repetirse ocho veces hasta que al parecer se terminaron los hilos y el paciente a los tres años de operado tiene su respiración

normal. Fue la única oportunidad en que usamos como material de sutura el "VYCRIL" (M. R.), que contiene ácido poliglicólico y lactato de sodio. Después hemos sabido que son elementos muy mal tolerados.

Nuestra única intervención sobre la carina fue indicada por un cilindroma que infiltraba difusamente el extremo inferior de la tráquea y ambos bronquios fuente. Los detalles operatorios están esquematizados precedentemente y aquí sólo reiteramos la buena exposición da-

da por la toracotomía derecha y la posibilidad de un buen manejo de las maniobras para mantener la respiración. Pudimos completar la operación satisfactoriamente con una excelente recuperación hasta el 12 día en que aparecen signos de fístula con la consiguiente complicación mediastinal y respiratoria que no pudo controlarse. La histología demostró que en los tres cabos de la pieza operatoria había invasión tumoral. La resección fue insuficiente y las suturas hechas sobre tejido enfermo.

## RESECCIONES CIRCUNFERENCIALES DE LA TRAQUEA

### I.— ESTENOSIS FIBROSIS POST INTUBACION PROLONGADA—5 CASOS

N	EDAD	SEXO	INDICACION DE LA TRAQUEOST.	VENTILA. OPERATORIA	ABORDAJE	LONGI. DE LA RESECC.	POST-OP. INMEDIATO	EVOLUCION	RESULTADO
1	20	F.	Post—craneotomía	Intra operatoria	Esternotomía	4.5 cm.	Al 3 día: colgajo resecaado por broncoscopia	Muy buena	Curación
2	56	F.	Post cambio de válvula cardíaca	"Jet"	Esternotomía	3.5 cm.	Bueno	Progreso de Cardiopatía	Fallece por cardiopatía con luz traqueal
3	16	F.	Trauma con Quemaduras	"Jet"	Cervicotomía	4 cm.	Bueno	Persiste moderada estenosis subglótica	Curación
4	52	F.	Trauma de Tórax	Intubación traqueal supraestenótica	Cervicotomía	Antes de llegar a la sección de la tráquea se complica la ventilación y no se puede restablecer			Fallece en el acto operatorio
5	38	F.	Complicación de operación abdominal	PER ORAL con tubo fino	Cervicotomía	3 cm. a la altura del cricoides	Traqueostomía	Muy reciente	Bueno

### II.— TUMORES EN LA TRAQUEA

N	EDAD	SEXO	TUMOR	VENTILA. ANESTESICA	ABORDAJE	LONGI. DE LA RESECC.	POST-OP. INMEDIATO	EVOLUCION	RESULTADO
1	64	F.	Cilindroma	"Jet"	Esternotomía	4 cm.	Dehiscencia e infección del Esternón	Reparación quirúrgica con restauración	Curación
2	74	M.	Carcinoma Verrucoso	Intra operatoria	Esternotomía	3.5 cm.	A los 18 días, dehiscencia sutura traqueal. Tratamiento Endoscópico	Granulomas recurrentes resecaados en múltiples sesiones endoscópicas	Curación
3	51	F.	Cilindroma	Intra operatoria	Toracotomía	4.5 cm.	Bueno	Muy buena	Curación

## III.— TUMOR DE LA CARINA

N	EDAD	SEXO	TUMOR	VENTILA. ANESTESI- CA	ABORDAJE	LONGI. DE LA RESECC.	POST-OP. INMEDIATO	EVOLUCION	RESULTADO
1	37	M.	Cilindroma	Intra operatoria	Toracotomía derecha	5 cm.	Bueno	Hay tumor en línea de sutura Fístula	Fallece

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— ADKINS PC and IZAWA EM. Resection of tracheal cylindroma using cardiopulmonary by pass. Arch of Surg. 88: 405, 1964.-
- 2.— ANDREWS MJ and PEARSON FG. An Analysis of 59 cases of tracheal stenosis following tracheostomy with cuffed tube and assisted ventilation. With special reference to diagnostic and treatment. Vr. J. Surg 60: 208, 1973 (Citado por Toty en (45)).
- 3.— ANDREWS MJ, and PEARSON FG. The incidence and pathogenesis of tracheal injury following cuffed tube tracheostomy with assisted ventilation. Analysis of a two year prospective study. Ann. Surg 173: 249, 1971.
- 4.— ARCHER FL, HARRISON RW and MOULDER PV. Granular cell myoblastoma of the trachea and carina treated by resection and reconstruction. The J. of Thorac, and Cardiovasc. Surg. 45: 539, 1963.
- 5.— BARCLAY RS, MC SWAN N and WELSH TM. Tracheal reconstruction without the use of grafts. Thorax 12: 177, 1957.
- 6.— BARRIE J, and RED SHOW NR. Prosthetic tracheal replacement. The J of Thorac and Cardiovasc. 60: 829, 1970.
- 7.— BESLEY R. Resection and reconstruction of the intrathoracic trachea. Br. J. of Surg. 38: 200 1950.
- 8.— BRACCO AN, DELLA TORRE H. Traumatismos de la tráquea y de los bronquios. Rev. Argentina de Cirugía 16: 285, 1969.
- 9.— BRADLEY JL, MOYES EN, and PARKE FW. Modifications of Sander's technique of ventilation during bronchoscopy. Thorax 26: 112, 1971.
- 10.— BRENVER L, and BAIÁ. Sugery of the bronchi and trachea. Experience with the pedicled pericardial fat graft reinforcement. The Am. Jour of Surg. 89: 331, 1955 (February). Symposium on Bronchopulmonary disiases.
- 11.— BORETTI JJ, DELLA BIANCA JA, NAVARINI EA, MILANO MJ. Broncoplastias. Indicaciones y resultados en 18 casos. Boletín Soc. de Cirug. de Rosario 33: 286, 1966.
- 12.— BRYANT LR, SPONSORED by EISEMAN B. Replacement of tracheobronchial defects with autogenous pericardium. The J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg 48: 733, 1964.
- 13.— CANTRELL J, FOLSE JR. The repair of circumferencial defects of the trachea by direct anastomosis. Experimental evaluation. The J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg. 42: 589, 1981.
- 14.— DIAZ M, GUILLERMO S y PACHECO CR. Cirugía de vías aéreas. Neumonología y Cirugía de Tórax (México) 28: 47, 1967.
- 15.— EKESTROM, S. Reconstruction of the intrathoracic trachea. An experimental study in dogs. Printed in Sweden by Nordisk Rotagravvy. Stockholm 1958. Monografía.
- 16.— FRUSHING L, et SPEHLER H. Contribution a l'étude anatomoclinique des tumeurs de la trachea. Ann. Oto - Laryng 68: 543, 1951.
- 17.— GEBAUER P. Plastic reconstruction of tuberculous bronchostenosis with dermal graft. The J. of Thorac. Surg. 19: 604, 1950.
- 18.— GRILLO HC. Circunferencial resection and reconstruction of the mediastinal and cervical trachea. Ann. of Surg. 162: 374, 1965.
- 19.— GRILLO HC. Reconstruction of the trachea. Experience in 100 consecutive cases. Thorax 28: 661, 1973
- 20.— GRILLO HC. Congenital lesions, neoplasms and injuries of the trachea. In GIBBON'S Surgery of the Chest. Sabiston and Spencer, Third Edition, WB SAUNDERS Co Philadelphia, London, Toronto. Pág. 256, 1976.
- 21.— GRILLO HC, BENDIXEN HH, GEPHART T. Resection of the carina and lower trachea. Ann. of Surg. 158: 889, 1963.
- 22.— GRILLO HC, DIGNAN EF, MIVRA T. Extensive resection and reconstruction of mediastinal trachea without prosthesis or graft: an anatomical study in man. The J. of Thorac and Cardiovasc. Surg. 48: 741, 1964.
- 23.— HAJDU SI, HUVOS AG, GOODMER JT, FOOTE FW and BEATTIE EJ. Carcinoma of the trachea. Clínico - pathologic study of 41 cases. Cáncer, 25: 1448 1970
- 24.— HOUSTON HE, PAYNE WS, HARRISON EG, Jr, and OLSEN AM. Primary Cáncer of the trachea. Arch. Surg. 99: 132, 1969.
- 25.— JOHNSTON J and JONES P. The tretmeat of bronchial carcinoma by lobectomy and sleeve resection of the main bronchus. Thorax 14: 48, 1959.
- 26.— JUVENELLE A, and CITRET C. Transplation de la bronche souche et resection de la bifurcation tracheale. Un étude experimentale ches le chien. Imprimé avec le periodique. Journal de chirurgie. Extrait du T. 67: 89, Pág. 666, 1951
- 27.— KESHISHIAN J, BLADES B and BEATTIE E. Tracheal reconstruction. The J. of Thorac. Surg 32: 707 1956.
- 28.— KUESTER, Citado por (32).
- 29.— LAGUARDIA CAMPANA E. Traqueostomía en "Cuidados intensivos en el Enfermo Grave". Villazón Sahagím A, Guevara Alcina M. y Sierra Linzueta 2da, Impresión, Un volumen. Compañía Editorial Continental. México, España, Argentina, Chile, Venezuela, Pág. 531 1974.
- 30.— MARODICK BG, PAMBESTON AH and WOMAN LW. Tracheoplasty by means of a periosteal pedicle graft. The J. of Thoracic and Carciovasc. Surg. 47: 572, 1964.
- 31.— METHEY J, BINET JP, GALEY JJ, EVARD C, LEMOINE G and DENIS B. Tracheal and trachobronchial resections. Thechnique and results in 20 cases. The J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg. 51: 1, 1966.
- 32.— MATHEY J, EVRAD C, NEVEUX J. Chirurgie de la

- trachea thoracique et des bronches. Encyclopedie Médico - Chirurgicale. Cou Thorax. Vol. 1, 3.17.09 1 - 42135.
- 33.- MICHELSON E, SALOMON R, MAUN L and RAMIREZ J. Experiments un tracheal reconstruction. The J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg. 41: 748. 1961.
- 34.- MULLIKEN J. and GRILLO H. The limited of tracheal resection whit primary anastomosis. Furtes anatomical studies in man. The J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg. 55: 418. 1968.
- 35.- NEVILLE W, BOLANOWSKY P and SOLTANZADEH H. Prosthetic reconstruction of the trachea and carina. The J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg. 72: 525. 1976.
- 36.- NICKS R. Restoration and reconstruction of the trachea and main bronchi. The J. of Thorac. Surg. 32: 226. 1956.
- 37.- PEARSON FG. Comunicación personal.
- 38.- PERELMAN M. and KOROLYOVA N. Surgery of tumors in the thoracic portion of the trachea. Thorax 23: 307. 1968.
- 39.- PILHEU JA, YERGA M, NEGRONI R, COHEN J. Estenosis traqueal por Paracoccidiodes brasilense. EL TORAX (Uruguay) 14: 184. 1965.
- 40.- PRICE THOMAS C. Carcinoma of the lung. Ann. Roy Coll. Surg. Engl. 11: 205. 1952.
- 41.- ROWAN N. Restoration and reconstruction of the trachea and main bronchi. The J. of Thorac Surg. 32: 226. 1956.
- 42.- SABAS AA, VEZ JB, ROJAS O, IÑONES RA and ARANGUREN JA. Replacement of the trachea with dura mater: Experimental work. The J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg. 74: 761. 1977.
- 43.- SATO R, NAGAKAMA J, IZUMI Y and NAGASAWA T. Stricture of thoracic trachea folowing closed chest injury. The J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg. 47: 566. 1964.
- 44.- THOMSON DT, DOYLE JA and RONCORINI AJ. Carinal resection, left pneumonectomy and right lung anastomosis for adenocistic basal cell carcinoma (Cylindroma). Thorax 24: 752. 1969.
- 45.- TOTY L, PEARSONNE C. (Avec la collabration de BAKDACH H.). Les stenosis trachealea après intubation et tracheotomie. Encyclopedic Médico Chirurgicale. Número Special 11: 6000 Z 20. 1979.
- 46.- VON EISELBERG. Citado por (32).
- 47.- WERNLY JA, FIGUEROA CASAS JC, PIAZZA M, GASTALDO M. Estenosis traqueal por manguito insuflable. Su corrección quirúrgica. La Prensa Médica Argentina 63: 394. 1976.

## Revisión

# DIAGNOSTICO PRECOZ DEL EMBOLISMO PULMONAR

Síntesis del Trabajo de Tesis presentado por el  
Dr. ROLANDO MALDONADO.

*Servicio de Clínica Médica Hospital Privado.*

El diagnóstico de la embolia de pulmón es y ha sido motivo de preocupación de diferentes investigadores. Podríamos decir que en estas tres últimas décadas la metodología diagnóstica ha estado constantemente en revisión. En un primer momento se sustentaba sólo en dos hechos clínicos que aún siguen teniendo gran valor: los síntomas y los signos; se los estudiaba prolijamente reinterrogando y reexaminando al paciente a diario, tratando de suplir la inespecificidad de los mismos.

En este primer momento la radiografía de tórax y el electrocardiograma eran los elementos que brindaban más posibilidades. A medida que se fueron perfeccionando éstos, más aportaron, pero también se fueron poniendo en evidencia sus deficiencias para el diagnóstico exacto del cuadro.

Luego se dispuso del estudio de los gases en sangre y enzimas, que indudablemente contribuyeron conjuntamente a los anteriores y a los estudios hemodinámicos al gran acercamiento diagnóstico; pero todavía faltaba exactitud y se dudaba de algunos resultados. Así llegamos a la angiografía pulmonar que, aunque cruenta, con discreta morbilidad y mortalidad al principio, era lo más exacto. Pero la aparición de la técnica centellográfica aplicada al diagnóstico del embolismo pulmonar ha sido la que realmente ha aportado más en estos últimos años por la exactitud casi igual o superior en algunos aspectos a la angiografía pulmonar contando a su favor con su sencillez, inocuidad y especificidad; permite seguir la evolución, establecer pronóstico, y sólo requerir de la anterior cuando existan dudas o para

determinar ramas obstruidas previo al acto quirúrgico específico.

## MATERIAL Y METODO:

Hace tres años iniciamos un estudio retrospectivo y prospectivo del diagnóstico del embolismo pulmonar con un protocolo preestablecido, que incluía a estos últimos métodos y que conjuntamente con los anteriores nos permitieron establecer pautas diagnósticas que significaron un avance en la precocidad y exactitud del mismo.

Estudiamos sesenta y dos pacientes de ambos sexos, cuyas edades oscilaron entre veinte y ochenta y cinco años.

Los analizamos retrospectivamente y prospectivamente configurando tres grupos.

El primer grupo tenía cuarenta pacientes, constituía el grupo de estudio retrospectivo (1976 al 79); fueron sospechados, diagnosticados y tratados por tromboembolismo pulmonar.

Los grupos dos y tres constituyeron el estudio prospectivo (1980 — 81), fueron sospechados de tener tromboembolismo pulmonar.

A los tres grupos se los estudió con los métodos clásicos de anamnesis, examen del enfermo, radiografía de tórax, electrocardiograma y laboratorio. En los grupos que constituyen el estudio prospectivo (G3 — G2) se efectuó, además, estudio con centellografía de perfusión e inhalación, lo que permitió identificar a estos dos grupos como: probablemente embólico (G3), y sin embolismo (G2).

Se describieron y discutieron comparando el grupo tres con el dos, y el tres con el uno, con el objeto de establecer pautas distintivas, primero entre los dos grupos modernos (G3 - G2), luego el moderno con el antiguo (G3 - G1).

Establecimos entre ellos diferencias, cuando las hubo, aplicando el método estadístico "t" de Studens, dándole valor significativo a "p" menor de 0,05.

No evaluamos las características en las cuales la suma de los pacientes que las presentaban en los grupos comparados fueron iguales o inferiores a cuatro.

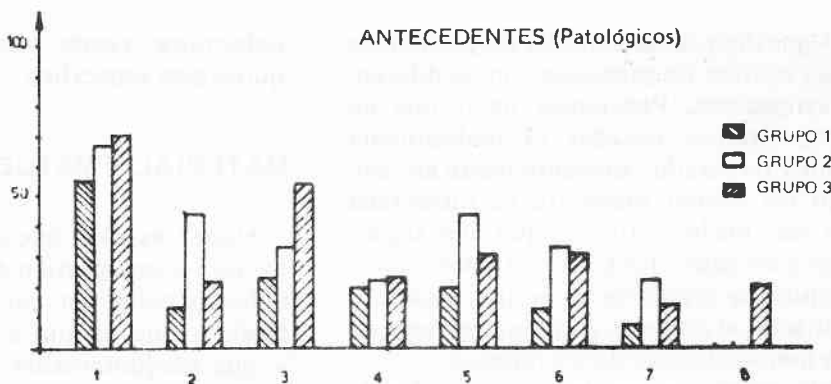
En cada uno de los métodos empleados tal como podemos objetivar en las gráficas se estableció un gran parecido entre los grupos que resultaron casi idénticos en la mayoría de los aspectos.

TABLA Nº 1  
PACIENTES

Distribución por sexo y edades de los diferentes grupos

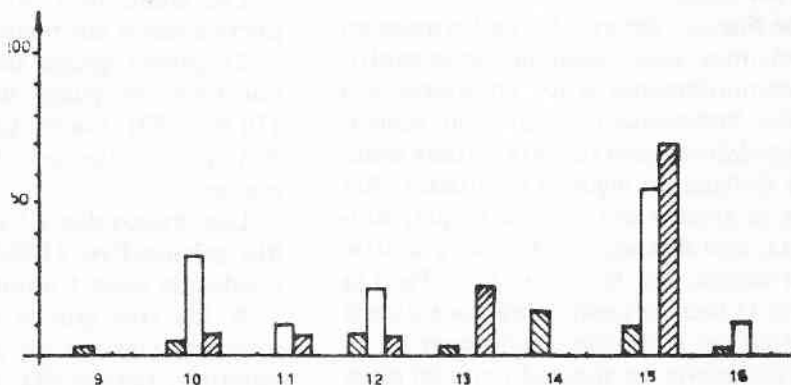
	♂	♀	edad			T
			- 40	40-60	+ 60	
G1	18 (+2)	22 (+4)	9	12	19	40 (+6)
G2	8 (+1)	1	-	4	5	9 (+1)
G3	7	6	4	2	7	13

ANTECEDENTES (Patológicos)



- 1.- Cardiovasculares
- 2.- Respiratorios
- 3.- Metabólicos
- 4.- Osteoarticulares
- 5.- Digestivos
- 6.- Nerviosos
- 7.- Infecciosos
- 8.- Ginecobstétricos

Figura Nº 1



- 9.- Colagenopáticos
- 10.- Prostáticos
- 11.- Hemáticos
- 12.- Neoplásicos
- 13.- Endócrinos
- 14.- Sano
- 15.- Tabaco
- 16.- Alcohol

Figura Nº 2

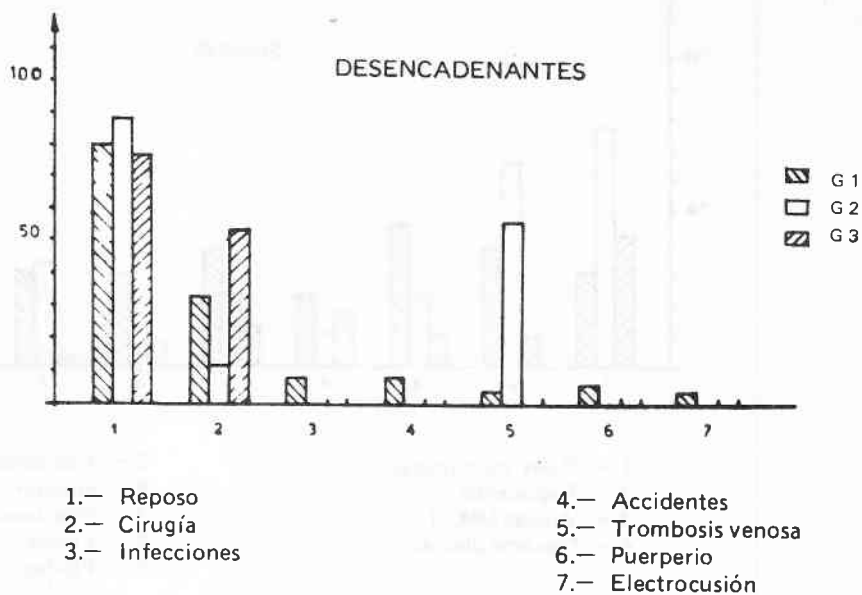
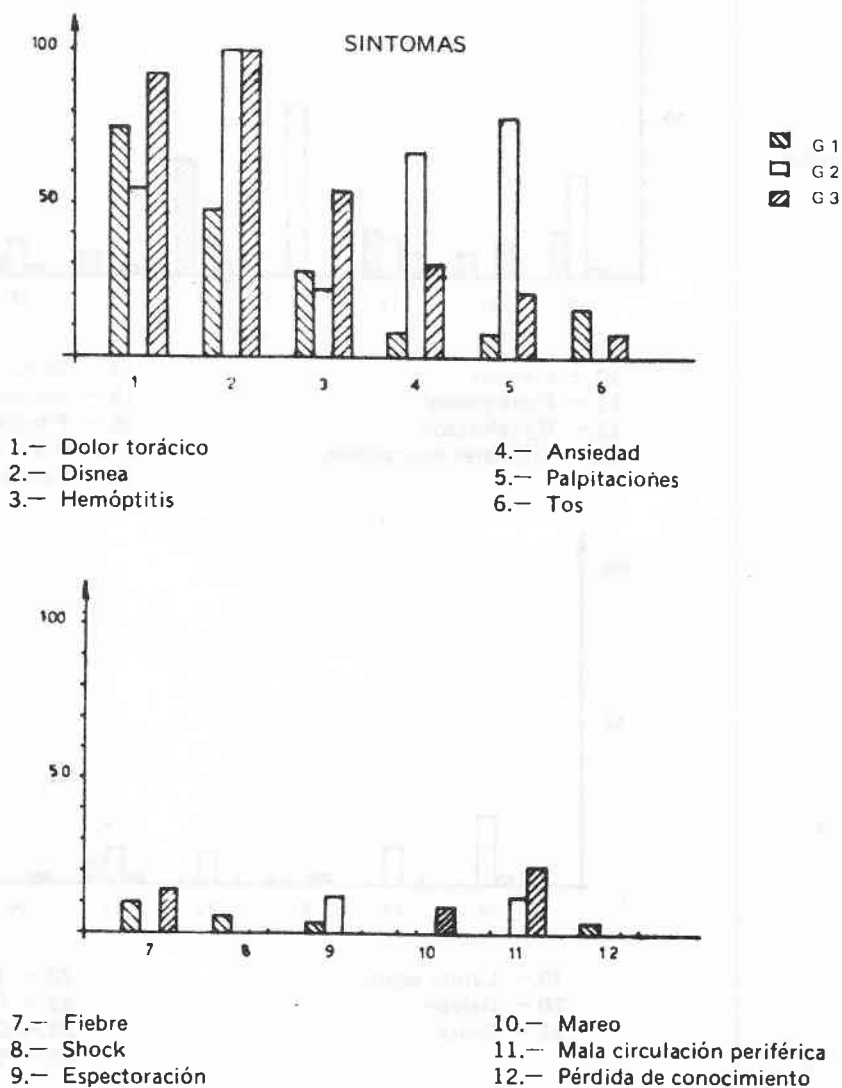
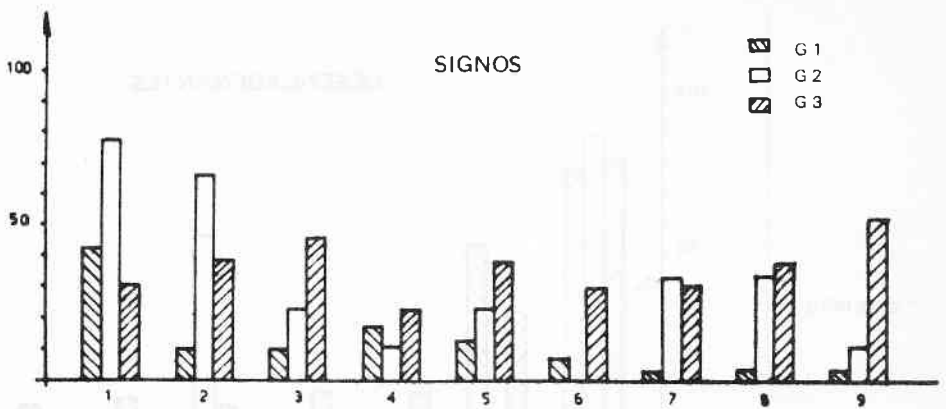


Figura Nº 3



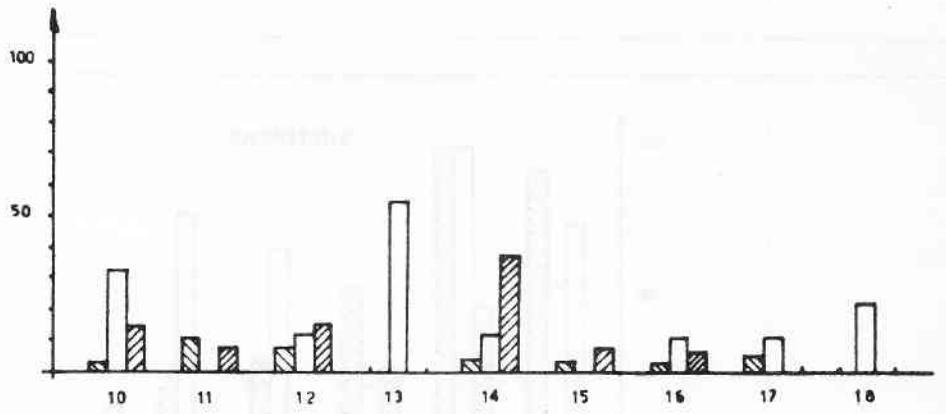




- 1.- Rales pulmonares
- 2.- Taquicardia
- 3.- Várices MM. II.
- 4.- Derrame pleural

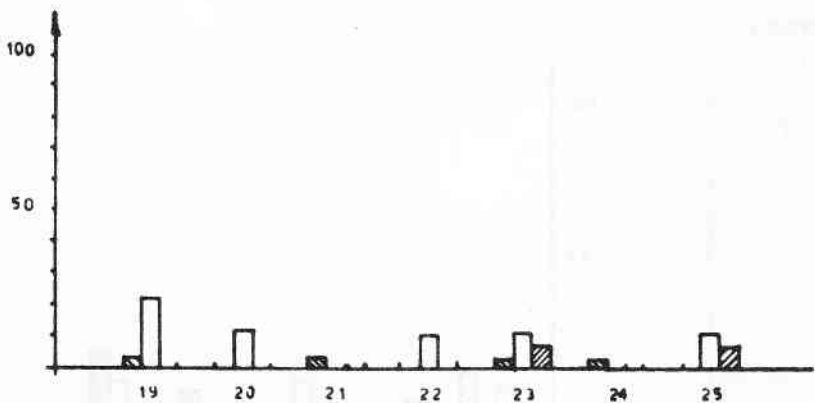
- 5.- Condensación
- 6.- Hipoventilación
- 7.- Hipotensión
- 8.- Fiebre
- 9.- Palidez

Figura N° 4



- 10.- Cianosis
- 11.- Frote pleural
- 12.- R2 reforzado
- 13.- Yugulares ingurgitadas

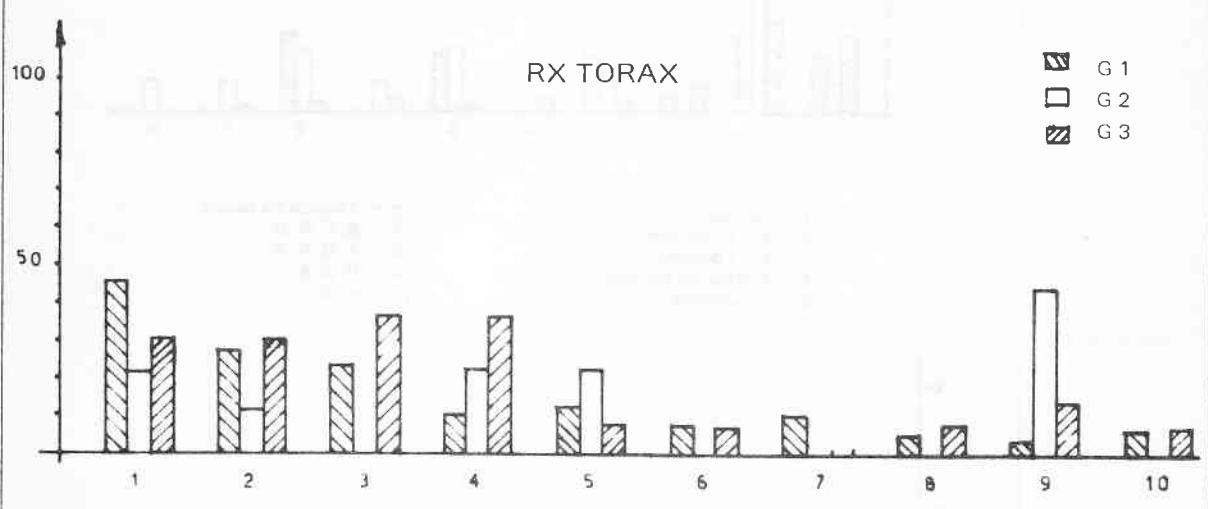
- 14.- Soplo cardíaco (Sistólico)
- 15.- Murmullo vesic. dismin.
- 16.- Fibrilación auricular
- 17.- R 1 - 2 hipofonéticos
- 18.- Cardiomegalia



- 19.- Latido sagital
- 20.- Galope
- 21.- Shock

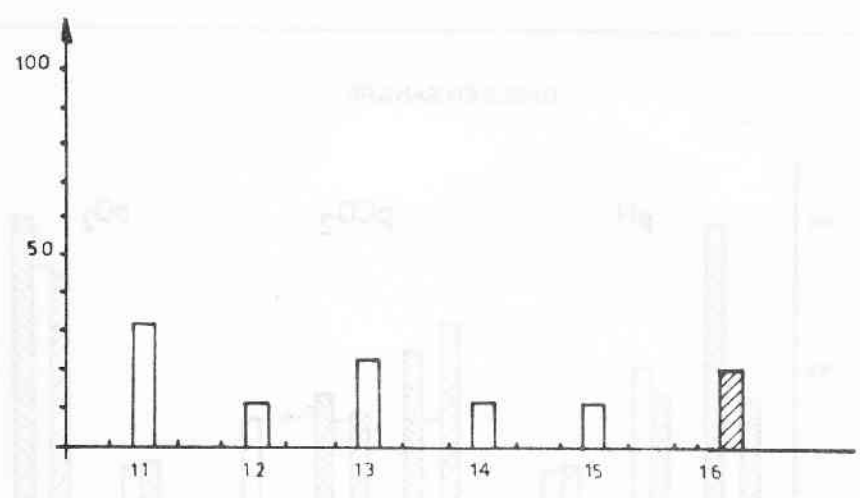
- 22.- Tiraje supraesternal
- 23.- R 4
- 24.- Convulsiones
- 25.- Extras. frec.

Figura N° 5



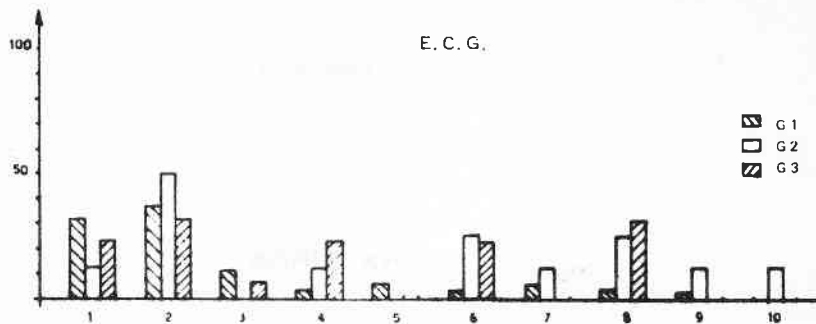
- 1.- Infiltrado
- 2.- Derrame Pleural
- 3.- Diafragma alto
- 4.- Densidad
- 5.- Hilio agrandado

- 6.- Normal
- 7.- Amputación arteria pulm.
- 8.- Atelectasia
- 9.- Cardiomegalia
- 10.- Imagen Redondeada



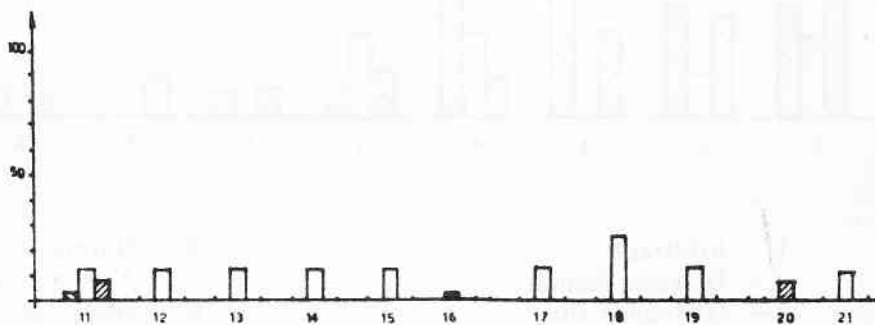
- 11.- Aorta ensanchada
- 12.- Art. pulm. agrandada
- 13.- Aorta calcificada

- 14.- Dilatación auricular
- 15.- Seno costodiaf. obliterado
- 16.- Fibrosis anteriores



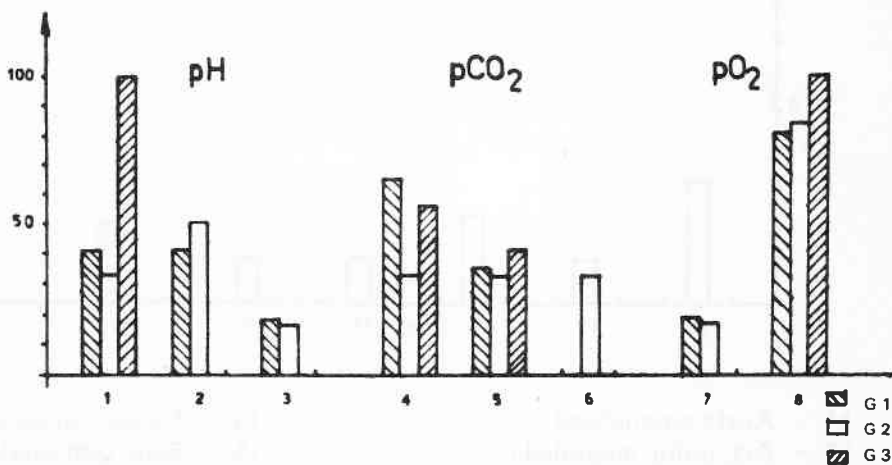
- |                           |                         |
|---------------------------|-------------------------|
| 1.- Normal                | 6.- Taquicardia sinusal |
| 2.- Eje a izquierda       | 7.- B. C. R. D.         |
| 3.- Eje a derecha         | 8.- T. D. R. V.         |
| 4.- Fibrilación auricular | 9.- H. B. A. I.         |
| 5.- P. pulmonar           | 10.- H. V. I.           |

Figura N° 6



- |                        |                                |
|------------------------|--------------------------------|
| 11.- Infarto           | 16.- T. S. V. (parox.)         |
| 12.- Extr. Vent. Frec. | 17.- Aleteo auricular          |
| 13.- B. A. V. 1° G.    | 18.- Isquemia diafragmática    |
| 14.- B. C. R. I.       | 19.- B. interm. R. D.          |
| 15.- H. A. I.          | 20.- B. I. R. D.               |
|                        | 21.- Isquemia antero - lateral |

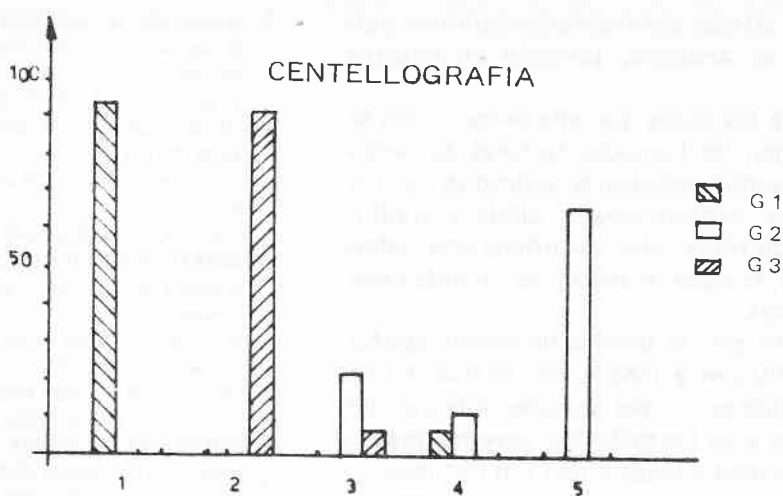
GASES EN SANGRE



- |                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| 1.- PH normal       | 5.- PCO2 normal    |
| 2.- PH aumentado    | 6.- PCO2 aumentado |
| 3.- PH disminuido   | 7.- PO2 normal     |
| 4.- PCO2 disminuido | 8.- PO2 disminuido |

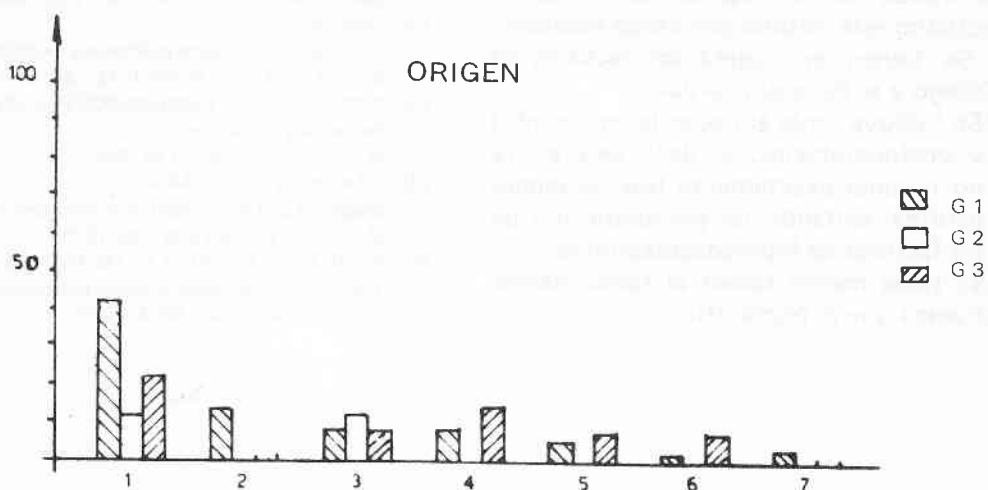
Figura N° 7

Figura Nº 8



- 1.- Hipoperfusión (S, Ss, L). No se investigó inhalación, no v/p
- 2.- Hipoperfusión (Su, Lu, Sm, Lm), inhalación normal v/p: Mis Match.
- 3.- Hipoperfusión coincidente, inhalación Wo: retención, v/p: Match.
- 4.- Perf. normal, inhalación norm. v/p: Match.
- 5.- Hipop. no segmentaria, inhalación Wo: retención v/p: Match.

Figura Nº 9



- |                           |                              |
|---------------------------|------------------------------|
| 1.- Trombosis sural       | 4.- Trombosis pelviana       |
| 2.- Trombosis crural      | 5.- Trombosis ilio - crural  |
| 3.- Insuficiencia del SVP | 6.- Trombosis femoropoplítea |
|                           | 7.- Trombosis axilar         |

Se concluyó:

- 1<sup>o</sup> Que la clínica del tromboembolismo pulmonar es ambigua, también en nuestro medio.
- 2<sup>o</sup> Que si a los datos que ella proporciona se le agregan los llamados factores de riesgo para tromboembolismo pulmonar y los métodos convencionales clásicos (radiografía de tórax, electrocardiograma, laboratorio), la especificidad y sensibilidad son mejoradas.
- 3<sup>o</sup> Que sólo con la técnica de centellografía por perfusión e inhalación, evaluada con la consideración del estudio integral del paciente y de los métodos convencionales, especificidad y sensibilidad son óptimas.
- 4<sup>o</sup> Que en pacientes en quienes se sospeche por sus antecedentes y métodos convencionales el tromboembolismo pulmonar en un centro de alta complejidad es mandatorio efectuar centellografía por perfusión e inhalación por cuanto la misma ha demostrado además de su especificidad y sensibilidad ser útil para el diagnóstico precoz.
- 5<sup>o</sup> Que en pacientes de centros de menor complejidad la limitación del diagnóstico que supone la tríada clásica (antecedentes, clínica, métodos convencionales) no es óbice para que sospechada la complicación embólica, si no existe contraindicación formal, se efectúe la terapia anticoagulante.
- 6<sup>o</sup> Que el tromboembolismo pulmonar ha disminuido en el hospital donde se ha efectuado este estudio por varias razones:
  - a) Se tienen en cuenta los factores de riesgo y se hace su profilaxis.
  - b) Se "diluye" más al paciente en los intra y postoperatorios; es decir se procura no reponer exactamente toda la sangre perdida, evitando de ese modo uno de los factores de hipercoagulabilidad.
  - c) Se tiene menos temor al factor hemorrágico que al trombofílico.

## RESEÑA BIBLIOGRAFICA

- 1) ABAURRE R., RAGGIO D., VEGA J. A., LUCERO E. Embolismo pulmonar. Manifestaciones clínicas, neuropsiquiátricas. F. A. C. - Vol. 6 N° 72 - 78, 1977.
- 2) ALDERSON P.O., RUJANOUCH N., SECKER - WALKER R. H, y otro. The role of Xenon 133 ventilation studies in the S.D. of P.E. Radiology 120: 633 - 640, 1976.
- 3) AMATO JOSE, MARONGIU F. A. Embolia de pulmón - Su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. E. D. M. Vol. 1256 - 1263, 1978.
- 4) COOPERATIVE STUDY. Urokinase pulmonary embolism trial, phase I results. J. A. M. A. N° 214; 2163 - 2172, 1970.
- 5) COOPERATIVE STUDY. Urokinase pulmonary embolism trial, phase II results. J. A. M. A. N° 229; 1606 - 1613, 1974.
- 6) KAKKAR V. V., CORRIGAN T. P., TOSSARD D.P. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: An international multicentre trial. Lancet N° 1: 45, 1975.
- 7) LI D. K., SELTZER S. E., MC NEIL B.J. V/Q mismatches in asociated with pulmonary embolism. J. N. M. N° 19: 1331 - 1333, 1978.
- 8) LICH R. E., STEIN P. D., BRUCETA. Leftward shift of frontal plan QRS axis as a frequent manifestation of acute pulmonary embolism. Chest N° 61: 444, 1972.
- 9) MC NEIL B. J., HOLMAN L., ADELSTEIN J. The scintigraphic definition of pulmonary embolism. J. A. M. A. N° 227: 753 - 756, 1974.
- 10) MONTERO DOMINGUEZ H., VENERO MONTERO F., GIL FERNANDEZ. Embolia de pulmón. Revisión de conjunto. Cl. esp. T. 140 N° 4: 301 - 9, 1976.
- 11) NEUMAN R. D., SOSTMAN H. D., GOTTSCHALK. A current status of ventilation/perfusion, imaging. Semin. Nucl. Med. N° 10: 198 - 217, 1980.
- 12) OAKLEY C. The diagnosis of acute pulmonary embolism. B. J. of A. M. Vol. 18 N° 1: 15 - 24, 1977.
- 13) ROSENOW E. C., OSMUNDSON P. J., BROWN M. L. Pulmonary embolism. M. C. P. N° 56: 161 - 178, 1981.
- 14) SHARMA y SASAHARA. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism. M. C. of N. A. 63/1 239 - 49, 1979.
- 15) STEIN P. D., DALEN J. E., MC INTYRE y otros. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. P. in C. D. Vol. XVII N° 4, 1975.

*Casuística***CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICA  
SECUNDARIA EN LA NIÑEZ**

Dres. LUIS E. ALDAY (\*) y  
EDUARDO MOREYRA (\*\*)

(\*) *Jefe, Departamento de Cardiología, Hospital de Niños;  
Consultor en Cardiología Pediátrica - Hospital Privado,  
Córdoba.*

(\*\*) *Profesor de Medicina Interna, Facultad de Medicina,  
U. N. C.; Departamento de Cardiología, Sanatorio  
Allende, Córdoba.*

**INTRODUCCION:**

La cardiomiopatía hipertrófica (CMH) es una enfermedad del músculo cardíaco de origen desconocido que se caracteriza por hipertrofia marcada sin dilatación del ventrículo izquierdo y generalmente con hipertrofia septal desproporcionada con relación a la pared libre (1). Se presenta por lo general en adultos jóvenes (2, 3) y la incidencia aumenta a medida que la edad avanza, siendo relativamente frecuente después de los 60 años como ha sido mencionado previamente (4).

En lactantes y niños, por el contrario, la enfermedad es mucho menos frecuente, pero cuando se la encuentra suele ser muy severa y con mortalidad elevada (5, 6). En el caso particular de los lactantes el diagnóstico clínico es por lo general muy difícil, tanto que en 7 lactantes autopsiados con CMH en el Instituto Nacional de la Salud de Bethesda, en ninguno de ellos se había llegado al diagnóstico clínico correcto en vida (7). En niños mayores, el diagnóstico de CMH es más fácil de llevar a cabo puesto que los signos clínicos son muy similares a los encontrados en el adulto (6).

Existe sin embargo, un grupo de pacientes pediátricos en los que la CMH es un componente de un síndrome o enfermedad sistémica, por lo que ésta es considerada secundaria, (8) o enfermedad específica del miocardio de

acuerdo a la nueva clasificación de cardiomiopatías de la Organización Mundial de la Salud (1). En estos enfermos, las alteraciones generales deben llamar la atención de cardiólogos y pediatras sobre la posibilidad de tal asociación para efectuar los estudios correspondientes que permitan realizar el diagnóstico de la enfermedad específica del miocardio. Pero también puede ocurrir la situación inversa, en que la CMH preceda la aparición de manifestaciones generales por lo que conociendo la posible existencia de esas asociaciones deberá aguzarse el diagnóstico con el fin de descubrirlas o descartarlas. En este trabajo presentamos tres de dichas situaciones a fin de llamar la atención sobre las mismas.

**METODOS:**

Sobre un total de 9 pacientes con CMH vistos en el Hospital de Niños de Córdoba, 5 presentaron la forma primaria. Cuatro tenían CMH secundaria. En dos de ellos fue secundaria a enfermedad de Pompe. Estos niños eran hermanos y sólo se describirá uno puesto que en el otro la impresión clínica fue incorrecta y el diagnóstico certero se hizo por deducción al conocer el de su hermano. Los restantes pacientes tenían ataxia de Friedreich y lentiginosis o síndrome del leopardo respectivamente.

## PRESENTACION DE LOS CASOS:

## Paciente 1:

Esta niña fue derivada al Hospital de Niños a los 7 meses de edad por disnea y detención de la curva ponderal. A los 3 meses se le había descubierto un soplo y una telerradiografía de tórax había mostrado cardiomegalia severa. Los padres eran sanos y tenía un hermano fallecido a los 6 meses con diagnóstico de fibroelastosis pero no se le había hecho autopsia. El examen físico reveló discreta hipotonía muscular. No había macroglosia. El examen cardiovascular reveló abovedamiento precordial, ritmo de galope y falta de soplos. El hígado se palpaba a 2 cm. del reborde costal. La telerradiografía de tórax mostró cardiomegalia con un índice cardiotorácico de 60% y vasculatura pulmonar normal. El ECG, muy similar al de su hermano, tenía PR corto (0.07 seg.), hipertrofia ventricular combinada a predominio izquierdo, alternancia eléctrica y ondas T acuminadas. El ecocardiograma mostró CMH obstructiva con relación tabique/pared posterior de 1.5 (Fig. 1). El trazado de aorta mostró semicierre sistólico (Fig. 2). La paciente falleció después de repetidas neumopatías en insuficiencia cardíaca congestiva a los 13 meses. La necropsia mostró hipertrofia concéntrica severa del corazón que pesaba 147 g., o sea tres veces el peso normal para la edad. Las cavidades ventriculares eran pequeñas. El examen microscópico mostró vacuolización intensa del citoplasma de las fibras miocárdicas (Fig. 3). Esta imagen correspondió al típico "aspecto de encaje" producido por depósitos del glucógeno en la glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe.

Fig. 1.— Ecocardiograma del paciente 1. Se aprecia hipertrofia severa de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del tabique con una relación tabique/pared libre de 1.5. La válvula mitral presenta movimiento anterior sistólico. También puede observarse ligero derrame pericárdico posterior.

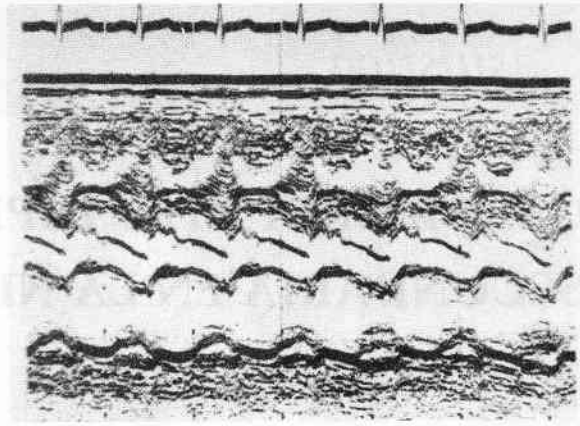
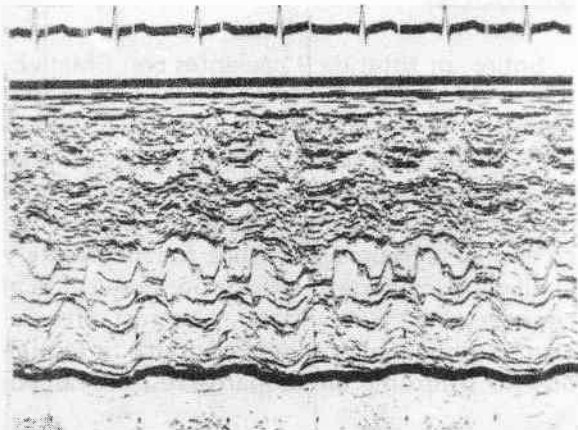


Fig. 2.— Ecocardiograma del mismo paciente. Puede apreciarse el semicierre tardío de la válvula aórtica.

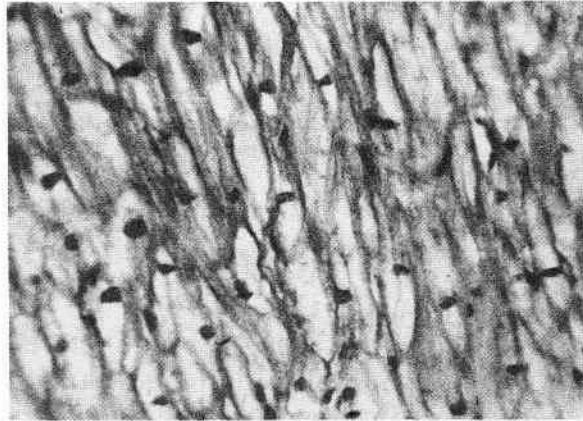


Fig. 3.— Aspecto de encaje de las fibras miocárdicas por depósito de glucógeno.

## COMENTARIO:

En esta paciente, la presentación familiar, el ECG y ecocardiograma permitieron hacer el diagnóstico correcto de enfermedad de Pompe puesto que la hipotonía muscular no había sido muy evidente. Esta glucogenosis es debida a la falta de enzima maltasa ácida y se transmite en forma autosómica recesiva (9, 11).

## Paciente 2:

Este niño fue derivado a la edad de 6 años para estudio por la presencia de un soplo. Desde los 5 años presentaba disnea de esfuerzo con los juegos ordinarios para la edad. Al examen físico se observó abovedamiento precordial marcado. Se palpaba y auscultaba un 4<sup>o</sup> ruido. Había un soplo sistólico 3/6 en ápex y borde esternal izquierdo. Este respondió con las maniobras típicamente como la CMH obstructiva. La telerradiografía de tórax mostró

cardiomegalia ligera a expensas del ventrículo izquierdo. El ECG reveló hipertrofia ventricular izquierda y desviación marcada del eje eléctrico a la derecha ( $+135^\circ$ ) (Fig. 4). El ecocardiograma confirmó el diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (Fig. 5). A partir de entonces se inició tratamiento con bloqueadores beta adrenérgicos.

Dos años más tarde fue derivado al traumatólogo por escoliosis. A los 9 años comenzó a tener los primeros síntomas de ataxia, con lo que se hizo el diagnóstico correcto de ataxia de Friedreich.

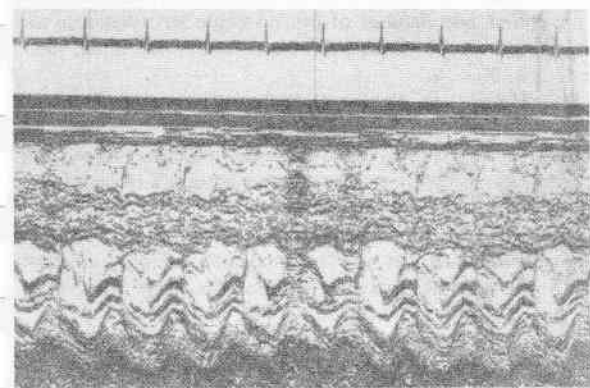


Fig. 4.— Ecocardiograma del paciente 2. Se observa la marcada hipertrofia septal. El tabique es hipoquinético y hay movimiento sistólico anterior de la válvula mitral indicando obstrucción. Durante la diástole la valva mitral anterior contacta con el tabique.

## COMENTARIO:

La ataxia de Friedreich es la resultante de una degeneración espinocerebelosa progresiva hereditaria que se transmite en forma recesiva (12). Se estima que entre un tercio a la mitad de los casos presentan compromiso cardiovascular (13). La única correlación encontrada entre la severidad del trastorno neurológico y el de la cardiopatía está referida al grado de hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiograma (14). La alteración cardíaca puede tener distintas formas de presentación y en algunos casos es del tipo de la CMH obstructiva (15). En nuestro paciente los síntomas cardiovasculares fueron la manifestación inicial de la enfermedad. No está aún aclarado el origen de la asociación entre la CMH y la ataxia de Friedreich. Gottdiener y colaboradores (14) sugieren que la cardiopatía no se transmite independientemente de la alteración neurológica y niegan que la CMH sea la manifestación típica de alteración cardiovascular en esta enfermedad como había sido sostenido anteriormente (16).



Fig. 5.— Múltiples nevus pigmentarios de la paciente 3.

## Paciente 3:

Esta niña con soplo cardíaco desde el nacimiento fue cateterizada a los 4 meses de edad por escaso aumento de peso y disnea. El estudio hemodinámico mostró una estenosis pulmonar valvular severa y CMH no obstructiva. A raíz de la persistencia de su escaso desarrollo su médico tratante consideró que era conveniente corregir la estenosis pulmonar lo que ocurrió a los 14 meses con un peso de 6,2 Kg. A partir de entonces se apreció mejoría sintomática y de su curva ponderal aunque siempre el peso fue inferior a lo normal. Desde los 4 años comenzaron a aparecer numerosos nevus en el torso y mal rendimiento escolar desde que inició la escuela a los 6 años. Por tres años se perdió su seguimiento. Fue examinada nuevamente a los 10 años apreciándose generalización de los nevus pigmentarios (Fig. 6) y la presencia de un doble soplo en foco pulmonar de intensidad 2/6. La telerradiografía de tórax reveló cardiomegalia discreta y el ECG hipertrofia y sobrecarga ventricular izquierda. El ecocardiograma mostró evidencias francas de CMH obstructiva (Fig. 7). Desde entonces se inició tratamiento con verapamil oral.

## COMENTARIO:

La lentiginosis o síndrome del leopardo es una alteración pigmentaria de la piel que se produce por un trastorno de la cresta neural.



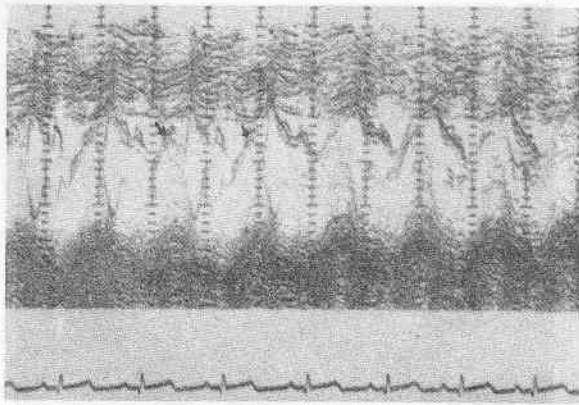


Fig. 6.— Ecocardiograma de la paciente 3. Se observan las alteraciones descritas en el paciente 2. Las flechas señalan el movimiento sistólico anterior de la válvula mitral.

Se acompaña de infantilismo sexual, sordera, retardo mental y se transmite en forma autosómica dominante. (17). Hace poco se ha descrito su asociación con alteraciones cardiovasculares tales como la estenosis pulmonar y la CMH. (18, 19). Sin embargo, más recientemente, si bien se encontró la asociación entre la alteración cutánea y CMH en un grupo de pacientes, los otros componentes del síndrome no estuvieron presentes en la mayoría de los mismos ni se pudo demostrar la transmisión hereditaria. (20) Nuestra paciente tenía en cambio varias de las características del síndrome completo pero no había evidencia de transmisión hereditaria.

## CONCLUSIONES:

Estos tres pacientes presentaron síndromes asociados con CMH obstructiva. En todos ellos el diagnóstico se efectuó por la ecocardiografía y en uno hubo confirmación necrópica. Salvo el niño con la enfermedad de Pompe en el cual el diagnóstico del defecto metabólico y la cardiopatía se hicieron en forma simultánea, en los otros casos el diagnóstico de la cardiopatía precedió el del síndrome. Es de destacar que la incidencia de CMH en nuestra serie fue similar a la de las formas secundarias, o específicas por lo que el diagnóstico de esta entidad obliga a descartar la presencia de síndromes asociados. Sobre todo, teniendo en cuenta que la presentación de la cardiopatía puede preceder la aparición de los síntomas y signos de la enfermedad sistémica.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.— Brandenburg R. O., Chazov E., Cherian G, et al: Report of the WHO/ISFC task force on definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 64: 437 A, 1981.
- 2.— Braunwald E, Lambre C.T., Rockoff S. D., et al: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*, suppl 4, 30:3, 1964.
- 3.— Wigle E. D., Heimbecker R. O., Gunton R. W.: Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis. *Circulation* 26: 325, 1962.
- 4.— Alday L. E., Moreyra E., Amuchástegui L. M., et al: Recognizing and treating muscular subaortic stenosis. *Geriatrics*. 28: 74, 1973.
- 5.— Maron B. J., Edwards J. E., Henry W. L., et al: Asymmetric septal hypertrophy in infancy. *Circulation* 50: 809, 1974.
- 6.— Maron B. J., Henry W. L., Clarck C. E., et al: Asumetric septal hypertrophy in childhood. *Circulation* 53: 9, 1976.
- 7.— Maron B. J., Roberts W. C: Cardiomyopathies in the first two decades of life, en Engle MA: Pediatric cardiovascular disease. FA Davis Co., Philadelphia, 1981, p. 35.
- 8.— Harris L. C., Nghiem O. C: Cardiomyopathies in infants and children. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 15: 255, 1972.
- 9.— Hers H. G: Alpha — Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J.* 86: 11, 1963.
- 10.— Hoxell R. R.: The glycogen storage diseases, en Stanbury J. B., et al: The metabolic basis of inherited disease. Mc. Graw — Hill Book Co., New York, 1978, p. 137.
- 11.— Keith J. D., Sass — Kortsak A; Glycogen storage disease of the heart en Keith J. D., Rowe R., and Vlad P: Heart Disease in infancy and childhood. Mac. Millan Publishing Co., New York 1978, p. 991.
- 12.— Adams R. D., Victor M.: Degenerative disease of the nervous system en Adams R. D. and Victor M: Principles of Neurology, Mc Graw — Hill Book Co, New York, 1977, p. 836.
- 13.— Kass — Wenger N: Myocardial involvement in systemic disease, en Hurst J. W., et al: The Heart. Mc Graw — Hill Book Co, New York 1978, p. 1608.
- 14.— Gottdiener J. S., Hawley R. J., Maron B. J., et al: Characteristics of the cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Am Heart J* 103: 525, 1982.
- 15.— Van der Hauwaert L. G; Dumoulin M: Hypertrophic cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. *Brit Heart J* 38: 1921, 1976.
- 16.— Smith E. R., Sangalang V. E., Heffernan L. P., et al: The heart disease of Friedreich's ataxia: *Am Heart J* 94: 428, 1977.
- 17.— Moynahan E. J., Polani P.. Progressive profuse lentiginosis, progressive cardiomyopathy, short stature with delayed puberty, mental retardation or psychic infantilism, and other developmental anomalies: a new familial syndrome, en Jadassohn W, Scirren C. G. XIII Congressus Internationalis Dermatologiae. Vol. 2 Springer — Verlag, Berlin, 1968, p. 1543. Citado por St. John Sutton M. G. 20
- 18.— Gorlin R. J., Anderson R. C, Blaw M: Multiple lentiginos syndrome: Complex comprising multiple lentigines, electrocardiographic conduction abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormalities of genitalia, retardation of growth, sensorineural deafness, and autosomal dominant hereditary pattern. *Am J. Dis Chil* 117: 652, 1969.
- 19.— Somerville J., Bonham — Carter R. E.: The heart in lentiginosis. *Brit Heart J* 34: 58, 1972.
- 20.— St. John Sutton M. G., Tajik A. J., Giuliani E., et al: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and lentiginosis: A little known neural ectodermal syndrome. *Am J. Cardiol.* 47: 214, 1981.