

## Número 7

Talleres editoriales de la Universidad Nacional

I	<i>La Amilasa Sanguinea y Urinaria.</i> — Doctor Jesús María Barragán C. . . . .	317
II	<i>Leishmaniasis.</i> — Doctor Manuel J. Puello García. . . .	338
III	<i>Revista de Revistas.</i> — The Lancet . . . . .	360

Suplicamos a los profesores y médicos que actualmente estén recibiendo la Revista de la Facultad Nacional de Medicina y que hayan cambiado de domicilio, remitirnos a vuelta de correo el siguiente cupón.

Ciudad ..... Dpto. ....

# REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

VOL. XVII

Bogotá, Enero de 1949

Número 7

Director, Prof.

ARTURO APARICIO JARAMILLO, Decano de la Facultad

Secretario de la Dirección, Doctor Rafael Carrizosa Argaez

*Comité de Redacción:*

Prof. Alfonso Esguerra Gómez. Prof. Manuel José Luque.

Prof. Agr. Gustavo Guerrero I.

Secretario de la Redacción, Luis Enrique Castro

Administrador, Alvaro Roza Sanmiguel

Dirección: Calle 10 N° 13-99 — Bogotá — Apartado Nacional N° 400

Prensas de la Universidad Nacional

## LA AMILASA SANGUINEA Y URINARIA

Trabajo presentado por Jesús María Barragán C.,  
para el Concurso de Profesores Agregados de la Cátedra de Química Médica de la Facultad Nacional de Medicina.

### INTRODUCCION

Con el objeto de presentarnos al Concurso de Profesores Agregados en la Cátedra de Química Médica de la Facultad Nacional de Medicina de la Universidad Nacional, hemos querido iniciar una serie de trabajos que sobre el importante y apasionante tema *Las enzimas y Diastasas*, desarrollaremos en un futuro próximo, con el fin de sentar las bases hasta donde nos sea posible de las medias de esas sustancias entre nosotros (Amilasa, Fosfatasa, Lipasa).

El presente trabajo sólo se relaciona con la Diastasa (Amilasa) urinaria y sanguínea; sus relaciones entre sí, su promedio, importancia, etc., y lleva por título "*La amilasa sanguínea urinaria*" y haremos de una vez por todas un breve resumen de los fermentos, su acción, propiedades, clasificación, dosificación de la diastasa (amilasa), etc.

El material escogido para este trabajo consta de individuos sanos que van al Centro epidemiológico de Tuberculosis número 1, del Ministerio de Higiene, con el fin de hacerse un examen radiológico del

tórax (fotofluorografía) para tomar posesión de diferentes cargos, o para poder seguir trabajando donde lo venían haciendo, etc.; en todo caso todos gozaban de perfecta salud.

Este trabajo fue verificado en el "*Laboratorio Clínico*" de Miguel Barragán.

### *Enzimas*

Meditando un poco acerca de la dificultad con que tropezamos en el Laboratorio para provocar la desintegración energética de las sustancias que entran en la alimentación de los seres vivos y viendo la facilidad que tienen éstos para poder transformar rápidamente las sustancias que le sirven de sustento en su misma materia, en la constitución de sus células, y habiendo sido demostrado por varios autores que esas reacciones o ese catabolismo químico se produce, se acelera a veces con extractos de tejidos en donde no hay células de ninguna especie pues previamente se las ha destruído, es preciso concluir que en ese extracto existen unas sustancias especiales producidas por las células que son las que influyen en las diferentes reacciones químicas. A estas sustancias se les conoce con el nombre de *Fermentos* o *enzimas*.

### *Fermentos o enzimas*

Sus acciones son, pues, muy semejantes a las de los catalizadores, pues es sabido que éstos son cuerpos "que producen por su sola presencia, actividades químicas que no se verifican sin ellos" Berzelius. Ostwald, añade a esto, en que la acción de provocar actividades químicas solamente es de aceleración, pues aquellas se verificarían por sí solas, aunque con una velocidad infinitamente menor. Mittasch define un catalizador de la siguiente manera: "Un catalizador determina con su presencia la dirección y velocidad de las reacciones químicas, o de las consecuencias de ellas, sin aparecer él mismo en el producto final" (1)

Los fermentos también tienen la propiedad de provocar una reacción y de ahí que se les haya denominado con el nombre de *Catalizadores bioquímicos*, y se diferencian de los catalizadores químicos, en que los primeros, no sólo aceleran la reacción química, sino que son capaces de desencadenarla.

Cameron, define el fermento, enzima o catalizador bioquímico así: "Es un catalizador producido por una célula viva, pero cuya acción es independiente de la célula que le engendró" (2).

Esta última parte ha sido objeto de grandes controversias, y de ahí nació la consideración de los *fermentos amorfos* que como los pro-

ducidos por las glándulas del tubo digestivo tienen acción en él y fuera de él, y los fermentos "formes" que se considerarían como integrantes de las células y que por lo tanto no se podrían separar de ellas. Willstätter, ha logrado últimamente separar por diversos procedimientos y con gran trabajo de las células una parte del fermento dándole el nombre de *desmoenzima*, por contraposición a la *lioenzima*, que sería la parte que sería fácil desprender de la célula.

### *Naturaleza química de los enzimas*

Las hay simples, como la ureasa y la pepsina; cristalizan y en su composición centesimal guardan la misma proporción de las proteínas conocidas. Hay otras que para obrar necesitan estar en presencia de otro principio que es indestructible por el calor y es dializable y que ha recibido el nombre de *cozimas* (tratándose de la levadura) en contraposición al principio termolábil o *apozimas*, formando las dos la *holozimas*. Esto es válido no sólo para los fermentos de la levadura sino para todos aquellos de la misma constitución y de ahí:

$$\text{Cofermento} + \text{Apofermento} = \text{Holofermento.}$$

Willstätter demostró que los enzimas se comportan ya sea como proteínas y otros como proteidos. Los primeros o enzimas simples tienen su grupo activo sólidamente incorporado a la molécula de albúmina y es idéntico a una determinada agrupación aminoácida. Los segundos, estarían formados por un grupo activo o proteína y un grupo prostético que variará según el caso, y el que explicará según su constitución la acción fermentativa.

Hay algunos fermentos, que en su constitución contienen la cisteína, que obran esencialmente por el grupo  $-\text{SH}-$ , el cual por combinación puede perder hidrógeno y convertirse en  $-\text{S-S}-$  y viceversa. (Cistina). Hay otros como la pepsina que obran por el grupo aminado primario y por el radical hidroxilo en posición "para, en un anillo bencénico y así tenemos que si por medio de la acetilación del grupo aminado primario no se pierde mucha actividad en la acción del fermento, sí la pierde si se acetila el hidroxilo de la tirosina (radical bencénico).

### *Propiedades de los fermentos*

1) Una pequeña cantidad de fermento es capaz de provocar una gran transformación de sustancia, debido a que como no entra en la reacción no se destruye.

2) La acción del fermento no es indefinida, puesto que a veces es inhibido por las mismas sustancias a que él ha dado lugar a forma-



ción, así a que como es de naturaleza albuminoide, puede sufrir alteraciones fácilmente.

3) La velocidad de transformación depende de la cantidad de sustrato presente, así como del tiempo que dure obrando el fermento. Esto se puede expresar así:

$$V = \frac{1}{t} \log \frac{a}{(a-X)} = K$$

a = cantidad inicial de sustancia

X = cantidad de sustancia transformada en el tiempo "t".

La cantidad de fermento presente y el tiempo, marchan proporcionalmente hasta cierto límite, pues si cuando se esté terminando la acción, el fermento está muy concentrado y la sustancia por transformar sea pequeña, entonces va disminuyendo la acción de la unidad de éste.

4) A medida que aumenta la *temperatura* la aceleración de la acción aumenta en una proporción del doble por cada 10 grados; pero esto tiene sus límites pues más allá de los 40 grados el fermento se altera y a los 60 grados ha perdido por completo su actividad.

5) Todos los fermentos necesitan para obrar una determinada concentración de hidrogeniones, es decir, necesitan un pH determinado. Una vez éste obtenido la acción del fermento depende también de las sustancias tampones que entren en juego para mantener pH indicado así como también la índole del sustrato elegido.

6) Los fermentos son sustancias muy inestables. Son fácilmente transformados no sólo por el calor, o el cambio de la concentración de hidrogeniones, sino por la agitación mecánica y las vibraciones moleculares producidas por la luz ultravioleta.

7) Los enzimas son coloidales y poco difusibles y por lo tanto son sustancias de un tamaño molecular grande.

8) Son solubles en el agua, en la glicerina diluída, en las soluciones de cloruro de sodio y en el alcohol etílico diluído.

9) La reacción fermentativa es reversible, es decir: pueden volver a formarse las sustancias iniciales, y la velocidad con que las sustancias originales aparecen nuevamente, es exactamente igual a la velocidad de la reacción contraria.

### *Coenzimas*

Este nombre ha sido aplicado a sustancias orgánicas cristaloides, termoestables, unidas a iones inorgánicos, que son necesarias para que

la enzima produzca su efecto. El conjunto tiene acciones fermentativas, pero los constituyentes separados no. Un ejemplo importante fue citado anteriormente y es la cozimasa cuya constitución, según Schelenk y Euler (3) es la siguiente:

Amida ácido nicotínico-Ribosa-O-(P: O)-O(P: O)-ribosa-adenina. Es pues, un nucleótido difosfopiridínico, cuya base está constituida por la amida del ácido nicotínico  $C_5H_4N \cdot CONH_2$ .

Warburg halló que la coenzima que entra en la oxidación del ácido hexosa monofosfórico en el tejido muscular, era muy semejante a la anterior, y sólo se diferencian porque ésta es un nucleótido trifosfopiridínico.

### *Quinasas*

Son sustancias que convierten la forma de Proenzima del fermento en enzima propiamente dicha. Un ejemplo: La enteroquinasa transforma el tripsinógeno o proenzima, en la tripsina. El mecanismo de la acción no está dilucidado todavía.

### *Actividades*

Hay iones metálicos simples o compuestos que hacen que la acción del fermento aumente rápidamente, así: la fosfatasa obra energicamente en presencia del ion magnesio; la amilasa hace lo mismo en presencia de una solución 0.02 M de cloruro de sodio, o de 0.10 M en donde se encuentre el ion nitrato o de 0.15 M del ion tiocianato.

### *Acción de los venenos, metales, etc., sobre la acción de los fermentos*

En general, se puede decir que los metales disminuyen la acción de los enzimas. Depende también de la cantidad en que se encuentren, y como vimos el Magnesio aumenta la acción de la fosfatasa en concentraciones bajas, pero sucede lo contrario si se encuentra en gran cantidad. Las sales de mercurio, plata y oro son las que tienen más acción antifermentativa y las menos son las de aluminio, cromo, manganeso, cobalto y níquel.

La misma acción tienen, el fluor, las aminas, los aldehidos, los alcalis, alcaloides, ácido pícrico, ácido fosfotúngstico; estos dos últimos precipitantes de las proteínas. Todo depende también de la concentración de estas sustancias, como de la naturaleza del fermento.

Las sustancias oxidantes disminuyen el poder catalítico del enzima: tales, el peróxido de hidrógeno, el permanganato de potasio, el oxígeno en presencia de cobre metálico, el yodo, etc.

### *Autólisis*

Hay algunas enzimas como la catepsina, que tienen la propiedad de destruir las proteínas. Esta destrucción se puede apreciar post-

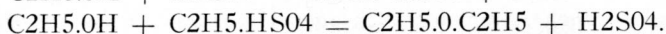
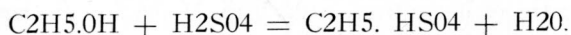
morten en muchos tejidos, como también se puede observar en el tejido vivo y son ejemplos claros la atrofia de la glándula mamaria después de la lactancia, hecho fisiológico, o la atrofia amarilla aguda del hígado; hecho patológico.

Cuando un tejido está en autólisis, los enzimas respiratorios están inactivados, y en cambio los fermentos proteolíticos y los hidrolíticos que atacan los carbohidratos, siguen obrando, a veces redoblando su actividad.

### *¿Cómo obran los fermentos?*

Sabido es que los fermentos obran como si dijéramos, suprimiendo o reduciendo las resistencias que impiden que una reacción iniciada se acelere o que se desencadene, sin que se gaste o desaparezca.

Poniendo un ejemplo químico de la acción de los fermentos lo podemos comparar a las reacciones que se forman si ponemos en determinadas condiciones en contacto el alcohol etílico con el ácido sulfúrico, cuyos resultados finales son: el éter sulfúrico y el agua, pero que han pasado por una etapa intermediaria en que una molécula de alcohol se combina con una de ácido sulfúrico para formar un ester, y luego éste en presencia de más alcohol, pasa a éter, liberándose el ácido sulfúrico inicial, que puede seguir indefinidamente sirviendo para realizar la misma reacción.



El mecanismo de la acción del fermento está pues, en la naturaleza de la combinación fermento-sustrato, que puede ser una combinación química verdadera o por absorción. En favor de la última está que tanto el sustrato como el fermento son sustancias coloidales, pero no es menos cierto que también pueden producirse absorciones por la función de restos de valencias, es decir, por verdaderas funciones químicas. Se puede aceptar que la mayor parte de las veces hay una combinación doble, y así se pueden absorber a fermentos sustancias diversas, sin que aquél sufra variación en su acción; pero esto también indica que lo más probable es que el enzima utilice para su unión con el sustrato, de zonas muy limitadas de su superficie, zonas que deben tener una constitución química precisa, así como la correspondiente del sustrato. Estas respectivas zonas no son bien conocidas, aunque a veces podemos imaginárnoslas con bastante fundamento.

La unión fermento-sustrato nos explica fácilmente la especificidad relativamente grande de los enzimas, así como la posibilidad de disociar y sintetizar combinaciones asimétricas debido a afinidades

especiales, y a la situación que ocupan en el espacio los grupos del fermento y del substrato de los cuales depende la unión. Esa unión explica también el cese de la acción fermentativa que se produce poco a poco, porque como sabemos el complejo enzimático es de naturaleza coloidal y ésta a consecuencia del incesante cambio producido por la combinación del fermento, no deja de ser influida a la larga, provocando su disminución, y variación acarreado luego que la acción diastásica se debilite cada vez más.

Otro factor que influye en el cese de la acción fermentativa se debe a que si bien al principio, el enzimo se combina con el substrato para producir la acción enzimática, se producen una serie de sustancias nuevas que a veces son capaces de combinarse a su vez con el fermento, pero ya en combinación estable que va disminuyendo paulatinamente determinados grupos moleculares, que alteran la constitución del fermento, y que traen como lógica consecuencia la cesación de la reacción.

También hay que tener presente cuando cesa la reacción diastásica y es la presencia del cofermento, pues si éste se altera, la reacción disminuye o cesa, debido esto a que para el fermento obre y se fije al substrato se necesitan siempre ciertos grupos moleculares especiales para cada enzima, que sólo no obran pero que en conjunto sí, y son los que forman el cofermento.

### *Obtención de los fermentos*

Hay algunos que pueden ser aislados fácilmente de la estructura celular por medio de disolventes simples, como el agua, la glicerina, etc., pero hay otros que para ser separados de los tejidos hay que tratarlos primero por procedimientos físicos o químicos. La sustancia así obtenida es muy impura y su poder de acción no se puede apreciar perfectamente pues puede estar acompañada de materias activadoras e inhibidoras. Por esto los diversos investigadores, y entre ellos Wills-tätter y sus discípulos han trabajado con el objeto de obtener los fermentos en forma cristalina, forma que se acepta lógicamente como dotadas de mayor grado de pureza.

Entre los fermentos cristalinos obtenidos hasta la fecha se encuentran la ureasa, la pepsina, la tripsina, la quimiotripsina y la amilasa pancreática, todos como se ven enzimas digestivas. Entre los coenzimas cristalizados se encuentran el tripsinógeno y el quimiotripsinógeno.

La purificación de los fermentos por medio de los métodos ideados por los autores arriba mencionados se funda en que los fermentos como son coloides tienen determinada carga eléctrica y por lo tanto pueden fijarse por absorción a otras sustancias coloides cargadas de

electricidad de signo contrario. Luego el fermento se separa del absorbente por medio de disolventes adecuados para cada caso.

Adelante veremos, cuando estudiemos la amilasa en particular el método de obtención de la amilasa cristalizada, método que se funda en lo anteriormente descrito.

Como absorbentes se usan el caolín débilmente ácido y el hidróxido de aluminio, base débil. Para la *elución*, o la separación de la sustancia absorbente del fermento se usan las sales ácidas, o alcalinas débiles.

### *Especificidad de los fermentos*

Se conoce con el nombre de especificidad de los enzimas a la relación que hay entre ellas y la estructura química de las sustancias con las cuales reacciona. El fermento en su acción no se limita a determinadas sustancias sino a los enlaces moleculares y grupos atómicos de los substratos.

La lipasa no obrará sino sobre ciertos esteres; la maltasa no solamente obrará sobre la maltosa sino sobre ciertos alfa-glucósidos; la emulsina hidroliza los betaglucósidos; la pepsina hidroliza muchas proteínas.

Bergmann (3) ha postulado las siguientes condiciones para la acción de la dipeptidasa:

- a) El substrato debe contener un enlace peptídico y un grupo carboxílico y amínico libres.
- b) El grupo carboxílico debe estar unido al átomo de carbono que a su vez está ligado al átomo de nitrógeno peptídico.
- c) El grupo amínico debe estar unido al átomo de carbono vecino al carbonilo peptídico.
- d) Un átomo peptídico de hidrógeno es necesario.
- e) Dos hidrógenos deben de estar colocados en posición alfa y alfa'.

### *Clasificación de los enzimas o fermentos*

Tenemos dos grandes grupos: I) *Hidrolasas*. II) *Desmolasas*.

I) Hidrolasas o fermentos que rompen la ligadura  $\dots C-O \dots$

II) Fermentos que rompen la ligadura  $\dots C-N \dots$

Entre los primeros tenemos:

- 1) Las esterasas.
- 2) Las carbohidrasas.

Entre las *esterasas* tenemos:

- a) Lipasas: fermentos disolventes de las grasas.
- b) Fosfatasa: fermentos que desdoblan los esteres del ácido fosfórico.

c) Sulfatasas: fermentos que desdoblan los esteres del ácido sulfúrico.

d) Clorofilasa: hidroliza la clorofila en clorofilida y fitol.

e) Colinaesterasa: hidroliza los esteres de la colina y betaína.

Entre las *carbohidrasas* o fermentos carbohidrolíticos tenemos:

a) Hexosidasas: glucosidasas: fermentos que desdoblan los glucósidos y los disacáridos: maltasa, lactasa, sacarasa, emulsina.

b) Poliasa: fermentos que desdoblan los polisacáridos: *Amilasa*.

2) Entre los fermentos que rompen la ligadura ...C-N... tenemos:

a) *Amidasas*: Ureasa; arginasa, asparaginasa, hipurasa, purin-desamidasas, etc.

b) *Proteasas*. Peptidasas (erepsina), dipeptidasas, polipeptidasas, protaminasa. Proteinasa: pepsina, tripsina, catepsina.

II) Entre las *Desmolosas*:

a) Fermentos transportadores de hidrógeno (dehidrasas).

b) Fermentos transportadores de oxígeno (oxidadas). Catalasas, peroxidasa, fermentos respiratorios y fermentos oxidantes amarillos.

c) Carboxilasa.

### *Amilasa*

Entre las carbohidrasas poliasas principales existen las siguientes:

a) La liquenasa, que existe en los extractos de malta, en varias plantas y en el intestino de los caracoles y convierte la liquequina en celobiosa.

b) La celulasa, que se encuentra también en el intestino de los caracoles; en los hongos, mohos, e hidroliza la celulosa.

c) La inulasa del moho que transforma la inulina en fructosa.

d) La *amilasa*, diastasa, que hidroliza el glucógeno y el almidón, pasando por las dextrinas, en maltosa.

La amilasa se encuentra en la saliva y recibe el nombre de ptialina; en el jugo pancreático y se llama amilopsina; en el hígado, en numerosas células y en las plantas.

Kuhn, distingue dos clases de amilasas: la amilasa alfa y la amilasa beta. Esta proviene de las plantas y transforma el almidón en beta maltosa. La primera de origen animal, transforma el almidón en alfa maltosa.

Calentando ligeramente la amilasa de la malta se obtienen dos amilasas distintas: la *sacarogenamilasa* (betamilasa) que sacarifica el almidón, y otra la dextrinogenamilasa (alfaamilasa) que forma dextrinas. El glucógeno sólo es atacado por la alfaamilasa formándose únicamente alfamaltosa.



El pH óptimo de la amilasa animal y vegetal son distintos: para la vegetal es de 5.2 y para los animales oscila entre 6 a 7.

La amilasa salival y pancreática necesitan ser activadas por las sales, pues de lo contrario son inertes, la de la malta no es influida por las sales neutras.

La amilasa detiene su acción cuando ha transformado el 75% de almidón.

Shermann ha cristalizado la amilasa pancreática y ha demostrado que es una proteína.

#### *Obtención de la amilasa pancreática*

El páncreas desprovisto de grasa, vasos, etc., es cortado en pedazos pequeños, se deseca con alcohol y éter y el polvo obtenido se trata con glicerina para hacer la extracción. Luego se hace la absorción con albúmina B (hidróxido de aluminio especial) acidificando con ácido acético. Nos quedan entonces dos sustancias: el producto de absorción que está formado por el 90% de lipasa y el 25% de la amilasa y la sustancia restante formado por el 10% de lipasa, el 75% de amilasa y el 100% de tripsina. Seguimos con esta última solución y hacemos otra absorción con albúmina B y volvemos a obtener dos fracciones: la primera es el producto de absorción que contiene la lipasa restante (10%) y la otra es una solución que contiene el 100% de tripsina y del 70 al 80% de amilasa. En esta última practicamos una nueva absorción con caolín a un Ph de 7.0 y obtenemos nuevamente dos fracciones, la una que es el producto de la absorción que luego por la elución nos da la tripsina, y la otra solución que contiene el 75% de la amilasa. El 25% restante está en el producto de absorción primero cuando se acidificó con el ácido acético. Si se sigue trabajando en éste, se obtiene la lipasa.

De las amilasas humanas la que nos interesa por el momento es la pancreática y de las tres diastasas o enzimas la que más ha llamado la atención a los diferentes autores para estudiar los cambios en la secreción externa del páncreas ha sido la amilasa, además de que su dosificación sirve de una gran ayuda en el diagnóstico de las enfermedades que afectan el tejido glandular.

La digestión de los almidones se hace primero por medio de la ptialina, luego en intestino, por la amilasa pancreática y la intestinal, hasta convertirlos en maltosa; el hígado transforma éste en glucosa, deshidrata ésta última y la polimeriza para almacenarla en glucógeno y éste a su vez es transformado en glucosa nuevamente por la amilasa de la misma glándula, la pancreática y en el músculo por la



amilasa de las células para convertirlo en glucosa, e iniciar la primera parte de los fenómenos de la contracción muscular.

*Valores normales de la lipasa del suero y de la orina*

En el suero sanguíneo Bodansky y Bodansky (4) dan un valor medio que oscila entre 70 y 200 unidades, es decir miligramos de glucosa liberados por 100 cc. de suero.

Anido Fraguío (5) da una media entre 80 y 180 unidades en el suero.

Kolmer (6), entre 70 y 200 grs. por 100 cc. de suero.

Gradwhol (7), entre 80 y 150 mgs. por 100 cc. de suero.

En la orina, según el método de Wohlgemuth oscila entre 3 y 32 unidades.

Según Winslow, entre 8 y 32 unidades (7).

Todos los autores están de acuerdo en afirmar que siempre es mayor la cantidad de amilasa en la orina que en la sangre y que guarda una proporción que oscila entre 2:1 y 6:1.

*Semiología de la amilasa*

Hay disminución de la diastasa en el suero:

1) En las enfermedades del hígado y de los conductos biliares: En los abscesos múltiples del hígado, en la ictericia catarral, en la obstrucción del colédoco, en las neoformaciones del hígado y de las vías biliares, en las cirrosis, en las hepatomegalias de origen indeterminado siempre hay una tendencia a la disminución de la diastasa, especialmente marcada en casos de tumores malignos y de abscesos. En la colecistitis aguda está mucho más baja que en la crónica.

2) En las infecciones en general, debido a que el hígado obra como un órgano desintoxicante, que puede degenerar casi siempre hay una disminución.

3) En la neumonía.

4) En la diabetes, en donde si ésta es más grave, la diastosa también es menor.

5) En las toxemias del embarazo (vómitos incoercibles, eclampsia, etc.).

6) En la tirotoxicosis, también hay disminución, pero tal vez achacada a la lesión hepática que casi siempre se encuentra en esos casos.

7) En las quemaduras.

8) En las asistolias con edemas.

Hay aumento de la amilasa:

1) En las pancreatitis agudas.

2) En la obstrucción de los conductos salivares. En caso de encontrar más de 1.000 unidades es preciso pensar primero en la pancreatitis aguda, pues aunque con raras excepciones se encuentre un valor bastante elevado en la obstrucción de estos canales, la clínica hará fácilmente el diagnóstico.

3) En la perforación de las úlceras pépticas en, o cerca del páncreas. En este caso el aumento podría explicarse por tres motivos: por coincidencia de una pancreatitis, poco verosímil; por lesiones en la cara posterior del duodeno que provoquen una pancreatitis crónica, cosa que se puede descartar si después del ataque agudo vuelve la amilasa a bajar, y por último porque en el momento de la perforación el jugo pancreático pasara al peritoneo en donde se absorbiera, que es lo más probable (8).

4) Si en la dosificación de la amilasa en el suero se encuentran valores medio entre 200 y 1.000 unidades, hay que hacer también una dosificación en la orina, y si la relación es de 1 o menor, hay que pensar en una deficiente excreción renal de la diastasa.

5) En la gastritis crónica.

6) En cuanto se refiere al páncreas, además de las pancreatitis agudas es necesario saber que también hay aumento, en los quistes, neoplasmas, necrosis agudas de la glándula.

En presencia de una persona con un síndrome agudo abdominal *localizado en el hipocondrio izquierdo y en el epigastrio, en donde habría que pensar, en apendicitis o en afección coronariana aguda*, si es que la clínica no hace el diagnóstico, una determinación rápida de la amilasa descartará una posible lesión del páncreas.

7) En las paperas, casi siempre se encuentra un aumento, debido quizá a que como sabemos una complicación que se presenta con mucha frecuencia en esta enfermedad, es la pancreatitis. Sirve en este caso, pues, para hacer el diagnóstico de la complicación.

#### *Dosificación de la amilasa en la orina y en la sangre*

Es preciso tener presente, que siempre, aunque con raras excepciones, cuando hay un aumento de amilasa en el suero, también aumenta en la orina.

La amilasa en la sangre sufre variaciones escasas, pero con oscilaciones que alcanzan su máximo entre las 14 y las 22 horas, y su mínimo a las diez. Las variaciones de la amilasa urinaria son más importantes, observándose las mayores entre las 14 y las 18 horas y las mínimas a las 7 horas. También son notables las variaciones entre uno y otro día (9).

Aunque existe siempre relación entre la amilasa en la sangre y en la orina, es más conveniente siempre determinar la diastasa en el suero, en donde el fermento tiene más estabilidad (10).

*Amilasa en la orina: Técnica de Winslow*

Reactivos necesarios: 1) Solución de cloruro de sodio químicamente puro al 1% en agua destilada. Para su preparación, se pesa en una balanza de precisión 1 gramo de la sustancia, se echa en un balón aforado a 100 cc. que contiene un poco de agua destilada, se agita para disolver y luego se completa a 100 con agua.

2) Solución al 0.1% de almidón soluble. Pesar la cantidad citada y agregarla a un balón aforado a 100 cc. que contiene unos 60 cc. de agua destilada bien caliente, agitar, disolver así y luego completar 100 c.c.

3) Solución de Lugol. Para prepararla; en un balón aforado a 100 cc. se colocan unos 80 cc. de agua destilada y se agregan 10 gramos de yoduro de potasio, agitar para disolver y luego agregar poco a poco y agitando 5 grms. de yodo metálico. Completar a 100 cc. (11).

*Técnica*

Colocar 10 tubos en una raqueta y agregar a cada uno 1 c.c. de la solución de cloruro de sodio al 1%. Agregar luego al primer tubo 1 cc. de orina, mezclar, sacar 1 cc. e introducirlo en el segundo tubo, y así sucesivamente hasta el noveno tubo, en donde se saca 1 cc. y se bota. El tubo 10 es testigo. A todos los tubos agregar 2 cc. de la solución de almidón al 0.1%. Agitar. Colocar ya sea en la estufa o al baño maría durante media hora a 37 grados. Luego agregar 1 gota de Lugol a cada tubo. Mezclar. Observar cuál es la dilución mayor que no toma color azul y multiplicar por 2 la dilución para saber las unidades de diastasa que hay en la orina.

Las diluciones serán las siguientes:

Primer tubo, al  $\frac{1}{2}$ .

Segundo tubo, al  $\frac{1}{4}$ .

Tercer tubo, al  $\frac{1}{8}$ .

Cuarto tubo, al  $\frac{1}{16}$ .

Quinto tubo, al  $\frac{1}{32}$ .

Sexto tubo, al  $\frac{1}{64}$ .

Séptimo tubo, al  $\frac{1}{128}$ .

Octavo tubo, al  $\frac{1}{256}$ .

Noveno tubo, al  $\frac{1}{512}$ .

La dilución mayor que no toma color es el tercer tubo, el resultado será igual a  $8 \times 2 = 16$  unidades.

### *Técnica de la amilasa en la sangre*

En ésta se puede encontrar la diastasa en el plasma, en el suero, en la sangre total, y *en los glóbulos rojos*. Los valores en los dos primeros son sensiblemente iguales, en la sangre total, son muy bajos y *en los glóbulos rojos no hay diastasa*.

Practicamos en el suero 15 determinaciones con la técnica que vimos para la orina, con los resultados que adelante se expresarán, y en donde el centímetro cúbico de orina se reemplazaba con 1 cc. de suero. Esta técnica tiene valor clínico, pero el resto resolvimos hacerlo, para obtener datos más precisos por medio de la siguiente técnica.

*Fundamento:* Al incubar 100 cc. de suero humano normal con 5 cc. de una solución de almidón al 1.5% durante 30 minutos a 37 grados, las sustancias reductoras que se producen equivalen a 120 mgs. de glucosa. La amilasa del suero transforma el almidón, y esta transformación es medida por la diferencia de sustancias reductoras que hay entre las que contienen primitivamente el suero y las que tiene después de incubarlo.

### *Técnica*

Reactivos necesarios:

1) Suspensión al 1.5% de almidón.

Preparación: Agregar en un balón aforado a 100 cc. el peso conveniente de almidón (1.5 gms.), que contenga unos 80 cc. de agua destilada bien caliente, agitar y completar a 100 cc.

2) Solución de cloruro de sodio al 1%.

Preparación: disolver 1 gm. de cloruro de sodio Q. P. en agua destilada para completar 100 cc.

3) Solución de sulfato de cobre al 5%.

Preparación: Disolver 5 grms. de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  en agua destilada para completar 100 cc. Calentar.

4) Solución al 7% de tungstato de sodio.

Preparación: Disolver los 7 grms. de la sustancia en agua destilada para completar 100 cc.

Si se va a usar sangre total, es preciso usar entonces una solución al 7% de sulfato de cobre y al 10% de tungstato de sodio.

5) Solución standard de glucosa (2 cc. = 0.2 mg. de glucosa).

Preparación: Disolver 10 mgs. de glucosa de la más alta calidad, anhidra en unos 50 cc. de solución saturada de ácido pícrico en un balón aforado a 100 cc. Agitar para disolver y completar con la solución saturada de ácido pícrico a 100 cc.

6) Acido pícrico seco. Q. P. Especial para sangre. (Baker).

7) Solución saturada de ácido pícrico en agua.

Preparación: Disolver 1.22 gms. de ácido pícrico en 100 cc. de agua destilada, calentar y filtrar cuando está disuelto.

8) Solución saturada de carbonato de sodio.

Preparación: Disolver 220 gms. de carbonato de sodio Q. P. anhidro en 1.000 cc. de agua destilada, calentar y filtrar en frío.

Entramos en la dosificación propiamente dicha:

1) Tomamos dos tubos de ensayo a los que hemos agregado 5 cc. de la solución de almidón al 1.5%, más 2 cc. de la solución de cloruro de sodio al 1% y 1 cc. de suero o plasma. (Siempre en nuestras determinaciones usamos el suero).

2) Rotúlense los tubos así: el uno "P" patrón, y el otro "S" sangre.

3) El tubo "S" sangre, se lleva inmediatamente a la estufa a 37 grados, exactamente por 30 minutos.

4) Al tubo "P" patrón se le agrega 1 cc. de la solución de sulfato de cobre al 5%. Se agita. Se agrega 1 cc. de la solución de tungstato de sodio al 7%. Se agita, se centrifuga y se filtra. El filtrado debe ser claro y transparente.

5) Se saca el tubo "S" de la estufa una vez pasados los treinta minutos, se le agrega 1 cc. de la solución de sulfato de cobre al 5%, se agita y se añade 1 cc. de la solución al 7% de tungstato de sodio, se agita, se centrifuga por 5 minutos y se filtra. El filtrado debe de ser completamente claro.

6) Agregar a ambos tubos, tanto al "S" como al "P" unos 5 centigramos de ácido pícrico en polvo especial para sangre, agita para disolver los cristales, dejar en reposo por 10 minutos y agitando de vez en cuando.

7) Centrifugar por 5 minutos a alta velocidad y filtrar si es necesario. Tomar nuevamente dos tubos y marcarlos, el uno con la marca "S" y el otro con la "P". Al tubo "S" se le colocan dos cc. del centrifugado o del filtrado correspondiente al tubo "S" inicial y en el tubo "P" se colocan también dos centímetros cúbicos del centrifugado o filtrado correspondiente al tubo "P" inicial.

8) En otro tubo marcado con "G" se colocan dos centímetros del patrón de glucosa.

9) Al tubo "S", al tubo "P", y al tubo "G" les agregamos a cada uno 1 cc. de la solución saturada de carbonato de sodio y los llevamos al baño maría hirviendo por 20 minutos. Dejar enfriar.

10) Comparar al colorímetro, colocando el standar "G" de glucosa en 5 y comparando los resultados primero con el tubo "S" y luego con el "P".

Cálculo:

$$1) - \frac{\text{Altura del patrón G}}{\text{Altura de la sangre S}} \times \frac{\text{Dilución de la sangre}}{\text{Dilución del patrón}} \times 100 = \text{mgms}^{\circ}/\circ$$

$$2) - \frac{\text{Altura del patrón G}}{\text{Altura de la sangre P}} \times \frac{\text{Dilución de la sangre}}{\text{Dilución del patrón}} \times 100 = \text{mgs } ^{\circ}/\circ$$

La sangre y el patrón están diluidas al 1/10.

Los miligramos de la primera lectura, menos los miligramos de la segunda, nos dan los mgs. o unidades de amilasa por 100 cc. de suero.

*Ejemplo:* Altura del patrón "G" de glucosa en 5; Altura de la sangre "S" = 3. Altura de la sangre "P" = 5.8.

$$S = \frac{5}{3} \times \frac{10}{10} \times 100 = 166$$

$$P = \frac{5}{5.8} \times \frac{10}{10} \times 100 = 86$$

$$166 - 86 = 80$$

Esto significa que en ese suero hay una cantidad de amilasa igual a 80 miligramos por 100 cc. de sangre.

Cuando se van a leer los resultados en el colorímetro, tanto el tubo "S" como el tubo "P" hacen el papel de desconocidos pues el otro está formado por el patrón "G" de glucosa.

En los resultados que van a continuación nos abstenemos de poner las restas y sólo anotamos el dato final, es decir, directamente la cantidad de amilasa por 100 cc. de suero sanguíneo.

En los primeros 15 individuos la dosificación de la amilasa en la orina y en la sangre fue hecha por el procedimiento de Winslow; en los restantes, la técnica seguida fue la de Winslow y la de la sangre, la de Somogyi-Benedict.

Nº de orden	Amilasa urinaria unidades	Amilasa sanguínea unidades
1	32	8
2	32	8
3	32	4
4	8	4
5	64	8
6	32	4
7	16	4
8	16	8



Nº de orden	Amilasa urinaria unidades	Amilasa sanguínea unidades
9	32	8
10	32	8
11	32	16
12	32	16
13	32	16
14	32	16
15	32	8
miligramos %		
16	32	142
17	32	183
18	16	140
19	16	180
20	16	170
21	16	147
22	64	84
23	32	41
24	32	100
25	16	56
26	16	125
27	16	79
28	8	65
29	32	70
30	32	260
31	32	145
32	16	226
33	16	226
34	16	40
35	32	110
36	32	52
37	32	156
38	16	48
39	16	53
40	16	47
41	32	116
42	16	82
43	32	103
44	16	80
45	32	210



Nº de orden	Amilasa urinaria unidades	Amilasa sanguínea miligramos %
46	16	111
47	16	100
48	32	190
49	16	130
50	16	120
51	8	90
52	8	107
53	32	65
54	16	68
55	64	207
56	16	52
57	8	40
58	16	60
59	8	70
60	8	90
61	16	87
62	16	78
63	8	88
64	16	60
65	32	77
66	8	123
67	16	89
68	8	89
69	8	119
70	8	142

Por los datos anteriores podemos decir lo siguiente:

Los datos encontrados por nosotros son en todo semejantes a los extranjeros.

En el mayor número de casos hay una relación entre la amilasa sanguínea y urinaria; mientras más alta es la primera, se encuentra mayor eliminación por la orina. Se encuentran también excepciones.

El dato más bajo en la amilasa urinaria fue de 8 unidades.

El dato más elevado en la amilasa urinaria fue de 64 unidades.

La amilasa sanguínea más baja en unidades, fue de 4.

La amilasa sanguínea más alta en unidades, fue de 16.

La amilasa sanguínea más baja en miligramos fue de 40%.

La amilasa sanguínea más alta en miligramos fue de 260 mgs. %.

La media de amilasa sanguínea en miligramos fue de 110%.

En la orina encontramos 26 casos de 32 unidades; 28 de 16 unidades; 13 de 8 unidades y 3 de 64 unidades.

En la sangre en los 15 casos que practicamos por el método de Winslow encontramos 7 casos de 8 unidades; 3 de 4 unidades y 5 de 16 unidades.

En miligramos, los datos oscilan entre 40 miligramos % y 260 miligramos %, pero los que pasan de 200 miligramos, son muy pocos.

El aumento de la amilasa en la sangre en casos patológicos se explica ya sea por el camino retrógrado que coge la enzima por la linfa o la sangre, como por la liberación del fermento provocada por la destrucción del tejido glandular.

---

### CONCLUSIONES

I) La amilasa urinaria entre nosotros tiene los mismos valores medios que la de los extranjeros.

II) La amilasa sanguínea tiene entre nosotros unos valores medios iguales a los extranjeros.

III) La media de amilasa sanguínea es de 110 miligramos % de suero.

IV) La media de amilasa urinaria está comprendida entre 16 y 32 unidades por ciento.

V) La dosificación de la amilasa sanguínea tiene un valor diagnóstico muy grande, al mismo tiempo que diferencial, en casos de síndromes abdominales agudos, para diferenciar una pancreatitis aguda, de una perforación de la vesícula biliar, de una perforación de un úlcus gastroduodenal, de una apendicitis aguda; y de síndromes torácicos, como un infarto coronario.

VI) Después de pasado el ataque agudo, la dosificación no tiene valor, pues desciende rápidamente.

VII) En todo caso de paperas en que se encuentre un aumento de la amilasa sanguínea, se puede pensar en una pancreatitis, complicación de las paperas.

VIII) Queda establecido entre nosotros el promedio de esta diástasa, con el fin de proseguir en las investigaciones de los casos patológicos.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Lehnartz Emilio.—Fisiología Química. Cap. Los fermentos y su acción. Págs. 255 y siguientes. Editor: Manuel María. Barcelona, 1946.
- (2) Profesor A. T. Camerón.—Manual de Bioquímica. Cap. Las enzimas. Págs. 42 y siguientes. Editor: Manuel Marín. Barcelona. 1944.
- (3) Meyer Bodansky.—Introduction to Physiological Chemistry. Cap. VI. Chemistry of Enzymes. Págs. 126 y siguientes. Editor: John Wiley and Sons. London, 1938.
- (4) Meyer Bodansky and Oscar Bodansky.—Biochemistry of Disease. Pág. 376, serum amylase. Editor: The Macmillan Company. New York, 1944.
- (5) Vicente Anido Fraguío.—Laboratorio Clínico. Técnicas e Interpretaciones. Tomo I. Pág. 181. Amilasa sanguínea. Editor: Cultural S. A. La Habana, 1943.
- (6) John A. Kolmer.—Diagnóstico clínico por los análisis de Laboratorio. Pág. 158. Interpretación clínica de las variaciones de Lipasa y de amilasa sanguíneas. Editor: Editorial Interamericana S. A., México, 1945.
- (7) Fisher Alfredo.—Laboratorio. (Análisis clínicos). Pág. 45. Amilasa. Biblioteca de Semiología (Padilla y Cossio). Editor: Librería y Editorial "El Ateneo". Buenos Aires, 1942.
- (8) Proceedings of the Royal Society of Medicine. "El valor de la diastasa urinaria en el abdomen agudo. Referatas de la Revista Clínica Española. Tomo VII, Número 15, octubre de 1942. Pág. 92. Editorial Científico Médica. Madrid.
- (9) "El comportamiento de la amilasa plasmática y urinaria en el curso del día". A. Guzzi y G. Scoz. De la Revista Clínica Española. Tomo X. Pág. 357. Editorial Científico Médica. Madrid. Vol. X. Número 5. 15 de septiembre de 1943.
- (10) "Determinación de la diastasa en la sangre y en la orina" P. Faergeman y G. Rasch. De la Revista Clínica Española. Tomo XIX. Número 4. 30 de noviembre de 1945. Pág. 301. Editorial Científico Médica. Madrid.
- (11) Marjorie R. Mattice. Chemical procedures for clinical Laboratories. Reactivos. Pág. 453. Editorial. Lea And Febiger. Philadelphia, 1936.
- (12) R. B. H. Gradwol. Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. Pág. 285. Blood Amylase test and its interpretation, Vol. I. Editor: The C. V. Mosby Company. St. Louis, 1943.

El suscrito Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, hace constar que: Las determinaciones de la Amilasa en la sangre y en la orina, del trabajo titulado *La amilasa sanguínea y urinaria* fueron verificadas en mi Laboratorio por el doctor Jesús María Barragán C.

MIGUEL BARRAGAN R.

\*

El suscrito Médico Director del Centro Epidemiológico de Tuberculosos número 1, hace constar, que las orinas y sangres que figuran en el trabajo *La amilasa sanguínea y urinaria* del doctor Jesús María Barragán C., fueron tomadas del personal que asiste a este centro con el fin de hacerse un examen radiológico pulmonar.

ANTONIO ACOSTA PINZON

# LEISHMANIASIS

Por el Dr. MANUEL J. PUELLO GARCIA

Historia de la úlcera leishmaniásica en Colombia, y tratamiento de la Leishmaniasis por medio del difosfato de cloro-quinoleína.

Describimos en párrafo aparte la historia de la leishmaniasis en Colombia, con el objeto de destacar las magníficas descripciones clínicas, que sobre la entidad desde ha mucho tiempo habían hecho nuestros compatriotas. Aquí, como en el resto de la América y en el Viejo Mundo, la entidad tomaba el nombre que a bien quisiera ponerle el que la describía, o el que accidentalmente le daba el vulgo, ya por la región en donde se infectaba, ora por el supuesto agente transmisor, o por el aspecto que tomara el enfermo; es así como ha sido descrita bajo los nombres de: Bubón de Vélez, Úlcera Brava, Marranas, Úlcera de Chinácota, de Cucutilla, del Pamplonita, Buba, Puercas y otros tantos distintivos regionales.

Si no se tiene en cuenta la interpretación que le dio Rodríguez Bermúdez tanto a la escultura indígena, como a la narración de Pizarro, de que hablamos anteriormente, el primero que, según parece, describió clínicamente la leishmaniasis en nuestro país fue el doctor Josué Gómez. A juzgar por lo que dice Indalecio Camacho, en cuya tesis de grado está incluido el trabajo hecho por Gómez, este último principió a estudiar la enfermedad desde el año de 1873, y lo continuó durante los cuatro años siguientes, escribiendo "minuciosas observaciones de los casos que trataba". Cita en la tesis también, cómo médicos que han tenido ocasión de observar y tratar esta enfermedad, a los doctores Guillermo Muñoz, de Guateque, Rafael Fernández, de Gachalá, Pablo García Medina, de Sogamoso, Justino Martínez y Medardo Perilla de Guateque.

La parte del trabajo hecho por Gómez, incluída en la tesis, comprende tres casos, o sean las observaciones números XI, XII y XIII.

Describe clínicamente una leishmaniasis, conocida “vulgarmente con el nombre de Puercas o Marranas” en los tres casos, siendo el primero un niño de 11 años que va a su consulta el 11 de julio de 1872, por presentar una lesión “que de tiempo atrás tiene sobre la mejilla del lado izquierdo”; el segundo un agricultor de 32 años, que va a verlo el día 14 del mes siguiente, al cual lo acompaña otro, “atacado de la misma enfermedad”, y que es el tercer caso. No tenemos hasta ahora noticia de que Gómez publicara su trabajo separadamente.

Es Indalecio Camacho B., el primero en presentar un estudio más completo sobre el tema, en su tesis para optar el doctorado en Medicina y Cirugía titulada “Estudio de una afección cutánea llamada vulgarmente *Marranas*, enfermedad endémica en algunos lugares de clima templado en este país”, presentada en 1889 en Bogotá. En 72 páginas presenta 20 observaciones y las siguientes anotaciones: Que las marranas aparecen en todas las edades, no respetando sexo y siendo frecuente en los agricultores. Que no se transmite por herencia, sino por contagio, ya con materiales infectados, o por picaduras de insectos, “...los enfermos refieren en lo general, a la picadura de los mosquitos, la causa de su enfermedad...”, que abunda en las regiones de clima templado, en que la temperatura media es de 17°. siendo endémica en varias regiones del país. Concluye diciendo que se encuentra de preferencia en las poblaciones situadas en las vegas de los ríos, y en los flancos de las cordilleras que limitan sus hoyas; que puede colocarse en el grupo de las afecciones tuberculosas de la piel; “que tiene muchos puntos de contacto con el Botón de Alepo, y *acaso sea la misma enfermedad modificada por el clima*; y que hipotéticamente puede decirse que es de naturaleza parasitaria.

En el mes de enero de 1890 presenta N. Téllez O. un trabajo que es publicado en la Revista Médica de Bogotá, y está fechado en Garzón, a 26 de octubre de 1889; se titula “Botón de los climas tropicales” (Rev. Méd. de Bogotá, serie XIII, número 145, p. 747). Describe a la enfermedad sin darle ninguna denominación, con caracteres entre “úlceras sifilíticas o tubérculos supurados de la Lepra”; dice que es de marcha muy lenta, y que “la causa del mal es un parásito que, adquirido probablemente por vivir en muy malas condiciones higiénicas y en contacto con algunos animales, se introduce debajo de la epidermis y forma la pústula primitiva...” Aun cuando la descripción clínica es buena, la conclusión del agente etiológico y el procedimiento que indica para encontrarlo tiene más de quiromancia que de medicina.

En el año de 1893 dos médicos que ejercían en Vélez, los doctores Moisés Mateus y Adán Franco, presentan al Congreso Médico

Nacional, un trabajo muy interesante y documentado titulado "El Bobón", descripción magistral de la leishmaniasis conocida con el nombre de Bubón de Vélez, en el Departamento de Santander.

En 1894 aparece en la Revista Médica de Bogotá (Año XVII, número 195, mayo 15 p. 376) una comunicación del doctor Miguel Canales, fechada en Guateque, abril 8 de 1894, en la cual, al referirse a las entidades comunes en el Valle de Tenza, anota que la afección denominada "puercas o marranas", endémica en la región, no es una entidad mórbida desconocida, como han creído algunos; es el mismo botón de Alepo, Biskra, Bagdad, Sindh, Cambay, etc., enfermedad común en Persia y en el Asia Menor, y caracterizada por un tubérculo que comprende todo el espesor de la piel, el cual principia por una ligera eminencia lenticular, que insensiblemente crece, se desarrolla, se ulcera, excreta un líquido icoroso, que contiene glóbulos rojos y células linfoides, y que al cicatrizar deja una mancha indeleble". Con esta descripción que hemos copiado textualmente, se confirma aún más, que lo descrito en 1889 por Camacho bajo un título semejante, es una leishmaniasis.

José de Jesús Cadena presenta en 1895 su Tesis de Grado sobre el "Diagnóstico del Bubón de Vélez" dividida en seis capítulos; en las 141 páginas que comprende su trabajo sólo trata de combatir las tesis de Mateus y de Franco sobre la etiología de la enfermedad, y concluye diciendo, que el Bubón de Vélez o la Ulcera de la nariz de Chinácota, no es sino una lesión tuberculosa, "la variedad de lupus terebrante y vorax; y que la manifestación faringo-laríngea del bubón, es la forma de tuberculosis faringo-laríngea de Isambert". Como ya dijimos adelante, la descripción que hicieron Mateus y Franco en 1893 es de las mejores que hemos leído; transcribimos algunos apartes de su trabajo, ya que la apreciación clínica es exacta: "Enfermedad crónica, infecciosa, caracterizada por dos períodos, el primero de los cuales está constituido por la formación de úlceras en distintas partes del cuerpo, que una vez curadas son seguidas de la ulceración de las fosas nasales, faringe y la laringe; estas últimas constituyen el segundo período". Y más adelante añaden: "...el mal progresa, pasa a la parte posterior de las fosas nasales, invade la faringe, cuya alteración ocasiona tos, disnea y afonía. Cuando la ulceración ha invadido las fosas nasales y faringe, la voz de estos enfermos toma un timbre especial, como nasal o gangosa"; y agregan un dato muy interesante, que también hoy, como ayer, es evidente, y que hemos observado: "No todos aquellos a quienes atacan las úlceras primitivas resultan con las ulceraciones secundarias; hemos visto muchas personas que sufrieron de las



primeras y que gozan de perfecta salud. No sabemos si con el transcurso del tiempo venga a desarrollarse en ellos la ulceración de las fosas nasales”.

En octubre de 1897 aparecen en la Revista Médica de Bogotá (Año XIX, número 222, p. 66 a 77) un trabajo titulado “Buba o Bobón de Vélez”, de que es autor el doctor Roberto Azuero, y el concepto que a manera de informe presentó el miembro de la Academia Nacional de Medicina, doctor Carlos Esguerra sobre dicho trabajo. Como tanto en el uno como en el otro campea la clínica nos parece interesante reproducir algunos apartes de ambos trabajos. Dice Azuero que el nombre de Buba nada significa, y que sólo se le llama así por la semejanza que presenta, en cierto período de su evolución, “con lo que en nuestro país se llama vulgarmente *Buba*, y que no es otra cosa que una sífilides pápulo ulcerosa” Que la enfermedad desconocida hasta 1.880 en Santander y Cundinamarca, vino “bajo la forma de verdadera epidemia en aquel año” y se le señala como causa, la grande inmigración sobre los bosques del Carare y el Opón debido al alto precio que por aquel entonces alcanzaron las quinas”; “allí aparecieron los primeros casos que trajeron el contagio a la región donde hoy domina endémicamente”. Divide la sintomatología en tres períodos, 1º Úlcera primitiva infectante. 2º Accidentes secundarios naso-faríngeos y 3º Período caquético. Y concluye su trabajo diciendo: “...creemos que el agente más activo y eficaz de la conducción del contagio, es un mosquito que toma la materia séptica y la deposita sobre el individuo sano”. “La enfermedad que hemos descrito es, en nuestro sentir, una entidad nosológica especial, y específica. Su fisonomía sui géneris la separan del cáncer, de la escrófula, de la sífilis y de todas las enfermedades con las cuales tiene punto de contacto en algunas de las épocas de su evolución”. Que es contagiosa, que posiblemente no es hereditaria, y que “es una enfermedad infecciosa, probablemente de naturaleza parasitaria, de marcha esencialmente crónica, de evolución regular y de períodos bien caracterizados”.

El doctor Carlos Esguerra, eminente clínico a quien la Academia comisionó para que informara sobre el trabajo anterior dice en brillante página entre otras cosas: “...Pero si el bubón tiene siempre o casi siempre una úlcera infectante primitiva, y si la marcha de la enfermedad justifica siempre la división en los tres períodos en que la divide el doctor Azuero, y si ella se presenta en regiones en donde otras manifestaciones de la tuberculosis sean muy raras o no existan, y si es cierto que en Vélez apareció epidémicamente, y con mayor razón si esto mismo ha sucedido en otras localidades, como estos no son caracteres

de las manifestaciones locales de la tuberculosis, *sin necesidad de recurrir al criterio bacteriológico*, tendríamos que reconocer que el bubón es clínicamente una entidad patológica distinta de la tuberculosis. Y aun en el caso poco probable entonces, de que su microbio fuera el mismo de la tuberculosis, sus caracteres clínicos le conservarían siempre un lugar aparte en el cuadro nosológico”.

En 1898 Samuel S. Pinto escribe bajo el título “Bubón de Vélez” su trabajo de Tesis, que comprende cuarenta páginas; trae como sinonimia de la enfermedad los de Reuma, úlcera del Pamplonita, úlcera de Chinácota, Rema gálica (Venezuela). Cita a manera de explicación sobre el nombre de Marranas, que algunos le dan, lo que dice al respecto el doctor José Santos del Río: “Existe en las orillas del río Ivacapí, y también del Minero, un mosquito llamado vulgarmente marrano, cuya picadura ocasiona una úlcera muy rebelde y análoga a la enfermedad conocida entre nosotros con el nombre vulgar de “Marranas” (botón de Alepo). “Presenta además siete observaciones y las siguientes conclusiones: 1ª Que es producida por un diplococo; 2º, que es endémica en las hoyas de los ríos y su contagio “se hace tal vez por insectos *que inoculan* productos infecciosos, etc...” y 3º que cree que no se trata de una afección tuberculosa.

En el año de 1903 presenta en Medellín Tomás Bernal Bravo su trabajo de tesis titulado “Úlceras de los miembros inferiores” en la cual trata también el punto.

Luégo en 1909 Gabriel Toro Villa escribe en el Repertorio de Medicina y Cirugía su trabajo “Bubas”, sobre el tema de que venimos hablando.

En el mes de octubre de 1910 fue publicado en la Gaceta Médica de Bogotá, un trabajo titulado “Ensayo bacteriológico del Bubón de Vélez”, en el cual el doctor Jorge H. Tascón dice que no encontró el bacilo de Koch en los enfermos con Bubón, que el micro-organismo encontrado por él es distinto del pneumo-bacilo de Friedlander y del bacilo de Frisch. “. . . El bacilo que hemos descrito con el nombre quizá impropio del bacilo del Bubón de Vélez es, según parece, una nueva especie bacteriana”.

En el mes de abril de 1911 aparece en una revista norteamericana (The Journal of Americ. Med. Ass.) un trabajo de T. S. Darling, quien describió el botón de Oriente en un indígena colombiano. El trabajo se titula “A case of Oriental sore (Dermal Leishmaniasis) in a native Colombian”.

En el mes de noviembre de 1914 aparece en la Revista Médica de Bogotá (Año XXXII, número 389, p. 630 a 635) la reproducción

de un artículo de la Crónica Médica de Lima, de octubre de 1913, titulado "Etiología de la Uta" de que es autor el doctor Raúl Rebagliati. Dice que entre el doctor Gastiaburu y él, han encontrado la Leishmania en frotis hechos con material sacado de úlceras utosas, en el mes de julio de 1913, con caracteres exactamente iguales a los de la leishmania trópica de Wright, pero que no la han podido cultivar ni la han encontrado en la sangre periférica.

En el año de 1922 aparecen dos trabajos: en ambos se trata de demostrar que el Bubón de Vélez no es sino una blastomycosis. El uno es publicado en la Revista Médica bajo el título "La Blastomycosis en América" y su autor es el profesor Celso Jiménez López. El otro, es la tesis de grado de Antonio Peña Chavarría, titulada: "El Bubón de Vélez". "Contribución al estudio de la patología y de la parasitología de Colombia". En las 79 páginas trata de probar que la entidad clínica conocida en nuestro país como Bubón de Vélez, es una simple blastomycosis, y para efectos de la autenticación bacteriológica presenta algunas microfotografías de cultivos de blastomicetos en medio de Sabouraud. Pero si en la etiología se equivoca, en cambio en la descripción que hace de las lesiones, en los grabados o fotografías que presenta, y en la evolución y lesiones cicatriciales que describe, el diagnóstico de leishmaniasis salta a la vista. No queda la menor duda al leer las historias clínicas de algunos de los enfermos, y al ver las correspondientes fotografías, sobre el diagnóstico de Leishmaniasis muco-cutánea. Es más, con la sola fotografía tendría un buen dermatólogo para hacer el diagnóstico sin la menor vacilación. No es posible explicar como concluyó con el error anotado; hemos tratado de explicárnoslo por la influencia que pudo tener sobre la dirección del trabajo, el doctor Jiménez López, quien también incurrió en el mismo error, así como la lectura de los trabajos que en esos tiempos presentaba Edmundo Escomel al mundo científico, sobre la blastomycosis, y que fueron rectificadas más tarde por el mismo Escomel en cuanto a la cruz palatina, sobre la cual basa muchos de los diagnósticos Peña Chavarría.

En la Revista Médico Quirúrgica de los Hospitales (Vol II, número 11, p. 496) aparece en el mes de abril de 1927, un artículo de Luis Alberto Medina Ordóñez, cuyo título explica el contenido, "Úlcera tropical y su tratamiento"; por úlcera tropical, parece describir la leishmaniasis cutánea.

En noviembre de 1929 José del Carmen Rodríguez Bermúdez presenta, en 172 páginas, una muy buena tesis de grado en Bogotá, bajo el título de "Contribución al estudio de la leishmaniosis tegumentaria en Colombia". ("Bubón de Vélez - Marranas - Espundia").

Es quizá uno de los mejores trabajos hechos sobre el tema, ya que trata a fondo el tan discutido problema de la etiología. Tiene el mérito Rodríguez Bermúdez de haber sido el primero en nuestro país en obtener cultivos de leishmania, a partir de la úlcera, ya en su variedad cutánea, o en la muco-cutánea; presenta capítulos interesantes, como son el de la etiología, el que titula estudio experimental, el de agentes transmisores, y muy buenas micro-fotografías y fotografías de casi todas las manifestaciones de la enfermedad. Hace además una larga clasificación, quizá poco práctica, pero en todo caso útil, desde un punto de vista clínico. Por último propone que a la leishmaniasis americana llamada hasta entonces de localización mucosa, se le dé el nombre de *condro-respiratoria*, ya que según él, "consulta la máxima característica biológica del germen", y sugiere, que ya que hay una forma que ataca el cartílago, se podría añadir al medio de las tres N. *condrina* (sic).

En 1930 Gerardo Ramírez Henao, publica su Tesis de Grado "Ulcus tropicum", que aun cuando algunos la incluyen como trabajo sobre leishmania, al leerla da la impresión que no fue la leishmaniasis lo que él describió tanto más cuanto que en el diagnóstico diferencial incluye la úlcera leishmaniásica.

En julio de 1931 aparece en la Revista Médica de Colombia (Vol. I. número 12, p. 791 a 707) un trabajo de Camilo Borrego y Arturo Campo Posada titulado "Leishmaniosis cutánea de formas ulcerosa simple y nodular ulcerosa". Presentan un caso que clasifican valiéndose del estudio de Rodríguez Bermúdez, y dan como datos interesantes que las lesiones leishmaniásicas cerraron, no obstante estar desarrollándose en un terreno sifilítico (así lo creen ellos porque la Wassermann fue positiva) con el solo tratamiento del tártaro emético, y que el período de incubación fue de "un mes largo".

Por tratar de la leishmania incluyó citándolo únicamente, el artículo que en 1936 publicó en Medellín, J. Flórez Toro, titulado "Consideraciones prácticas sobre el Kala-azar". (Boletín Clínico. Medellín. Año III, número 4, p. 236).

En el mes de julio de 1941 aparecen simultáneamente dos trabajos. Uno en la Revista de la Facultad de Medicina (Vol. X. número 1, p. 52) bajo el título "Observaciones sobre leishmania" por Hernando Rey Matiz y cuyas conclusiones son: Que los chacures (*Dasyprocta variegata*) no sirven como animales de experimentación para la inoculación de leishmania. Que los perros sí, presentándose a los 12 días nódulos, y, a los 25 o 30, úlceras con bastantes parásitos. El otro trabajo se denomina "Reflexiones a propósito de la Leishmanio-

sis Cutáneo-Mucosa en la clientela hospitalaria". Fue ésta la tesis presentada por el doctor Carlos Cortés Enciso en el año de 1939 como trabajo de agregación a la Clínica Dermatológica. Apareció en diferentes números de la Revista "Medicina y Cirugía" (Órgano de la Sociedad Médico-Quirúrgica Lombana Barreneche) Vol. V, números 11 y 12, julio y agosto, y Vol. VI, números 1, 2, 3 y 4, septiembre a diciembre, 1941. El trabajo, que no hemos podido consultar en su totalidad, es de gran valor por los nuevos conceptos que trae, interpretados desde un punto de vista clínico. Preconiza un nuevo tratamiento con la vacuna T. A. B. (Tífica, Paratíficas A y B), según el autor muy buena para la leishmaniasis; anota lo difícil que es obtener cultivos del protozooario a partir de las úlceras que presentan los enfermos del Hospital de San Juan de Dios, y trae un buen número de Historias Clínicas con fotografías de las lesiones antes, y después del tratamiento.

En agosto de 1942 en la Revista de la Facultad de Medicina, Vol. XI, número 2. P. 103 a 106, aparece un trabajo de Florentino Rey titulado "Aislamiento de tres cepas de leishmania". Rey, estudiante de 4º año en ese entonces, obtuvo en medios de Noguchí y NNN, cultivos del parásito entre el 7º y el 14avo día, a partir de úlceras diagnosticadas clínicamente por el profesor M. J. Silva y por el entonces jefe de clínica doctor M. Serrano Camargo. Hay que anotar que aun cuando el autor del trabajo, y el doctor Bonilla Naar más tarde, (Rev. de la Facultad de Medicina, Vol. XIII, número 8. p. 722) dicen que es ese el primer cultivo obtenido en Colombia, dicho honor, como ya dijimos le cabe a Rodríguez Bermúdez (Pág. XIV. Preliminar, y 32, de su trabajo de tesis).

En el año de 1944 se publican dos trabajos importantes sobre el tema. El primero no es sino una comunicación preliminar de lo contenido en el segundo. En efecto, ante la Sociedad de Biología de Bogotá presentó, en la sesión del 2 de febrero de 1944, un trabajo el doctor Augusto Gast Galvis titulado "Primer caso de leishmaniosis visceral en Colombia". El diagnóstico se basa en una placa de Anatomía Patológica enviada al Laboratorio de Estudios especiales del Ministerio de Trabajo, Higiene y Previsión Social, desde el Departamento de Santander. El material de viscerotomía fue extraído de una niña que falleció el 12 de noviembre de 1943 y que se encontraba con fiebre, diarrea fétida, y sensibilidad abdominal desde la primera semana de ese mes. El diagnóstico de la placa fue confirmado por el Laboratorio de Anatomía Patológica de la Fundación Rockefeller en Río de Janeiro.

El trabajo fue publicado en mayo de 1944 en los Anales de la Sociedad de Biología, Vol. I, número 3 p. 124. Bogotá.

El segundo trabajo, apareció en la misma Revista, Vol. I, número 4, septiembre 1944, p. 161 a 168, y lleva el siguiente título "Leishmaniasis visceral". "Estudio epidemiológico del primer caso diagnosticado en Colombia. Por Augusto Gast Galvis M. D. y Santiago Rengifo M. D." Sesión de julio 19 de 1944. En este trabajo se hace una relación más detallada del caso anterior, una clasificación del parásito, la descripción del lugar en donde vivía la niña, una muy resumida historia clínica, el estudio epidemiológico, y la fauna entomológica de la región. Hay en este trabajo un dato interesante, que se encuentra en la historia clínica de Dioselina Pérez Acosta; su hermanita menor, que vivía con ella, presenta una cicatriz acrómica clínicamente diagnosticable como secuela de una leishmaniasis cutánea; existen los antecedentes de la picadura de un triatomideo (Pito) en el sitio en donde posteriormente apareció la úlcera. La enfermita Dioselina Pérez, posiblemente murió de una leishmaniasis visceral, en una región en donde la leishmaniasis cutánea es endémica, y es más, muy seguramente infectada en condiciones muy semejantes a las de su hermanita menor, pues vivieron siempre juntas. ¿Qué factor, distinto al de la constitución individual, pudo determinar en este caso que una de las niñas hiciera la localización visceral del protozoo, y la otra únicamente cutánea, dadas las condiciones de vivienda, juegos y alimentación comunes a ambas? Y con estos dos trabajos, se cierra el capítulo de la historia de la leishmaniasis en Colombia.

### *Focos endémicos en Colombia*

Aun cuando el sur de nuestro país es cortado por la línea ecuatorial, gozamos de todos los climas; con las cifras que daremos a continuación se puede apreciar que la mayor parte de nuestra población vive en clima templado, considerado hoy como el más apto para un posible contagio leishmaniásico, ya que los vectores de la enfermedad tienen allí el medio óptimo para desarrollarse y vivir. Y si pensamos que en las tierras calientes también pueden subsistir en inmejorables condiciones, especialmente los phlebotomus, tendremos una explicación de por qué se ha extendido tan fácilmente la leishmaniasis en Colombia, llegando a constituir un verdadero problema social, ya que ataca preferencialmente a los verdaderos sostenedores de la economía patria, los agricultores.

Las cumbres andinas alcanzan en nuestro territorio hasta 5.780 metros sobre el nivel del mar, con temperaturas que oscilan entre los



32° de las costas, y los O° y aún menos en los más altos picos. El clima templado ocupa una altura que fluctúa entre los 1.000 y los 2.000 metros sobre el nivel del mar. De los 2.000 metros en adelante es clima frío. De los 1.000 metros hasta el mar, clima cálido o caliente. Ahora bien; el clima templado ocupa una extensión superficial de 180.000 metros cuadrados y está habitado por unos 4.500.000 habitantes; el caliente alcanza casi el 80% del territorio o sean, unos 800.000 kilómetros cuadrados, en los cuales viven unos dos millones de habitantes; las tierras frías sólo ocupan 110.000 kilómetros cuadrados y encierran 3.000.000 de seres. Como podemos ver en este pequeño cuadro de cifras globales, casi siete millones de habitantes están situados en lugares en los cuales el contagio es factible por las condiciones climáticas; y si a esto se añade la poca, o ninguna campaña que se hace en nuestro país contra los agentes vectores, y las pésimas condiciones higiénicas de nuestra gente del campo, y aun de las ciudades en las clases pobres, tendremos que cosechar consecuencias no muy halagüeñas. Y todo esto sin hablar de los rápidos y múltiples medios de transporte actuales; que ayudan a la diseminación de la enfermedad.

Los resultados pueden apreciarse al través de la lectura de los diferentes trabajos que hemos citado, ya que poco a poco han ido aumentando los focos que primitivamente se habían circunscrito a tres departamentos (Boyacá, Santander y parte de Cundinamarca). Actualmente puede decirse que en toda la República, sin exceptuar un solo Departamento o Comisaría, e incluyendo las Islas de San Andrés y Providencia, existen focos de leishmaniasis. No sería, pues, necesario describir región por región de cada departamento; sin embargo citaremos algunos datos ya conocidos y añadiremos otros tantos de regiones infectadas no citadas antes, de las cuales hemos tomado datos ya personalmente, o por medio de referencias dignas de todo crédito. La mayor parte de los observadores están de acuerdo en que los principales focos siguen la hoya hidrográfica de la región; es lo más lógico, ya que el phlebotomus, uno de sus vectores infectantes, necesita del agua para cumplir su ciclo vital. Los datos pueden resumirse así:

*Atlántico:* Hemos tenido oportunidad de ver algunos casos de lesiones cutáneas en Barranquilla y en Sabanalarga. No hemos visto allí la modalidad muco-cutánea, pero nos han dicho que existe en los pueblos cercanos al departamento de Bolívar. Las ciénagas que deja el río Magdalena son enormes criaderos de phlebotomus.

*Antioquia:* No poseemos datos exactos, pero los trabajos de Tomás Bernal Bravo (1.903) y de Gabriel Toro Villa (1.909) ya



señalan allí la entidad. Los afluentes del Magdalena y del Cauca son numerosos en esa región, ríos Nechí, Ite, Regla, Nare, Negro, etc.

*Bolívar*: Las grandes ciénagas naturales, y la abundante irrigación de las tierras que ha hecho famosas las sabanas de Bolívar deben ser medio propicio para el desarrollo de los vectores; sin embargo no hay datos sobre focos endémicos en el interior del departamento; médicos de Cartagena, Calamar, El Carmen, y Magangué la han encontrado en dichas ciudades.

*Boyacá*: Ha sido uno de los principales y más antiguos focos de leishmaniasis en nuestro país. En la provincia de Occidente, y en el territorio Vásquez, en la de Oriente y en los Llanos de Casanare es común la enfermedad; en las historias clínicas pueden verse algunos casos de esas regiones. Se han señalado las hoyas de los ríos Minero, Opón, Carare, Garagoa, Sunubá, con las poblaciones de Muzu, Coper, Maripí, Garagoa, Guateque, Tensa, Somondoco, Chinavita, Campohermoso, Miraflores y Guayatá y Chámeza como focos principales, aparte de algunas veredas tales como Gaunza Arriba y Gaunza Abajo de renombre desde hace años.

*Caldas*: Hay focos en la región oriental del departamento, Zona de las vegas del río Magdalena. Presentamos un caso de posible contagio en La Dorada.

*Cauca*: Según datos del profesor Serrano Camargo, existen poblaciones en las márgenes del río Cauca, en donde la afección es endémica.

*Cundinamarca*: Tanto en la región Oriental como en la Occidental del Departamento hemos visto casos, a más de los que presentamos en la tesis. Junto con Boyacá y los Santanderes da los índices más altos de infección, Gachalá, Ubalá, Gachetá, Medina, Viotá, San Francisco, la Vega, Utica, Puerto Salgar, Quipile, y las poblaciones situadas en la hoya del Río Negro, son focos endémicos.

*Chocó*: A más de los datos que trae Rodríguez Piñeres en su publicación de hace diez años (Revista Médico-Quirúrgica de los Hospitales, número 7), hemos obtenido otros, que señalan a las hoyas de los ríos Atrato y San Juan, como territorios enormemente infectados, presentándose casos con leishmaniasis y pian al tiempo, lo cual quizá fue lo ocurrido con algunas descripciones clínicas hechas ha mucho tiempo.

*Caquetá*: Presentamos un caso entre las historias clínicas. Está por demás hablar de la hoya amazónica, y sus afluentes, selva aún inexplorada. El enfermo que anotamos fue infectado en Florencia.

*Goajira*: No hemos podido ver casos entre los indígenas de esa región, ni en Uribia; pero un enfermo que estudiamos con un colega en Fundación (Departamento del Magdalena) presentaba dos botones leishmaniásicos en la pierna izquierda, y decía que habían aparecido viviendo cerca a Carraipia, población guajira. Sin embargo, el dato no es de tenerse en cuenta.

*Huila*: Desde 1929 Rodríguez Bermúdez, señalaba como focos endémicos las poblaciones de Gigante y Garzón. Hemos visto dos casos infectados en Pitalito.

*Islas de San Andrés y Providencia*: En uno de los Hospitales de la ciudad estamos tratando un enfermo seguramente leishmaniásico, al cual le apareció la lesión a los seis meses de vivir en San Andrés. Este caso, por motivos especiales, no se incluye dentro de las historias clínicas.

*Magdalena*: En nuestro departamento hemos podido observar en los Hospitales de Ciénaga, Santa Marta y Riofrío, varios casos que clínicamente correspondían a una leishmaniasis cutánea; no hemos visto el primer caso de localización muco-cutánea, pero hemos recibido datos de que en el sur del Departamento, o sea en las regiones de Gamarra, La Gloria y Aguachica, limítrofes con los Santanderes, sí existe esta modalidad. En el norte, las hoyas de los ríos Manzanares, Córdoba, Riofrío, Sevilla, Fundación y Aracataca, y las ciénagas cercanas a ellos, son inmensos criaderos de *Phlebotomus*; en la vivienda campesina de la Zona Bananera, abunda el *Rodnius Prolixus*, o "pito vulgar".

*Meta*: Presentamos dos casos de la Intendencia, uno contaminado en una hacienda cercana a Villavicencio, y otro, que padece además, el carate, y fue infectado en la población de Uribe.

*Nariño*: Hay numerosos casos en las poblaciones ribereñas al río Patía; entre las historias incluimos el de una mujer infectada en Nariño, pueblo cercano a Pasto.

*Santander del Norte*: Los dos Santanderes junto con Boyacá, constituyeron y son los principales focos del país. Al través de los trabajos presentados se puede ver que casi todos mencionan a uno de los tres departamentos, cuando no a todos, en sus investigaciones. Si le damos todo su valor al trabajo del doctor Roberto Azuero de octubre de 1897, vemos que señala a los bosques del Opón y del Carare como uno de los primeros lugares en donde apareció la enfermedad, en el año de 1880 y a raíz de una inmigración a esa región de nuestro suelo. Lástima que no aclare de donde venían tales pobladores. Sin

embargo, ya pudimos ver cómo Josué Gómez e Indalecio Camacho describían la enfermedad desde 1872 bajo el nombre de Marranas. De todas maneras es muy diciente que se tomara el nombre de dos poblaciones de esos departamentos para identificar clínicamente la enfermedad (Bubón de Vélez, úlcera de la nariz de Chinácota).

En Santander del Norte el centro endémico comprende las hoyas de los ríos Catatumbo, Río de Oro y Zulia; con las poblaciones de Puerto Villamizar, Chinácota, Arboledas, Cucutilla y Bochalema.

*Santander del Sur*: las poblaciones de Suaita, Vélez, Cite, Güepsa, Charalá, Girón, Piedecuesta, Puente Nacional y las hoyas de los ríos Lebrija y Suárez, son los lugares más contaminados.

*Tolima*: Presento casos de contaminación en el Espinal y en Ibagué; no sé si se trate de casos esporádicos.

#### *Posibles transmisores en Colombia*

Está perfectamente comprobado que la leishmaniasis puede ser transmitida por la picadura de algunos insectos hematófagos, a la cabeza de los cuales van los Phlebotomus. Laverán (1880) y más tarde Thompson y Lamborn (1934) han creído demostrar que, también pueden otros insectos voladores, llevar el contagio en alas y patas, al posarse sobre las úlceras de esa etiología, y luego hacerlo sobre la piel con solución de continuidad, así sea ella una simple escarificación. Además se ha llegado a comprobar experimentalmente, que triturados de animales contaminados (insectos), pueden reproducir la enfermedad al ser colocados sobre terreno propicio, como úlceras, piel mortificada, heridas, (Sergeant, Parrot, Donatien, Beguet). El contagio directo también ha sido comprobado, por autoinoculaciones (uñas, etc.), o por el uso inmediato de objetos contaminados, tales como instrumentos cortantes, que al ser usados por una persona sana le han inoculado el protozoario, dando lugar en el sitio herido, a la formación de una úlcera leishmaniásica.

En publicaciones recientes he podido leer, (J. Guasch, p. 331 a 333) que “piojos, chinches, pulgas, moscas, sarcoptes, garrapatas y mosquitos podrían infectarse por picadura, y contaminar a individuos sanos por nueva picadura, mediante sus deyecciones, o *al ser aplastados sobre la piel*”.

Seguramente se puede afirmar, por haberse comprobado en muchas partes, que algunos mosquitos (especialmente los del género phlebotomus), y la mosca de los establos (*Stomoxys calcitrans*), transmiten por picadura el protozoario, reproduciendo en el sitio atacado

de la piel, la manifestación leishmaniásica. Comprobado está también, que estos mismos vectores pueden transmitir el Kala-azar, localización primordialmente visceral del protozooario.

En Colombia de manera hipotética se ha dicho que además de los phlebotomus, un reduvideo, el *Rhodnius Prolixus*, conocido por el nombre de "pito" entre nuestra gente del campo, inocula el protozooario; además Rodríguez Bermúdez dice que encontró leishmaniasis en el tubo digestivo de un simulideo; pero los simulideos (vulgarmente jejenes") no poseen una morfología como la del animal que presenta en su fotografía número 3; el profesor Reyes García dice que se trata de una mosca pequeña "negra, muy frecuente en los climas de 18º a 25º que llaman mostacillo, mosco bravo, mosco sangriento, mosco marrano; que "no es un verdadero mosquito sino una mosca, semejante a la *Pangonia Rupelli*".

Los estudios hechos en nuestro país han demostrado la existencia de las siguientes especies de *Phlebotomus*.

1912.—*Phlebotomus equamiventris*, Lutz y Neiva.

1924. *Phlebotomus evansi*, Núñez - Tovar.

1926. *Phlebotomus panamensis*, Shannon.

1932. *Phlebotomus monticolus*, C. Lima, variedad *incarnum*, Bistorcelli y Dao Van ty.

1941. *Phlebotomus colombianus*, Bistorcelli y Dao Van ty.

1941. *Phlebotomus osornoi*, Bistorcelli y Dao Van ty.

1941. *Phlebotomus longipalpis*, Bistorcelli y Dao Van ty.

Se han encontrado además, las siguientes especies de artrópodos hematófagos, en las regiones en donde existe la leishmaniasis, en el departamento de Santander (Gast Galvis y Rengifo):

*Aedes Aegypti*, Linnaeus. *Aedes Angustivittatus*, D. & K. *Aedes Dominicii*, Rangel y Romero Sierra. *Aedes Fluviatilis*, Lutz. *Aedes Leucocelaenus*, Dyar & Shannon. *Aedes Podograficus*, D. & K. *Aedes Serratus*, Theob. *Aedes sexlineatus*, Theob. *Aedes Whitmorei*, Dunn. *Anopheles (Anopheles) eiseni* Coq. *Anopheles (Anopheles) pseudo-punctipennis*, Theob. *Anopheles (Kertessia) sp.* *Haemagogus capricornii*, Lutz. *Haemagogus lucifer*, D. & K. *Haemagogus equinus*, Theob. *Limatus durhamii*, Theob. *Psorophora ferox*, Humb. *Wyeomyia (Dendromyia) serratoria*, D. & Núñez-Tovar. *Amblyoma cajennense*, Fabricius. *Dermacentor nitens*, Newmann. *Ixodes loricatus*, Nuttall. *Rhodnius prolixus*, Stal. *Autriatoma*, sp. *Ornithodoros rudis*, Karsch.



### *Reservorios*

Si el problema de los vectores está apenas aclarado en parte, el de los animales que sirven de reservorio a la leishmania está aún en el terreno de las suposiciones, no obstante los múltiples trabajos que se han emprendido para aclararlo. Se ha inculcado al perro como el principal depositario, pero no se ha demostrado científicamente. El contagio al hombre se haría, ya por los mismos phlebotomus, o por medio de la garrapata, (acaros) canina. Se ha observado que las garrapatas "se mantienen infectantes a través de sus estados, en el ciclo evolutivo". No obstante, falta la prueba concluyente de la transmisión experimental por picadura. En el aparato digestivo de varios insectos, especialmente en algunos dípteros, se han hallado herpetomonas, leptomonas y crithidias; son de tenerse en cuenta de manera especial, las encontradas en la pulga de la rata, y del perro, de las moscas, de los piojos (*pediculis vestimentis*), y las de los culicidios y anofelinos. Hay que recordar que según algunos investigadores las formas leishmania, herpetomona, leptomona y crithidia, biológicamente tienen grandes afinidades, y pueden representar las fases evolutivas del protozooario, sin ser este un tripanosoma. Existiría la posibilidad, de que la leishmaniasis fuera debida a estas formas albergadas en los insectos señalados, que en un momento dado hayan llegado a ser patógenas para el ser humano.

No hay que olvidar tampoco que los *Phlebotomus* (hembras) mueren generalmente después de la puesta que sigue a la primera picadura, pero en condiciones ambientales favorables, se alarga su supervivencia según la especie de *Phlebotomus*, y pueden picar "una segunda y hasta una tercera vez". Gast Galvis y Rengifo capturaron la mayor parte de ellos en las cuevas de los armadillos (*Dasypodideos*).

Se ha considerado el perro como depositario, porque en él se presenta una leishmaniasis clínicamente semejante al Kala-azar, con la diferencia de que coexiste con manifestaciones cutáneas ulcerosas. Además, las formas del protozooario que extraídas de dichas úlceras se desarrollan en los cultivos, son indiferenciables de las humanas. La enfermedad que endémicamente presenta el perro, es igual a la provocada en el mismo perro por inoculación de virus humano, y las ulceraciones que presenta son idénticas al botón leishmaniásico humano. En casos de perros con localización visceral, las reacciones serológicas que son positivas en el hombre con Kala-azar, dan en ellos iguales resultados.

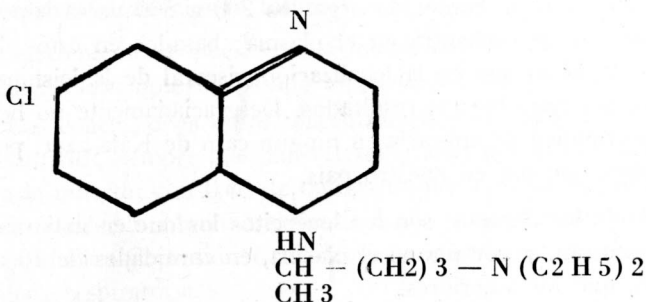
En resumen: aun cuando es muy posible que el perro sea uno de los principales reservorios, no se ha podido comprobar tal cosa, así como tampoco sobre ningún otro animal.

*Nuestro tratamiento*

Vimos ya, en la parte correspondiente a la Introducción, los fundamentos que tuvimos para ensayar el difosfato de cloro-quinoleína en los enfermos leishmaniásicos. Presentamos a continuación la parte fundamental del estudio de la droga, en relación con nuestro trabajo, y la dosificación empleada.

a) *La droga*

Fue producida y ensayada por vez primera en el mundo por la L. G. Farbenindustrie, Alemania, durante la guerra pasada, y la experiencia clínica hasta el día en que iniciamos su empleo para el tratamiento de los leishmaniásicos se circunscribía al paludismo; los alemanes ensayaron la 4-amino-quinolina en la malaria avícola, y luego administraron el producto a sus tropas. Los aliados obtuvieron las primeras muestras en la campaña del Norte del Africa en el año de 1942, y basados en esa adquisición perfeccionaron y obtuvieron sintéticamente el SN 7618, que es el producto usado por nosotros, y que se conoce también bajo la clave y nombre de W. 7618, y cloroquinina, cuya fórmula estructural es la siguiente:



El peso molecular del difosfato de cloroquina es de 519,9 y el de la base es de 319,9; medio gramo del difosfato equivale a 0,31 de cloroquina.

La cloroquina en solución, es estable a niveles de Ph de 4 a 6,5, y a la temperatura de 121° C. por 40 minutos. Un Ph que exceda de 6,5 descompone la droga; su solubilidad, pues, es mayor, con un Ph ácido, y menor con uno neutro o alcalino. Convertida en polvo, es blanco, cristalino y amargo.

b) *Pruebas experimentales*

La droga se absorbe casi íntegramente a su paso por el conducto gastro-intestinal. Se observan variaciones en la concentración plasmática con una misma dosis, pero hay una relación estrecha entre la



dosis empleada y el nivel plasmático medio si el tiempo de administración es largo. A las 24 horas ya se alcanza un máximo de concentración en la sangre, para una dosis dada, disminuyendo cerca del 60% por semana (J. A. M. A. 1946. 130, 1069).

Experimentalmente se ha podido medir la distribución tisular que adquiere la droga en algunos animales, y se han establecido algunas cifras para el sér humano. En perros que recibieron 16 miligramos por kilo de peso durante 10 días, y 64 miligramos por kilo de peso durante dos días, la concentración orgánica fue de:

376 Miligramos por Kilo de.....	Bazo
234 Miligramos por Kilo de.....	Riñón
223 Miligramos por Kilo de.....	Pulmón
205 Miligramos por Kilo de.....	Hígado
148 Miligramos por Kilo de.....	Corazón
69 Miligramos por Kilo de.....	Cerebro

Se ha calculado que en el hombre la máxima concentración se produce en las células nucleadas, especialmente en hígado, bazo, riñones y pulmones, con un contenido orgánico 200 a 500 veces superior, a la cantidad que se encuentra en el plasma; basados en estos datos tenemos la impresión que en la localización visceral de la leishmania, se deben obtener muy buenos resultados. Desgraciadamente no hemos tenido la oportunidad de aplicarla en ningún caso de Kala-azar, por lo poco frecuentes que son en nuestro país.

Después de los órganos, son los leucocitos los que en mayor cantidad la concentran, y por último el plasma, en cantidades de 10 a 25 veces menos, que los anteriores.

Por los riñones se excreta de un 10% a un 20% de la dosis ingerida diariamente, sin modificarse, y bajo circunstancias comunes; como ya dijimos, el resto es metabolizado por el organismo, acumulándose en los órganos y tejidos al repetirse la dosis. Las relaciones entre la ingestión y la excreción, son de tenerse muy en cuenta. El Ph de la orina influye en la excreción renal de manera decisiva, aumentando ésta por la acidificación (administración de cloruro de amonio) y disminuyendo por alcalinización.

Su poder tóxico se ha investigado sobre algunos animales, administrando ya dosis altas (intoxicación aguda) o menores pero repetidas (intoxicación crónica). Hé aquí algunos datos al respecto tomados de algunos investigadores.



### I) Aguda en:

*Ratones:* Por vía intraperitoneal se administraron 110 miligramos por kilo de peso. Aparecieron temblores, convulsiones clónicas, aceleración de la respiración, y elevación de la cola. Murieron unos y otros no; los primeros a los 30 minutos de la inyección, los segundos volvieron a la normalidad dos horas después, sin presentar alteraciones posteriores.

*Conejos:* Por la vía intravenosa se aplicaron 20 miligramos por kilo de peso, muriendo todos durante la aplicación, o a la media hora de la inyección.

*Perros:* se usaron dosis diferentes para las vías oral y venosa, con los siguientes resultados; la administración de 80 miligramos por kilo de peso, por medio de sonda estomacal, producía la muerte; con 40 miligramos no se presentaron reacciones tóxicas mortales. Por vía intravenosa, con 16 miligramos por kilo de peso, morían muchos.

Los síntomas, cuando se usó la vía oral, aparecieron de los 30 a los 60 minutos; los que sobrevivieron, regresaron a la normalidad a las dos horas; por la vía venosa, los que no murieron, a la hora no presentaban signo alguno tóxico.

Aparentemente pues, con la administración de una sola dosis no quedaba lesión notoria, pasado el estado de intoxicación.

Las conclusiones sobre concentración plasmática dieron el siguiente resultado: siempre que había 1 miligramo por mil de sangre, sobrevivía la muerte; con 0,80 de miligramo por mil, no se producían reacciones fatales; la administración de dosis un poco menores que la mortal, producían depresión o inhibición respiratoria; las dosis mortales, parálisis respiratoria.

### II) Crónica en:

*Ratas:* Se tomaron tres lotes, administrándoles dosis diarias de 80, 160, y 240 miligramos por kilo de peso, durante once días. Con la dosis máxima murieron 5 ratas de cada 12. Con la dosis media, se observó supresión en el crecimiento corporal. Con la dosis menor, no se observaron efectos tóxicos. El examen anatomo-patológico de aquellas a quienes se les dio la mayor dosis, comprobó cambios grasos en el hígado, y pigmentación pancreática; no había necrosis hepática.

*Perros:* A un lote de 64 perros se le causó la muerte administrándole 4 miligramos por kilo de peso. Todos murieron entre el 8º y el 46avo. día. De cinco animales, que recibieron una dosis total de 32 miligramos, dada en diferentes formas, se obtuvo la siguiente respues-

ta: los que la recibieron en dos dosis, entre el 8º y el 9º día, presentaron graves signos de intoxicación o murieron; a los que se les dio en cuatro dosis, sólo mostraron ligeros fenómenos de origen tóxico. Todos los perros que tomaron, de 48 a 64 miligramos por kilo, murieron del 2º al 5º día.

Los síntomas tóxicos se manifestaron por temblores y saltos, que aparecían, entre la primera o la segunda hora después de tomada la droga; podían provocarse excitando a los animales. Los niveles plasmáticos superiores a 1,7 miligramos por mil, eran mortales. El pentobarbital, resultó buen antídoto en los perros.

*Monos:* A un lote de 17 monos, se les administró la droga a diferente dosis, y en dos tomas iguales, una por la mañana y otra por la tarde. Un grupo que recibió dosis de 40 miligramos, no presentó ningún signo especial. Otro, que recibió 50 miligramos, se intoxicó, presentándose la muerte entre el 16 y el 19avo. día. Los que recibieron 100 miligramos, murieron al 7º día.

Los síntomas parecían producidos por irritación cerebral. A la autopsia había degeneración hepática grasosa, hiperplasia de los corpúsculos del bazo, y en el páncreas acumulación de gránulos de secreción.

### *Observaciones hechas en el hombre*

En el sér humano se han tratado de hacer pruebas de toxicidad crónica, que consisten en la administración semanal de 0,50 gramos de la droga, por un período de once meses, después de haber dado una dosis inicial semejante a la administrada para un ataque agudo palúdico. La dosis aconsejada para un paludismo agudo es la siguiente: 1 gramo (4 tabletas de 250 miligramos) en la mañana, y a las 6 u 8 horas, 0,50 gramos, en el *primer día*; durante el *segundo* y *tercer* días, una dosis única de 0,50 gramos en cada día. Se sometieron a esta dosis 31 individuos, no observándose en 30, alteraciones de la salud. Hubo uno que presentó una erupción liquenoide, que desapareció al suspenderse la droga.

Sin embargo, los que han tenido la oportunidad de usarla en nuestro medio, para combatir infecciones palúdicas, han anotado que sus pacientes, se quejan de gastralgias transitorias, jaquecas ligeras, y algunos trastornos intestinales que atribuyen a efectos de la droga.

### *c) Dosis usadas por nosotros*

En los primeros casos, dimos dosis semejantes a las empleadas para el ataque de un paludismo agudo, que son las únicas recomenda-

das por la casa productora de la droga, y luego semanalmente dosis de 0,50 gramos. Esta dosis de medio gramo semanal se sostuvo, hasta cuando las lesiones cicatrizaron, lo cual sucedió a los tres meses exactamente de haber iniciado el tratamiento (M. A. J. y A. D. M. Observaciones números 1 y 2). En el tercer caso, con localización atípica (E. S. A. Observación número 3) obtuvimos éxito completo a los dos meses.

Más tarde y de manera accidental, un enfermo recibió, en el segundo día de su tratamiento, una dosis superior a la indicada por nosotros. Como no se presentara accidente alguno, pensamos que en enfermos con múltiples lesiones, y especialmente en aquellos en que la lesión nasal era motivo de mayor mortificación, e índice de mayor virulencia, se les podría dar una dosis superior a la empleada hasta entonces. Y como la concentración de la droga en la sangre disminuye en algo más de la  $\frac{1}{2}$  en los primeros 7 días, resolvimos reforzar dicha concentración con dosis de sostenimiento cada quinto día, y no cada séptimo, como lo veníamos haciendo, con el objeto de mantener esta concentración.

Los primeros enfermos a quienes administramos la nueva dosis, fueron sometidos a estricto control clínico y de laboratorio. Se les hacía cuadro hemático, azohemia, glicemia y exámenes completos de orina cada tercer día. La temperatura y el pulso eran anotados cada tres horas. El enfermo era examinado diariamente, interrogándolo sobre cualquier molestia, o sensación diferente que hubiera experimentado.

Este control se llevó por dos meses, no habiendo observado ningún signo de peligro, o que demostrara intoxicación por la droga, o su acumulación.

En el curso del trabajo observamos, que aún con la dosis primitiva, unos pocos enfermos se quejaron de calambres en los miembros inferiores, y cólicos gastrointestinales, que pasaron rápidamente con la administración de XV a XX gotas de Elixir Paregórico dos veces al día. No se repitieron las manifestaciones anteriores con las dosis de sostenimiento siguientes, lo cual nos dejó la duda, de si serían o no, producidas por la droga.

En las mujeres no se presentó nada especial durante el período menstrual, dato que investigamos detenidamente. Es más, anotamos el hecho, de que la enferma V. V. (Observación número 20) multipara, joven, no embarazada, y con 8 meses de amenorrea, quizá por falta de ovulación (según algunos datos de laboratorio), le aparecieron sus reglas al finalizar el tercer mes de tratamiento, y al tiempo con la

cicatrización de las lesiones que presentaba, sin usar nada distinto a la droga.

En el enfermo A. R. (Observación número 17) con una albuminuria de 4,20, sin cilindros en la orina, con piuria y hematuria, se inició un tratamiento con la dosis primitiva, mejorando su estado urogenital rápidamente, sin necesidad de recurrir a otros medicamentos.

La dosificación empleada por nosotros, está regida por las manifestaciones clínicas más o menos severas que la enfermedad vaya presentando.

En los enfermos con lesiones de gran tamaño, múltiples, con perforación del tabique nasal, o ataque del protozoario a las mucosas, administramos como dosis base 3.250 miligramos de la droga repartidos así:

- 1º día 8 a. m. 1.000 miligramos. 3 p. m. 500 miligramos
- 2º día 8 a. m. 500 miligramos. 3 p. m. 500 miligramos
- 3º día 8 a. m. 500 miligramos. 3 p. m. 250 miligramos

A esta dosis de concentración sanguínea la llamamos *dosis base*. La tasa sanguínea se sostiene con dosis de 500 miligramos, dados cada quinto día, a partir del último. Esta *Dosis de sostenimiento* es administrada, hasta cuando las lesiones cicatricen.

En los casos de menor gravedad, es decir, en aquellos en que no hay invasión mucosa, y donde las lesiones son pequeñas, aisladas, y circunscritas a un solo miembro, o muy poco generalizadas, administramos una dosis base, de 2.500 miligramos, repartidos así:

- 1º día 8 a. m. 1.000 miligramos. 3 p. m. 500 miligramos
- 2º día 8 a. m. 500 miligramos
- 3º día 8 a. m. 500 miligramos

Y luego dosis de sostenimiento de 500 miligramos cada 7 días, que se dan hasta el cierre de las lesiones.

En un solo caso (observación número 15, G. Y. R.) se dio una dosis base de 3.500 miligramos en los 3 primeros días.

#### d) *Resultados obtenidos*

En 21 enfermos tratados ha habido: 10 curaciones completas, con cicatrización de las lesiones; 3 casos mejoraron notablemente, con disminución del tamaño de la lesión, de la secreción, del prurito, y de los dolores locales; 3 casos presentaban notable mejoría cuando se perdieron de vista; 3 casos están actualmente en tratamiento y ya presentan mejoría apreciable; 2 casos no respondieron al tratamiento.

*Conclusiones sobre nuestro tratamiento*

Primero. Presentamos un tratamiento nuevo para la leishmaniasis cutánea, que consiste en la administración oral del difosfato de cloroquina.

Segundo. Los resultados obtenidos, son superiores a los alcanzados con los tratamientos conocidos hasta hoy para esta enfermedad, y no hemos observado recidivas en los enfermos curados, algunos de los cuales llevan un año de control.

Tercero. La toxicidad de la droga es baja, aun con dosis superiores a las recomendadas habitualmente para el tratamiento del paludismo. Contrasta esto, con la alta toxicidad de los antimoniales.

Cuarto. Constituye una ventaja considerable de este tratamiento, sobre los demás empleados hasta hoy, el ser de administración oral, y poderse instituir a pacientes ambulatorios.

Quinto. El costo de esta medicación resulta bastante menor, que el de los demás tratamientos usados hasta hoy.

# REVISTA DE REVISTAS

THE LANCET

\*

Londres, julio 26 de 1948.

## *Artículos originales:*

Carcinoma del pulmón.

Bacteriología de la recolección y preservación de leche humana.

Aspectos emocionales en dermatopatías.

Efecto de la masa del inoculum sobre la virulencia de las bacterias inyectadas intraperitonealmente en ratones.

Acido fólico en la anemia megaloblástica post-gastrectomía total.

Fracasos de los injertos corticales de hueso.

Agglutininas anti-N y otras de bajas temperaturas, en el suero humano.

Disfunción hepática en la úlcera péptica.

Osteomielitis estafilocócica de la columna en un niño de 3 semanas.

## *Editoriales*

La alimentación y el trabajador.

Isótopos y sus aplicaciones.

Educación del cuerpo.

## *Anotaciones*

### *Artículos especiales*

#### *Salubridad pública*

#### *Cartas al editor*

*Carcinoma del pulmón.*—Revisión basada en 122 casos tratados por neumonectomía. T. H. Sellors, G. Cruickshank y B. R. Billimoria. Harefield Hosp. Middlesex. Pp. 119-121. Es discutible la realidad absoluta del aumento

de incidencia del cáncer pulmonar, pero en verdad parece lo más cierto; debe buscársele con insistencia y el cirujano de tórax ha de estar dispuesto a examinar cincuenta casos con resultados negativos, antes que dejar pasar uno solo que pueda salvarse mediante operación temprana; esto sólo se consigue por la radiografía.

No se trata necesariamente de una enfermedad de la vejez ni el enflequecimiento, tos y hemoptisis son síntomas constantes. En los viejos no es raro que el cáncer pulmonar sea la causa de una neumonía que no se resuelve, de una bronquitis, de una insuficiencia cardíaca; es característico de estos neoplasmas el crecimiento lento y silencioso. En general, cuando el cuadro clínico de que se trata no coincida con las normas generalmente observadas para la enfermedad en cuestión, debe sospecharse siempre un cáncer del pulmón. *Síntomas.* Los síntomas son función de las relaciones del neoplasma con las formaciones vecinas y es factible ver una masa central relativamente grande, que ha crecido sin manifestarse mayormente; las formas invasoras tienen más tendencia a producir síntomas.

a) Efectos de presión: la obstrucción completa de un bronquio conduce a la producción de atelectasia periférica al tumor. La obstrucción incompleta, asociada a la infección, pone en pri-

mera línea el fenómeno supurativo y puede llevar al absceso pulmonar; pero el absceso puede resultar igualmente de fusión del tumor: es entonces excéntrico con respecto a la sombra de éste y su contorno suele ser irregular.

La invasión pleural produce dolor, malestar y derrame, que puede ser incoloro, cargado de sangre o purulento. El tumor tiene más tendencia a propagarse sobre la superficie pleural que a atacar la pared; en el vértice sí suele tomar las costillas y producir una masa subcutánea.

El ataque mediastinal suele proceder de adenopatías, más frecuentes en las formas indiferenciadas del carcinoma. Se marcan la compresión de las grandes venas y sobre todo la parálisis frénica o recurrencial, signos éstos de los más tempranos y comunes. La invasión del pericardio y la tendencia a la extensión a lo largo de las venas pulmonares puede ser razón de la fibrilación auricular que a veces abre el cuadro.

b) Metástasis. Se observan especialmente en las formas indiferenciadas, y son raras en el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma. Los ganglios hiliares son los más atacados, pero se afectan los mediastinales, abdominales y supraclaviculares, que tornan imposible la cirugía. Hay predilección por los huesos (costillas y vértebras) y pueden afectarse el hígado, piel y cerebro; los focos secundarios cerebrales pueden evolucionar silenciosamente hasta cerca del fin del paciente; con muy poca frecuencia la metástasis suprarrenal produce un cuadro addisoniano.

c) Síntomas tempranos. A menudo triviales y en general no asociados con hallazgo alguno en el examen físico, fuera de los datos radiológicos; como consecuencia, transcurre un año entre el primer signo clínico y la indicación quirúrgica. Entre los pocos sínto-

mas tempranos que revisten alguna importancia se cuentan: Tos persistente después de un ataque "gripal" o asociada con un proceso de pretendida naturaleza inflamatoria, que se considera en vía de resolución; puede haber expectoración. Debe sospecharse de cualquier alteración de la tos sobrevenida en tosedores crónicos de edad media o avanzada.

La hemoptisis exige radiografía. La expectoración persistentemente estriada por sangre sólo puede ser producida por el carcinoma o el quiste hidatídico. Las manifestaciones disneicas, especialmente de esfuerzo, pueden ser la manifestación del comienzo de la atelectasia.

Llamativa y temprana es la artropatía dolorosa, productora de incapacidad, que afecta puños, dedos de la mano y cuello del pie y que regresa (en cuanto a dolor y movilidad) rápidamente después de la neumonectomía.

Las bronquiectasias secundarias al cáncer y la atelectasia, pueden centrar la atención por su relieve clínico.

Bajo tratamiento, los síntomas pueden declinar y producirse la iniciación del aumento de peso: son todos datos engañosos.

Datos especiales:

1. Radiografía: es la base del diagnóstico; ocasionalmente se descubre a enfermos insospechados, mediante la radiografía en masa.

2. Sangre: suele haber anemia y eritrocitos acelerada.

3. Broncoscopia: es de rutina cuando se contempla la posibilidad de cirugía. Ignora lo que exista en los bronquios del lóbulo superior pero suele ser valiosa, especialmente si consigue una biopsia.

4. Broncografía inferior a la anterior en general, permite descubrir obstrucciones bronquiales en sitios a donde no alcanza el broncoscopio.



5. Búsqueda de células en los espus: muy valiosa, exige un técnico para su interpretación; no debe realizarse en la quincena que siga a la broncoscopia u otra manera de estudio bronquial que haya podido producir descamación del epitelio del conducto.

*Tratamiento quirúrgico.* Es importante el tipo de tumor: los indiferenciados suelen poseer metástasis hiliares y a menudo no se salva el enfermo, si es que se puede hacer la escisión; los escamocelulares suelen producir obstrucción bronquial y atelectasia temprana, localizándose y haciéndose fáciles de extirpar. El adenocarcinoma periférico, infrecuente, se presta para escisión. La infección añade un riesgo pero no es contraindicación quirúrgica.

La radioterapia es pobre en sus resultados lejanos en cáncer del pulmón; la cirugía es el único camino y la combinación de ambas requiere mayor estudio. La cirugía obra en general por neumonectomía, con extirpación de los ganglios hiliares correspondientes; la mortalidad es baja con las técnicas actuales y porque se hace mejor selección de los pacientes; rechazando los casos que presenten ataque ganglionar franco, invasión mediastinal, del frénico y del vago, extensión al diafragma o a la pared costal, derrame pleural; no se trata de contraindicaciones absolutas pero sí de hechos que ensombrecen mucho el pronóstico, haciendo dudoso el éxito de una operación de todos modos sería. "La proporción de enfermos de cáncer pulmonar aptos para la cirugía es deprimentemente baja".

Entre las causas de muerte a corto plazo de la operación, destacan los autores la fístula bronquial y afirman que el problema del cierre del bronquio ha sido tema de avances indudables pero aún no está resuelto. Como siempre, las metástasis desarrolladas clínicamente en el postoperatorio forman un

peso muerto bien notorio; sus causas son las corrientes.

Antes de decidirse a operar es necesario determinar cuidadosamente la reserva funcional respiratoria y cardíaca, corregir el estado hemático y hacer neumotórax preliminar para saber de adherencias, etc.

Domina en el postoperatorio la existencia de medio tórax vacío, que va recibiendo continuamente un depósito de fibrina, de efecto obliterante, que ha de protegerse mediante penicilina. La deformidad subsiguiente es muy pequeña y si las reservas funcionales eran suficientes, el paciente puede volver a la totalidad de sus actividades previas.

"Es claro que los resultados dejan mucho qué desear, pero —como en todos los casos de malignidad— la incertidumbre del resultado no ha de impedir al cirujano correr riesgos legítimos".

*Disfunción hepática en la úlcera péptica.*—H. Pollak, Central Middlesex County Hospital. Pp.: 131-134. Los estudios al respecto son escasos. La evidencia patológica existe desde 1899 (Gandy), en que se reporta lesión hepática en ulcerosos. La evidencia clínica de dicha disfunción cuenta con bibliografía muy pobre; sin embargo, hay datos como el de Morrison (1942), quien encontró en 36 de 50 ulcerosos evidencia de disfunción hepática (drenaje biliar no quirúrgico y estalagmometría).

Se empleó el test de Quick del ácido hipúrico, con una dosis de 6 gramos de éste, recolección de la orina de 4 horas y análisis de acuerdo con las indicaciones de Londe y Probststein (con precipitación mediante 33% NaCl), aun cuando acudiendo a un exceso de clorhídrico concentrado, que es una ventaja. Resultados expresados en benzoato de sodio.

Los valores "normales" hallados

por el autor son más elevados que los de Quick pero acordes con los de Londe y Probst y de Hepler y Gurley. Posiblemente es asunto de técnica, pero las diferencias son bien apreciables y ocurren de manera prácticamente constante. Destaca el autor el hecho de que enfermedades diversas, graves y leves, producen disfunción hepática con frecuencia y que es corriente que se descuide tal detalle en la determinación de los valores normales. Los sujetos empleados como normales aquí, lo eran en toda la amplitud posible del vocablo; además, la banda de edades estudiadas fue más amplia de lo corriente (con la edad decrece la función hepática) y los dos sexos se consideran separadamente, toda vez que arrojan resultados diferentes (menores en la mujer).

Los pacientes estudiados fueron especialmente aquellos que presentaban sintomatología severa y se habían mostrado rebeldes al tratamiento; eran sujetos de extracción social baja, por lo general; el diagnóstico era radiológico o gastroscópico; la eficiencia renal se estudiaba por la úrea sanguínea y el vaciamiento gástrico por un test fraccionado de secreción gástrica. El test de ácido hipúrico mostró deficiencia funcional hepática en los ulcerosos, siendo notorio que esta desaparecía durante el tratamiento de la enfermedad, en un plazo de días a semanas; en general el descenso de excreción de ácido hipúrico fue más marcado en los pacientes que se hallaban en malas condiciones generales.

La discusión del tema tiene en cuenta que se trata de una prueba parcial de la función hepática, aun cuando recuerda el buen acuerdo de dicha prueba con otras distintas, en procesos hepáticos diversos. Son varias las posibles relaciones que ligan a la úlcera con la disfunción hepática:

a) Disfunción hepática como secuela y fenómeno secundario a la lesión gastroduodenal. La reducción de ingestión alimenticia es un posible factor, presente sólo en una parte de los casos. Además, puesto que experimentalmente, la distensión abdominal alta puede deprimir la función hepática, no es imposible que dolor y espasmo gastroduodenales lo consiguieran por camino reflejo.

b) Es posible que úlcera y disfunción hepática tengan la misma causa etiológica.

c) Experimental y clínicamente hay fuertes razones y hechos en pro de la idea de que la lesión hepática favorece la producción de úlceras gastroduodenales. Entre los mecanismos posibles de esta correlación, cabe suponer que se trate de interferencia con el metabolismo de algún producto necesario para el buen trofismo de la mucosa gastroduodenal. Hay varias sugerencias que tienden a sostener la idea de que esa posible sustancia sea una proteína o una vitamina. Alrededor de la citada correlación hay numerosos trabajos, entre los cuales es llamativa la observación de que los ulcerosos suelen tener bajos niveles sanguíneos de vitamina A, no explicables por ingestión inadecuada y más atribuibles a incapacidad hepática para almacenar y movilizar la vitamina; de acuerdo con esas afirmaciones y confirmando también otros trabajos, se halló en estos enfermos una alteración de la adaptación a la oscuridad, cuando la dieta no podía ser carencial para la vitamina A y la absorción no era defectuosa; de hecho, aun cuando no había correlación estrecha entre adaptación a la oscuridad y datos del test de Quick, sí se observaba que con el tratamiento (que incluía dosis fuertes de vitamina A), se corregían ambos fenómenos. En el mismo sentido de todo lo precedente, habla el

hallazgo de hipoproteinemias discretas y no relacionadas con el factor dietético, en pacientes ulcerosos.

Como consecuencia de las consideraciones dichas, el autor llega a la conclusión de que debe procurarse aquí, en la medida de lo posible, una dieta similar a la usada para la cirrosis hepática.

Aparte del problema doctrinario que el tema implica, pone de presente el autor el interés que existe en conocer el estado de la función hepática y en mejorarlo —si es el caso— en sujetos afectos de úlcera, que hayan de ser entregados a la cirugía.

*Isótopos y sus aplicaciones.*—(Editorial). Pp. 138-139. El sistema de emplear los isótopos como "rastreadores" de los procesos biológicos promete cuando menos tantos caminos cuantos abrió el descubrimiento de las técnicas histológicas en el siglo pasado. El biólogo acude aquí a un procedimiento idéntico al usado por el militar cuando mezcla a sus proyectiles, señales luminosas que indiquen el curso seguido por aquellos; por otra parte, debe recordarse que la radioactividad beta y gamma de los radioisótopos hace de ellos armas terapéuticas nada despreciables, máxime que por el hecho de ser concentrados con cierta electividad en determinados tejidos, permiten irradiar en forma, también electiva, tales estructuras.

Los isótopos estables se descubren en los tejidos mediante el espectrógrafo de masas, y su trayecto puede seguirse a través de la obtención de sucesivas muestras de tejidos, que han de estudiarse en dicho aparato.

Los isótopos radioactivos o radioisótopos son mucho más fáciles de descubrir y de seguir en sus evoluciones; sólo difieren de los elementos ordinarios correspondientes, por su radioactividad, pero gozan de las mismas pro-

piedades químicas y biológicas y se ven sometidos al mismo metabolismo que éstos. Muchos radioisótopos se prepararon en la última década mediante el ciclotrón; hoy, la pila de uranio permite una producción más abundante de ellos. De los muchos obtenibles, sólo cierto número, dotado de vida media de longitud adecuada, es susceptible de aplicación biológica. Los más empleados son:

I-131, de  $T=8$  días, emisor beta negativo y gamma.

P-32, de  $T=14$  días, emisor beta negativo.

Na-24, de  $T=14.8$  días, emisor beta negativo y gamma.

C-14, de  $T=25.000$  años, emisor beta y negativo.

Fe-59, con  $T=47$  días, emisor beta negativo y gamma.

Es necesario expresar el peso atómico del isótopo, porque suele haber varios para cada elemento, dotados de  $T$  y de radiación distintos.

Los métodos de detección de los radioisótopos son:

a) Incineración del tejido estudiado y medida de su radioactividad mediante un contador de Geiger o un electrómetro.

b) Colocación de un contador de Geiger sobre el órgano en el cual ha de acumularse el elemento, y medición de la radiación así detectada.

c) Radioautografía: hacer secciones de uno o varios tejidos y colocarlas en contacto con la placa fotográfica, por tiempo conveniente: sólo las porciones cargadas de radioelemento impresionan la placa.

El radiofósforo ha dado buenos resultados en policitemia vera y leucemia mieloide crónica pero no es recomendable en otros procesos. Dado que el radiofósforo es concentrado en los tejidos de crecimiento rápido, se ha recomendado, para casos dudosos, admi-

nistrar radiofosfato de sodio y seguir con un contador de Geiger la variación de actividad del tumor; dada la poca penetración de la radiación beta, sólo es aplicable para tumores vecinos de la superficie cutánea; se le está usando igualmente para estudiar el metabolismo de los fosfolípidos.

Con el radio-hierro se ha comprobado claramente el hecho de que el organismo sólo absorbe el hierro que necesita y que una vez absorbido, muy poco de él es excretado, así como también que el hierro administrado a un sujeto anémico es utilizado casi cuantitativamente para formar Hb, siendo acumulado primero en el hígado, que lo entrega gradualmente para su utilización. Mediante el radio-hierro se ha podido medir la supervivencia de los hematíes trasfundidos.

Mediante el radioyodo (131) se ha demostrado que un individuo normal excreta un 80% de una dosis de yodo, al paso que el mixedematoso excreta más y el hipertiroides mucho menos. Concentrado especialmente en tiroides, ejerce la irradiación de éste hasta el punto de que en el bocio tóxico 40-50 mc. en una sola dosis producen una remisión máxima al cabo de los dos meses, remisión que se prolonga mucho más tiempo, y ello aún en casos resistentes al tiouracilo. Se han tratado casos de cáncer tiroideo, algunos con éxito, incluso en uno se obtuvo respuesta en las metástasis óseas.

La rápida distribución del radioyodio (24) en los fluidos intra y extracelulares, poco después de su inyección, se aprovecha para la medida del tiempo de circulación brazo-pie y, por el estudio de la acumulación del elemento en un sitio dado, es posible obtener información sobre la eficiencia circulatoria en tal punto y conseguir datos pronósticos en cuanto a la posible utilidad de la simpatectomía.

El radioestroncio (89), emisor beta-negativo de 55 días de período puede aplicarse para estudiar el metabolismo óseo, porque es captado por el tejido osteoplástico; el Ca-45, de 180 días de período, puede ser muy útil en el mismo sentido.

El radiocarbono (14) y el H-3 son gran promesa para la química del carbono y para la bioquímica; tan grande campo abren estos dos isótopos, que para Seaborg "las mejores ideas aún están por venir".

Si el campo terapéutico no promete ser demasiado amplio, el investigativo ha demostrado ser inmenso; antes de mucho, estará tan atrasado un departamento de bioquímica que carezca de sección de isótopos, como puede estarlo hoy uno de anatomía patológica sin micrótopo, o de ortopedia sin rayos X.

\*

## THE LANCET

Londres, agosto 2 de 1948.

### *Artículos originales*

Penicilina en la prevención de infecciones durante las operaciones sobre cerebro y médula espinal.

La causa del shock espinal.

La causa del shock postoperatorio.

Meningitis por *Hemophilus influenzae* en bebés.

Meningitis por *H. Influenzae*, con curación.

Proctitis granulosa tratada con succinilsulfatiazol en supositorios.

Pirexia con hipernefrosis.

Microdeterminación de NPN en suero, plasma y sangre.

Tratamiento del cáncer prostático.

### *Editoriales*

Precauciones frente a la poliomielititis.

### *Anotaciones.*

*Salubridad pública*

*Cartas al editor*

*Meningitis por H. Influenzae en bebés.*—B. Gotlieb, C. C. Forsyth., E. N. Allot-St. Alfege's Hospital, Londres. Pp. 164-166. La meningitis por *H. Influenzae* es la más frecuente en los menores de dos años, si se excluye la TBC. La mortalidad, de casi 100% antes de las sulfonamidas, descendió un poco con ellas y más aún con la asociación de suero de conejo anti-influenza, específico para los diversos tipos, asociado a la medicación sulfamídica: se redujo así a 26-50%. El suero citado es difícil de obtener.

El *H. Influenzae* es sensible a la penicilina, aun cuando en grado variable, hallándose desde cepas inhibidas por 0.5 U. O./cc. hasta otras que requieren 2.5 U. O./cc.

Cita el autor dos casos reportados, en los cuales, meningitis por *H. Influenzae* relativamente sensibles a la penicilina, curaron por medio de la asociación sulfonamidas-penicilina; presenta por su parte casos que tienden a mostrar cómo las dosis masivas de penicilina, asociadas con sulfamidas, son capaces de curar casos relativamente insensibles a la penicilina.

En el primer caso relatado ocurrieron recaídas, atribuibles a insuficiente administración de penicilina I. M.; el caso terminó por muerte.

En el segundo caso el germen resultó insensible a 10 unidades de penicilina/cc. y 10 mgs. de sulfadiazina/100 cc., y en consecuencia se suspendieron las 2 drogas; empero, la gravedad del caso llevó a la administración de dosis masivas de penicilina intratecal e I. M., obteniendo una curación dramática.

El tercer caso presentó un germen de la misma sensibilidad del anterior; se acudió a las dosis masivas de penicilina intratecal e I. M., además de sulfadiazina oral, obteniendo la recuperación de la enfermita. Posteriormente se halló que el germen era sensible

a 100 U. O. de penicilina por cc.

Cuarto caso: presentó recaídas coincidentes con suspensiones de la penicilina intratecal; enseña este caso la necesidad de emplear dosis a veces inmensas de penicilina, de no suspender la administración intratecal antes de 7 días contados a partir del momento en que el LCR se halla estéril, de administrar grandes dosis de penicilina en las recaídas: por otra parte, muestra la ausencia de riesgo al dar penicilina en concentraciones de 10.000 U. O. por cc., siempre que el producto sea puro, que cada dosis se prepare en ampolla separada y que se extremen las condiciones de asepsia.

Las medidas de sensibilidad a la penicilina se verificaron en estos casos de acuerdo con la técnica del "pozo" en placa de agar, con una solución de -0 unidades penicilina/cc.; en estas condiciones los gérmenes de los dos primeros casos resultaron insensibles, pero dada la respuesta al tratamiento, en los otros dos se ensayó la sensibilidad ante concentraciones mayores de penicilina, usando las de 10, 100 y 1.000 U. O./cc.. Aún cuando no es posible, con lo hallado, hablar concretamente de la concentración de penicilina necesaria para inhibir el *H. Influenzae*, probablemente ella es mayor de 10 y menor de 100 veces la que inhibe al estafilococo de Oxford; de todos modos se impone la conclusión de que no es exacto calificar a un germen como sensible o insensible sobre la base de la prueba estandar de inhibición, toda vez que puede ser inhibido por concentraciones mucho más elevadas del antibiótico, concentraciones que deben ser ensayadas.

El método ideal para tratar meningitis por *H. Influenzae* sería asociar penicilina, sulfamidas y suero anti-influenzae; desgraciadamente, no suele ser factible conseguir el último. El si-

guiente esquema de tratamiento es al parecer efectivo en bebés.

1) Diagnosticada la meningitis piogénica, se inyecta diariamente penicilina intratecal, pura y cristalina; 30.000 U. O.; para la bacteremia que suele existir en estas condiciones, 60.000 U. O. I. M. cada 3 horas.

2) Sulfadiazina 1 gr. inicial y 0.50 gr. cada 4 horas, en los menores de dos años; se la administra por la posibilidad de una acción sinérgica.

3) Si la meningitis por H. Influenzae resultare confirmada, y los gérmenes causales sensibles a la penicilina, se realiza el tratamiento indicado por Smith et al. (Lancet, 1946, i, 185).

4) Si los gérmenes resultaren relativamente insensibles, se inyectan diariamente 50.000 unidades de penicilina pura y cristalizada, por la vía intratecal, por lo menos hasta 7 días después de que la LCR se torne estéril; al mismo tiempo, 120.000 unidades de penicilina I. M. cada 3 horas.

5) La penicilina I. M. y la sulfadiazina oral se continúan por dos semanas contadas a partir del momento en que el LCR aparece estéril; en la segunda semana puede reducirse la dosis de sulfadiazina.

6) En caso de recaída se administran dosis idénticas de penicilina intratecal.

Las reacciones ante dosis grandes de penicilina intratecal son bastante raras con productos puros; empero, se han citado cuadros convulsivos.

*Tratamiento del cáncer prostático con alfa-bromo-alfa-beta-beta-trifeniletileno (Y-59).*—M. Berger y Ng. Ph. Buu-Hoi. Pu. 172-173. Pese a los éxitos del stilbestrol en este campo, algunos casos se muestran resistentes a él; además la administración intensiva de stilbestrol produce cáncer mamario en ratones y se han observado casos de cáncer mamario en pacientes tratados

con dosis muy elevada de la droga. Por tanto, se pensó en la conveniencia de hallar productos menos estrogénicos que el stilbestrol pero tan activos como él contra el cáncer prostático; además, como se trataba de obrar especialmente sobre pacientes resistentes al stilbestrol, se prefirieron aquellos compuestos de molécula bastante diferente a la del stilbestrol mismo.

El alfa - beta -

El alfa - bromo - alfa - beta - beta-trifeniletileno es cuerpo de acción estrogénica ya conocida, de toxicidad ínfima y mecanismo de absorción ya estudiado. Con base en el test de Allen y Doisy se encontró una actividad estrogénica igual a 1/100 de la del stilbestrol; por otra parte, la destrucción enzimática del compuesto en los tejidos es más lenta que la del stilbestrol, de manera que es posible obtener mediante el Y-59 un estro muy extendido en el tiempo, hecho que puede tener significación terapéutica; en un estudio del metabolismo del Y-59 con radiobromo como isótopo "rastreador", se halló acumulación electiva en las glándulas prepuciales, cuya función ha sido asociada con la de la próstata.

Unos 20 casos de cáncer prostático han sido o están siendo tratados mediante Y-59 oral, en cápsulas que contienen 5 mgr. del producto, con dosis diarias de 15-20 mgr. (la de stilbestrol llega a 30 mgr./día).

Se presentan 4 casos ilustrativos:

El primero es un enfermo con historia de ciática de 1 año de duración, tratado sin éxito mediante stilbestrol y llevado a un estado prácticamente asintomático por medio del Y-59; este paciente salió del hospital, tomó irregularmente su medicina y los síntomas reaparecieron, para decaer nuevamente con la reiniciación correcta del tratamiento; en ambas ocasiones ocurrió mejoría local y general; los efectos se



han sostenido 20 meses. El segundo enfermo presentaba un adenocarcinoma de la próstata con invasión a la piel del periné; bajo stilbestrol mejoraron las molestias urinarias existentes pero el estado general decayó. Se empleó el Y-59, obteniendo reducción notoria de la masa prostática, pero se halló un nuevo carcinoma glandular, esta vez del recto; se suspendió el Y-59, se realizó resección del recto (enfermo de 73 años) y las molestias urinarias reaparecieron luego, al paso que descendió el peso; el stilbestrol administrado en ese momento no produjo beneficio alguno pero la reanudación del Y-59 hizo desaparecer las molestias urinarias, permitió aumento de peso y el enfermo volvió a su trabajo.

El tercer caso muestra igualmente fracaso del stilbestrol, lento beneficio por el Y-59, reaparición de las molestias al suspenderlo y mejoría general y funcional urinaria al volver a él regularmente.

El 4º caso, sometido a stilbestrol presentó edema de los miembros inferiores y adenopatía ilíaca; el Y-59 apenas produjo ligera reducción del dolor y el edema y como el estado general siguiera desmejorando, se acudió a la orquidectomía bilateral, que fracasó; el paciente finalmente murió.

Parece pues que el Y-59 puede ser activo en casos resistentes al stilbestrol y que si no cura el cáncer prostático, sí se muestra efectivo para detenerlo parcial o completamente; las metástasis óseas cesan de crecer bajo la acción de esta droga, pero todas las manifestaciones vuelven a emprender su marcha cuando el producto deja de administrarse.

No se hallaron trastornos digestivos por la droga; algunos pacientes anotaron sensación de hormigueo y tensión, sin dolor real, en la zona mamaria, sin que se hallara nada clínicamente anor-

mal en ese sitio.

El DBE, sustancia próxima al Y-59, se ha mostrado inefectivo en el carcinoma prostático (Greene, Haddow). En un caso anota Watkinson buenos resultados en cáncer prostático con dosis muy altas de clorotrifenetileno, sustancia relacionada con el Y-59.

Se sugiere que la actividad del Y-59 en el carcinoma prostático no se debe a su efecto estrogénico y que el efecto benéfico de los estrógenos no tiene por qué ser forzosamente fruto de una "castración bioquímica". Resulta posible que sustancias no estrogénicas ejerzan acción benéfica en el carcinoma prostático, por efecto directo sobre el epitelio de la glándula, cosa ya sugerida por Kahle y Maltry en el caso del stilbestrol.

*Precauciones ante la poliomielitis* (Editorial) Pp. 175-176. Debe concederse mayor importancia a la enfermedad prodrómica, que ocurre frecuentemente alrededor de una semana antes del ataque principal; en este momento la ineffectividad del paciente probablemente es la misma que un poco después; con base en las fechas de incidencia máxima de poliomielitis, es recomendable el aislamiento en tales casos, prolongándolo hasta que se haya descartado completamente la enfermedad.

La tendencia general habla de ineffectividad del suero de convaleciente en cuanto a tratamiento y se juzgan inoperantes las pulverizaciones nasales y las gárgaras, como medios de profilaxis. Los buenos cuidados de enfermería durante el estado agudo y el manejo ortopédico conveniente parecen lo más esencial aún hoy día.

El Ministerio de higiene británico acepta ahora tres semanas (a partir del comienzo) como período suficiente para el aislamiento de los casos; se conforma en ello a la práctica nort-



americana y se apoya en la poca evidencia de que la poliomielitis tiende a extenderse en los hospitales; por consiguiente, el plazo de 3 semanas a partir del aislamiento de caso es el plazo en que los contactos domésticos han de excluirse de la escuela. No se considera conveniente el cierre de escuelas porque los niños tienen tanto contacto con otros niños cuando la escuela está abierta como cuando se ha cerrado y es más fácil descubrir casos tempranos en la escuela misma.

En cuanto a kindergartens y otras instituciones para niños muy pequeños, conviene cerrarlas por tres semanas cuando se descubre un caso entre los niños atendidos en ellas.

Aun cuando hay razones para admitir el papel de los portadores adultos en la producción de algunas epidemias, la cuarentena para adultos implica dificultades administrativas casi insuperables; esta medida se estrellaría con grandes obstáculos, entre otros, demandas por lucros cesantes, si se la apli-

cara en las áreas industriales urbanas.

En caso de extensión notoria de un brote de poliomielitis, debe evitarse toda agregación humana, sobre todo cuando no sea indispensable y especialmente si es agrupación infantil; resulta aconsejable, entre otras cosas, el cierre de cines para niños y el de piscinas.

A los niños debe evitárseles la fatiga, los deportes de competencia, y posponerse en cuanto sea posible las operaciones de nariz y garganta, con el fin de hacerlas fuera de la época de epidemia.

La posibilidad de que las moscas sean vectores del virus debe tenerse en cuenta para obrar en consecuencia, aun cuando no hay pruebas categóricas de su realidad.

*Anotaciones.*—El higienista dental. Miembros artificiales. El deseo del alcohol. Corporación para la atención del anciano. Tratamiento del hidramnios. Estrógenos en el cáncer prostático. Hechos respecto a las parteras.