

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 30

OCTUBRE - DICIEMBRE DE 1962

4

Director: EDUARDO CORTES MENDOZA, Decano de la Facultad.

Jefe de Redacción: Andrés Soriano Lleras.

Administrador: Rosalba Cufiño.

COMITE EDITORIAL:

Luis Guillermo Forero Nougués, Andrés Soriano Lleras, Alberto Albornoz Plata, Ernesto Andrade Valderrama, Enrique Núñez Olarte, Carlo Federici Casa, Ernesto Osorno Mesa, Januario Galindo, Guillermo León Restrepo Isaza, Humberto Roselli.

Dirección: Facultad de Medicina. Ciudad Universitaria. Bogotá. Apartado Nacional N° 40. Tarifa postal reducida. Licencia N° 238 del Ministerio de Comunicaciones.

CONTENIDO:

	Pág.
<i>Inhibición de la acumulación de Rojo Fenol por sulfametoxipiridazina en cortes de tejido renal.</i> Por Jorge Sarmiento M. y Gonzalo Montes D.	73
<i>Síndrome de Marfan. Informe de dos casos.</i> Por Miguel Guzmán Urrego y Hernando Rocha-Posada	77
<i>Comparación de la eficacia de dos toxinas diftéricas.</i> Por Luis E. Giraldo e Inés Mora	87

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 30

OCTUBRE - DICIEMBRE DE 1962

4

INHIBICION DE LA ACUMULACION DE ROJO FENOL POR SULFAMETOXIPIRIDAZINA EN CORTES DE TEJIDO RENAL

Por

JORGE SARMIENTO M. *

y

GONZALO MONTES D. **

En un trabajo anterior⁸, se observó un aumento de los niveles plasmáticos de penicilina tres horas después de la inyección única de este antibiótico, precedida de la administración endovenosa de 10 mgs. por Kgr. de peso de Sulfametoxipiridazina, media hora antes. Estos datos sugerían un bloqueo de los mecanismos de eliminación de la penicilina por la sulfametoxipiridazina. Por lo tanto, se justificaba comprobar tal acción de una manera más directa sobre los mecanismos de transporte tubular, para lo cual hemos adoptado el método de Cross y Taggarst⁵, que emplea cortes de riñón. Basados

en que el sistema enzimático responsable de la secreción de la penicilina y el Rojo Fenol es idéntico^{2, 4}, empleamos este último por la facilidad para su titulación y manejo.

El índice de actividad de los mecanismos de transporte tubular es, con esta técnica, el cociente que resulta de dividir la concentración del colorante por gramo de tejido renal alcanzada durante la incubación a 27, 5° C. en el medio de Cross y Taggarst con acetato y abundante oxigenación, por la concentración de colorante en el medio por ml. al final de un tiempo dado (75 minutos en nuestra experiencia).

A partir de los trabajos de Chambers⁴ con vesículas originales de los túbulos renales de riñón de embrión de pollo en cultivo, y de los trabajos de Foster⁷ con cortes de riñón, que probaron a la observación microscópica la acumulación de Rojo Fenol dentro de los túbulos renales varias veces superior a la del medio de cultivo, se estableció que la concentración del co-

* Profesor Auxiliar de Farmacología de la Facultad de Medicina —Universidad Javeriana— y Farmacólogo del Instituto de Investigaciones CUP.

** Profesor de Farmacología de la Facultad de Medicina —Universidad Nacional— y Director del Instituto de Investigaciones CUP.

lorante en los cortes corresponde principalmente a la acumulación intratubular y por lo tanto representa la actividad de los mecanismos de secreción tubular³. Lo mismo se deduce para substancias no coloreadas como el ácido para-amino-hipúrico⁵, y el tetraetilomonio⁶. Por otra parte, se ha visto que la concentración en los cortes desciende hasta hacerse igual a la del me-

dio, disminuyendo la concentración del oxígeno en el espacio gaseoso, o agregando inhibidores de los procesos químicos generadores de energía. Esto ha permitido averiguar las fuentes de energía de cada uno de los sistemas enzimáticos de transporte y diferenciar unos de otros⁶. También este procedimiento suministra datos acerca del tipo de inhibición que está ocurriendo¹.

RESULTADOS

Con una concentración inicial en el medio de 0,053 mM de Rojo Fenol, se obtuvieron los siguientes porcentajes

de actividad de transporte tubular calculados en relación con los controles.

Número de experiencias	Concentración de Sulfametoxtipiridazina en el medio	Porcentaje de transporte tubular en relación con los controles (100%)
n = 1	22,2 mgms. %	97 6%
n = 5	55,5 "	55 0 E. S. ± 3 7
n = 8	111,1 "	41 6 E. S. ± 3 8
n = 5	222,2 "	22 6 E. S. ± 1 4

Las pruebas de significación de la diferencia de las medidas entre las concentraciones 55,5 mgms. % y 111,1% P < de 0,05; y entre 111,1 mgms. % y 222,2 mgms. % P < de 0,001.

Estas cifras indican una evidente inhibición de la sulfametoxtipiridazina sobre la capacidad de los cortes de corteza renal para acumular Rojo Fenol. Dicha inhibición aumenta progresivamente a medida que se va doblando la concentración de sulfametoxtipiridazina, lo cual demuestra una relación causal francamente cierta.

nol, la penicilina, el ácido para-amino-hipúrico^{2, 3}, supusimos en un comienzo que sus acciones fueran similares, esto es, que la sulfametoxtipiridazina obrara directamente sobre el sistema enzimático de transporte. Sin embargo, no se puede descartar que la depresión de la actividad tubular sea directa, es decir, interfiriendo sistemas enzimáticos de los cuales el mecanismo de transporte derive su energía⁶. Una revisión de la acción de esta sulfonamida sobre otros sistemas enzimáticos podría aclarar este punto.

DISCUSION

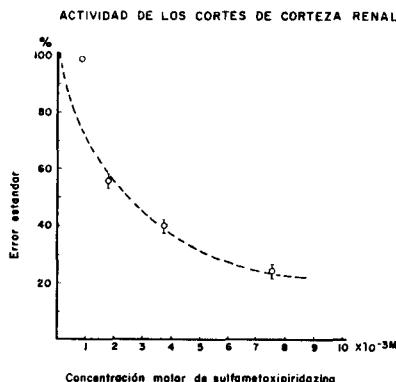
Debido a que existe un parentesco químico entre la sulfametoxtipiridazina y la caronamida, la cual es un inhibidor reconocido del sistema enzimático de secreción tubular para el Rojo Fe-

CONCLUSIONES

¹ Se demuestra que la sulfametoxtipiridazina inhibe el mecanismo de eliminación renal tubular para el Rojo Fenol. Este mecanismo de eliminación es idéntico al de la penicilina.

2º El grado de inhibición del mecanismo de transporte tubular de substancias del tipo de la penicilina y el Rojo Fenol por la sulfametoxipiridazina a concentraciones entre 50 y 100 mgms.% es aproximadamente de un 50%.

3º Aunque la sulfametoxipiridazina es análoga químicamente con la caronamida, no se puede concluir, de este experimento, que obre directamente sobre los sistemas enzimáticos de transporte y no sobre las fuentes de energía de las cuales éstos dependen.



RESUMEN

En relación con un trabajo anterior, en el cual se comprobó en el animal intacto la elevación de la concentración plasmática de penicilina cuando se había inyectado media hora antes sulfametoxipiridazina, el presente trabajo demuestra, en cortes de tejido renal adecuadamente conservados, que la capacidad de transporte del epitelio tubular renal para el rojo de fenol se inhibe en proporción a la concentración de sulfametoxipiridazina presente. Como el sistema enzimático responsable de la secreción tubular de la penicilina es idéntico al de la secreción del Rojo Fenol, se concluye que los resultados obtenidos son aplicables al caso de la penicilina.

SUMMARY

In relation with a previous work on the intact animal with penicillin, in the present one is shown on renal tissue slices an inhibition of the tubular transport mechanism for phenol red, proportional to the concentration of sulfamethoxypyridazine present. Since phenol red and penicilline are eliminated through the same renal tubular transport mechanism, it is thought that results are applicable to penicillin elimination.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BRAUN, WALTER: "Über die Wirkung der Harnsäure auf die phenolrotakkumulation in Schnitten von Vogel—und

- 1 Säugernieren". Arch. Int. Pharmacodyn. 133: 365 (1961).
- 2 BEYER, KARL H. "Functional Characteristics of Renal Transport Mechanism" Pharmacological Reviews 2: 227 (1950).
- 3 BEYER, KARL H. Pág. 263. En "Metabolic aspects of Transport across cell membranes" Edited by Q. R. Murphy. The University of Wisconsin Press (1957).
- 4 CHAMBERS, R. AND KEMPTON, R. T. J: cell comp. Physiol, 1933, 3: 131.
- 5 CROSS, RICHARD J. AND TAGGARST, JOHN V. "Renal Tubular Transport: accumulation of paminohippurate by rabbit Kidney slices".
- 6 FOSTER, ROY P. "Use of thin Kidney Slices and Isolated Renal tubules for direct study of cellular Transport Kinetics". Science 108: 65 (1948).
- 7 SARMIENTO, J. Y MONTES G. "Elevación de la concentración hemática de penicilina por sulfametoxipiridazina". Revista de la Facultad de Medicina, 29: 53 (1961).

SINDROME DE MARFAN. Informe de dos casos.

Por
MIGUEL GUZMÁN URREGO *
y
HERNANDO ROCHA-POSADA **

Con el nombre de Síndrome de Marfan se conoce una rara entidad heredo-familiar, descrita por primera vez en Francia por Antoine Marfan ^{9, 10,} ¹⁷ en una niña de 5 años y medio, la cual padecía múltiples alteraciones músculo-esqueléticas ¹⁸. A tal entidad le dio el nombre de *Dolicoestenomelia* ¹⁵. A partir de entonces otros casos fueron descritos, señalándose como elementos clásicos del síndrome la aracnodactilia y las anomalías cardíacas y oculares ¹⁸.

Desde la comunicación de Marfan cerca de 300 casos han aparecido en la literatura mundial ^{9, 10, 15}, de los cuales sólo un reducido número presenta la clásica tríada signológica. El gran polimorfismo del cuadro clínico hace que tales pacientes sean clasificados dentro de muy variadas enfermedades de acuerdo al predominio de uno cualquiera de los signos clínicos; así, cuando las manifestaciones predominantes son esqueléticas, fácilmente se descuidan los aspectos cardíacos, renales, oculares, mentales, etc., cuya ex-

presión clínica puede ser mínima. Si el examinador es un cardiólogo o un oftalmólogo, cada uno enfocará su atención al aspecto cardiovascular u ocular, respectivamente, descuidando los demás; por tales razones este síndrome no es diagnosticado como tal, y el paciente pasa de un especialista a otro sin que se logren considerar todos los aspectos que conducen al diagnóstico correcto. Es de anotar que éste se complica aún más en las llamadas "formas frustras" de la enfermedad, las cuales presentan alteraciones mínimas ^{9, 18}. Puede decirse que estos pacientes se hallan en el límite de la normalidad.

CUADRO CLINICO

Es de un gran polimorfismo y ello es debido a que están englobados simultáneamente varios órganos y sistemas:

Alteraciones esqueléticas.—Es raro que falten manifestaciones de este tipo. La más frecuentemente hallada es la anormal longitud y extrema delgadez, tanto de los miembros ^{1, 6, 7} como de los dedos de los pies y de las manos, lo cual hace que estas últimas se asemejen a "patas de araña"; por tal hecho Achard ² en 1902 denominó al

* Instructor de Microbiología, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, Bogotá.

** Instructor de Medicina Interna. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, Bogotá.

síndrome aracnodactilia. Dicha manifestación, aunque muy constante¹⁰, ¹², ¹³, ²⁰, no es siempre un signo marcado en estos pacientes. Por tal razón Gleditsch⁹ sugiere que el nombre de síndrome de Marfan deba retenerse. Conjuntamente con la aracnodactilia existe un marcado alargamiento de los dedos¹³, los metacarpianos son de longitud normal pero muy frágiles¹, ¹⁸; existe una mayor distancia entre el pubis y el talón que entre el pubis y el vértex¹⁸, ²⁰. Las articulaciones, debido a la anormal flaccidez de los ligamentos¹, ¹⁸, presentan movimientos muy exagerados; la rótula se halla en una posición muy elevada por la gran longitud del tendón rotuliano¹⁸, ²⁰, ²⁴, lo que puede conducir a "genu recurvatum, genu valgum" y dislocaciones de la rótula.

Pueden encontrarse igualmente pie plano, dedos en martillo, sindactilia y proyección posterior del calcáneo¹⁸. En la columna vertebral existe con frecuencia cifoescoliosis⁷, ¹⁸, ²⁰, rotación de la misma, distrofia osteocondral, espondilolistesis lumbar, espina bifida, distorsión de la pelvis y esclerosis sacro-ilíaca. La cifoescoliosis es debida en parte a la debilidad ligamentaria y en parte al continuo *stress* mecánico; según Sorby (citado⁸) las lesiones en la columna están presentes en el 59% de los casos. La caja torácica puede presentar anormalidades tales como pecho infundibuliforme¹, en quilla de barco, escápula alada¹⁸, ²⁰ y hombros estrechos. Las anormalidades craneales consisten en dolicocefalia⁷, ¹², ¹⁸, ²⁰, prognatismo¹³, ¹⁸, paladar ojival¹², ¹³, ¹⁸, ²⁰, eminencia supraorbitaria acentuada, y deformidad de la silla turca²⁰.

Alteraciones musculares.—Hay hipotonía generalizada⁶, ¹³ y atrofia muscular¹, ⁶, ⁷, ¹³, ¹⁸. La fuerza se halla conservada; Sorby (citado⁸) habla de tejido muscular muy escaso en el 70% de los casos.

Aspecto del paciente.—Las anteriores anormalidades, aunque no están todas simultáneamente presentes, confieren al paciente un aspecto característico que sugiere el diagnóstico¹³; la expresión es melancólica, las orejas se hallan mal implantadas y son deformes por el exagerado alargamiento del pabellón¹⁸, ²⁰, presentando algunos casos pterigion-colli²⁴. Como la apariencia externa no es estrictamente anormal en todos los casos, la sospecha diagnóstica debe ser confirmada por cuidadosas medidas esqueléticas e investigación familiar rigurosa²⁰.

Aparato cardiovascular.—En este aparato pueden encontrarse múltiples alteraciones¹, ⁶, ⁷, ⁹, ¹⁰, ¹², ¹⁵, ¹⁶, ¹⁸, ²⁰, ²⁴, que junto con las oculares y esqueléticas son muy constantes. Para Cleditsch⁹ se hallan en el 50% de los casos y para Jain¹⁰ en el 30-60%. Entre esas alteraciones se destacan: defectos septales, siendo el foramen oval el más frecuente. Salle²¹ llamó la atención en 1912 de la ocurrencia de este síndrome con lesiones congénitas del corazón, pero fue Lloyd (citado¹⁵) el primero en describirlas, haciendo hincapié sobre la ocurrencia de la tetralogía de Fallot asociada a este síndrome. Sorby (citado⁶) sostiene que este tipo de lesiones está presente en el 36% de los casos.

Existen también anormalidades valvulares en las arterias aorta y pulmonar, alteraciones del ritmo, bloqueos de rama, dextroversión, hipertrofia cardíaca, isquemia del miocardio con crisis anginosas y raras veces miocarditis. De todas ellas predominan las localizadas sobre la aorta, la cual puede presentar dilatación de su anillo, de su porción ascendente (sitio de continuo *stress* mecánico), aneurisma diseante, coartación y ductus arterioso (McKusichs, citado¹⁸, ²⁴). La formación del aneurisma se debe a una necrosis quística¹⁸ (quistes muy ricos en mucoproteínas) asociada a una degeneración

del tejido elástico y muscular de la capa media. El defecto es congénito, aunque el aneurisma puede aparecer durante el desarrollo del individuo; es posible que la medionecrosis sea genéticamente determinada, aunque también es posible que sea adquirida puesto que ha sido reproducida conjuntamente con otras alteraciones del síndrome en ratas a las cuales se les ha administrado experimentalmente dietas ricas en "semillas de guisantes" (*Larhyrus oratus*)^{9, 24}.

Es de anotar que los tendones, vasos periféricos, cápsulas articulares, ligamentos y periostio no muestran cambios similares a los hallados en la aorta. Se desconoce sobre qué elemento del tejido conectivo se inicia el defecto, pero se supone que comienza en las fibras elásticas, luégo se afecta el tejido muscular y posteriormente sobreviene la dilatación; esta lesión de medionecrosis no es específica del síndrome y fue descrita inicial e independientemente de él por Erdheim, quien pensó sería debida a infecciones, intoxicaciones, factores dietéticos. De todas maneras, concluye este autor, la etiología de la medionecrosis continúa siendo incierta.

En la arteria pulmonar también suelen observarse alteraciones tales como dilatación, aneurisma disecante, anomalías valvulares, estenosis y alteraciones microscópicas similares a las que se presentan en la aorta²⁴.

Entre los trastornos del ritmo^{10, 20, 24} se encuentran fibrilación auricular y taquicardia paroxística. El bloqueo de rama y el bloqueo parcial auriculo-ventricular son los trastornos de la conducción más comunes.

Debido a esta variada gama de alteraciones los pacientes pueden padecer cuadros de insuficiencia cardíaca y aórtica y aun muerte súbita por ruptura aneurismática⁸. Rados (citado²⁰) afirma que las manifestaciones cardíacas sólo son superadas por las oculares y les asigna un 30 a 70% de frecuencia.

Alteraciones oculares.—Las alteraciones oculares constituyen otro de los elementos constantes del síndrome y su hallazgo es de gran valor para el diagnóstico. Según Consul⁶ las anomalías oculares ocurren en el 50% de los casos, correspondiendo la mitad de ellas a la luxación de las lentes; Dhir⁷ les asigna un 40 a 80%, y Tobin²³ un 70 a 75%. Además de la luxación del cristalino^{1, 3, 13, 20, 24} pueden encontrarse opacidad y coloboma del mismo, coloboma del párpado y del iris, esferofaquia¹³, megalocórnea, microcórnea, queratocono, miopía^{7, 23}, estrabismo severo^{7, 23, 24}, cámara anterior muy profunda⁶, desprendimiento de retina¹, nistagmus^{7, 23, 24}, esclerótica azul²⁴, catarata, pupila de escasa reacción a la atropina^{23, 24}, y, finalmente, glaucoma agudo secundario a la luxación de las lentes¹⁵. En algunos casos los trastornos oculares pueden estar ausentes, resaltando entonces las manifestaciones cardíacas u óseas^{10, 20}.

Aparato urogenital.—Las alteraciones en este aparato han sido poco investigadas. Fueron Booth, Langridge y Turner^{13, 15, 20} quienes describieron las lesiones urogenitales congénitas asociadas con este síndrome. Según los mencionados autores, pueden hallarse riñón poliquístico, hidrouréter e hidronefrosis unilateral, ectopia renal, pelvis renales dobles, estenosis ureteral y agenesia renal. Estas lesiones pueden llevar a la insuficiencia renal, hipertensión arterial sistémica y uremia. Respecto del aparato genital, han sido descritas hipoplasia genital femenina y ectopia testicular^{13, 24}.

Alteraciones bioquímicas.—Particularmente interesantes resultan los estudios bioquímicos practicados en estos pacientes tendientes a esclarecer la etiología del síndrome. El estudio de las mucoproteínas séricas muestra un

marcado descenso en los pacientes frente a controles normales^{4, 12}. Bacchus⁴ teniendo en cuenta que el ácido ascórbico estimula la actividad fibroblástica y la formación de tejido conectivo, lo administró en altas dosis a controles normales y a pacientes con síndrome de Marfan. Ningún cambio se notó en el nivel de mucoproteínas séricas de los controles, observándose por el contrario una notoria disminución en los enfermos. Es de suponer que este descenso esté en relación con la profunda falla en el tejido conectivo, responsable de todas las alteraciones que integran el síndrome. También se ha encontrado un descenso del condroitín sulfato, que es un constituyente del tejido conjuntivo. Debido, bien a una escasa producción, o a una excesiva destrucción^{11, 14}, tal anormalidad se cree de importancia en la etiología, ya que todas las manifestaciones del síndrome han podido reproducirse criando ratas con dietas que interfieren la correcta utilización de dicha substancia¹¹. También se han hecho estudios sobre la excreción urinaria de la hidroxiprolina, substancia esta que se halla en el tejido colágeno. Cualquier defecto en su metabolismo se manifiesta por niveles anormales urinarios y en el síndrome de Marfan existe un marcado aumento de su excreción^{12, 22} en comparación con controles normales (la cifra normal de excreción es de 14 a 38,7 mgrs. para orina de 24 horas). Que tan elevada excreción deba a un disturbio metabólico o a una lesión renal es cosa no evidenciada aún.

Otras alteraciones.—Menos frecuentemente se pueden hallar imperfecta lobación de los pulmones, oligofrenia y malformaciones del oído (según Sorby —citado⁶— aparecen en el 25% de los casos).

Diagnóstico diferencial.—El diagnóstico plantea problemas en las llamadas "formas frústras" de la enfermedad, las cuales pueden confundirse

con fiebre reumática, artritis reumatoidea, fibrositis, espondiloartritis anquilopoyética, enfermedades del colágeno, etc. El síndrome de Achar¹⁸ puede prestarse a confusión ya que en él se encuentra aracnodactilia, laxitud ligamentaria, hipodesarrollo muscular y trastornos cardíacos y oculares. Se diferencia del de Marfan por el cráneo grande que contrasta con la excesiva pequeñez de la parte inferior de la cara y en especial de la mandíbula inferior (micrognatismo) y por el acúmulo de tejido adiposo en los miembros inferiores. Existe un tipo especial de aracnodactilia que puede ocurrir en niños cuyas madres padecieron de rubéola durante el embarazo¹³. Por último, el diagnóstico en los recién nacidos es muy difícil en ausencia de antecedentes familiares claros¹².

Evolución y pronóstico.—Aunque la entidad es congénita y eminentemente crónica puede evolucionar con cuadros de insuficiencia cardíaca, renal, pérdida de la visión y trastornos mentales. El pronóstico siempre es malo, sobreviniendo la muerte en edades tempranas de la vida por lo general^{9, 12}. Un diagnóstico precoz en ningún caso lo mejora.

Causas de muerte.—Como causas frecuentes de muerte se encuentran: insuficiencia cardíaca (hipertensión arterial, insuficiencia aórtica, tetralogía de Fallot, etc.), ruptura aneurismática, aneurisma disecante, insuficiencia renal¹², etc.

Tratamiento.—De ninguna manera puede ser curativo y sólo existen medidas de orden quirúrgico en los casos de glaucoma agudo¹¹, e intervenciones sobre aorta y defectos septales⁹. El paciente en lo posible debe llevar una vida reposada y será tratado sintomáticamente cuando cualesquiera de las manifestaciones cardíacas, renales, oculares, etc., aparezcan.

Posibles causas etiológicas.—La causa es hoy por hoy desconocida, aunque

una aberración mesodérmica es aceptada por muchos autores^{6, 7, 10, 24}. Mientras que para algunos el síndrome tiene una tendencia heredo-familiar^{7, 9, 16} para otros^{10, 19, 24} existe ella apenas ocasionalmente. En todo caso lo fundamental es el trastorno mesodérmico en lo cual todos los criterios están de acuerdo y que explica muchas de las anomalías que integran el síndrome, aunque, como afirma Cleeditsh⁹, los trastornos del cristalino y la dolicocefalia no pueden explicarse por dicha teoría. Zaidi²⁴ invoca, en algunos casos, factores hormonales.

PRESENTACION DE LOS CASOS

Caso número 1

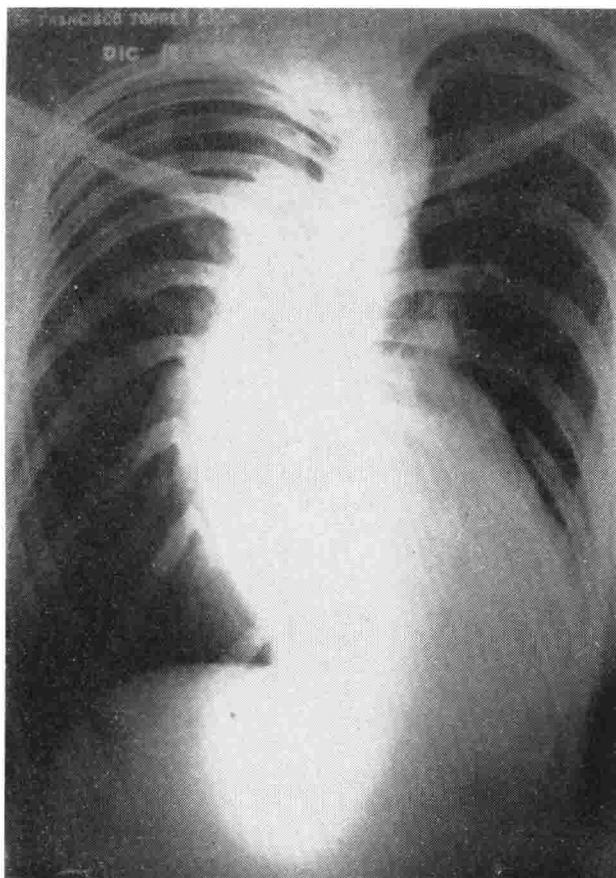
L. A. Mujer. 20 años. Natural y procedente de Villavicencio. Soltera. Maestra de profesión.

Motivo de consulta: deformación en la columna vertebral y enfلاquecimiento.

Antecedentes familiares, hereditarios y personales: sin importancia.

Enfermedad actual: se inició hace trece años cuando empezó a notar deformación de la columna vertebral,

FIGURA NUMERO 1



acompañada de acentuado enflaquecimiento y astenia.

Examen físico: paciente leptosómica, eminentemente displásica, de aspecto deprimido y con facies ligeramente asimétrica. Su capacidad dinámica está quebrantada y sus movimientos son muy lentos y discretos. El estado nutricional es deficiente. Piel, anexos y tejido celular subcutáneo: la piel y sus anexos son normales pero el panículo adiposo es muy escaso.

Sistema osteo-articular: Llama la atención la exagerada longitud de los miembros y de los pies, así como de las manos, las cuales muestran unos

dedos extremadamente largos y delgados. El tórax es plano e infundibuliforme y notoriamente asimétrico y la columna vertebral presenta una escoliosis dorsal derecha (Figs. Nos. 1-2). Las articulaciones de los dedos, radio-carpiana, del codo y de la rodilla presentan una exagerada movilidad.

Aparato respiratorio, sistema endocrino y linfático: clínicamente, normales.

Aparato digestivo: Paladar ojival.

Aparato circulatorio: Tensión arterial, 130 x 80. Pulso, 80, arrítmico por extrasistoles. A la inspección se aprecia latido cardíaco de tipo oblicuo; el

FIGURA NUMERO 2



choque apexiano en cúpula y desplazado hacia la izquierda, llegando hasta la línea axilar media. Por percusión el área cardíaca se halla aumentada de tamaño y a la auscultación los ruidos cardíacos son de timbre normal. Numerosas extrasístoles, no hay ruidos agregados.

Aparato génito-urinario: Vello pubiano muy escaso.

Sistema nervioso: Las masas musculares son pobres y la fuerza muscular se halla conservada; hiperreflexia osteotendinosa generalizada. Lenguaje, escritura, memoria, conciencia, e inteligencia, normales.

Órganos de los sentidos: Hipoacusia bilateral. Más acentuada en el lado derecho.

Personalidad: Paciente que colabora bien al interrogatorio. Porte social y familiar, aparentemente normales. Ligero grado de depresión debido, según manifiesta, a su extrema delgadez.

EXAMENES PARACLINICOS

Cuadro hemático, serología, glicemia, azoemia, creatinuria, parcial de orina y parasitoscopia: normales.

Electrocardiograma: arritmia por extrasístoles y posible crecimiento del ventrículo derecho (Fig. N° 3).

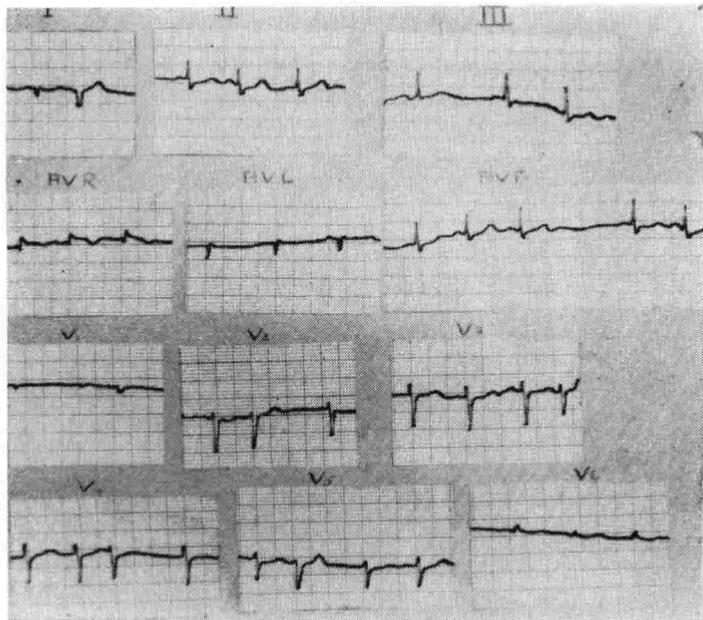
Radiografía del tórax: cifoescoliosis marcada, dextroescoliosis dorsal media con compensación dorsal alta y lumbar. La cifosis dorsal alta compensada con lordosis lumbar baja; campos pulmonares de transparencia normal. No se observan lesiones evolutivas. Posible crecimiento cardiaco a expensas de cavidades derechas (Figs. Nos. 1-2).

Caso número 2

A. J. D. 32 años. Mujer. Natural y procedente de Bogotá.

Motivo de consulta: dolor y congestión conjuntival derecha.

FIGURA NUMERO 3



Antecedentes familiares, hereditarios y personales: sin importancia.

Enfermedad actual: se inició hace aproximadamente dos días, con dolor urente y pungitivo localizado en el ojo derecho, que fue seguido de congestión progresiva asociada a escozor.

Examen oftalmológico:

O. D.: dedos a dos metros.

O. I.: 20/300 cc 3-25: 20-30.

O. D.: córnea edematosas de color mate; congestión periquerática y conjuntival. Cámara anterior ocupada por el cristalino y por el vítreo. Pupila en midriasis sin reacción a la luz.

O. I.: cámara anterior de poca profundidad; convexidad anterior del cristalino, muy pronunciada (como si se tratara de una ectopia cristaliniana), pupila en midriasis.

Diagnóstico clínico: Luxación del cristalino derecho en cámara anterior con glaucoma agudo secundario. Se interviene de urgencia la paciente, practicándosele extracción de la lente e

iridectomía total superior e inferior radiada.

Posteriormente un examen físico detallado demostró un ligero alargamiento de los dedos de ambas manos, que fue interpretado como aracnodactilia mínima. Examen cardiovascular: reveló extrasistoles. Los exámenes de rutina practicados fueron normales.

Rayos X: cráneo normal; manos: aracnodactilia (Fig. N° 4). Electrocardiograma: ritmo sinusal normal; posible crecimiento ventricular derecho (Fig. N° 5).

Evolución: la paciente fue tratada: Acetazolamida, Prednisona, Cloramfenicol y gotas oftálmicas con corticoides. Después de diez días el ojo izquierdo presenta una midriasis que no responde satisfactoriamente a la pilocarpina (mantenida posiblemente por la excesiva convexidad del cristalino). La tensión ocular es de 15,4 en el O. I. y de 16,5 en el O. D. Después de 20 días los datos oftalmológicos son los siguientes:

FIGURA NUMERO 4

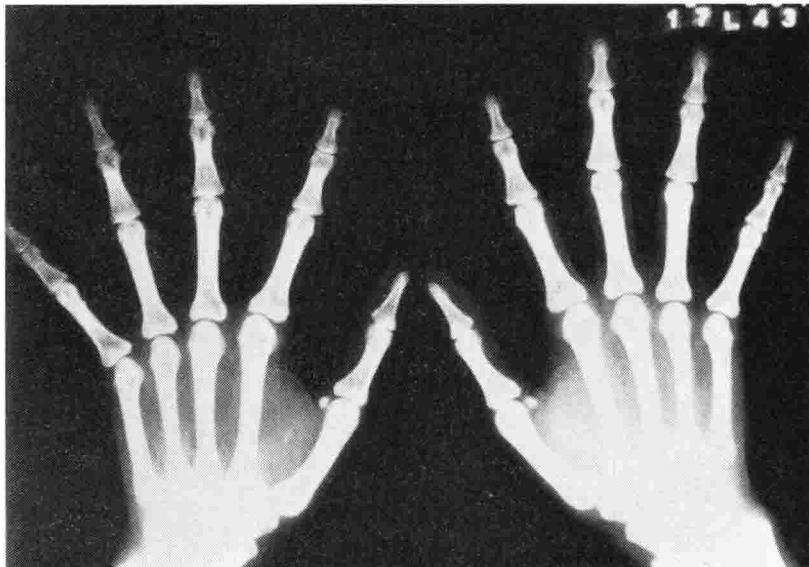
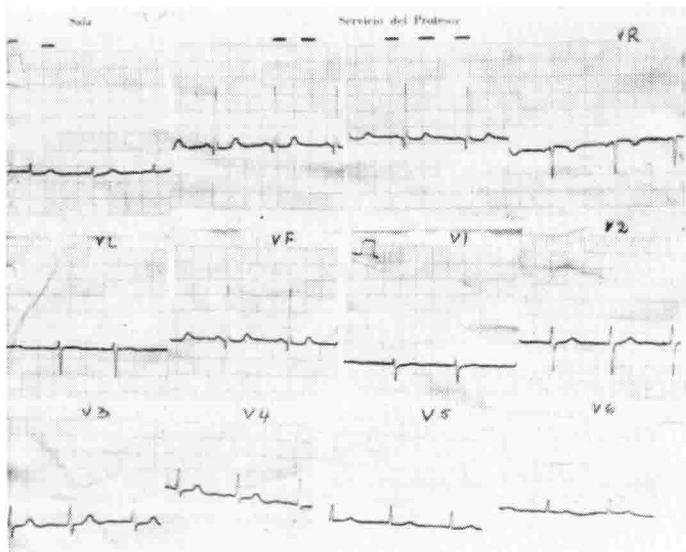


FIGURA NUMERO 5



O. D.: cc esf. más 1.400: 20/70.
Tensión ocular: 9,4.

O. I.: cc menos 3,50: 20/50. Tensión ocular 17,3.

Durante su hospitalización la paciente presentó varias crisis de intensa excitación psicomotora. Se da de alta en buenas condiciones generales.

SUMARIO

Se presentan dos casos de síndrome de Marfan con cuadros clínicos mínimos y diferentes en su signología. Se hace una amplia revisión de la bibliografía.

SUMMARY

Two cases of Marfan's syndrome are presented showing minimum clinical features and different signs. A wide revision of the literature is made.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ALFRED, V.: "Marfan's Syndrome". The American Journal of Cardiology. III. 5: 681-687. May, 1955.
- 2 ACHARD, M. C.: Bull. Soc. Med. Hop. París. 19: 834, 1902.
- 3 BOERGER, F.: "Ueber zwei faelle von arachnodaktylie. Zts Chr." Kinderh. 12: 161, 1914.
- 4 BACCHUS, H.: "A quantitative abnormality in serum mucoproteins in the Marfan's Syndrome". The American Journal of Medicine. XXV, 5: 744-748. Nov., 1958.
- 5 BAER, R. W.: Breunemann's Practice of Pediatrics. 4-26: 1-6, 1959.
- 6 CONSUL, B. N., AND KASLIWAL, R. M.: "Marfan's Syndrome", Journal Indian Medical Association. 35: 218-219. 1º sep., 1960.
- 7 DHIR, K. B., AGARWAL, C. R.: "Marfan's Syndrome". Journal of the Indian Medical Association. 33: 476. Dic., 1º, 1959.
- 8 FERGUSON, J. M., CLEMENTE, R. A.: "Rupture and Dissection of Aorta in

- Marfan's Syndrome". The American Journal of Cardiology. IV. 4: 543-546. Oct., 1959.
- 9 GLEDITSCH, E.: "Medionecrosis of the Aorta in Marfan's Syndrome". Acta Médica Scandinava. 164: 445-449. 15 Aug., 1959.
- 10 JAIN, S. R., SEPAHA, G. C.: "Marfan's Syndrome". Indian Journal of Medical Sciences. XIV. 5: 418-425. May., 1960.
- 11 KRAVITZ, D.: "Lens Surgery in Marfan's Syndrome". A. M. A. Archives Ophthalmology 62: 764-767. Nov. 1959.
- 12 KOHN, J. L., STRAUS, L.: "Marfan's Syndrome" (Arachnodactyly). Observation of a patient from birth until death at 18 years". Pediatrics. 25: 872-877. May., 1960.
- 13 LOUGHBRIDGE, L. W.: "Renal abnormalities in the Marfan's Syndrome". Quart. Journal Medicine. 28: 531-544. Oct., 1959.
- 14 MEYER, K., HOFFMAN, P., LINKER, A.: "Mucopolysaccharides of costal cartilage". Sciences, 128: 896. 1958.
- 15 MARTIN, V. A. F., COWAN, E. C.: "Bilateral Secondary glaucoma and Systemic Hypertension in Marfan's Syndrome", British Journal Ophthalmology, 44: 123-127. Feb., 1960.
- 16 MCKUSICK, U. A.: "Heritable disorders of connective tissue". Journal Chronic diseases. 2: 609. 1955.
- 17 MARFAN, A. B.: "Un cas de deformation congenitale des quatre membres". Bull. et Mem. Soc. Med. Hops. Paris. 13: 220. 1896.
- 18 PARISH, J. G.: "Heritable disorders of connective tissue". Proceeding Royal Society Medicine. 53: 515-518. July, 1960.
- 19 RADOS, A. C.: "Marfan's Syndrome". Archives Ophthalmology. 27: 477. 1942.
- 20 SINCLAIR, R. J. G.; KITCHIN, A. H. TURNER, W. D.: "The Marfan's Syndrome". Quart. Journal Medicine. 29: 19-46. January, 1960.
- 21 SALLE, U.: "Ueber ein fall von engeboener abnormaler groesse der extremitaeten". Jahrb. F. Kinderh. 75: 540. 1912.
- 22 SJOERDSMA, A.; DAVIDSON, J. D.; UDEFRIEND, S.; MITOMA, C.: "Increased excretion of hydroxyproline in Marfan's Syndrome". Lancet. 2: 994. 1958.
- 23 TOBIN, J. R. Jr.; BAYT, E. B.; HUMPHRIES, E. M.; "Marfan's Syndrome in the adult. Dissecting Aneurysm of the Aorta associated with arachnodactyly". Archives Internal Medicine. 80: 475. 1947.
- 24 ZAIDI, H. Z.: "Bilateral Ectopia lentis in Marfan's Syndrome". The Canadian Medical Association Journal. 82: 265-268. Jan. 30, 1960.

COMPARACION DE LA EFICACIA DE DOS TOXINAS DIFTERICAS

Por

LUIS E. GIRALDO CORREA, M. D., M. P. H. *

e

INÉS MORA, Enfermera de Salud Pública. **

Con el propósito de establecer la eficacia de la toxina diftérica elaborada por el Instituto Nacional de Salud Samper-Martínez (Bogotá), se efectuó durante el mes de marzo de 1961, una serie de pruebas de este producto simultáneamente con aplicaciones de las toxinas producidas en los Estados Unidos por la Casa Parke-Davis.

La prueba de Schick (Schick 1913) está basada en el hecho de que la introducción de cantidades mínimas de la toxina intradérmicamente produce una acción local destructora o necrótica de las células de la piel y del tejido subyacente. Si la sangre del individuo contiene cantidad suficiente de antitoxina, se produce neutralización de la toxina inyectada y no se lesionan el tejido; si no contiene antitoxina, las lesiones se producen en el período de unos días y su intensidad depende de la cantidad de toxina inyectada^{1, 2, 3}. La cantidad de toxina que se inyecta usualmente es de 1/50 D. L. M. contenida en 0,1 c. c. de solución^{1, 2, 3}.

Método y técnica.—Se utilizaron toxinas diftéricas producidas, la primera por la casa Parke-Davis & Company, de Detroit, Michigan, U. S. A., de una concentración de 1/50 de D. L. M. en 0,1 c. c. de solución, y la segunda, elaborada por el Instituto Nacional de Salud Samper-Martínez de Bogotá, Colombia, de una concentración de 1/50 D. L. M. en 0,1 c. c. de solución buffer de Sorensen, gelatina al 1⁰/₀₀ y fenol al 5⁰/₀₀⁴.

Para la aplicación de la prueba se seleccionó una escuela de niñas del Barrio Villa Colombia de la ciudad de Cali, en donde se tomaron aquellas que cursaban los primeros años, buscando involucrar dentro del grupo las más jóvenes para que dieran una probabilidad alta de encontrar 25% o más de positivos. Esto permitiría tener un grupo de positivos y negativos, más o menos adecuado para lograr la comparación. Se seleccionaron 86 niñas a quienes se les aplicó las dos toxinas simultáneamente (172 pruebas en total) para eliminar el mayor número de factores que pudieran interferir la reacción y su tamaño.

Se siguió la técnica usual de aplicación inyectando intradérmicamente 0,1 c. c. de la toxina, en la piel del antebrazo cara anterior^{1, 2, 3}; en el de-

* Profesor Especial de Epidemiología, Escuela de Salud Pública —Universidad Nacional de Colombia— Bogotá, Colombia.

** Profesor Asistente, Facultad de Enfermería —Universidad Nacional de Colombia— Bogotá, Colombia.

recho la toxina del Samper-Martínez y en el izquierdo la de Parke-Davis. Se hizo sólo una lectura, al cabo de siete días, para evitar la interferencia de las pseudorreacciones, ya que el único interés era el de leer negativos y positivos^{1, 2, 3}. En todos los casos se midió la reacción en milímetros con regla transparente, y se consideró como positiva toda reacción de ocho milímetros o mayor. Las lecturas fueron efectuadas por una sola persona con el fin de mantener el error constante.

RESULTADOS

Los cuadros números 1 y 2, resumen los hallazgos de esta comparación. El cuadro número 1 muestra la distribución por edades, de las reacciones positivas y negativas para los dos productos comparados. Se aprecia que todas las reacciones positivas para el producto probado (Samper-Martínez), lo fueron también para el producto control (Parke-Davis), con un total de 22 niñas positivas de las 86 selec-

CUADRO NUMERO 1

Distribución por edades de las reacciones positivas y negativas para las toxinas diftéricas del Samper-Martínez y Parke-Davis. Cali, marzo de 1961.

Edad en años	PARKE-DAVIS			SAMPER-MARTINEZ		
	Negativos	Positivos	Total	Negativos	Positivos	Total
7	9	4	13	9	4	13
8	15	3	18	15	3	18
9	19	7	26	19	7	26
10	11	7	18	11	7	18
11	6	1	7	6	1	7
12	2	0	2	2	0	2
13	2	0	2	2	0	2
Total	64	22	86	64	22	86

cionadas. La frecuencia de positivos fue de 25,6% en promedio para el grupo, y se observó un posible aumento de la inmunidad a medida que la edad es mayor, lo cual no es concluyente dado el número tan pequeño en las diferentes edades.

El cuadro número 2, presenta el tamaño de las reacciones positivas para los dos productos comparados, tomando como control la de Parke-Davis. Los promedios obtenidos fueron de 20,4 mm \pm 5,1 para la toxina de Parke-Davis y de 17,7 mm \pm 4,1 para la del Samper-Martínez. Se estableció si la diferencia ($X_1 - X_2 = 2,7$) era o

no significante, asumiendo dependencia ya que el universo era el mismo, encontrándose que el error standard (ESx) era mayor que la diferencia. Esto nos dice entonces que la diferencia hallada se debe sólo al azar y que no tiene significancia alguna.

COMENTARIOS

Teniendo en cuenta que ambos productos dieron un número de positivos igual y las diferencias encontradas no fueron significantes, se puede decir que la toxina elaborada por el Instituto Na-

CUADRO NUMERO 2

Distribución del tamaño (diámetro en mm.) de las reacciones positivas para las toxinas de Parke-Davis y Samper-Martínez, como la medida de la eficacia de la segunda. Marzo, 1962, Cali, Colombia.

Diámetro de la lectura mm	Parke-Davis Niñas positivas +	Samper-Martínez Niñas positivas +	P.-D. ¹	S.-M. ²
10 - 14	2	6	$X_1 = 20,4$	$X_2 = 17,7 \text{ mm}$
15 - 19	8	10		
20 - 24	7	5	$\sigma = 5,1$	$\sigma = 4,1$
25 - 29	3	1		$ESx = 3,06^3$
30 - 34	1	0		$X_1 - X_2 = 2,7$
Totales	22	22		

¹ P.-D.: Parke-Davis.

² S.-M.: Samper-Martínez.

³ Se asumió dependencia por ser el mismo universo.

cional de Salud Samper-Martínez, tiene una eficacia análoga a la toxina del laboratorio Parke-Davis, la cual se tomó como control.

La inmunidad del grupo fue sensiblemente alta (74,4%) inmunidad que no se estableció si era debida principalmente a inmunidad adquirida natural o artificialmente. Se aprecia un aumento de esta inmunidad a medida que pasan los años, aunque esta observación no es concluyente, en cada una de las edades a causa del tamaño de la muestra.

RESUMEN

Se efectuaron pruebas de Schick con el propósito de comparar la eficacia de la toxina diftérica producida por el Instituto Nacional de Salud Samper-

Martínez, en relación con la producida por el Laboratorio Parke-Davis. Se pudo concluir que los productos tenían una eficacia análoga y que la inmunidad era alta (74,4%) en el grupo de escolares estudiado.

SUMMARY

Schick tests were given with the object of making a comparison of the effectiveness of the diphtheria toxin prepared by the National Institute of Health Samper-Martínez (Instituto Nacional de Salud Samper-Martínez), with the similar one prepared by Parke-Davis Laboratories. In conclusion both products proved equally efficacious and the percentage of immunity (74,4%) was high in the group of students injected.

AGRADECIMIENTOS

Damos los agradecimientos a los doctores Diego Lalinde Z., Director de Protección Materno-Infantil del Municipio de Cali y Jorge Hernando Martínez, Director del Centro de Villa Colombia, a las señoritas enfermeras del Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina, Universidad del Valle, y a las estudiantes de enfermería de la Escuela de Enfermería, por la eficaz ayuda en la elaboración del presente trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 PAPPENHEIMER, A. M., Junior: The Diphtheria Bacilli and the Diphtheroids, in Dubos, R. J. ed: *Bacterial and Mictotic infections of Man*, J. B. Lippincott Co. 1958, pp. 210-229.
- 2 WILSON, G. S. AND MILES, A. A. 1955 a, Topley and Wilson, *Principles of Bacteriology and Immunity*, ed. A. P. 536, Baltimore, Williams & Wilkins.
- 3 WESSELHOEFT, C.: Difteria, in Cecil, R. L. y Loeb, R. F. ed.: *Tratado de Medicina Interna*, Editorial Interamericana, S. A., México, 1953, pp. 189-193.
- 4 MAALOE, O. AND JERNE, N. K. 1952, The standardization of immunological substances, *Ann. Rev. Microbiol.* 6, 349-366.