

# **REVISTA**

## **de la**

# **FACULTAD DE MEDICINA**

### **CONDICIONES PARA LA PUBLICACION DE TRABAJOS**

1. Los artículos deben venir escritos en papel tamaño carta blanco, a máquina. con tinta negra y doble espacio, con buen margen.
2. Después del título debe ponerse el nombre del autor, y luego el de los colaboradores, con sus respectivos títulos académicos.
3. Al final del artículo debe ponerse el nombre del autor, con su dirección y la fecha en que se remite el artículo.
4. La bibliografía debe escribirse, según las normas internacionales, así:
  - a) Apellido del autor en mayúsculas, e iniciales de su nombre; lo mismo para los colaboradores.
  - b) Título completo del artículo.
  - c) En caso de revista: I) Abreviatura del nombre de ella, según la clave internacional, o su nombre completo. II) Número del volumen en caracteres arábigos, seguido de dos puntos (:). III) Numeración de las páginas que abarca el artículo separadas por un guión. IV) Después de coma (,) año de la publicación.
  - d) En caso de libro: I) Título de él. II) Capítulo y página de la cita. III) Nombre de la Casa Editorial. IV) Lugar de la edición. V) Año de la edición.Las referencias deben figurar en orden de aparición en el texto.
5. En cada ilustración o cuadro debe indicarse claramente su posición correcta, así como el sitio que debe ocupar dentro del texto y su número de orden, junto con su leyenda.
6. Todo trabajo debe tener al final un resumen que contenga los puntos fundamentales de lo expuesto, con traducción en inglés.
7. La Revista no adquiere ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
8. Los originales de los trabajos rechazados serán devueltos al autor.

#### **ORGANO DE DIVULGACION DE:**

**FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL  
CENTRO HOSPITALARIO DE SAN JUAN DE DIOS.  
HOSPITAL UNIVERSITARIO PEDIATRICO DE LA MISERICORDIA**

# REVISTA

## de la

# FACULTAD DE MEDICINA

---

VOLUMEN XXXIX

No. 2

ABRIL MAYO JUNIO 1981

---

Tarifa para Libros y Revistas editados en Colombia: Permiso 112 Administración Postal.

**Dr. FERNANDO SANCHEZ TORRES**  
Decano

**Director:**

Dr. GERARDO ARISTIZABAL A

### CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD:

Dr. Fernando Sánchez Torres	Decano
Dr. Antonio Ramírez Soto	Vice-Decano
Dr. Odilio Méndez Sandoval	Representante Profesorado
Dr. Miguel Rangel Franco	Representante del Consejo Superior
Dr. Pablo Solano Isaacs	Representante del Comité de Directores
Dr. Mario Torres Calixto	Director de la Carrera de Medicina
Dr. Alvaro Camacho Durán	Comité de Post-Grado
Dr. Alberto Amaris Mora	Secretario Académico

### HOSPITALES UNIVERSITARIOS:

Dr. Luis Eduardo Santamaría Paez	Director del Centro Hospitalario de San Juan de Dios
Dr. Rafael Barberi Zomorano	Director Hospital Universitario Pediátrico, La Misericordia

### DIRECTORES DE DEPARTAMENTO:

Dr. Ernesto Barbosa	Ciencias Fisiológicas
Dr. Alfredo Rubiano	Morfología
Dr. Guillermo Vásquez	Microbiología
Dr. Pablo Solano I.	Medicina Preventiva
Dr. Eduardo Alvarez P.	Pediatría
Dr. Miguel Rangel F.	Rehabilitación
Dr. Ernesto Andrade V.	Cirugía
Dr. Hernán Alvarado C.	Patología
Dr. Alberto Carreño	Medicina Interna
Dr. Luis Armando Muñoz	Gineco-Obstetricia

### DIRECTORES DE CARRERA:

Alicia Trujillo	Terapias
Nohra Vergara	Nutrición y Dietética

IMPRESO EN COLOMBIA  
BUENA SEMILLA  
Apartado 29724  
Bogotá, Colombia



# REVISTA de la FACULTAD DE MEDICINA

---

VOLUMEN XXXIX

No. 2

ABRIL MAYO JUNIO 1981

---

DIRECCION:

SECCION PUBLICACIONES  
CENTRO HOSPITALARIO SAN JUAN DE DIOS  
APARTADO AEREO No. 7648  
BOGOTA - COLOMBIA

## CONTENIDO

PRESENTACION .....	
<b>Carcinoma Primario de la Vesícula Biliar.</b> Doctores Tulio Enrique Parra Mejía, Jaime Escobar T. ....	87
<b>Lagunas Cerebrales.</b> Doctor Gustavo Román Campos .....	115
<b>Estados de Hipercoagulabilidad.</b> Doctor Alvaro Camacho D. – Inés L. de Goenagna y Cecilia N. de Barbudo .....	127
<b>Hiperprolactinemia.</b> Doctor Guido Lastra .....	143
<b>Medicina en la Gran Colombia.</b> Doctor Guillermo Lozano Bautista .....	161
<b>Evolución de la Cirugía en Colombia.</b> Doctor Ernesto Andrade V. ....	173
<b>Síndrome de Pre-excitación Tipo Mahaim.</b> Doctores Francisco Montoya, Alonso Gómez, Edgar Osuna .....	181

## Presentación

*De nuevo hace su aparición en el panorama médico-científico del país, la Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional. Una interrupción de casi dos lustros, ocasionada por dificultades insalvables, mantuvo a la Facultad huérfano de su propio vehículo de difusión y, por lo tanto, a sus investigadores sin un órgano publicitario de primera mano, que les permitiera dar a conocer su producción científica.*

*Las actuales directivas de la Facultad, conscientes de que la Revista es uno de los instrumentos más eficaces para contribuir al estímulo de la investigación, han creído de gran conveniencia y necesidad revivirla, seguros de que irá a concedérsele la misma generosa acogida que en pasadas ocasiones tuvo. Para ello cuenta con un material de calidad originado en los distintos Departamentos y Secciones de la Facultad, que es donde se encuentran los encargados del importante papel de investigar. Asimismo, el Comité de Investigación y Desarrollo Científico de la Universidad Nacional, reestructurado en virtud de la Ley 082 de 1980, que tiene como una de sus principales funciones la de "contribuir a la difusión amplia de los avances en el campo de la investigación" en la institución, ha de ser uno de sus respaldos más importantes.*

*Por último, si tenemos en cuenta que la dirección de la Revista ha sido confiada a la experiencia y diligencia del Profesor Asociado Gerardo Aristizábal, quien ya en otra oportunidad dio muestras de sus grandes dotes para el éxito de este tipo de empresas, deberá aceptarse que el futuro de la Revista, por hallarse fuertemente apuntalado, se caracterizará por su calidad y por su continuidad.*

Fernando Sánchez Torres  
Decano

# Carcinoma primario de la vesícula biliar

ANALISIS DE 28 CASOS ESTUDIADOS EN EL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DE BOGOTA, D.E. Y REVISION DE LA LITERATURA.

TULIO ENRIQUE PARRA MEJIA \*  
JAIME ESCOBAR TRIANA \*\*

## INTRODUCCION

El carcinoma de Vesícula Biliar (Ca. V. B.) es una entidad poco común, pero no rara. Aunque fue descrita desde 1.777 por Maximilian de Stoll, continúa siendo un reto diagnóstico y terapéutico para el cirujano; desde su descripción original, se estableció clásicamente un patrón de diagnóstico tardío y de tratamiento ineficaz. Parecería que el Ca. V.B. es, o un hallazgo inesperado durante la cirugía por una aparente patología benigna de la vía biliar, o un tumor extendido e irreseccable durante la exploración de una ictericia obstructiva. No hay en el momento datos clínicos ni de laboratorio que permitan un diagnóstico precoz de la entidad. Pocos avances se han hecho en su tratamiento y en vista de su mal pronóstico, aún persiste en muchos cirujanos el viejo concepto de

Blaock de evitar la operación si se sospecha preoperatoriamente el diagnóstico, a pesar de los avances logrado en el tratamiento de otros carcinomas; esto ha llevado a que muchas estadísticas con respecto al Ca. V.B. no hayan tenido variación en los últimos 40 - 50 años.

Con la presente revisión se analiza el estado de la entidad en los últimos 11 años en nuestra institución, se compara con otros informes de la literatura nacional y se hace referencia a incidencia y avances diagnósticos y terapéuticos de la literatura internacional sobre el tema.

## MATERIALES Y METODOS.

Se analizan los casos de Ca.V.B. estudiados en el Servicio de Cirugía General del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, D.E. Facultad de Medicina U. Nacional entre el 1o. de enero de 1968 y el 30 de junio de 1979. Salvo un caso diagnosticado por la paroscopia todos tuvieron comprobación anatomopatológica.

\* Residente 3 de Cirugía General.

\*\* Profesor Titular, Sección de Cirugía General, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional - Hospital San Juan de Dios, Bogotá, D.E. Colombia.

Se estudiaron y tabularon edad, sexo, procedencia; antecedentes médicos, quirúrgicos, ginecologistas y de cáncer en la familia; principales síntomas y su tiempo de evolución; los signos encontrados en el examen físico de ingreso en la hospitalización en que se hizo el diagnóstico de Ca. V.B. se analizaron los exámenes hematológicos y de química sanguínea; la radiología general, la del tubo digestivo alto y de la vía biliar en los casos en que fue estudiada.

rio o postmortem; el diagnóstico Anatomopatológico y el tipo de intervención a que fueron sometidos, así como la asociación con Colelitiasis en los casos que pudo ser investigada. En total 28 casos llenaron todos los requisitos enumerados.

Por dificultades en el seguimiento de pacientes solo en contados casos se pudo registrar el tiempo de sobrevivencia.

Se registraron el Diagnóstico Preoperatorio, el Diagnóstico Postoperatorio,

Como dato estadístico paralelo, se tabuló el número de casos de Ca.V.B.

**TABLA No. 1**

**Incidencia por años de Ca. V.B. en el HSJD**

Año	No. Colectomías	No. casos Ca. V.B.	o/o
1968	207	2	0.65
1969	146	1	0.68
1970	89	3	3.3
1971	89	2	2.2
1972	173	3	1.7
1973	328	1	0.3
1974	181	3	1.6
1975	182	3	1.6
1976	67	2	2.9
1977	55	1	1.8
1978	126	4	3.1
1979 (1/2A)	70	3	4.2
<b>TOTAL</b>	<b>1.813</b>	<b>28</b>	<b>1.54</b>

encontrados en protocolos de autopsia entre 1969 y 1975, contra el número de autopsias efectuadas en dicho lapso.

Se hace referencia a los informes de la literatura Inglesa y Nacional sobre el Ca.V.B.

**ANALISIS**

**INCIDENCIA.**

Entre enero de 1968 y junio de 1979 se practicaron 1813 colecistectomías incluídas las que además merecieron exploración de la vía biliar o derivaciones biliodigestivas. En el mismo lapso se estudiaron, trataron y se pudieron confirmar 28 casos de Ca.V.B. en el Servicio de Cirugía General del Hospital San Juan de Dios; en la tabla No. 1 se especifica la incidencia por años.

Esto nos da una incidencia del 1.54 o/o, dato que concuerda con la seña-

lada en la literatura (26) de 1.91o/o, variando de 0.55o/o a 6.50o/o y con los informes nacionales de 1.10o/o (3) y 2.8o/o (38). Por las condiciones especiales del Hospital en los últimos años, ha disminuido el número de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos; a pesar de esto, el número de casos de Ca.V.B. descubiertos por año se mantiene, como si hubiera un leve aumento en la incidencia.

Las cifras antes mencionadas tienen mayor interés quirúrgico inmediato que el dato de frecuencia en el número de autopsias. Sin embargo, como dato paralelo, se relacionan el número de casos de Ca. V.B. encontrados en protocolos de autopsia con el número de autopsias efectuadas entre 1969 y 1975 (Tabla No. 2). Esto nos da una incidencia en autopsias de 0.94o/o. La literatura consultada dió una cifra de 0.18o/o (4). Entre nosotros Arias informa 0.61o/o (3) en una serie anterior de este mismo hos-

**TABLA No. 2**  
Incidencia Ca.V.B. en Autopsias

Año	No.Autop.	No. Casos	o/o
1969	434	5	1.1
1970	321	1	0.3
1971	474	7	1.4
1972	548	6	1.0
1973	496	3	0.6
1974	430	3	0.7
1975	351	4	1.1
<b>TOTAL</b>	<b>3.054</b>	<b>29</b>	<b>0.94</b>

**TABLA No. 3**  
Distribución por edad

Edad(años)	No.casos	o/o	o/oLit.(26)
29	9	0	0.1
30-39	1	3.57	1.5
40-49	6	21.4	8.9
50-59	14	50.0	19.6
60-69	5	17.8	37.0
70-79	2	7.1	
80 y mas	0	0	32.9
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>		



pital. Sierra (32) informa 58 casos en 8.263 protocolos de Autopsia - 0.709. - de este centro y el Hospital Militar de Bogotá juntos.

#### SEXO.-

En nuestra serie, 26 pacientes fueron mujeres y 2 hombres, dando una relación de 13:1, dato que llama la atención respecto a la relación de 3.2:1 de la literatura (26) y con un informe anterior en nuestro medio de 5:1 (3); solo concuerda con una comunicación reciente (4a) de ARNAUD ET AL en Francia de 23 mujeres sobre 25 casos informados.

#### EDAD.

La distribución por edades se muestra en la tabla No. 3. La edad media fue de 55.2 años; en las series consultadas la edad media es de 6.52 años con diferentes porcentajes en la distribución según las décadas de la vida mostrando en la tabla No. 3. En

los informes extranjeros se nota aumento en la edad de aparición de la enfermedad tal vez por aumento en la longevidad en la población de los países industrializados. En dichos informes no se señala diferencia de edades entre los sexos. En nuestra serie el paciente de menor edad tenía 39 años y el de mayor edad 73; el mayor número de casos corresponde a la 6a. década, concordando con otros informes de la literatura nacional (40); en la literatura extranjera la mayoría están por arriba de la 7a. década.

#### PROCEDENCIA.

La mayoría nacidos en departamentos del interior y de Bogotá.

#### ANTECEDENTES.

En la serie se encontraron 3 pacientes con historia de cáncer en la familia; 4 tenían historia de coleditiasis comprobada años atrás; 15 tenían

**TABLA No. 4**  
Paridad

No. Gest.	No.Ptes.	o/o
G0	2	7.6
G1	1	3.8
G2 a G5	4	15.3
G6 a G10	11	42.3
G11 a G15	5	19.0
G16 o más	1	3.8
sin dato	2	
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	

**TABLA No. 5**  
Duración de los síntomas

Meses	No. Ptes	o/o
1 o menos	12	42.8
2	4	14.2
3	1	3.5
4	4	14.2
5	0	0.
6	3	10.7
7 a 12	1	3.5
12 a 24	2	7.1
Sin dato	1	3.5
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	

## CARCINOMA PRIMARIO DE LA VESICULA BILIAR

antecedentes quirúrgicos, pero ninguno de intervenciones sobre el árbol biliar.

En cuanto a los antecedentes ginecobstétricos de las 26 pacientes de la serie, la mayoría fueron grandes multíparas, como se ve en la tabla No. 4; en 2 casos no hubo anotaciones al respecto en la historia.

### SINTOMAS\*

El tiempo de evolución, en meses, de la sintomatología por la cual consultaron los pacientes se muestra en la tabla No. 5.

En 6 de los pacientes el cuadro era similar a un episodio anterior o era la reactivación de una dolencia de varios años de evolución (en un caso hasta 7 años). En la mayoría de los pacientes fue la evolución aguda: el 57o/o con sintomatología de menos

de 2 meses; y el 95o/o de menos de 6 meses; en la literatura nacional se informa sintomatología de más o menos 1 año de evolución en la mayoría de los casos, con el 62.7o/o en los primeros 6 meses (3,40).

Los síntomas referidos por los pacientes se muestran en la tabla No. 6 colocados en orden de frecuencia; se comparan con los informes de la literatura.

El dolor fué referido fundamentalmente al hipocondrio derecho en la mayoría de los enfermos, en ocasiones propagados al epigastrio. Fué difícil analizar su relación con dispepsias, flatulencia e intolerancia a las grasas, pero en 4 pacientes estos últimos síntomas resaltaban en el motivo de consulta. Casi un quinto de los casos habían notado la aparición de masa en el hipocondrio derecho desde antes del ingreso.

TABLA No. 6

### Sintomatología

Síntomas	No. Ptes.	o/o	o/o Lit. (26)	o/o Lit. (3)
Dolor	25	89.2	76	88.2
Náuseas y/o vómito	19	67.8	32	50
Ictericia	12	42.8	38	57
Pérdida de peso	7	25	39	34
Sensación de masa en HCD	5	17.8		
Prurito	4	14.2		
Fiebre	5	17.8		
Acolia-Coluria	5	17.8		

No hubo claridad en las historias en cuanto a la anorexia específicamente, síntoma frecuente en la literatura nacional.

Observando comparativamente los datos de las tablas 6 y 7, la falta de signos y síntomas específicos impiden la detección del Ca. V.B. en un estadio temprano y reseca. El cuadro inicial remeda entidades benignas; la mayoría de los hallazgos son inespecíficos.

#### SIGNOS.

Los hallazgos clínicos en el examen físico de ingreso se tabulan en la tabla No. 7, en orden de frecuencia. Es de anotar que la mayoría de los pacientes tenían combinación de varios signos.

En nuestra serie la masa palpable en hipocondrio derecho (HCD) fue el hallazgo más frecuente, en el 78.6o/o comparado con otros informes nacionales de solo 50o/o en uno (3) y 37o/o en otro (40).

**TABLA No. 7**  
**Signos**

Hallazgo	No. Ptes	o/o	o/o Lit. (26)
Masa palpable en HCD	22	78.6	42
Dolor a la palpación	18	64.2	38
Hepatomegalia	12	42.8	41
Ictericia	10	35.7	
Obesidad	3	10.7	
Hernia umbilical	2	7.1	
Ascitis	1	3.6	

El dolor a la palpación, que ocupó el segundo lugar en frecuencia se localizó en hipocondrio derecho y epigastrio; en algunos casos se anotó defensa en dicha región. La ictericia se presentó en menor porcentaje de pacientes que el 57o/o de otros informes (3,40); la ascitis al igual que en otras series fue rara y una complicación tardía.

Cabe resaltar, como se hiciera ya en un informe (3) el hallazgo de hernia umbilical asociado a dolor tipo cólico, en relación a patología biliar;

hasta 6o/o de casos en que el paciente culpaba a la hernia de toda su sintomatología, tenían de base enfermedad biliar que la explicaba. En un caso de la serie de Arias y Yunis (3) se encontró Ca.V.B.

La literatura hace énfasis en hallazgos generalmente inespecíficos; a pesar de esto, algunos autores (3,34) proponen cierta combinación de síntomas y signos que llevan la sospecha de Ca.V.B. Mujer mayor con

historia de molestias biliares que se presenta con cambios en la frecuencia o severidad del dolor, masa en el cuadrante superior derecho del abdomen o hapatomegalia. Desafortunadamente cuando esto se encuentra, la enfermedad está avanzada.

**LABORATORIO.**

**HEMATOLOGIA.** Los datos hematológicos encontrados se resumen en las tablas Nos. 8, 9 y 10.

**TABLA No. 8**  
**Hemoglobina y Hematocrito**

Concentr. Hb.	No. Ptes.	o/o	o/o Hto	No. Ptes.	o/o
7-9.9 mg o/o	3	11.2	20-30o/o	4	17.3
10-12.9 mg o/o	13	62.0	31-40o/o	16	69.5o/o
- de 13 mg o/o	5	23.7	- de 40o/o	3	12.9
<b>Total Ptes.</b>				<b>23</b>	

**TABLA No. 9**  
**Leucocitos, fórmula diferencial, V.S.G.**

Leuc.< 9.900 x mm <sup>3</sup>	62.5o/o //	Neutr.<80o/o - 62.4o/o //	VSG<20mm/h - 81o/o
Leuc.> 10.000 x mm <sup>3</sup>	37.4o/o//	Neutr.> 80o/o - 27.4o/o//	VSG>20mm/h - 81o/o
<b>No. Ptes. 24</b>			

Como se vé, el 62o/o de los pacientes presentaban una anemia moderada; en la literatura se informa para Ca.V. B. anemia moderada, por debajo de 12 mg o/o. En el 55o/o de los casos y anemia severa, por debajo de 10 mg o/o en el 22o/o. El hematocrito se correlaciona con la hemoglobina en una anemia leve para el 69.5o/o de los casos estudiados.

**Tabla No. 10**  
**T y actividad de Protombina**

o/o Activ.Prot.	No.Ptes.	o/o
190	2	10.5
50-99 o/o	13	68.3
Menos del 50o/o	4	21
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>	

En cuanto al leucograma, un 62.5o/o de los casos estaba dentro de cifras normales; el porcentaje de pacientes con neutrófilos dentro de límites normales es similar. La literatura (26) demuestra leucocitosis por arriba de 10.000 x mm<sup>3</sup> en el 41o/o y reacción leucemoide en el 1 o/o.

El 81o/o presento elevación de la BSG y cerca del 89o/o alteración en el T y actividad de protombina.

#### QUIMICA SANGUINEA.-

La tabla No. 11 muestra los datos de Glicemia, Nitrógeno Ureico (BUN) y Creatinina.

**TABLA No. 1**

Glicemia (N: 60 - 100 mg o/o)			BUN (N: 8 - 20 mg o/o)			Creatinina (N: 1 - 2 mg o/o)		
Cifra	No. Ptes.	o/o	Cifra	No.Ptes	o/o	Cifra	No.Ptes	o/o
60 - 100	15	68	1 - 20	21	95.4	0.1 - 1.0	8	66.6
100 - 150	6	27	-de 20	1	4.5	1.1 - 2.0	3	25
- de 150	1	4.5				-de 2.1	1	8.3
Total Ptes.	22			22			12	

En un alto porcentaje de los pacientes a quienes se les investigó estos parámetros, se encontraron los resultados dentro de límites normales, en

especial las pruebas de función renal. En las tablas No. 12 y 13 se resumen las pruebas de funcionamiento hepático.

**TABLA No. 12**  
Bilirrubinas (NO. 1-1.2 mgo/o)

Nivel	No. Ptes	o/o
0.1 - 1.1. mgo/o	12	52.1
1.2 - 5.0	4	17.4
5.1 - 15 "	5	21.7
- de 15 "	2	8.7
Total	23	

**TABLA No. 13**  
Fosfatasa Alcalina (N4-12 uK.A.)

Nivel	No. Ptes.	o/o
1 - 12 u K.A.	2	14.2
12 - 100 " -	7	31.9
-de 100 "	5	35.7
Total	14	

Se aclara que todos los pacientes que tuvieron la bilirrubinemia elevada fué a expensas de la bilirrubina directa. En 52o/o de los casos la bilirrubinemia fue normal; la literatura informa elevación de la bilirrubina directa en el 42o/o de los enfermos; en los informes nacionales elevada en el 80 o/o (40).

La relación entre los niveles séricos de bilirrubina y físfatasa alcalina en los pacientes en que se efectuaron ambos estudios es como sigue:

Bilirrubinemia Normal - Fosfatasa Alcalina Normal: 1 paciente . . . . 7.1 o/o  
 Bilirrubinemia Normal - Fosfatasa Alcalina Elevada: 6 pacientes . . . . . 42.8o/o  
 Bilirrubinemia Elevada - Fosfatasa Alcalina Elevada: 7 pacientes . . . . . 50.0o/o

Total: 14 pacientes.

La literatura (26) informa un 63o/o de pacientes con bilirrubinemia normal y aumento de la fosfatasa alcalina. Esta asociación en pacientes con Ca.V.B. ha sido notada además por otros autores (17). En nuestra serie es del 42.8o/o.

Otros exámenes de química sanguínea practicados en menor número de pacientes fueron colesterolemia en 7 casos, hallándose elevada en un solo caso.

Amilaseemia en 4 pacientes, todas dentro de lo normal.

**EXAMENES RADIOLOGICOS.**

La radiología falla también en dar un diagnóstico temprano. Los hallazgos en los pacientes a quienes se les practicó estudios de Rx se muestran en las tablas Nos. 14, 15, 16, 17.

**TABLA No. 14**  
**Rx. de Torax y Abdomen Simple**

Estudio	Normal	Patología Biliar	Otros hallazgos	Ptes. Estud.
Rx Torax	68.1	-----	31.5	22
Abd. Simple	57.1	28.4	14.2	7

**TABLA No. 15**  
**Colecistografía**

Hallazgo	No. Ptes	o/o
Vesicula Bil Excluida	13	92.8
Concentra. débil - Colelitiasis	1	7.1
<b>Total</b>	<b>4</b>	

**TABLA No. 17**  
**Vías digestivas Altas**

Hallazgo	No. Ptes.	o/o
Normales.	7	58.3
Rechazo Extr.		
Dilatación	3	25
Otros	2	16.6
<b>Total</b>	<b>12</b>	

En el 92.8o/o de los casos a quienes se les practicó Colecistografía oral se encontró visícula biliar excluida; en las diversas series (26) este hallazgo es de 85o/o de los casos. En raras oportunidades se informa concentración y visualización del tumor (26, 29). En nuestra serie en un caso se demostró colelitiasis.

El papel de la colangiografía IV y de

**TABLA No. 16**  
**Biligráfica**

Hallazgo	No. Ptes	o/o
Conductos estrahepat. normales	4	40
Conduc. Extra hep. Dilat.y/o Calc.	3	30
No visualización	3	30
<b>Total</b>	<b>10</b>	

la transparietohepática no ha tenido relieve en la literatura; por lo general muestran obstrucción por malignidad inespecífica.

En casi el 60o/o de los casos a quienes se les practicó el estudio de Vías Digestivas altas fue informado como normal y en el 25o/o rechazo extrínseco y dilatación. En la literatura (26, 40) la anomalía más común es la comprensión extrínseca e invasión del bulbo y primera porción del duodeno, superior y lateralmente por el tumor de la vesícula biliar; es menos frecuente el compromiso del antro y del píloro (19, 26) por enfermedad muy avanzada.

Un estudio al que se le da el más alto grado de exactitud en el diagnóstico de Ca.V.B. entre los procedimientos radiológicos y que en nuestra serie nunca se practicó, es la arteriografía

selectiva y la altamente selectiva. (26,40,2). Los principales patrones son alargamiento de la arteria cística, vasos anormales en la pared de la vesícula biliar con irregularidades lumenales, lagos vasculares y neovascularización. Rara vez engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y desplazamiento de los vasos hepáticos y portales adyacentes. Todos estos hallazgos en casos tardíos.

Otros estudios aún no muy difundidos son la Duodenografía hipotónica (40) la pancreatocolangiografía retrógrada (26) y la detención de

TABLA No. 18

Diagnóstico Clínico		
Diagnóstico	No.Ptes.	o/o
Colelitiasis y/o Colecistocolocolit.	12	42.8
Ca Vías Biliares y/o Ca Periampular	6	21.4
Hidrocolecisto	4	14.2
CA. DE VISICULA BILIAR	4	14.2
Hepatoma	1	3.5
Ictericia obstructiva	1	3.5
Total	28	

#### DIAGNOSTICO.

En las tablas Nos. 18 y 19 se tabulan los diagnósticos clínicos que se hicieron y se correlacionan con los diagnósticos postoperatorios.

El diagnóstico de Ca.V.B. se logró preoperatoriamente en el 14.2o/o de los casos; en estudios de la literatura

metástasis en ganglios paraaórticos utilizando la linfangiografía. El papel de la Ultrasonografía y del CAT esta aún por definir.

#### OTROS EXAMENES.

En nuestra serie se practicó Laparoscopia en 3 casos lográndose establecer en todos el diagnóstico de Ca.V.B. Un caso se intervino, considerándose inoperable durante la laparotomía. En 7 casos se practicó Gammagrafía hepática, encontrándose imágenes sugestivas de matastasis en 3.

TABLA No. 19

Diagnóstico Postoperatorio		
Diagnóstico	No.Ptes.	o/o
CA. DE VISICULA BILIAR	23	88.7
Colelitiasis y/o Colecistitis	3	11.5
Total ptes. operados	26	

nacional, en uno nunca se llegó al diagnóstico preoperatoriamente (3) y en otro se logró en 3 de 20 casos.

Para la literatura en general (26), el resultado final de la gran variabilidad en la presentación clínica, combinado con la inespecificidad en signos físicos, de laboratorio y de Rx, da una rata media de diagnóstico preoperatorio correcto de 8.6o/o. Este aparente menor porcentaje de positividad se debe al estudio de casos en estadios más tempranos que permiten en ocasiones intervenciones



radicales y que en nuestra serie nunca se presentó.

En la tabla No. 18 se ve que clínicamente priman los diagnósticos de patología benigna del árbol biliar.

#### TIPO DE INTERVENCIONES PRACTICADAS.

En la tabla No. 20 se muestra el tipo de intervención efectuada. En ningún caso se practicó cirugía radical como es usual, aunque en casos muy limitados en otras series nacionales (3,40)

**TABLA No. 20**  
Tipo de Cirugía

Cirugía	No. Ptes	o/o
Laparotomía-Biopsia	12	42.8
Colecistectomía Y/o E.V.B.	11	39.2
Colecistectomía – Derivación	2	7.1
Sin intervenir	3	10.7
<b>Total</b>	<b>28</b>	

#### PATOLOGIA

Los hallazgos de Patología Macroscópica y Microscópica a continuación.

**TABLA No. 21**

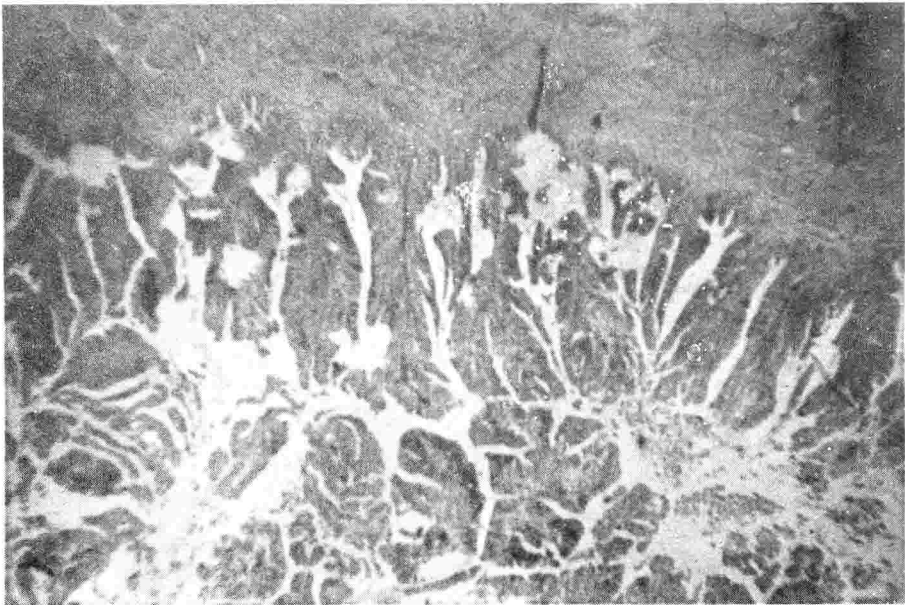
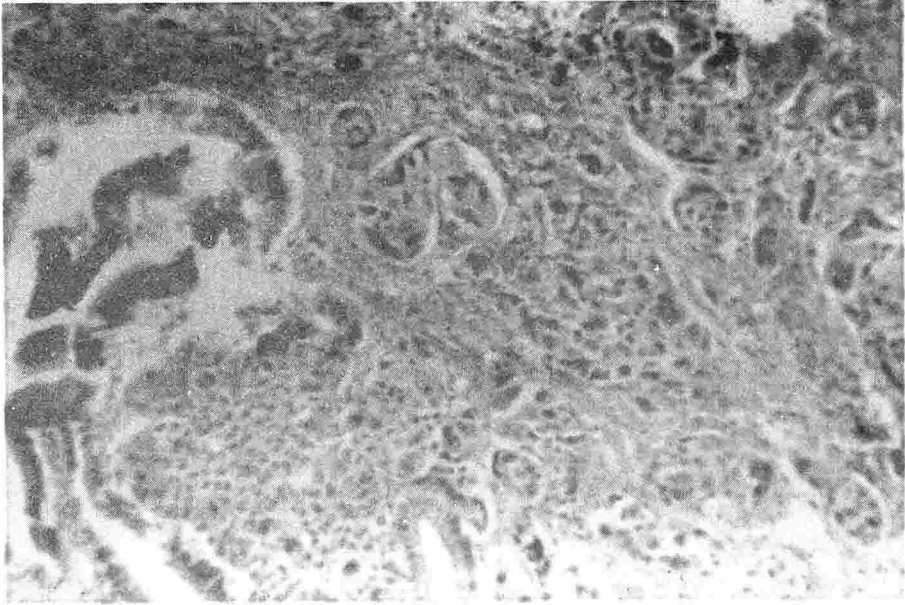
Apariencia Macroscópica V.B.		
Vesícula Biliar	No. Ptes	o/o
Pared engrosada	7	53.8
Pred fibrosa y/o aumento de la consistencia.	2	15.3
Tumor aparente	1	7.6
Áreas sésiles o polipoides	1	7.6
Otros	2	15.3
<b>Total</b>	<b>13</b>	

**TABLA No. 22**

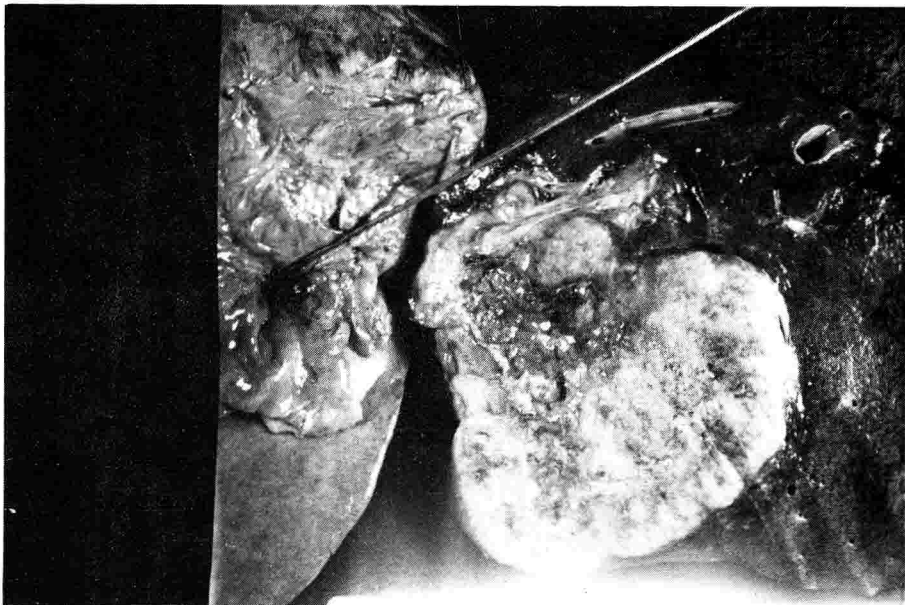
Histopatología			
Tipo	No.Ptes.	o/o	o/o(21)
Adenocarcinoma	19	67.8	82.3
Ca. Indiferenciado	2	7.1	6.9
Ca. Escamocelular	3	10.7	3.3
Adenoacantoma	1	3.5	1.4
Sin patología	3	10.7	-
Ca. in situ	0	0	0.0
<b>Total</b>	<b>28</b>		



Carcinoma primario de la Vesícula Biliar. Apariencia macroscópica.



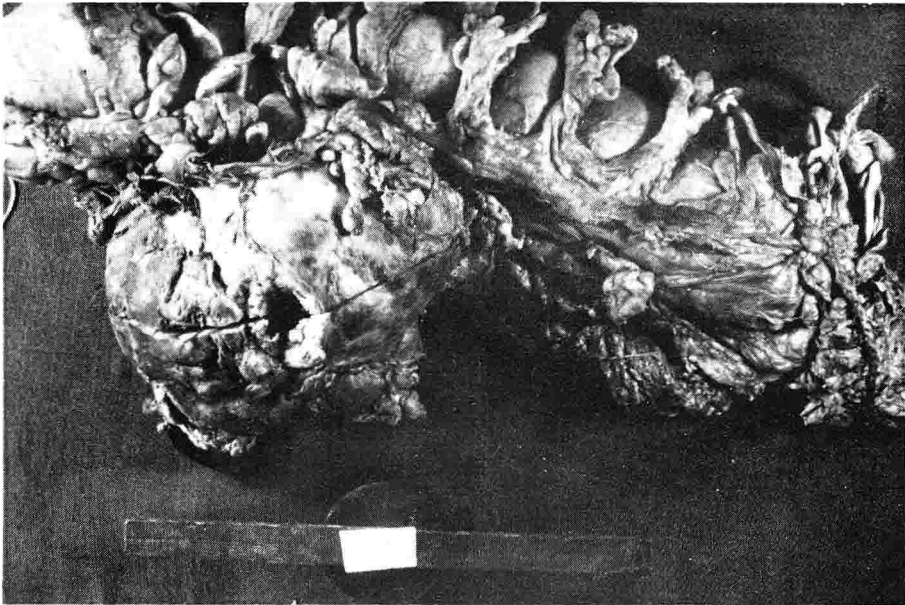
Adenocarcinoma de Vesícula Biliar. x40



**Carcinoma primario de la Vesícula Biliar. Infiltración hepática.**



**Carcinoma primario de la Vesícula Biliar. Asociación con Colelitiásis.**



**Carcinoma primario de la Vesícula Biliar. Invasión a Colon.**

**ASOCIACION CON CELELITIASIS.**

En los 13 casos en que se practicó colecistectomía se encontraron cálculos en la vesícula biliar; en un paciente que falleció y a la autopsia se encontró Ca.V.B., no se evidenciaron cálculos en la vesícula. En los 13 casos en que se practicó solamente laparotomía y biopsia No se pudo estudiar la presencia de colelitiasis. Esto nos da una asociación del 92.8o/o entre

colelitiasis y Ca.V.B., para los casos en que se pudo correlacionar.

**EXTENSION DE LA ENFERMEDAD Y DISEMINACION**

El compromiso de los órganos vecinos por el Ca.V.B. se muestra en la tabla No. 23; es de anotar que en varios pacientes hubo más de un órgano comprometido.

**TABLA No. 23**  
**Invasión de órganos por el Ca.V.B.**

Organo	No.Ptes.	o/o
Hígado	12	42.8
Epiplón - Peritoneo	7	25
Ganglios regionales	6	21.4
Pedículo Hepático-Vías biliares	10	35.7
Vías digestivas altas	4	14.2
Colon	3	10.7
Páncreas	1	3.5
Sin dato	4	14.2
<b>Total</b>	<b>28</b>	

El mayor compromiso del hígado en nuestra serie concuerda con otros informes de la literatura nacional (3,40); el Ca.V.B. tiene tendencia a la invasión local antes de hacerse evidente metástasis a distancia (3,11).

Las principales vías de diseminación son linfáticas, vascular, neural, intraperitoneal e intraductal (1).

**SOBREVIDA**

Por dificultades en el control de nuestros pacientes, en 23 de los 28 casos de la presente revisión no se pudo hacer una estadística de la sobrevida. En la mayoría de los pacientes el último control se efectuó entre los 15 y los 30 días del postoperatorio; sólo muy contados casos tuvieron un control más distante, el máximo 5 meses antes de perderse del control.

De los 5 pacientes restantes, a 2 se les practicó colecistectomía: uno murió a los 4 días de postoperatorio y el otro a los 40 días.

A 2 se les practicó laparotomía y biopsia: uno murió a los 24 días de postoperatorio y el otro a los 3 meses y 20 días.

El último caso murió durante la hospitalización sin intervenir, con diagnóstico de hepatoma; se le practicó autopsia.

En otros trabajos nacionales se pudo obtener datos de control en más o menos el 50o/o de los pacientes (40) En los informes de la literatura la sobrevida general a 5 años (26) para pacientes con Ca.V.B. fue de 4.1o/o y a 1 año de 11.8o/o

#### COMENTARIOS

El carcinoma primario de la vesícula biliar es poco usual pero no raro; es la neoplasia más común del árbol y la quinta en frecuencia de las del tubo digestivo.

Para los EE.UU. se da una incidencia de 2.5 x 100.000 habitantes; no hay datos para hacer este mismo cálculo en Colombia. La incidencia entre nosotros de 1.54o/o de Ca.V.B. en casos intervenidos por patología del árbol biliar y de 0.94o/o sobre casos de autopsia, concuerda con la literatura.

La relación de mujeres a hombres, tan elevada y discordante con respecto a otros informes sobre Ca.V.B. y sobre patología del árbol biliar en especial (10), puede deberse a que nuestro hospital atiende primordialmente mujeres en el área C. Externa y Cirugía programada, pues hay mayoría de hombres cubiertos por la Seguridad Social y que son atendidos en otros centros. De todos modos se aproxima a estadísticas recientes europeas (4A).

La edad de mayor incidencia es inferior en un decenio a los informes extranjeros y debida al aumento de la longevidad en los países avanzados, como ya se dijo.

En cuanto al diagnóstico, se destaca la inespecificidad de los síntomas y signos clínicos y concordando con los diferentes informes prima la sospecha de patología benigna; cuando ya hay signos de masa palpable o ictericia se trata de casos avanzados.

Observando los exámenes paraclínicos se destaca la presencia de una anemia en la mayoría de los pacientes; en lo referente a la química sanguínea cabe resaltar la asociación de bilirrubinemia normal con fosfatasa alcalina elevada, asociación puesta de relieve en la literatura en algo más de la mitad de los casos.

En lo que respecta a los estudios radiológico se hace énfasis en la utilidad de la angiografía selectiva; la mayoría de los hallazgos de la radiología standart son inespecíficos.

Se llama la atención sobre la laparoscopia, cuya utilidad para el cirujano se pone de relieve en informes recientes de la literatura (15) y que fué positiva en el diagnóstico en los casos en que se utilizó; poco hay al respecto de ella en la literatura nacional e internacional en el estudio del Ca. V.B.

En nuestra serie hay una rata de diagnóstico preoperatorio de 14.2o/o un poco más alta que la mencionada en la literatura, pero en muchos informes se trataron pacientes en estadios iniciales y potencialmente curables de la enfermedad y donde son muy escasas las molestias y los hallazgos clínicos y de laboratorio. Basados en la inespecificidad del cuadro clínico y paraclínico y el bajo porcentaje de diagnóstico preoperatorio, en la literatura (26) se le empieza a dar mayor significado clínico a la observación de que el Ca.V.B. usualmente se presenta como uno de cinco Síndromes Clínicos:

A. Colecistitis Aguda. Se informa en el 16o/o de los pacientes en 10 series. En la nuestra, aproximadamente el 14.2o/o de los casos eran compatibles con el diagnóstico de colecistitis aguda: dolor en hipocondrio derecho de corta duración asociado a nauseas, vómito, fiebre y defensa lo-

calizada. En el 1o/o de los pacientes operados por colecistitis (36) se encuentra Ca.V.B., causada presumiblemente por obstrucción tumoral o por cálculo; sería de mejor pronóstico por ser de presentación más rápida.

B. Colesistitis Crónica.- En el 43o/o de los pacientes de 17 series y en la nuestra se asimila el 42o/o los que tenían compatible con este diagnóstico; la mayoría tienen cálculos (3/0). Entre el 20o/o - 60o/o de los casos (8) tenían cambios recientes en la sintomatología, principalmente en relación a la intensidad y frecuencia del dolor y a la aparición de nuevos síntomas como ictericia, anorexia y pérdida de peso.

C. Tumores Malignos de Arbol Biliar. En el 34o/o de los casos informados y en nuestra serie el 21.4o/o sugería neoplasia del árbol biliar por síntomas como ictericia, pérdida de peso, debilidad generalizada, anorexia y dolor persistente en el cuadrante superior derecho del abdomen; en un tercio aproximadamente de los casos se diagnosticó como carcinoma, en general de la cabeza de páncreas. Estos casos por lo común son estadios avanzados de la enfermedad. En la literatura inglesa el 85o/o de los casos con ictericia eran irreseccables; en nuestra serie lo eran todos como se dijo. Es muy raro que el Ca.V.B. sea reseccable cuando se encuentra masa abdominal palpable o ascitis. De nuestros pacientes, el 76.8o/o tenían masa palpable en el hipocondrio derecho.



D. Tumores Malignos Diferentes a los del Arbol Biliar.- Se informa en el 29o/o (26) síntomas de malignidad inespecífica como anorexia aislada, pérdida de peso, o sintomatología específica de un órgano dependiendo de su invasión por el Ca.V.B. como al hígado, estómago, duodeno, colon o riñón.

E. Manifestaciones Benignas Diferentes a las del Arbol Biliar. Se presentan en pequeño porcentaje. La invasión del tracto gastrointestinal superior da obstrucción o sangrando remediando el ulcus péptico (14,35); puede haber hemorragia también por hemobilia, invasión directa del estómago, duodeno, colon y alteraciones de la coagulación por falla hepática como manifestación terminal.

En la etiología del Ca.V.B. se han propuesto varios factores; las enfermedades de la vesícula biliar, especialmente la colelitiasis, es la más frecuente invocada. Otros factores menos importantes propuestos son carcinógenos, transformación maligna de neoplasias benignas de la vesícula y enfermedad inflamatoria del intestino.

#### Colelitiasis.

En un alto porcentaje de pacientes con Ca.V.B. se pueden demostrar cálculos de la vesícula; en nuestra serie casi el 100o/o en los que se estudio este factor. Sin embargo, hay un bajo porcentaje - 1o/o - 3o/o de pacientes con Ca.V.B. en los casos de-

mostrados de colelitiasis en autopsias y un cuarto de los casos de Ca.V.B. se desarrollan sin colelitiasis. Estudios en Uganda (18) donde es rara la colelitiasis, mantiene su predominancia por el sexo femenino, sospechándose otras posibilidades tal vez hormonales. Sobre su papel en la génesis de la enfermedad se propone el factor de la irritación crónica de los cálculos. Varios modelos animales colocando cuerpos extraños en la vesícula, aún cálculos de pacientes con Ca.V.B. han dado resultados disímiles en la producción de Ca, indicando solo diferencias de respuestas entre las especies. Se ha podido inducir Ca.V.B. en animales colocando en su vesícula perlas con Radium; sin embargo, la hipótesis de Lazarus-Barlow de que los cálculos de pacientes con Ca.V.B. fueran radioactivos, mencionada en una revisión anterior (3), no pudo ser confirmada por Fortner (13).

Se nota también una más alta incidencia de Ca.V.B. en pacientes que han sido sometidos a operaciones previas sobre el árbol biliar, usualmente colecistostomía; en nuestra serie ninguno presentaba tales antecedentes.

Colecistitis Crónica. Casi la mitad de los pacientes en largas series de la literatura tenían antecedentes de colecistitis crónica; la incidencia aumenta al aumentar la severidad de la colecistitis, hasta llegar al último grado, la vesícula calcificada (27).

Carcinógenos. Hay varios estudios en animales que muestran solo diferencia de respuestas entre las especies; se ha estudiado el carcinógeno Methylcolatreno, pero aunque en algunas especies pudo inducir Ca. en la vesícula, no se ha demostrado su presencia en la bilis de pacientes con Ca. V.B. De estudios con otros agentes surge una probable etiología multifactorial. Solo hay un informe de aumento de la incidencia de Ca.V.B. en trabajadores de caucho, pero se sabe que ellos están expuestos a gran variedad de sustancias químicas.

.Neoplasias benignas de la Vesícula. Es difícil unificar la nomenclatura (30,31) en términos como papiloma, pólipo, hiperplasia adenomatosa, así como su riesgo de malignización. se debe poner más atención a la aparición de Ca. in situ en un adenoma, aunque es difícil distinguir este del adenocarcinoma en sí. Se aconseja seguimiento clínico de los pacientes con estos hallazgos.

Colitis Ulcerativa. La asociación entre enfermedades del tracto biliar y la colitis ulcerativa crónica, siendo la más rara el Ca; en nuestra serie no se encontró esta asociación.

En el aspecto patológico, la apariencia macroscópica encontrada en nuestra serie concuerda con la descripción de engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, más común en el fundus y a menudo con infiltración de las estructuras vecinas;

menos frecuentes se presenta como proyecciones polipoides o papilares dentro de la luz de la vesícula y el cístico; se describen origen multifocal y calcificaciones. No se pudo en esta serie determinar el sitio del origen del Ca. en la vesícula como lo está en otros informes (3,32,40).

En cuanto a la apariencia microscópica, se informa (26) los tipos adenocarcinoma, Ca. indiferenciado, Ca. escamocelular, adenoacantoma y Ca. in situ con los porcentajes mostrados en la tabla No. 22.

El tipo adenocarcinoma se subdivide a su vez en variedades glandular, medular, escurroso, papilar y coloide.

De los 19 casos de adenocarcinoma encontrados en nuestra serie se pudieron subclasificar en variedad papilar 2, mucoprodutor 5, y esclerosante 1; en ningún caso se informó Ca. in situ.

Refiriéndose a Ca.V.B. y colelitiasis juntos, esta frecuente asociación no se discute pero sí hay controversias en cuanto a la relación entre las dos. En nuestra serie fue del 92o/o de los casos en que se pudo establecer. En otros informes (4,26) los cálculos estaban presentes en el 73o/o de los pacientes con Ca.V.B. Se ha documentado una mayor incidencia de cálculos en pacientes con Ca.V.B. que en la población general en todas las edades y un frecuencia similar de

cálculos en hombres y mujeres con Ca.V.B. a pesar de la mayor frecuencia de cálculos en las mujeres.

De todos modos, un 25o/o de los Ca. V.B. se desarrollan sin colelitiasis. Estudios de autopsias revelan que la incidencia del Ca.V.B. en todos los pacientes con colelitiasis es solamente 1-2o/o independiente de la edad. Aunque no se ve una relación clara de causa a efecto, la asociación es lo suficientemente frecuente para sugerir antecedentes comunes.

La diseminación del Ca.V.B. ocurre por vía linfática, vascular, neural, intraperitoneal e intraductal. Como en la mayoría de los informes el órgano más comprometido fué el hígado, en el 42.8o/o de los casos.

El drenaje linfático se efectúa por plejos intramurales que drenan a linfáticos del cístico y del colédoco; de allí van a nódulos pancreatoduodenales superiores y posteriores y de allí a la cadena paraaórtica. Los nodos en general adquieren tamaño suficiente para producir obstrucción. Este tipo de diseminación se describe en el 45o/o de los casos (26).

El drenaje venoso de la vesícula biliar termina en el lóbulo cuadrado del hígado por venas concurrentes cortas en el lado hepático - venas colecísticas - y por canales mas grandes acompañando los conductos extrahepáticos dentro del hígado. De aquí se de-

duce que las metástasis vasculares del Ca.V.B. inicialmente comprometen al hígado adyacente y no es el compromiso difuso característico de otros tumores malignos del tracto gastrointestinal. La invasión al hígado se informa (26) en el 69o/o de los casos; pero de mayor importancia para la resección quirúrgica es el hecho de que en el 85o/o de los casos el compromiso es local y sólo en el 5o/o se informa invasión general del hígado.

La diseminación intraperitoneal lleva a una invasión local del hígado, estómago, duodeno, ángulo hepático de colon, pared abdominal, omento; en casos muy avanzados se ven diseminaciones intraabdominales extensas.

La diseminación intraductal es característica del subtipo papilar; en un 19o/o. En general es una invasión menos agresiva con sintomatología más temprana.

La difusión neuronal, aún cuando se observa en una cuarta parte aproximadamente de las lesiones tratadas quirúrgicamente, su significación práctica es difícil de estimar; al resecarse, dichas extensiones deben incluirse en los vasos linfáticos regionales (1).

Debido al estado de la enfermedad al momento de la intervención hubo un 42.8o/o de casos a quienes solo se les

practicó laparotomía y biopsia. En las diferentes series no hay informes de pacientes tratados medicamente que hayan sobrevivido 5 años, notándose lo evidente del tratamiento quirúrgico que lo logra en algún porcentaje. La éscasa sobrevida que se describe en la literatura se debe a diagnóstico tardío lo que conlleva a una intervención en estadio avanzado. Otro factor común a la mayoría de los informes es de muy pocos casos de procedimiento más agresivos que la simple colecistectomía para tratar el Ca.V.B. Teniendo en cuenta lo dicho del frecuente compromiso del hígado y que en el 85o/o es un compromiso local de dicho órgano, menos del 1o/o de los pacientes se tratan conociendo el comportamiento biológico de este tipo de cáncer: la mayoría de pacientes con Ca.V.B. mueren de falla hepática secundaria a obstrucción por recurrencia local de la enfermedad y Nó de metastasis a distancia, poniendo de relieve lo inadecuado de la simple colacistectomía para el control local de la enfermedad.

Hay concenso en el mal pronóstico en todos los trabajos sobre Ca.V.B. Los pocos casos exitosos son el resultado de circunstancias fortuítas más que de resecciones planeadas. En la mayoría de las resecciones exitosas no se reconoció el Ca.V.B. en la cirugía y se practicó colecistectomía pensando en una entidad benigna. De las diferentes series (26) se describen las siguientes intervenciones:

Colecistectomía.....	33.8o/o
Colecistectomía — resección local en cuña del hígado.....	2.9o/o
Colecistectomía — resección local de nódulo linfáticos.....	0.2o/o
Colecistectomía — resección hepática local — disección de nódulos Linfáticos.....	0.6o/o
Colecistectomía — resección gastrointestinal.....	0.7o/o
Colecistectomía — resección hepática amplia.....	0.1o/o
Derivación G.I. o biliar paliativa . . . . .	13.4o/o
Biopsia sola.....	34.4o/o
Procedimiento paliativo inespecífico o biopsia.....	9.5o/o
Procedimiento no especificado . . . . .	3.9o/o

Se considera (39) que el 72o/o de las colecistectomías son paliativas y el resto potencialmente curativa.

En cuanto a otros tipos de terapéutica descritos (26,38) para las lesiones irresecables, la quimioterapia al igual la radioterapia no han alterado el pésimo pronóstico; se ha intentado quimioterapia con 5FU y 5F2DU, en ocasiones con administración intraarterial. No hay informes de pacientes tratados médicamente que hayan sobrevivido 5 años, lo que sí se ha logrado con la cirugía, deduciéndose por ende el beneficio del tratamiento quirúrgico.

Teniendo en cuenta la extensión de la enfermedad al hígado adyacente y

a los ganglios linfáticos regionales, varios autores (1, 11, 12, 16, 23) han propuesto la colecistectomía Radical, con resección en cuña del hígado adyacente y linfadenectomía del ligamento hepatoduodenal, con baja mortalidad operatoria; aún hay discrepancias sobre la mejoría de la supervivencia a 5 años con este método.

Como recomendación práctica se debe hacer estudio anatomopatológico de todas las vesículas extraídas por patología benigna; en caso de que el patólogo encuentre Ca.V.B. , tratar de clasificarlo en los grupos de Nevin y con base en estos datos y el estado clínico general del paciente valorar el probable comportamiento del tumor con mirar a una reintervención para cirugía más radical.

Por dificultades en el seguimiento de los pacientes fué difícil hacer una estadística de la sobrevida, pero en los pocos casos controlados se vió que en estadios avanzados esta se reduce a pocos meses postoperatorios; no hubo el caso de cirugía radical, para comentar su supervivencia.

Los informes más optimistas indican una sobrevida del 15o/o a 5 años, dándose la curación solamente en algunos casos de enfermedad muy incipiente encontrada como hallazgo del patólogo en una vesícula extirpada por patología benigna.

La supervivencia a 5 años especificada según el tratamiento (26) fué:

14o/o en informes de hallazgo ocasional del tumor en la pieza de colecistectomía.:

2.9o/o de quienes se identificó el tumor y se creyó resecaado:

0.4o/o de pacientes con tratamiento paliativo por lesión irresecable:

Ningún caso a los que se les practicó biopsia sola.

La sobrevida media de pacientes no sometidos a resección varía de 2 a 6 meses.

Nevin (21) correlacionó la profundidad de la invasión tumoral en la pared de la vesícula biliar y el grado histológico, con la sobrevida; concluye que el 79o/o de los pacientes que sobreviven a la operación por Ca.V. B. que invadía la mucosa y la muscularis mucosa fueron curados por la colecistectomía y que pacientes con compromiso del hígado o metástasis a distancia murieron en 2 años, independiente de la terapia. El 63o/o de los tumores bien diferenciados sobreviven 5 años y sólo el 1o/o de los pobremente diferenciados. Propone una clasificación combinando el estado y el grado y demuestra que tiene una buena correlación con la sobrevida de los pacientes. En informes recientes (5) se describe curación en todos los pacientes con Ca.V.B. localizada a la mucosa.

En cuanto a la profilaxis, varios autores, entre ellos nacionales (3,26) proponen la colecistectomía en todos aquellos pacientes en que se com-

pruebe colelitiasis, sea o no sintomática. Esta debe seguirse practicando, como se acepta, para prevenir las complicaciones de la litiasis, la ma-

yoría no neoplásica y no por el temor de génesis de malignidad solamente, que solo se presenta en el 1-2o/o de los pacientes con cálculos.

## RESUMEN

Se presenta una revisión de 28 casos de Carcinoma Primario de la Vesícula Biliar estudiados durante 11 años en el Hospital San Juan de Dios. La incidencia de dicha entidad en relación al número de colecistectomías efectuadas en el mismo lapso es de 1.54o/o; 13:1 son mujeres en la 6a. década de la vida, grandes múltiparas y con un cuadro de menos de 2 meses de evolución en el 57o/o de los casos. Los principales síntomas fueron dolor en el hipocondrio derecho, náuseas, vómito e ictericia; los principales signos hallados en la serie fueron masa palpable en el hipocondrio derecho con defensa localizada y hepatomegalia. El 55o/o tenían una anemia moderada y el 81o/o aumento de la VSG; el 90o/o alteración del tiempo de protrombina. El 52o/o tenían las bilirrubinas dentro de límites normales u un 42.8o/o de estos últimos tenían la fosfatasa alcalina elevada, dato sobre el que se llama la atención. Desde el pun-

to de vista radiológico de esta entidad se destaca la importancia de la angiografía selectiva como único estudio diagnóstico. Otro examen positivo muy poco usado es la laparoscopia.

Se logró un diagnóstico preoperatorio del 14.2o/o y un diagnóstico postoperatorio del 88.5o/o. De los 25 pacientes intervenidos a un 42.8o/o se le practicó laparotomía y biopsia y a un 39.2o/o colecistectomía y/o EVB. Patológicamente primó el Adenocarcinoma en un 82.3o/o y en el 92.8o/o de los casos se presentaba asociación con colelitiasis. El órgano mas invadido por el tumor fue el hígado con un 42.8o/o seguido por el epiplón con 25o/o y ganglios regionales con 21.4o/o. Fue difícil estudiar la supervivencia, pero se llama la atención sobre la gravedad de la entidad en los estadios avanzados.

## SUMMARY

We present the revision of 28 cases of primary carcinoma of the gallbladder studied during the period of eleven years at San Juan de Dios Hospital in Bogotá — Nacional University of Colombia. The incidence of that entity in relation with the

number of cholecistectomies performed in the same period is 1.54% 13:1 were women in the sixth decade of life with multiple pregnancies and less than two months of evolution in 57% of the cases. The main symptoms were pain in the

right hypochondrium, nausea, vomiting and jaundice; the main signs found in this series were palpable mass on the right hypochondrium with localized defense and hepatomegaly, 55% had moderate anaemia and an 81% increase in the E.S.R.; and 90% alteration of the Prothrombin time. 52% had the bilirubin within normal limits and 42.8% had the alkaline phosphatase increased. On the radiological point of view, it is important to emphasize the selective angiography as the only radiological test of value, another useful tool is the laparoscopy but it is not often used.

A preoperative diagnosis was reached in 14.2% and 85% in the post-operatives. Of the 25 patients who underwent surgery 42.8% had laparotomy and biopsy and 39.2% cholecistectomy and/or exploration of the biliary ducts.

The pathology mainly showed adenocarcinoma in 82.3% associated with cholelithiasis in 92.8%. The liver was invaded in 42.8% followed by the epiploon 25% and regional ganglia in 21.4%. It was difficult to study the survival, but we call your attention to the severity of this illness in the advanced cases.

## REFERENCIAS

1. Adson, M.A.: **Carcinoma of the Gallbladder.** Surg., Clin. North Am. 53:1203, 1973.
2. Abrams, R.M., Meng, C., Firooznia, H., and others. **Angiographic Demonstration of Carcinoma of the Gallbladder.** Radiology 94:277, 1970.
3. Arias E.J., Yunis E.: **Cáncer Primitivo de la Vesícula Biliar.** Temas escogidos de Gastroenterología. Vol. XII: 115, 1963.
4. Arminski, T.C.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder; A collective review with the addition of twenty five cases from the Grace Hospital, Detroit, Michigan.** Cancer, 2:379, 1949.
- 4.A. Arnaud, J., Graf, P., Gramfort, J., Adloff, M.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder.** Review of 25 cases. Am. J. Surg. 138:403, 1979.
5. Bivins, B.A., Mecker, W.R., and Griffin W.O.: **Importance of Histologic Classification of Carcinoma of the Gallbladder.** Am. Surg. 41:121, 1975.
6. Burdette, W.J.: **Carcinoma of the Gallbladder.** Am. Surg., 145:832, 1957.
7. Castro, A., Ordoñez, N., et. Al.: **Carcinoma de la Vesícula Biliar,** Universitas Médica. XII:319-330, 1971.
8. Chandler, J.J., Fletcher, W.S.A.: **Clinical Study of Primary Carcinoma of the Gallbladder;** Surg. Gynecol. Obstet. 117:297, 1963.
9. Christensen, A.H., Ishak, K.G.: **Benign Tumors and Pseudotumors of the Gallbladder;** Report of 180 cases, Arch. Pathl., 90:423, 1970.
10. Escobar Triana, J., et. al.: **Colelitiasis.** Temas escogidos de Gastroenterología. Vol. X, 147:151, 1966.
11. Fahim, R.B., Ferris, D.O., McDonald, J.R.: **Carcinoma of the Gallbladder;** An appraisal of its surgical treatment. Arch. Surg., 86:334, 1963.
12. Fahim, R.B., McDonald, J.R., Richards, J.C., Ferris D.O.: **Carcinoma of the Gallbladder;** A study of its modes of spread. Am. Surg., 156:114, 1962.
13. Fortner, J.G., Norris, W.: **Determination of the Radioactivity of Gallstones Obtained from Cases of Gallbladder Cancer.** Cáncer, 8:687, 1955.

14. Friedman, I.H., Meller, G., Ginzburg, L.: **Pyloroduodenal Obstruction due to Carcinoma of the Gallbladder.** *Am. J. Gastroenterol*, 52:224, 1969.
15. Friedman, I., Wolff, W.: **Laparoscopy: A Valuable Adjunct to the Abdominal Surgeon's Armamentarium.** *Am. J. Surg.* 135: 160, 1978.
16. Glenn, F., Hays, D.M.: **The Scope of Radical Surgery in the Treatment of Malignant Tumors of the Extrahepatic Biliary Tract.** *Surg. Gynecol. Obstet.* 99:529, 1954.
17. Hendricky, J., Beckers, J., Franssen, G., and Tanghe, W.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder.** *Tijdschr. Gastroenterol.* 13:11, 1970.
18. Humtts, M.S.R., and Anthony, P.P.: **Tumors of the Liver, Biliary System and Pancreas.** *Recent Results Cancer Res.* 41:76, 1973.
19. Khilnani, M.T., Wolf, B.S. and Finkel, M.: **Roentgen Fractures of Carcinoma of the Gallbladder on Barium-meal Examination.** *Radiology*, 79:264, 1962.
20. McLaughlin, C.W.: **Carcinoma of the Gallbladder, an added hazard in untreated calculous cholecystitis in older patients.** *Surg.* 56:757, 1964.
21. Nevin, J.E., Moran, T.J., Kay, S. and King, R.: **Carcinoma of the Gallbladder.** *Cancer*, 37:141, 1976.
22. Ohlsson, E.G. and Aronsen, K.F.: **Carcinoma of the Gallbladder, A Study of 181 cases.** *Acta. Chir. Scand.*, 140:475, 1974.
23. Pack, G.T., Miller, T.R., and Brasfield, R.D.: **Total Right Hepatic Lobectomy for Cancer of the Gallbladder; Report of three cases.** *Am. Surg.*, 142:6, 1955.
24. Peskin, G.W.: **The Treatment of Silent Gallbladder,** *Surg. Clin. North Am.*, 53:1063, 1973.
25. Piehler, J.A. and Chichlow, R.W.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder.** *Arch. Surg.* 122:26, 1977.
26. Piehler, J.M., and Robert W. Crichlow,: **Primary Carcinoma of Gallbladder.** *Surg.* 147:929, 1978.
27. Polk, H.C.: **Carcinoma and the Calcified Gallbladder.** *Castroenterol.* 50:582, 1966.
28. Reyes, T., Trujillo L., Isaza, G.: **Carcinoma Primario de Vesícula Biliar.** *Temas escogidos de Gastroenterología.* Vol. XXI:85, 1980.
29. Robertson, W.A. and Carlisle, E.B.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder; Review of the fifty-two cases.** *Am. J. Surg.*, 113:738, 1967.
30. Sawyer, K.C.: **The Unrecognized Significance of Papilomas, Polyps and Adenoma of the Gallbladder.** *Am. J. Surg.* 120:570, 1970.
31. Shapiro, R.: **Fixed Defects of the Gallbladder Wall and Adenomyomatosis.** *Surg. Gynecol. Onstet.*, 136:745, 1973.
32. Sierra, J.L., Ordoñez, N., Castro A.: **Carcinoma Primario de la Vesícula Biliar.** *Tríb. Médica* No. 22, pág. A3-A8, 1972.
33. Stone, C.S. and Yekel, R.L.: **Papillary Carcinoma of the Gallbladder;** *Bull, Mason Clin.* 17:51, 1963.
34. Strauch, G.O.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder; Presentación of seventy cases from the Rhode Island Hospital and acumulative review of the last ten years of the American Literature.** *Surg.* 47:368, 1960.
35. Tanga, M.R. and Ewing, J.B.: **Unusual manifestations of the Gallbladder.** *Int. Surg.* 53:44, 1970.
36. Thorbjarnarson, B.: **Carcinoma of the Gallbladder and Acute Cholecystitis.** *Am. Surg.*, 151:241, 1960.
37. Thorbjarnason, B., and Glenn, F.: **Carcinoma of the Gallbladder.** *Cancer* 12:1009, 1959.
38. Treadwell, T.A., Hardin, W.J.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder; The Role of Adjuntive Therapy in its Treatment.** *Am. J. Surg.* 132:703, 1976.
39. Ulin, A.W., Wagner, S. and Gambescia, J.M.: **Carcinoma of the Gallbladder; a Significant Complication of Cholelithiasis in Older Patients.** *Am. J. Gastroenterol.* 36:163, 1961.
40. Vergara, A., Vergara, C., Ramírez, A., Negret, M.: **Carcinoma Primario de Vesícula Biliar.** *Temas escogidos de Gastroenterología,* Vol. XVII, 189:197, 1974.



# Lagunas cerebrales

## ESTUDIO CLINICO Y PATOLOGICO DE 100 CASOS FATALES\*

GUSTAVO ROMAN CAMPOS \*\*

### INTRODUCCION

Las lagunas cerebrales se definen como pequeñas cavidades quísticas del tejido cerebral, con un diámetro entre 0,5 y 17 milímetros, situadas generalmente en los ganglios basales y en el puente (1,2). Fueron descritas inicialmente en 1838 por Dechambre (3), un interno del hospital de la Salpêtrière y fueron objeto de un estudio detallado a finales del siglo pasado por Durand-Fardel (4) y por otros investigadores contemporáneos (5-7). En 1901, Pierre Marie (8) y sus discípulos (9-10), describieron las características clínicas y patológicas del estado lacunar. A pesar de que las lagunas son sin duda las más numerosas de todas las lesiones

vasculares cerebrales (2), estas fueron olvidadas durante casi medio siglo hasta que Fisher y colaboradores (2,11-16) en una cuidadosa serie de artículos, revivieron el interés por estas lesiones. Caplan (17) y Gautier (18, 19) más recientemente, han enfatizado la importancia clínica de estas lesiones. Sólo hasta hace 3 años, las lagunas fueron finalmente incluidas como una categoría clínica separada de apoplejía o accidente cerebrovascular (20).

El objeto de este artículo es revisar 100 autopsias de pacientes con lagunas, seleccionados entre el material de un gran centro neurológico, enfatizando en la ausencia de hipertensión arterial en un número grande de los mismo y en la importancia de estas lesiones como causa de demencia.

### MATERIALES Y METODOS

Se revisaron los archivos del Laboratorio de Neuropatología "Charles Foix" del hospital de la Salpêtrière

\* Presentado *in extenso*, como Tesis para optar al "Diplôme d'Assistante Étranger" de la Universidad de París, VI, U.E.R. - Faculté de Médecine Pitié - Salpêtrière, París, 1975.

\*\* Profesor Asistente de Neurología, Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

en París, entre Julio de 1964 y Junio de 1974 y se seleccionaron 100 casos con presencia de lagunas únicas o múltiples, en los cuales se disponía de historias clínicas neurológicas completas.

Se examinaron los siguientes parámetros:

1. Edad y sexo.
2. Evidencia de hipertensión arterial, de acuerdo a la presencia de por lo menos un criterio clínico y un criterio patológico, de los siguientes:

**Criterios clínicos:**

- Tensión arterial igual o superior a 160/95 mm Hg, documentado en varias ocasiones en la historia clínica.
- Presencia de retinopatía hipertensiva.

**Criterios Patológicos:**

- Hipertrofia ventricular izquierda.
- Cardiomegalia y aumento del peso del corazón, para la edad del paciente.
- Arteriolonefroesclerosis hipertensiva.

3. Diagnóstico Documento de diabetes mellitus, hiperlipidemia o fibrilación auricular.
4. Historia neurológica: Se revisó cuidadosamente en la historia la presencia de episodios anteriores de déficit neurológico transitorio permanente, así como los resultados de los exámenes neurológicos.
5. Estudio Neuropatológico: Se anotó el número, localización y tamaño de las lagunas, según la descripción del protocolo de autopsia. Se revisaron los cortes en celoidina y los estudios microscopicos de las preparaciones histológicas. Se anotó la presencia de otras lesiones neuropatológicas asociadas con las lagunas, así como el grado de arteriosclerosis de las arterias cerebrales extra e intracraneales. Finalmente, se notó el grado de arteriosclerosis de la aorta y grandes vasos y la presencia de patología cardíaca y renal.

#### DEFINICIONES

**Laguna :** (Del latín *lacuna*-ae: Un agujero o pequeña cavidad).

Lesión descrita en 1838 por Dechambre (3), para referirse a la pequeña cavidad que resulta de un infarto isquémico de pequeña extensión, o teóricamente de la reabsorción de una hemorragia minúscula. Estas lesiones se sitúan generalmente en los ganglios basales y en la protuberan-

cia. Cole y Yates (21), utilizaron el término **cavidades quísticas** (cystic spaces) para referirse a estas lesiones.

Es difícil determinar en qué momento la cavidad de un infarto cerebral antiguo puede llamarse laguna, por lo cual Fisher (2) propuso que el diámetro máximo fuera de 17 milímetros, valor escogido en forma arbitraria. Este mismo autor propuso también que las lagunas con un diámetro entre 10-17 mm. podrían denominarse **lagunas gigantes**.

Macroscópicamente, estas cavidades quísticas tienen bordes irregulares, generalmente son pálidas, aunque a veces tienen una ligera coloración amarillo-naranja. Microscópicamente sus paredes están formadas por una reacción astrocítica o fibrogliar densa. En ocasiones, se puede encontrar un vaso dentro de la cavidad o en sus paredes, pero este no es un elemento constante. En la vecindad estas lesiones se encuentran con frecuencia macrófagos cargados de hemosiderina (siderófagos).

**Estado lacunar:** (Del latín *status lacunatus* y del francés *état lacunaire*).

Designación utilizada por Pierre Marie (8) en 1901, para referirse al cuadro clínico crónico de pacientes con múltiples lagunas y manifestado clínicamente por alteración de la marcha (*marché à petit pas*), signos pseu-

dobulbares, demencia y trastornos esfinterianos; cuadro clínico que ocurre generalmente en pacientes con una larga historia de hipertensión arterial pobremente controlada. Patológicamente estos pacientes presentan numerosas lagunas (generalmente más de 10), asociadas con infartos cerebrales antiguos o secuelas de hemorragia cerebral y grados variables de dilatación ventricular (8,9).

**Estado cribiforme:** (De latín *status cribratus* y del francés *état criblé*).

Denominación dada por Durand-Fardel (22) en 1854 a la dilatación de los espacios perivasculares en la sustancia blanca hemisférica o en los ganglios basales. Estas cavidades se extienden a lo largo de un vaso, aparentemente normal, y pueden observarse a simple vista. Vogt y Vogt (23) utilizaron el término **status precribnatus** (*état precriblé*) para referirse a estas lesiones, cuando sólo son visibles al microscopio y se caracterizan por el agrandamiento de los espacios perivasculares y palidez de la mielina circundante.

## RESULTADOS Y COMENTARIOS

**Edad y Sexo:** Las lagunas son lesiones de la edad senil. La edad promedio en este grupo de pacientes fué de 67 años. En otras series (Tabla 1) en-

tre el 60 y el 28o/o de los casos se encontraban en la sexta década de la vida o por encima de esta edad. Encontramos una ligera preponderancia en hombres (53o/o), lo cual concuerda con el estudio de Fisher (2) quien observó que las lagunas afectaban a los hombres en el 61o/o de los casos.

**Distribución:** La Tabla 2 ilustra la localización anatómica de las lagunas y compara los resultados de esta serie con los otros estudios disponibles. Se puede observar la clara preferencia de estas lesiones por el núcleo lenticular, observándose que el putámen está comprometido más frecuentemente que el globus pallidus. En el centro oval generalmente se observan las lagunas en la porción frontal del mismo. Todos los niveles de la protuberancia pueden contener lagunas; sin embargo, el tegmentum del puente generalmente es respetado. En la presente serie no se observaron lagunas a nivel de los pedunculos cerebrales, la médula oblonga, la corteza cerebral o cerebelosa ni en la médula espinal.

**Número de lesiones:** Se encontró una laguna solitaria en 25 pacientes. Doce de estas fueron lagunas gigantes y se encontraron siete veces en el núcleo lenticular, 3 en el tálamo, una en el puente y una en el centro oval. En 114 pacientes, Fisher (2) encontró 36 lagunas gigantes. Otras lagunas solitarias se localizaron 7 veces en el puente, 4 en el putámen, una en el tálamo y una en el núcleo dentado del cerebelo. Ferrand (9) en-

contró lagunas solitarias en el 16o/o de sus casos y Fisher (2) en el 25o/o de su serie. Tres pacientes de nuestra serie tenían dos lagunas, mientras que en la serie de Fisher (2) el 21o/o de los casos tuvieron dos lagunas. El 72o/o de nuestros pacientes presentaban lagunas múltiples con un promedio de 5 lagunas por paciente. La distribución anatómica de estas lesiones se ha resumido en la Tabla 2. Se notó una ligera preponderancia de las lesiones en el hemisferio izquierdo, lo cual confirma la observación de Fisher (2). Las lagunas y el estado cribiforme se encontraron unidos en el mismo paciente en un 26o/o de nuestros casos.

**Estudio Neuropatológico:** Todas las lagunas observadas en el presente estudio eran lesiones cavitarias antiguas producidas como resultado de la reabsorción de una área pequeña de infarto cerebral. La lesión responsable en la mayoría de los casos fue un infarto isquémico, corroborado por la presencia de lipohialinosis en la vecindad de las lesiones en el 66o/o de los casos. Sin embargo, más de la tercera parte de estos pacientes (35o/o) tenían evidencia neuropatológica de hemorragias antiguas en las paredes de la lesión, con presencia de hemosiderina, siderófagos y ocasionalmente, neuronas ferruginosas o "incrustadas", en la vecindad o en las paredes de la lesión. Igualmente, estos casos mostraban hemorragias microscópicas rodeando las arteriolas hialinizadas, en la vecindad de las lagunas. La presencia frecuente de lesiones hemorrágicas microscópicas en

las lagunas ha sido mencionada por Escourolle y Poirier (24), aunque Fisher (2) la encuentra solamente en uno de sus casos. Por otra parte, Cole y Yates (21) observaron pequeñas hemorragias en 13 de sus 46 pacientes hipertensos con lagunas, es decir en el 28o/o, cifra vecina a la encontrada por nosotros.

Las lagunas como lesiones aisladas y asintomáticas se encontraron en un 26o/o de los casos. En estos pacientes generalmente fueron un hallazgo incidental y eran por lo general únicas y asintomáticas. En las series de Fisher (2) y Fang (25) esta cifra aumenta al 39o/o del total de pacientes. En general la presencia de lagunas múltiples constituye un indicador confiable de la existencia de severa patología cerebrovascular, puesto que 50o/o de los pacientes de esta serie presentaban infartos cerebrales en territorios arteriales mayores y 32o/o tenían hemorragias intracerebrales. En 11 pacientes coexistían la hemorragia y el infarto cerebral. Estas cifras son similares a las presentadas por Fisher (2), Marie (8), Ferrand (9) y Fang (25).

**Factores de Riesgo:** En el 85o/o de los pacientes se encontró arteriosclerosis de las arterias cerebrales extra-intracranéanas en grado moderado a severo hallazgo que se correlaciona bien con la alta frecuencia de infartos cerebrales observados en estos pacientes. La frecuencia y el grado de arteriosclerosis se compara con la

serie de Fisher (2) en la Tabla 3. Aunque el grado de arteriosclerosis puede correlacionarse en forma aproximada con el número de lagunas (2), hay excepciones a esta regla.

La hipertensión arterial ha sido considerada por la mayor parte de los autores (2,8,9, 19), como el factor más importante y un elemento *sine qua non* para la formación de las lagunas. Sin embargo, en 1929, Critchley (26) notaba ya que no siempre se encuentra hipertensión arterial en pacientes con lagunas y más recientemente Fang (25) confirmó esta observación. Los hallazgos de esta serie, confirman igualmente estas anotaciones, pues el 28o/o de nuestros pacientes no tenía evidencia de hipertensión arterial por criterios clínicos o patológicos. Aunque los criterios clínicos para determinar la presencia de hipertensión arterial en pacientes ancianos a menudo son poco concluyentes, la ausencia de cambios secundarios a la aterosclerosis, en corazón y en riñones, en este grupo, permite afirmar con alguna certeza que en efecto se trata de un grupo de pacientes no hipertensos. La Figura 1 muestra la distribución por edad y sexo de los casos de lagunas en pacientes normotensos e hipertensos. Nótese que la edad promedio de los pacientes normotensos con lagunas era mayor (72 años), que la del grupo hipertenso (64 años). La mayoría de los pacientes (72%), tenía sin embargo hipertensión arterial de larga data, confirmada por la presencia de lesiones secundarias en corazón y riñón.

Seis pacientes presentaban enfermedad de Binswanger en asociación con lagunas múltiples; una entidad que ha sido considerada por Nurger y colaboradores (27), como una de las causas vasculares de demencia. En 9 pacientes se encontró diabetes mellitus, cifra que se compara con el 11o/o de la serie de Fisher (2). Aronson (28) observó que en pacientes diabéticos o hipertensos, de más de 76 años de edad, se presenta con mayor frecuencia un número alto de lagunas en el puente. Sin embargo, por sí misma la diabetes no parece ser un factor mayor en la producción de lagunas.

**Formas Clínicas de Presentación:** La forma clínica más común de la presentación de las lagunas en esta serie, fué la de una demencia severa, de grado tal que necesitó cuidado institucional, en 36 pacientes. La causa de la demencia, de acuerdo al estudio neuropatológico, se consideró como enfermedad de Alzheimer en 6 casos, enfermedad Binswanger en 6 casos y demencia por infartos múltiples (29) en el resto de los casos. 16 de los pacientes de esta última categoría presentaba una marcada dilatación ventricular grados 3 o 4 de la clasificación de Messert el Al), (30) este es un hallazgo de importancia puesto que recientemente se ha descrito la asociación de hidrocefalia normotensa con el estado lacunar (31-33).

La presencia de lagunas como causa de demencia no ha sido suficientemente enfatizada en los estudios pre-

vios sobre este tema. Por ejemplo, Fisher (20) y Fang (25), no encontraron casos de demencias en series tomadas de hospitales generales. La población neurológica seleccionada de nuestra serie es la probable explicación de esta divergencia. Se menciona, sin embargo, que Hughes et Al (34) y más recientemente Gautier (19), han hecho énfasis en que la demencia de origen vascular, no es rara en pacientes hipertensos.

La segunda forma, en orden de frecuencia, fué un síndrome clínico de parálisis pseudobulbar, en cual se observó en 18 pacientes. En el 26o/o de los pacientes las lagunas fueron asintomáticas, este último hallazgo ha sido observado por otros autores (2, 19,25). Fisher (35), informa por ejemplo, el caso de un hombre de 71 años de edad quien presentó un ataque transitorio de mareo, sin que se demostraran cambios en el exámen neurológico. Este hombre inesperadamente falleció 5 días más tarde, de un infarto del miocardio y el examen neuropatológico demostró 44 lagunas de los hemisferios cerebrales y en el tronco cerebral.

## CONCLUSIONES

A pesar de que las lagunas pueden ser asintomáticas en un número elevado de pacientes, pueden también producir cuadros clínicos muy característicos, siendo de particular importancia la parálisis pseudobulbar y la demencia de origen vascular, posiblemente

**TABLA 1**  
**DISTRIBUCION POR EDAD DE PACIENTES CON LAGUNAS EN DIFERENTES SERIES**

Edades	Ferrand <sup>9</sup> (1902)	Fisher <sup>2</sup> (1965)	Román (1981)
Años	o/o	o/o	o/o
50	15.6	9.0	4.0
50 - 59	24.4	18.9	14.0
60 - 69	26.6	34.2	35.0
70 - 79	28.4	26.2	37.0
80	5.0	11.7	10.0

**TABLA 2**  
**DISTRIBUCION DE LAS LAGUNAS SEGUN SU LOCALIZACION ANATOMICA**

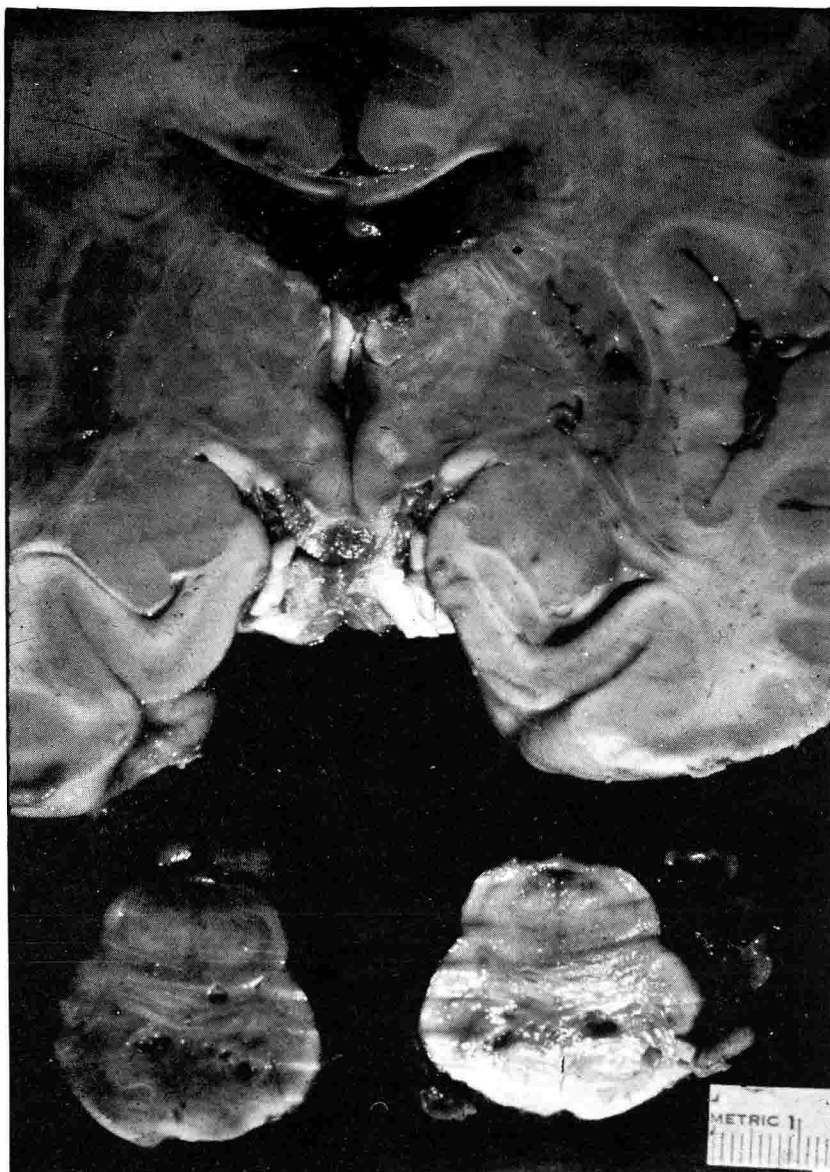
Localización Anatómica	Ferrand <sup>9</sup> (1902)	Fisher <sup>2</sup> (1965)	Fang <sup>25</sup> (1972)	Román (1981)
Sitio o/o	o/o	o/o	o/i	o/o
Núcleo lenticular	35	37	37	32
Núcleo Caudado	9	10		21
Puente	13	16	14	12
Tálamo	18	14	17	14
Cápsula Interna	14	12	26	15
	7	8		
Cuerpo Calloso	1	2		2
Cerebelo	3	1		4

asociada con hidrocefalia normotensa y por lo tanto, susceptible de tratamiento quirúrgico. La importancia de las lagunas continúa aumentando a medida que los clínicos son conscientes de su existencia. Así, el Harvard Cooperative Stroke Registry (20), encontró que el 36o/o de todos los infartos en un grupo de 364 pacientes con apoplejía, se debió a lagunas.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fué realizado gracias a una beca del Ministerio de Relaciones Exteriores de Francia como parte del programa de cooperación técnica Colombia-Francesa.

El Dr. J--C Gautier sugirió este tema



Aspecto característico del estado lacunar. Obsérvese la distribución de las lagunas en los ganglios basales y en el puente, así como la moderada dilatación ventricular.



de investigación. La colaboración de los doctores F. Lhermitte, P. Castaigne, R. Escourolle y de Madame Simoneau del Laboratorio Charles

Foix del Hospital de la Salpetriere en París, fué decisiva en la culminación de este estudio.

**TABLA 3**  
**SEVERIDAD DE LA ARTERIOSCLEROSIS CEREBRAL EN PACIENTES CON LAGUNAS**

GRADOS DE SEVERIDAD	LAGUNAS		CONTROLES
	Fisher <sup>2</sup> (1965)	Román (1981)	Fisher <sup>2</sup> (1965)
	o/o	o/o	o/o
Severa	64	63	9
Moderada	20	25	13
Leve	15	8	32
Ausente	1	4	46

### RESUMEN

Se revisaron las autopsias neurológicas del Hospital de la Salpetriere en París, desde 1964 hasta 1974 y se obtuvieron 100 autopsias de pacientes con lagunas, en los cuales existía una historia clínica neurológica completa. Las lagunas se encontraron principalmente en pacientes ancianos, (edad promedio 67 años), distribuidas en igual forma en los dos sexos. En general son lesiones múltiples (72 casos), que se presentan comunmente en los ganglios basales y en el puente. Las lagunas son indicadores confiables de enfermedad vascular cerebral puesto que se acompañaban de infarto cerebral en territorios vasculares mayores en 50 pacientes y de hemorragia cerebral en 32 de ellos. Se encontró arterioesclerosis de las arterias cerebrales en grado severo a moderado en el 85o/o de los casos.

La gran mayoría de los pacientes sufrían hipertensión arterial de larga data; sin embargo, en 28o/o de los casos no se encontró evidencia clínica o patológica de hipertensión arterial. Estos últimos pacientes eran en promedio más viejos (72 años de edad promedio), que los pacientes hipertensos (edad promedio 64 años). La diabetes se encontró sólo en 9 casos.

Las lagunas solitarias encontradas en 26 pacientes fueron asintomáticas. Las lagunas múltiples se manifestaron clínicamente como una parálisis pseudobulbar en 18 pacientes y se asociaron con demencia en 36 casos. Estos últimos pacientes pueden clasificarse como demencia por infartos múltiples, 6 de ellos tenían enferme-

dad de Alzheimer y 6 más tenían enfermedad de Binswanger. En 16 pacientes con demencia se observó una marcada dilatación ventricular, ha-

llazgo que puede ser de importancia, en razón de la reciente asociación entre la hidrocefalia normotensa y el estado lacunar.

### SUMMARY

A review of neurologic autopsies from the Hopital de la Salpetriere (Paris), from 1964 to 1974, yielded 100 patients with lacunes for which complete clinical records were available. Lacunes were found to be lesions of senescence (mean age 67 years), without sex preference, usually multiple (72 cases), that present most commonly in the basal ganglia and the pons. They are reliable indicators of cerebrovascular disease since they were accompanied by cerebral infarctions involving large arterial territories in 50 patients and cerebral hemorrhage in 32. Moderate to severe cerebral atherosclerosis was found in 85o/o. The majority of patients had longstanding arterial hypertension but in 28o/o there was no clinical nor pathologic evidence of hypertension. These

patients were older (mean age 72 years than hypertensive ones (mean age 64 years). Diabetes was present in only 9 cases.

Solitary lacunes usually were asymptomatic in 26 patients. Multiple lacunes on the contrary presented as pseudobulbar palsy in 18 patients or were associated with dementia in 36 cases, mostly with multi-infarct dementia, although six patients had Alzheimer's disease and six more had Binswanger's disease. In 16 patients with-infarct dementia, multiple lacunes were associated with ventricular dilatation, a finding that might be significant in vies of the recent association of normal pressure hidrocephalus and état lacunaire.

### REFERENCIAS

1. Román-Campos G: **Les lacunes cérébrales.** Etude clinique et pathologique de 100 cas. Mémoire d'Assistant Etranger, Université de Paris VI, U.E.R. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris, 1975.
2. Fisher CM: **Lacunes. Small, deep cerebral infarcts.** Neurology 15:774-784, 1965.
3. Dechambre A: **Mémoire sur la curabilité du ramollissement cérébral.** Gazette Méd (Paris) 3e serie 6:305-314, 1838.
4. Durand-Fardel M: **Traité du Ramollissement du Cerveau.** Paris, JB Bailliere, 1843.
5. Proust A: **Desdifférent formes de ramollissement du cerveau.** Thèse d'agrégation, Paris, 1866.
6. Laborde JV: **Le ramollissement et la congestion du cerveau principalement considerés chez le vieillard.** Etude clinique et pathogenique. Paris, A Delahaye, 1866.
7. Compte A: **Des paralysies pseudo-bulbaires.** Thèse Médecine, Paris, 1900.
8. Marie P: **Des foyers lacunaires de désintégration et de différents autres états cavitaires du cerveau.** Rev. Méd. (Paris) 21: 281-298, 1901.

9. Ferrand J: **Essay sur l'hémiplégie des vieillards. Les lacunes de désintégration cérébrale.** Paris, Rousset, 1902.
10. Dupre E, Devaux A: **Foyers lacunaires de désintégration cérébrale. Note sur le processus histogénique.** Rev. Neurol (Paris) 9:653-657, 1901.
11. Fisher CM, Curry HB: **Pure motor hemiplegia of vascular origin.** Arch Neurol 13:30-44, 1965.
12. Fisher CM: **Pure sensory stroke involving face, arm and leg.** Neurology 15:76-80, 1965.
13. Fisher CM, Cole M: **Homolateral ataxia and crural paresis: A vascular syndrome.** J Neurol Neurosurg Psychiat 28:48-55, 1965.
14. Fisher CM: **A lacunar stroke: The dysarthria clumsy-hand syndrome.** Neurology 17:614-617, 1967.
15. Fisher CM: **The arterial lesion underlying lacunes.** Acta Neuropathol 12: 1-15, 1969.
16. Fisher CM, Caplan LR: **Basilar artery branch occlusion. A cause of pontine infarction.** Neurology 21:900-904, 1971
17. Caplan LR: **Lacunar infarction: A neglected concept.** Geriatrics 31:71-75, 1976.
18. Gautier J-C: **Les lacunes.** Rev. Prat (Paris) 26: 667-674, 1976.
19. Gautier J-C: **Cerebral ischemia in hypertension. In Cerebral Arterial Disease.** Ross Russell RW (ed), Edinburg, Churchill Livingstone, pp 181-209, 1976.
20. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL: **The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry.** Neurology 28:754-762, 1978.
21. Cole FM, Yates P: **Intracerebral microaneurysms and small cerebrovascular lesions.** Brain 90:759-767, 1967.
22. Durand-Fardel M: **Traité Clinique et Pratique des Maladies des Vieillards.** Paris, G. Bailliere, 1854.
23. Vogt C, Vogt O: **Zur Lehre der Erkrankungen der striaten systeme.** J. Physiol (Suppl) 25:627-846, 1920.
24. Escourolle R, Poirier J: **Manual of Basic Neuropathology.** Philadelphia, WB Saunders Co, pp 101-102, 1978.
25. Fang HCH: **Lacunar infarction: Clinico-pathologic correlation study.** J Neuropathol Exp. Neurol 31:212,1972.
26. Critchley M: **Arteriosclerotic parkinsonism.** Brain 52:23-83, 1929.
27. Burger PC, Burch JG, Kunze U: **Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). A vascular etiology of dementia.** Stroke 7:626-631, 1976.
28. Aronson SM: **Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus.** J Neuropathol Exp Neurol 32:183-196,1973.
29. Hachinski VC: **Multi-infarct dementia: A cause of mental deterioration in the elderly.** Lancet 2:207-210, 1974.
30. Messert B, Wannamaker BB, Dudley AW: **re-evaluation of the size of the lateral ventricles of the brain. Post-mortem study of an adult population.** Neurology 22:941-951, 1972.
31. Earnest MP, Fahn S, Karp JH, Rowland LP: **Normal pressure hydrocephalus and hypertensive cerebrovascular disease.** Arch Neurol 31:262-266, 1974.
32. Vessal K, Sperber EE, James AE Jr: **Chronic communicating hydrocephalus with normal CSF pressures: A cisternographic-pathologic correlation.** Ann Radiol (Paris) 17:785-793, 1974.
33. Koto A, Rosenberg G, Zingesser LH, Horoupian D, Katzman R: **Syndrome of normal pressure hydrocephalus: Possible relation to hypertensive and arteriosclerotic vasculopathy.** J Neurol Neurosurg Psychiat 40:73-79, 1977.
34. Hughes W, Dodgson MCH, MacLennan DC: **Chronic cerebral hypertensive disease.** Lancet 2:770-774, 1954.
35. Fisher CM: **Dementia in cerebral vascular disease** In transactions of the Sixth Congress on Cerebral Vascular Disease. Toole JF, Siekert RG, Whisnant JP (eds), New York, Grune and Stratton, pp 232-236, 1968.

# Estados de hipercoagulabilidad

J. ALVARO CAMACHO D. \*  
INÉS L. de GOENAGA \*\*  
CECILIA N. de BARBUDO \*\*\*

## INTRODUCCION

La Hipercoagulabilidad es un tema en extremo difícil a discutir. Más aún hasta el presente, existe dificultad para saber cuáles son las pruebas de laboratorio realmente útiles para detectar o seguir la evolución de los estados de Hipercoagulabilidad, si se tiene en cuenta que la mayoría de los parámetros usados en el laboratorio, se practican cuando el fenómeno trombótico ya ha ocurrido.

En general, existen tres factores primarios que favorecen la Hipercoagulabilidad (1,2).

I. Cambios en el flujo sanguíneo como ocurriría en la estasis venosa, la poliglobulina o la hiperviscosidad. En la estasis venosa, por

ejemplo, podría activarse la coagulación por un estímulo de contacto (en las válvulas conniventes o bolsillos venosos) que incidiendo sobre los factores plasmáticos de la coagulación induciría la formación de trombina, generando después la formación de fibrina y estimulando la adhesión y la agregación plaquetaria, con liberación de factores precoagulantes como el factor plaquetario 3, el 4 y el A.D.P. (3,4,5,6,7,8,9).

II. Cambios en la sangre circulante y en el mecanismo hemostático:

a. Aumento en la adhesión y en la agregación plaquetarias (10, 11,11,12,13,14) como se ha detectado en los estados post-operatorios (15,16), en el post-parto (17), en las tromboflebitis recurrentes, en los pacientes con cáncer, diabetes (18,19, 20) y arterioesclerosis.

b. Aumento en los factores de la coagulación como en la eclamisia (21), el embarazo (22,23), los estados post-operatorios

---

\* Profesor Asociado de Medicina Interna, Universidad Nacional - Jefe de la Sección de Hematología - Hospital Universitario de San Juan de Dios, Bogotá.

\*\* Instructora Asociada, Departamento de Medicina Interna, Sección de Hematología.

\*\*\* Instructora Asociada, Departamento de Medicina Interna, Sección de Hematología.

- (24) la sepsis (25,26), la hemofilia (27,28,29) y las enfermedades malignas (30,31,32,33, 34,35).
- c. Disminución en los inhibidores de la coagulación, caracterizados especialmente por las anti-trombinas, de las cuales se han descrito seis; pero es la anti-trombina III (o inhibidor del Factor Xa) la que tal vez tiene mayor poder antitrombótico (hasta un 70%). Puede encontrarse disminuida favoreciendo la trombosis en la deficiencia congénita (36,37,38,39), primaria o familiar o Trombofilia o como un proceso secundario o adquirido asociado al uso de anticonceptivos (40,41), el infarto del miocardio, el cáncer o los estados post-operatorios.
- d. Disminución en la actividad fibrinolítica que al menos en la teoría predispone a la trombosis, por disminución en los niveles de plasminógeno o de sus activadores. También se ha visto la actividad fibrinolítica disminuida en los pacientes con arterioesclerosis, con infarto agudo del miocardio, con diabetes mellitus y durante episodios de embolismo pulmonar (1,2,42,43,44,45).
- e. Aumento en los inhibidores de la fibrinólisis. Los inhibidores primarios de la fibrinólisis son la alfa 2 macroglobulina y la alfa 1 antitripsina. Se han encontrado aumentadas en la fibrosis pulmonar, las enfermedades malignas, las sepsis, el infarto agudo del miocardio, las trombosis arteriales, en los estados post-operatorios y durante el embarazo (1,2,4,6,47).
- f. Aumento en los lípidos. La sugerencia de que un aumento en los lípidos predispone a la hipercoagulabilidad es altamente controvertida y no se conoce su real papel en la misma o en la génesis de la trombosis, como se ha sugerido en animales de experimentación (48,49, 50).
- III. Cambios de la pared de los vasos sanguíneos. Es probablemente el factor etiológico más común en la formación del trombo arterial y se puede desencadenar por diferentes mecanismos siendo el más conocido el de la exposición de fibras del colágeno, que tiene la capacidad de iniciar la agregación plaquetaria y posteriormente estimular el mecanismo de la coagulación a nivel del Factor XII. Además, el daño en el endotelio vascular se ha descrito asociado a disminución de la actividad fibrinolítica, tal vez porque activadores del plasminógeno se encuentren a nivel del mencionado endotelio (51,52).
- El diagnóstico por el Laboratorio, de los estados de hipercoagulabilidad, se encuentra en la infancia. Numerosas pruebas se han ensayado, se sugieren y se estudian, buscando diagnosticar o seguir el

curso clínico de probables estados de hipercoagulabilidad en paciente con "alto riesgo" de producir trombosis. Se ha ensayado en el tiempo parcial de tromboplastina, el tiempo de trombina, la dosificación del fibrinógeno, de los productos de degradación del fibrinógeno (53,54), de las fracciones D y E o de las fracciones D.E.X.Y. de los productos de degradación del Fibrinógeno, la cuantificación de la fracción coagulante del factor VIII (55,60), del antígeno del factor VIII, de la relación entre el antígeno del factor VIII y su fracción coagulante (62), la dosificación de la antitrombina III (59), la medición del DNA en plasma (65-66), la cuantificación de la actividad Willebrand (67), etc.

Planteamos la posibilidad de detectar probables estados de Hipercoagulabilidad, partiendo de la presunción de que podríamos encontrar en esta primera fase del estudio: 1 - Acortamiento en el tiempo de trombina. 2 - Niveles de fibrinógeno aumentados. 3 - Productos de degradación del fibrinógeno, elevados. 4 - Aumento en la fracción coagulante del factor VIII. 5 - Aumento en la relación entre el antígeno del factor VIII y la fracción coagulante del mismo factor y 6 - Disminución en la concentración de la antitrombina III.

#### **PACIENTES, MATERIAL, Y METODOS**

Estudiamos 122 pacientes adultos de

ambos sexos, distribuidos equitativamente en las siguientes entidades clínicas: Sepsis, Toxemia, Cáncer, Estados Post-operatorios, Tromboflebitis, Epoc, Uremia, Hiperlipidemia, uso de anticonceptivos. Trombosis arterial e Infarto del Miocardio. Como controles 20 adultos de ambos sexos, consideramos como normales.

Tanto a los pacientes de los diferentes grupos de entidades clínicas como a los controles normales, se les tomó 9 c.c. de sangre de la vena del codo, para mezclar con 1 c.c. de Citrato de Sodio al 3,8<sup>o</sup>/o. La muestra fue inmediatamente centrifugada a 1.500 r.p.m. durante cinco minutos y al plasma así obtenido se le practicaron los siguientes exámenes de Laboratorio (Tabla No. 1).

- Tiempo de trombina (T.T.) (55) con valores promedio normales entre 15" y 20".
- Fibrinógeno cuantitativo (Fi) (56) con valores promedio de 280 mgrs<sup>o</sup>/o.
- Productos de degradación del fibrinógeno (PDF) por los siguientes métodos:
  - a. Test del sulfato de protamina (S.P.), tomando como negativo una cruz ( ) de precipitación y la mayor positividad de a en los tubos de mayor dilución (57).
  - b. Pruebas de Merskey (M) (58), con valores promedio de 2 a 5 mgrs<sup>o</sup>/o.

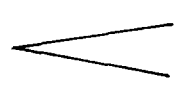
- c. Fracciones D y E de los PDF, por electroinmunodifusión (59) corridos tomando como patrón, sueros normales.
- Relación entre el antígeno y la fracción coagulante del Factor VIII (Ant. VIII/F.C.VIII) (62), con valor promedio de 1.2.
- Dosificación de la fracción coagulante del factor VIII (F.C. VIII) (60), con valores promedio entre 60 y 100<sup>o</sup>/o.
- Dosificación de Antitrombina III (Ant. III) (59) por inmunodifusión simple con valor promedio de 10 mgrs<sup>o</sup>/o.
- Cuantificación de la fracción coagulante del factor VIII (AntVIII) (61) por electroinmunodifusión, con valores promedio del 100<sup>o</sup>/o. (El plasma fue congelado a 20 g. c. mientras se practicó el examen).
- NOTA: Las pruebas de Merskey, las fracciones D y E de los PDF y el antígeno del Factor VIII, fueron procedimientos montados por primera vez en nuestro medio.

### HIPERCOAGULABILIDAD

#### T. No. 1

T. DE TROMBINA (T.T.) (15 - 20'')

FIBRINOGENO (Fl.) (P: 280 mgrs. %)

P.D.F.  S. PROTAMINA (S.P.) \* a \*\*\*\*

MERSKEY (M.) (N: 2 - 5 Ucg. %)

FRACCION DYE (F - D : E)

DOSIFICACION DEL FACTOR VIII (F.C. VIII) (60 - 100%)

ANTIGENO DEL FACTOR VIII (ANTIG. VIII) (100%).

RELACION  $\frac{\text{ANT. VIII}}{\text{F.C. FACTOR VIII}} = (1.2 \text{ mgrs. \%})$

ANTITROMBINA III (ANT. III) (P:20 mgrs. %)

**RESULTADOS**

**Convenciones**

Acortado ←  
 Aumentado ↑  
 Disminuido ↓

**Sépticas:** (Tabla No. 2) la mayoría de este grupo, son pacientes con complicaciones sépticas obstétricas. En este grupo PDF por la prueba de M, estaban elevados en el 100<sup>o</sup>/o de las pacientes. El Fi, elevado en el 89<sup>o</sup>/o, y el T.T. acortado en el 55<sup>o</sup>/o y en esta misma proporción se encontraron aumentados los PDF por el SP. Disminución de la Ant. III en el 53<sup>o</sup>/o. La fracción D de los PDF aumentada en el 37<sup>o</sup>/o para la fracción E de los PDF sólo en el 12<sup>o</sup>/o. La concentración de FC VIII estaba por encima de los valores normales en el 30<sup>o</sup>/o y la relación entre el Ant. VIII y la FC. VIII sólo en el 15<sup>o</sup>/o y sin ninguna significación el Ant. VIII.

**T. No. 2**

T.T.	: ←	55%	
Fi.	: ↑	89%	
P.D.F.	/	S.P.	: ↑ 55%
		M.	: ↑ 100%
		F.D.	: ↑ 37%
		F.E.	: ↑ 12%
F.C. VIII	: ↑	30%	
ANT. VIII	: ↑	0%	
R.	$\frac{\text{ANT. VIII}}{\text{F.C. VIII}}$	: ↑	15%
ANT. III	: ↓	53%	

**Toxemias:** (Tabla No. 3) Nuevamente en este grupo los PDF por la prueba de M estaban elevados en el 100<sup>o</sup>/o y los PDF por el S. P en el 64<sup>o</sup>/o con la misma proporción para el Fi. aumentado. La ant. III disminuída en el 35<sup>o</sup>/o y la FC VIII elevada en el 2<sup>o</sup>/o. La relación Ant. VIII/F.C. VIII por encima del promedio normal en el 21<sup>o</sup>/o y en esta misma proporción estaba acortado el T.T. Las fracciones D y E de los PDF lo mismo que el Ant. VIII no mostraron anormalidad.

**T. No. 3**

T.T.	: ←	21%	
Fi.	: ↑	64%	
P.D.F.	/	S.P.	: ↑ 64%
		M.	: ↑ 100%
		F.	: ↑ 2%
D	/	E	N
F.C. VIII	: ↑	28%	
ANT. VIII	: ↑	0%	
R.	$\frac{\text{ANT. VIII}}{\text{F.C. VIII}}$	: ↑	21%
ANT. T. III	: ↓	35%	



**Cáncer:** (Tabla No. 4) Representado especialmente por Leucemias agudas, Linfomas, cáncer de la próstata y de vías biliares.

En el 81<sup>o</sup>/o de estos pacientes encontramos disminuídas la concentración de Ant. III. Los PDF por la prueba de M. aumentados en el 60<sup>o</sup>/o. La concentración del Fi. elevada en el 50<sup>o</sup>/o y con la misma proporción del 25<sup>o</sup>/o, aumentados los PDF por el S.P. elevada la FC. VIII y la R. Ant. VIII y FC. VIII. Nuevamente no encontramos anormalidad en las fracciones D y F de los PDF, ni en el Ant. VIII.

**Estados Post-operatorios:**

(Tabla No. 5). La mayoría de los pacientes habían sido sometidos a cirugía abdominal y los exámenes de laboratorio les fueron practicados entre el segundo y tercer días post-operatorios. El T.T. estaba acertado en el 88<sup>o</sup>/o como en ningún otro grupo. Nuevamente los PDF por el M. estaban aumentados en el 85<sup>o</sup>/o y el Fi. en el 77<sup>o</sup>/o y en esta misma proporción, los PDF por el S.P. La fracción D de los PDF aumentada en el 70<sup>o</sup>/o y la fracción E de los PDF en el 50<sup>o</sup>/o. La Ant. III estaba disminuída en el 55<sup>o</sup>/o. Ninguno de los pacientes había recibido medicación anticoagulante (Heparina subcutánea) como terapia preventiva de hipercoagulabilidad.

T. No. 4

T.T.	←	37%		
Fi.	↑	50%		
P.D.F.	↙	S.P.	: ↑	25%
		M.	: ↑	60%
		D.	:	N
		E.	:	
F.C.	VIII	:	↑	25%
ANT.	VIII	:	↑	0%
R.	<u>ANT. VIII</u>	:	↑	25%
	F.C. VIII	:		
ANT.	III	:	↓	81%

T. No. 5

T.T.	: ←	88%		
Fi.	: ↑	77%		
P.D.F.	↙	S.P.	: ↑	77%
		M.	: ↑	85%
		F.D.	: ↑	70%
		F.E.	: ↑	50%
F.C.	VIII	: ↑		44%
ANT.	VIII	: ↑		0%
R.	<u>ANT. VIII</u>	:	↑	11%
	F.C. VIII	:		
ANT. III	:	↓		55%

**Tromboflebitis:** (Tabla No. 6)  
 Estos pacientes en su mayoría del sexo femenino, no mostraron resultados de positividad elevado como en los anteriores grupos. Acá sólo fue realmente significativa la elevación del Fi. en el 57<sup>o</sup>/o y con porcentajes similares en el aumento de los PDF por las tres diferentes técnicas empleadas (M.S.P. y fracciones D y E de los PDF). La Ant. III disminuída en el 44<sup>o</sup>/o y poco significativos los resultados de T. de T.R. Ant. VIII/F. C. VIII y F.C. VIII.

T. No. 6

T.T.	:	←	17%		
Fi.	:	↑	57%		
P.D.F.	:		S.P.	:	↑ 43%
			M.	:	↑ 43%
			D.E.	:	↑ 43%
F.C.	VIII	:	↑	14%	
ANT.	VIII	:	↑	0%	
R.	<u>ANT. VIII</u> F.C. VIII	:	↑	16%	
ANT.	III	:	↓	44%	

**Epoc:** (Tabla No. 7) Este grupo fue de los menos significativos en la positividad de las pruebas practicadas y a excepción del T. de T. y de los P.D.F. por la prueba de M. que no mostraron alteración, el resto de parámetros mostraron una positividad por igual a un 25<sup>o</sup>/o.

T. No. 7

T.T.	:	←	0%		
Fi.	:	↑	25%		
P.D.F.	:		S.P.	:	↑ 25%
			M.	:	↑
			D.	:	↑ 25%
			E.	:	↑ 25%
F.C.	VIII	:	↑	25%	
Ant.	VIII	:	↑	25%	
R.	<u>Ant. VIII</u> F.C. VIII	:	↑	25%	
Ant.	III	:	↓	25%	

Es de anotar sin embargo, que varios de estos pacientes incluídos en este grupo, ya habían recibido algún tipo de medicamento (diuréticos, cardiotónicos, antiinflamatorios o antibióticos) que pudieron influir en los resultados de laboratorio.

**Uremia:** (Tabla No. 8) Nuevamente el Fi. fue el de mayor positividad alcanzando el 83<sup>o</sup>/o y los PDF por los métodos M y las fracciones D y E aumentadas en el 50<sup>o</sup>/o, lo mismo que el T. de T., y en Ant. VIII; aumento en los PDF por el S.P., los niveles de F.C. VIII y la relación Ant. VIII y F.C. VIII sólo en el 33<sup>o</sup>/o y sin mostrar disminución en la concentración de antitrombina III.

T. No. 8

T.T.	:	←	50%		
Fi.	:	↑	83%		
P.D.F.	:		S.P.	:	↑ 33%
			M.	:	↑ 50%
			D.E.	:	↑ 50%
			F.C.	VIII	:
Ant.	VIII	:	↑ 50%		
R.	<u>Ant. VIII</u> F.C. VIII	:	↑ 33%		
Ant.	III	:	↓ 0%		

**Hiperlipidemia:** (Tabla No. 9) El Fi. se encontró elevado en el 75<sup>o</sup>/o y en la misma proporción acertado el T. de T. seguida por el aumento de los P.D.F. por la prueba de M. en el 50<sup>o</sup>/o. El mismo porcentaje de positividad en el 25<sup>o</sup>/o para las demás pruebas, a excepción de la relación Ant. VIII/F.C. VIII que no mostró alteración.

		<b>T. No. 9</b>		
T.T.	←	75%		
Fi.	↑	75%		
P.D.F.	↙ ↘	S.P.	: ↑	25%
		M.	: ↑	50%
		D.E.	: ↑	25%
F.C.	VIII		: ↑	25%
Ant.	VIII		: ↑	25%
R.	$\frac{\text{Ant. VIII}}{\text{F.C. VIII}}$		: ↑	0%
Ant.	III		: ↓	25%

**Anticonceptivas:** (Tabla No. 10). En las pacientes bajo el efecto de anticonceptivas encontramos nuevamente elevado el Fi. en el 75<sup>o</sup>/o de los casos, seguido por los PDF por el S.P. y la prueba de M., en el 50<sup>o</sup>/o y este mismo porcentaje para la relación Ant. VIII y los niveles de Ant. III no mostraron anormalidad. Queda en este grupo con mayor positividad el Fi. y los PDF. globalmente.

		<b>T. No. 10</b>		
T.T.	←	25%		
Fi.	↑	75%		
P.D.F.		S.P.	↑	50%
		M.	↑	50%
		D.E.	↑	30%
F.C.	VIII	N.S.		
Ant.	VIII	N.S.		
R.	$\frac{\text{Ant. VIII}}{\text{F.C. VIII}}$		: ↑	50%
Ant.	III	N.S.		

**Trombosis Arterial:** (Tabla No. 11). Este grupo lo caracterizaron en su mayoría ancianos con trombosis arterial periférica y A.C.V. trombotico. El más alto porcentaje fue dado por el acortamiento en el T. de T. en el 83<sup>o</sup>/o; la concentración del Fi. elevada en el 65<sup>o</sup>/o, seguida por elevación en los PDF por el M. en el 60<sup>o</sup>/o por el S. de P. en el 50<sup>o</sup>/o y las fracciones D y E de los PDF en el 40<sup>o</sup>/o y con este mismo porcentaje de positividad en el Ant. VIII, la relación Ant. III/F.C. VIII y Ant. III. Sin valor significativo la F.C. VIII.

		<b>T. No. 11</b>		
T.T.	: ←	83%		
Fi.	: ↑	66%		
P.D.F.		S.P.	: ↑	50%
		M.	: ↑	60%
		D.E.	: ↑	40%
F.C.	VIII		: ↑	16%
Ant.	VIII		: ↑	40%
R.	$\frac{\text{Ant. VIII}}{\text{F.C. VIII}}$		: ↑	40%
Ant.	III		: ↓	40%

**Infarto del Miocardio:** (Tabla No. 12) Tomados entre el primero y segundo días de evolución, mostraron una importante positividad el acortamiento en el T. de T. t el Ant. VIII con el 80<sup>o</sup>/o, seguidos por los PDF por la prueba de M. el 70<sup>o</sup>/o después los PDF por el S. P. en el 60<sup>o</sup>/o y en el mismo porcentaje de positividad del 40<sup>o</sup>/o las fracciones D y E de los PDF y el descenso en la Ant. III. No significativa fue la positividad en la F.C. VIII y la relación Ant. VIII y F.C. VIII.

T. No. 12

T.T.	:	80%		
Fi.	:	60%		
P.D.F.	}	S.P.	:	↑ 50%
		M.	:	↑ 70%
		D.	:	↑ 40%
		E.	:	↑
F.C.	VIII	:	↑ 14%	
Ant.	VIII	:	↑ 80%	
R.	$\frac{\text{Ant. VIII}}{\text{F.C. VIII}}$	:	↑ 20%	
Ant.	III	:	↓ 40%	

**Resumen de los resultados positivos:** (Tabla No. 13). El Fi. los PDF por los métodos de M. y S.P. mostraron la mayor positividad, seguidos por la Ant. III y las fracciones D y E. de los los PDF. La F.C. VIII y el Ant. VIII mostraron una positividad casi igual, lo mismo que la relación entre estas dos fracciones del Factor VIII. No hubo correlación en realidad entre el T. de T. y la concentración del Fi.

T. No. 13

1.	FIBRINOGENO	:	↑ 66%		
2.	P.D.F.	}	M.	:	↑ 55%
			S.P.	:	↑ 46%
3.	Ant. III:	:	↓ 34%		
4.	P.D.F. :	D.E.	↑ 33%		
5.	F.C. VIII :		↑ 28%		
6.	Ant. VIII :		↑ 23%		
7.	R. $\frac{\text{Ant. VIII}}{\text{F.C. VIII}}$	:	↑ 23%		
8.	T.T.		← 17%		

**DISCUSION**

Al analizar los resultados de laboratorio encontramos que son de indiscutible valor, en pacientes en quienes se sospecha estado de hipercoagulabilidad o alto riesgo de trombosis, la dosificación del Fi. y los PDF, especialmente por el método de hemaglutinación o prueba de M y por el S.P. las fracciones D y E de los PDF también son de gran utilidad como lo muestra el porcentaje de positividad alcanzado, pero para su diario uso, la técnica es dispendiosa. Sin embargo insistiremos en su estudio en otros

grupos clínicos para buscar la relación que pueda existir entre los niveles encontrados en el suero y en la orina de pacientes con tendencia a la trombosis. Hoy, ya se pueden marcar las fracciones X Y D E de los PDF, las cuales se han estudiado con interés en pacientes con ciertos tipos de glomerulonefritis, incluyendo la nefropatía toxémica y se ha establecido cierta correlación entre el grado de positividad con que los mencionados productos de degradación se detectan especialmente en la orina y la intensidad y evolución del padecimiento renal. (68).

Ya tendremos oportunidad de informar nuestros hallazgos en pacientes con glomerulonefritis de diferentes tipos y en pacientes toxémicas con nefritis.

El Fibrinógeno y los PDF se han encontrado aumentados en innumerables entidades clínicas (52,53,54,23) estando los niveles más altos en mujeres en gestación o en episodios de eclampsia, lo mismo que en procesos infecciosos y neoplásicos e inflamatorios crónicos y sin guardar relación específica en particular para alguno de los grupos, son cuando están elevados, un indicio de alarma de que puede estar cursando un estado de hipercoagulabilidad si el cuadro clínico soporta esa sospecha.

La antitrombina III, la mejor estudiada y tal vez la más potente de las antitrombinas, se ha encontrado disminuída en diversos grupos clínicos tanto de incidencia congénita (36,37,38, 39) como adquirida, y en este último relacionada su depleción con la administración de heparina (63) y persistentemente baja en pacientes bajo el uso de anticonceptivos (40,41). En nuestro grupo de pacientes bajo el efecto de anticonceptivos, los datos no fueron tan positivamente concluyentes pero es probable que necesitemos una población mayor de estudio. Por otra parte, en otros grupos de nuestro estudio como en el Cáncer, la Sepsis, los Estados Post-operatorios, la Trombosis arterial periférica y el infarto del miocardio, se mostró disminuída en una incidencia en más del 40<sup>o</sup>o, lo cual nos indica que es otro de los parámetros de ayuda diag-

nóstica en dichos estados de riesgo trombótico. El método a utilizar sea el colorimétrico (69) o por inmunodifusión (59) dependerá obviamente de los recursos y la experiencia de cada laboratorio.

Creemos que se debe buscar casi de rutina la concentración de esta Antitrombina en pacientes jóvenes con tendencia inexplicable a la trombosis, en mujeres tomando anticonceptivos, junto a otros parámetros de coagulación, en pacientes recibiendo heparina para buscar la correlación entre ésta y la Antitrombina III y en el infarto del miocardio.

Como es bien sabido, existe cierta correlación entre los niveles altos de la fracción coagulante del factor VIII y la tendencia a la trombosis (62) y se ha encontrado elevado en estados post-operatorios, en la sepsis, en la toxemia, lo cual pudimos comprobar plenamente en los mismos grupos de nuestro estudio. Es fácil la dosificación del factor VIII y debe practicarse en toda sección de Hematología y su costo desciende considerablemente cuando utilizamos como sustrato el plasma de nuestros pacientes hemofílicos. Junto a la dosificación del fibrinógeno y los PDF, sería un examen de rutina en estudios de hipercoagulabilidad.

Se ha dicho que la relación entre la fracción coagulante del factor VIII y la fracción antigénica es constante y el índice de esta relación oscila entre 1 y 1.4, según cada laboratorio. En los estados de hipercoagulabilidad, habría una tendencia a aumentar es-

te índice, ya que en los estados tempranos del proceso se aumentaría considerablemente la fracción coagulante del factor como numerador de esta relación. Lo hemos comprobado y hemos seguido esta evolución en pacientes que han entrado en cuadros de verdadera coagulación intravascular diseminada. No obstante, la dosificación de la fracción antigénica del factor VIII es dispendiosa, se le debe trabajar con sumo cuidado y aún permanece como un parámetro de investigación.

Existen síndromes clínicos de tal gravedad, como el tromboembolismo pulmonar (70) y teniendo en cuenta que en algunas estadísticas hasta un 30% de los pacientes mueren sin diagnóstico o sin haberse instaurado una terapéutica apropiada, se han intentado pruebas de laboratorio no masivas ni costosas para detectar su probable presencia, como la simple dosificación de los PDF (52,53,54, 57), hasta la dosificación del DNA en plasma, ya fuere por electroinmuno-difusión (59), o por radioinmunoensayo (64). Nosotros estudiamos un pequeño grupo de pacientes con cuadro clínico altamente compatible con tromboembolismo pulmonar, en quienes dosificamos DNA en plasma por radioinmunoensayo y en todos

encontramos niveles elevados. Sin embargo, es necesario reunir más parámetros controles y revisar cuidadosamente la técnica, ya que es un método dispendioso y preferiríamos utilizar la fase sólida que el método de precipitación. Podría ser un examen promisorio. También informaremos sobre las variaciones en la agregación plaquetaria y los estados de hipercoagulabilidad.

Como hemos tratado de demostrar en el presente estudio, es posible contar con algunos parámetros de laboratorio para buscar hipercoagulabilidad o riesgo trombótico en pacientes con estados clínicos en los cuales son frecuentes estos episodios, más como una alarma para estrechar la vigilancia del paciente e iniciar la adecuada anticoagulación. No podríamos decir que existen métodos de laboratorio definitivos en su positividad o infalibles, para detectar la hipercoagulabilidad. Continuaremos el estudio prospectivo para informar posteriormente otras conclusiones que sean de interés para prevenir episodios trombóticos y no simplemente para asistir como espectador ante un hecho cumplido.

\* Tomaron parte en este trabajo como laboratoristas, las señoras Inés López de Goenaga y Cecilia de Barbudo, instructoras de Medicina.

## RESUMEN

Fueron estudiados 20 individuos normales tomados como controles y 122 pacientes adultos de ambos sexos, distribuidos equitativamente en las siguientes entidades clínicas: Sepsis,

Toxemia, Cáncer, Estados post-operatorios, Tromboflebitis, EPOC, Uremia, Hiperlipidemia, bajo el efecto de Anticonceptivos, Trombosis Arterial e Infarto del Miocardio.

Para tratar de detectar probables estados de hipercoagulabilidad, se les practicaron los siguientes exámenes de laboratorio: T. de Trombina. Fibrinógeno cuantitativo. Productos de degradación del Fibrinógeno. Fracciones D y E de los productos de degradación del Fibrinógeno. Dosificación de la fracción coagulante del Factor VIII. Antígeno del Factor VIII. Relación entre el Antígeno y la fracción coagulante del Factor VIII. Dosificación de Antitrombina III.

En promedio, encontramos anormalidad en los siguientes resultados: Fibrinógeno aumentado en el 66<sup>o</sup>/o. Productos de degradación del Fibrinógeno elevado en el 55<sup>o</sup>/o por la prueba de Merskey y en el 46<sup>o</sup>/o por la prueba del sulfato de Protamina. Disminución en la concentración de la Antitrombina III en el 34<sup>o</sup>/o.

Aumento en las fracciones D y E de los productos de degradación del Fibrinógeno, en un promedio del 33<sup>o</sup>/o. Aumento en la fracción coagulante del Factor VIII en el 28<sup>o</sup>/o y en el Antígeno del Factor VIII y en la relación Antígeno, fracción coagulante del Factor VIII en el 23<sup>o</sup>/o. El tiempo de Trombina se demostró acertado sólo en el 17<sup>o</sup>/o.

En esta primera etapa del estudio de probables Estados de Hipercoagulabilidad, encontramos como pruebas indicativas y accesibles dentro de un panorama práctico: El Fibrinógeno cuantitativo, los productos de degradación del Fibrinógeno por las pruebas del Merskey y del Sulfato de Protamina respectivamente, los niveles de Antitrombina III, las fracciones D y E de los productos de degradación del Fibrinógeno y la dosificación de la fracción coagulante del Factor VIII.

### SUMMARY

Twenty healthy individuals as normal controls and 120 adults patients of both sexes were studied, distributed equally in the following clinical entities: Sepsis, Toxemia, Cancer, Post operative states, Thrombophlebitis, POCD, Uraemia, Hyperlipidemia, under the effect of anticonceptive drugs, Arterial Thrombosis and Myocardial Infarction.

In order to detect probable Hypercoagulability states, the following laboratory tests were performed: Thrombin time, Dosification of Fibrinogen, Fibrinogen Degradation

Products (FDP), Fractions D and E of the Fibrinogen Degradations Products, Dosification of Coagulation Fraction of Factor VIII, Factor VIII Antigen, Ratio Factor VIII Antigen/Coagulation Fraction of Factor VIII and levels of Antithrombin III.

In average, we found abnormalities in the following results: High levels of Fibrinogen in 66%. Fibrinogen Degradation Products abnormal in 55% for the Merskey method and 46% in the Protamine Sulfate test. Low concentration of Antithrombin III in 34%. High levels in fractions

D and E of Fibrinogen Degradation Products in 33%. Increase in the Coagulation Fraction of Factor VIII in 28% and high ratio Factor VIII Antigen/Coagulation Fraction of Factor VIII in 23%. The abnormal Thrombin time only in the 17% of our patients.

In the first step of the study of probable Hypercoagulability states, we

found as indicatives and fesible tests from a practical point of view: The levels of Fibrinogen, the Fibrinogen Degradation Products for the Merskey method and the Protamine Sulfate test respectively, the levels of Anti-thrombin III, the fractions D and E of the Fibrinogen Degradation Products and the dosification of Coagulations Fraction of Factor VIII.

### REFERENCIAS

1. Hish, J.: **Hypercoagulability**. Sem. Haemat., 14; 409, 1.977.
2. Bick, R.L.: **Hypercoagulability and thrombosis**. ASCP. No. 548. Inédita. Los Angeles. Cal. 1.978.
3. Dormandy, J.A., Edelman, J.B.: **High blood viscosity. An aetiological factor in venous thrombosis**. Br. J. Surg., 60: 187, 1.973.
4. Humpreys, W.V., Walker, A., Charlesworth, D.: **Altered viscosity and yield stress in patients with abdominal malignancy in relationship to deep vein thrombosis**. Br. J. Surg., 63: 559, 1.976.
5. Burch, G., De Pascuale, N.: **Phlebotomy: Use in patients with erythrocytosis and ischemic heart disease**. Arch. Int. Med., 3: 687, 1.963.
6. Preston, F.E., Emmanuel, I.G., Winfield, D.A.: **Essential thrombocythemia and peripheral gangrene**. Br. Med. J., 3: 548, 1.974.
7. Wu, K.K.: **Platelet hyperaggregability and thrombosis in patients with thrombocythemia**. Ann. Int. Med. 88: 7, 1.978.
8. Kalendovsky, Z., Austin, M., Steel, P.: **Increased Platelet hyperaggregability in young patients with stroke**. Arch. Neurol., 32: 13, 1.975.
9. Kwann, A.C.: **Inhibitors of fibrinolysis in platelets in polycythemia vera and thrombosis**. Br. J. Haemat., 21: 313, 1.971.
10. Walsh, P.N.: **The Role of platelets in the contact phase of blood coagulation**. Br. J. Haemat. 22: 237, 1.972.
11. Ureehen, J., Ven aken, W.G.: **Spontaneous aggregation of blood platelets as a cause of idiopatic thrombosis and recurrent painful toes and fingers**. Lancet, 2: 1394, 1.971.
12. Salky, N., Dugdale, m.: **Platelets abnormalities in ischemic heart disease**. Am. J.Cariol., 32, 612, 1.973.
13. Steele, P.P., Wesly, H.S., Davies, H., et al: **Platelet function studies in coronary artery disease**. Circulation, 48: 1192, 1.973.
14. Flershman, A.I., Bierembaum, M.L., Justice, D. et al: **In vivo platelet function in acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accident and following surgery**. Thromb. Res., 6: 205, 1.975.
15. Ruckley, C.V., Das, P.C.: **Serum fibrinogen/fibrin degradation products associated with postoperative pulmonary embolous and venous thrombosis**. Br. Med. J., 4: 395, 1.970.
16. Gordon-Smith, I.C., Hickman, J.A., Le Quesne, L.P.: **Postoperative fibrinolytic activity and deep vein thrombosis**. Br. J. Surg., 61, 213, 1.974.
17. Bennar, J., Prentice, C.R.M., McNicol, G.P. and Douglas, A.S.: **Hemostatic mechanism during placental separation**. Br. Med. J., 2: 564, 1.970.
18. Kwaan, H.C., Colwell, J.A.: **Increased platelet aggregation in diabetes mellitus**. J.Lab. Clin. Med., 80: 236, 1.972.
19. Sagel, J., Colwell, J.A.: **Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus**. Ann. Int. Med., 82: 733, 1.975.



20. Stuart, M.J., Elrad, H., Graeber, J.E.: **Increased synthesis of prostaglandin endoperoxides and platelet hyperfunction in infants of mothers with diabetes mellitus.** *J. Lab. Clin. Med.*, 94: 12, 1979.
21. Royen, E.A., VAN and Ten Cate, J.W.: **Generation of a thrombin-like activity in late pregnancy.** *Thromb. Res.*, 8: 847, 1976.
22. Bonnar, J., MacNicol, J.P., Douglas, A.S.: **The Coagulation and fibrinolytic system in pre-eclampsia.** *Brit. J. Med.*, 2: 200, 1970.
23. O'Reilly, R.A.: **Problems of haemorrhage and thrombosis in pregnancy.** *Clin. Haemat.*, 2: 543, 1973.
24. Mansfield, A.O.: **Alteration in fibrinolysis associated with surgery and venous thrombosis.** *Brit. J. Surg.*, 59: 754, 1972.
25. Corrigan, J.J., Ray, W.L., May, N.N.: **Changes in the blood coagulation system associated with septicemia.** *N. Eng. J. Med.*, 279: 851, 1968.
26. McGehee, W.G., Rappaport, S.I., Hjort, P.: **Intravascular coagulation in fulminant meningococemia.** *Ann. Inter. Med.* 67: 250, 1967.
27. Young, L.E.: **Complications of blood transfusion.** *Ann. Inter. Med.* 61: 136, 1964.
28. Rock, R.C., Bove, J.R., Nemerson, Y.: **Heparin therapy of intravascular coagulation accompanying hemolytic transfusion reaction.** *Transfusion*, 9: 57, 1969.
29. Rabiner, S.F., Friedman, R.H.: **The role of intravascular hemolysis and reticulo-endothelial system in the production of a hypercoagulable state.** *Brit. J. Haemat.*, 14: 105, 1968.
30. Rappaport, S.L., Chapman, C.G.: **Coexistent hypercoagulability and acute hypofibrinogenemia in a patient with prostatic carcinoma.** *Amer. J. Med.*, 27, 144, 1959.
31. Tennie, J.A.N., Ogston, D.: **Fibrinolytic activity in malignant diseases.** *J. Clin. Path.*, 28: 872, 1975.
32. McKay, D.G., Wahle, G.H.Jr.: **Disseminated thrombosis in colon cancer.** *Cancer*, 8: 970, 1955.
33. Pittman, G.R., Senhauser, D.A., Lowney, J.F.: **Acute promyelocytic leukemia.** *Amer. Clin. Path.*, 46: 214, 1966.
34. Rosenthal, R.L.: **Acute promyelocytic leukemia associate with hypofibrinogenemia.** *Blood*, 21: 459, 1963.
35. Gordon, S.G., Franks, J.J., Lewis, B.: **Cancer procoagulant A: A Factor X activating procoagulant from malignant tissue.** *Thromb.* 6: 127, 1975.
36. Marciniak, K.E., Farley, C.H., Simone, P.A.: **Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency.** *Blood*, 43: 219, 1974.
37. Mendelson, G., Gomperts, E.D., Gurwitz, D.: **Severe antithrombin deficiency in an infant associated with multiple arterial venous thrombosis.** *Thromb. Haemost.*, 36: 495, 1976.
38. Johansson, L., Hedner, U., Nilsson, I.M.: **Familial antithrombin III deficiency as a pathogenesis of deep vein thrombosis.** *Acta. Med. Scand.*, 204, 491, 1978.
39. Carvalho, A., Ellman, L.: **Hereditary antithrombin deficiency.** *Am. J. Med.* 61: 179, 1975.
40. Von Kaulla, E., Droegemueller, W., Von Kaulla, K.N.: **Effect of estrogens on postpartum hypercoagulability and antithrombin II activity.** *Am. J. Obst. Gynecol.*, 113: 920, 1972.
41. Collaborative group for the study of stroke in young women, oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. *N. Eng. J. Med.* 288: 871, 1973.
42. Almer, L.O., Janzon, L.: **Low vascular fibrinolytic activity in obesity.** *Thromb. Res.*, 6: 171, 1971.
43. Bonnar, J., McNicol, G.P., Douglas, A.S.: **Fibrinolytic enzyme system and pregnancy.** *Br. Med. J.*, 3: 387, 1969.
44. Egeberg, O.: **The blood coagulability in diabetic patients.** *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 15: 533, 1963.
45. Mayne, E.E., Bridges, J.M., Weaver, J.A.: **Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen and factor VIII levels in diabetics mellitus.** *Diabetologia*, 6: 436, 1970.
46. Harpel, P.C., Mosesson, M.W.: **Degradation of human fibrinogen by plasma alpha 2 macroglobulin**

- enzyme complexes. *J. Clin. Invest.*, 52: 2175, 1.973.
47. Camacho, J., A., : **Coagulación intravascular diseminada.** Monografía Inédita., 1.974.
48. Carvalho, A.C.A., Colman, R.W., Lees, R.S.: **Platelet function in hyperlipoproteinemia.** *N. Eng. J. Med.*, 290: 434, 1.974.
49. Nordoy, A., Roset, J. M.: **Platelet function and platelet phospholipids in patients with hyperbeta-lipoproteinemia.** *Acta. Med. Scand.*, 189: 385, 1.971.
50. Kim, W.B., Merskey, C.: **Hyperlipidemia, hypercoagulability and accelerated thrombosis, Studies in congenital hyperlipidemics rats and in rat and monkeys with induced hyperlipidemia** *Blood*, 47: 275, 1.976.
51. Harker, L.A., Ross, R., Slichter, S.J.: **Chronic endothelial cell injury and platelet factor induced arteriosclerosis (Abstract)** in: *Proceeding of the Vth Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis.* Paris. 1.975.
52. Isacson, S., Nilsson, I.M.: **Defective fibrinolysis in blood and vein walls in recurrent "idiopathic" venous thrombosis.** *Acta Chir. Scand.*, 138: 313, 1.972.
53. Hedner, U., Nilsson, I.M.: **Clinical experience with determination of fibrinogen degradation products.** *Acta Med. Scand.*, 189: 471, 1.971.
54. Chang, M., Wilsn, J.E., Frenkel, E.P.: **Soluble fibrin complexes in experimental thrombosis states.** *J. Lab Clin. Med.*, 84: 168, 1.974.
55. Biggs, R.M.: **Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis** Blackwell Scientific Publication Oxford. 1.976
56. Leclerc, M., Kodabande, H.A.: **Dosage du fibrinogen. Methode colorimetric.** *Ann. Biol. Clin.*, 11: 596, 1.953.
57. Gurewich, V., Hutchinson, E.: **Detection of intravascular coagulation by a serial dilution protamine sulfate test.** *Ann. Int. Med.*, 78: 895, 1.971.
58. Merskey, C., Lalezari, P., Johnson, A.J.: **A rapid simple sensitive method for measuring fibrinolytic splic products in human serum.** *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131: 871, 1.969.
59. Cawley, L.P.: **Electrophoresis and Immuno-electrophoresis.** Little Brown and Company. Boston. 1.969.
60. Soulier, J.P., Larrieu, M.G.: *Sang*, 24: 3, 1.953.
60. Soulier, J.P., Larrieu, M.G.: *Sang*, 24: 3, 1.953.
61. Laurell, C.: **Quantitative stimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies.** *Analytical Biochemistry*, 15: 45, 1.966.
62. Denson, K.W.E.: **The ratio of factor VIII-related antigen and factor VII biological activity as an index of hypercoagulability and intravascular clotting.** *Thromb. Res.*, 10: 107, 1.977.
63. Rosenberg, R.D.: **Actions and interactions of antithrombin and heparin.** *N.E. J. Med.*, 292: 146, 1.975.
64. Holian, J., Griffiths, L.D., Glass, D.N., Maini, R.N., Scott, J.T.: **Quantitative aspects of serum anti-DNA measurements.** *Proceedings of a Symposium.* Utrech. Holland. *Nucl. Med.* 126, 1.975.
65. Seinman, C.R.: **Free DNA in serum and plasma from normal adults.** *J. Clin. Invest.*, 56: 512, 1.975.
66. Sipes, J.N., Suratt, P.M., Teates, C.H.D.: **A prospective study of plasma DNA in the diagnosis of pulmonary embolism.** *Am. Rev. Resp. Dis.*, 475: 118, 1.978.
67. Warrel, R.P., Hultin, M.B., Collier, B.S.: **Increased factor VIII/ von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in renal failure,** 66: 226, 1.979.
68. Kincaid-Smith, P., Mathiew, T.H., Becker, L.: **Glomerulonephritis, morphology, natural history and treatment.** John Wiley and Sons. New York. 1.975.
69. Von Kaulla, E., Von Kaulla, K.N.: *Am. J. Clin. Path.*, 48: 69, 1.967.
70. Bynum, L.J., Crotty, C., Wilson, J.: **Use of fibrinogen/fibrin degradation products and soluble fibrin complexes for differentiation pulmonary embolism from non thromboembolic lung disease.** *Am. Rev. Resp. Dis.*, 114: 285, 1.976.

# Hiperprolactinemia

REVISION DEL TEMA

GUIDO LASTRA L. \*

## INTRODUCCION

La Prolactina (HPr) constituye, junto con la Hormona de Crecimiento (GH) y el Lactógeno Placentario (HPL) el conjunto hormonal de las Somatomamotrofinas.

El parentesco estructural y especial de estas tres hormonas polipeptídicas, fabricadas dos de ellas (HPr y GH) en las células lactotrofas y somatotrofas hipofisarias y la otra por la placenta (HPL) permiten suponer la existencia de una hormona ancestral común debido al gran porcentaje de identidad de sus residuos de aminoácidos (1), hecho que a la vez explica la superposición de acciones por ellas desarrolladas; aun cuando cada una de ellas posee su acción fundamental y característica.

## ASPECTOS HISTORICOS

El primer indicio de que la adenohipofisis estaba comprometida en la lactancia se obtuvo en 1.928 (2) cuando Stricker y Grueber demostraron que la inyección de extractos hipofisarios crudos inducía lactación en animales de experimentación.

Riddle (3) en 1.933 pudo demostrar la acción de preparaciones impuras de adenohipofisis utilizando su efecto lactogénico sobre el buche de la paloma y acuñó el término de prolactina que prevaleció en el tiempo sobre otros nombres propuestos: galactina, lactógeno, mamotrofina, luteotrofina.

El sistema del buche de paloma para medir la actividad biológica de la prolactina tuvo amplia aplicación a pesar de algunas críticas sobre si este efecto sobre las aves podía ser extrapolado a los mamíferos y la controversia con Evans (4) quien trabajaba por la misma época sobre la hormona de crecimiento constituyen parte memorable de la historia de la Endocrinología.

En las personas normales la pobla-

\* Facultad de Medicina Universidad Nacional, Hospital San Juan de Dios, Sección de Endocrinología.

ción de lactotrofos constituye cerca de una tercera parte del total de células hipofisarias (5) no obstante el contenido total de HPr es relativamente pequeño (135 ug/glándula) (5) lo cual representa una centésima parte del contenido de GH (5), este hecho impidió por mucho tiempo obtener preparaciones puras de HPr para proceder a su identificación e individualizarla de la GH. Durante el embarazo la hipófisis duplica su volumen debido principalmente a un incremento en el tamaño y el número de los lactotrofos; por efecto estrogénico que estimula la hipertrofia y la mitosis de los lactotrofos (6).

La prueba más convincente sobre la individualidad de la HPr fue presentada en 1.960 por Brauman y colaboradores, quienes incubando pituitarias fetales humanas demostraron un aumento de la secreción de HPr al medio, al tiempo que la concentración de GH disminuía (7). En 1.970 (8, 9) fue posible desarrollar una técnica biológica in vitro para su cuantificación en sangre y por este método se pudieron apreciar sus niveles en diversos estados fisiopatológicos y diferenciarla aún más de la acción somatotrofa de la GH. Con la introducción de un método de radioinmuno análisis en 1.971 (10) disponemos en la actualidad de una técnica que nos permite estudiar con precisión sus alteraciones.

### ESTRUCTURA

La estructura primaria de la HPr descifrada en 1.977 (11) mostró que

esta hormona consta de 198 residuos de aminoácidos, con Leucina al extremo NH<sub>2</sub> terminal, posee seis cisteínas que forman tres puentes de disulfuro. La forma molecular circulante de la HPr varía desde monómeros en estado de estimulación hasta polímeros en estado basal, hecho probablemente relacionado con la actividad de la molécula (12).

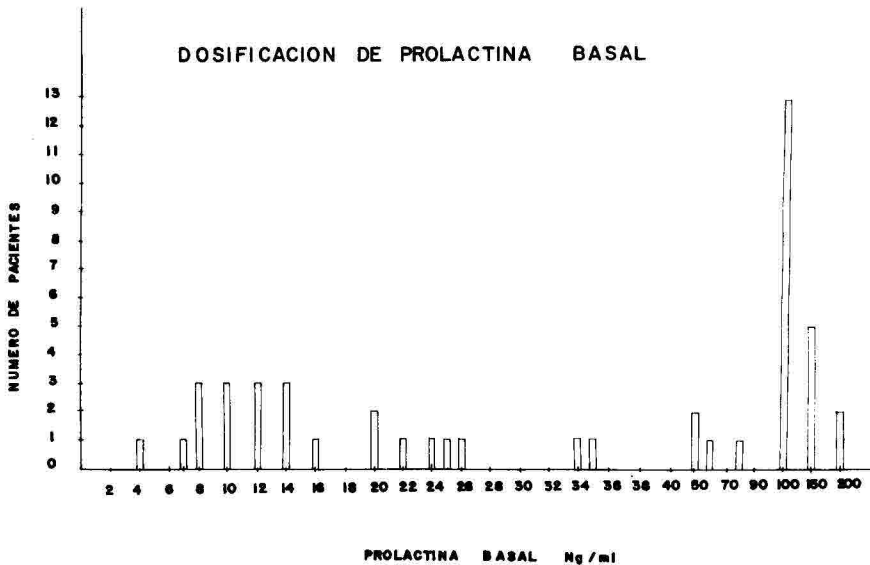
### NIVELES SERICOS

La secreción de HPr obedece a un ritmo circadiano (13). Durante el día los niveles oscilan, sin exceder en general los 25 ng/ml. (Fig. No. 1). Los niveles más altos se encuentran durante el sueño usualmente entre las 3 y 5 A.M. La pérdida del ritmo puede ser el fenómeno más precoz que muestre la patología en la secreción de HPr. Durante el embarazo, por efecto de los estrógenos, se encuentran niveles 10 a 20 veces superiores, los cuales durante la lactancia pueden permanecer elevados. (Fig. No. 1) Niveles bajos de HPr se encuentran en el hipopituitarismo, también han sido descritos en el pseudohipoparatiroidismo.

Aun cuando la principal producción de HPr está a cargo de las células lactotrofas de la hipófisis anterior, también se ha detectado alguna producción por ciertas áreas cerebrales, por la placenta y por algunos tipos de tumores.

### ACCION DE LA PROLACTINA

En los vertebrados se han demostrado cerca de 85 acciones mediadas



**Fig. No. 1. DOSIFICACION BASAL DE PROLACTINA EN MUJERES**

Niveles de 4 - 16 ng/ml. se encontraron en personas normales. En 13 gestantes los valores estuvieron cercanos de 100 ng/ml. En casos de sospechosos de microadenomas los valores variaron entre 50 y 80 ng/ml. En casos de prolactinomas comprobados se observaron valores entre 150 y 200 ng/ml.

por la prolactina con lo cual puede pensarse que esta hormona se ha especializado poco a través de la evolución.

En la mujer la acción más conocida de la HPr se refiere a su papel coadyuvante en el desarrollo de la glándula mamaria, actuando sinérgicamente con otras hormonas: estrógenos, progesterona, hormonas tiroideas, corticoides e insulina. La HPr es igualmente necesaria para el mantenimiento de la lactancia; su ausencia en la necrosis hipofisaria postparto es responsable de la agalaxia observada en este síndrome.

Otras acciones de la HPr como aquellas sobre el comportamiento materno de algunas aves, la metamorfosis etc., si bien son claras en animales de experimentación, no se ha podido esclarecer su importancia en el ser humano; posiblemente ellas estarían en relación con las llamadas endorfinas a través de la circulación hipofisaria retrógrada. Las altas concentraciones de HPr en el líquido amniótico han llevado a pensar que esta hormona puede jugar un papel osmorregulador durante la fase acuática de la ontogénesis humana (14). Su intervención en el control de procesos metabólicos sigue siendo igualmente misteriosa.

## CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

A diferencia de otras hormonas hipofisiarias la HPr carece de retroregulación por hormonas periféricas inducidas por ésta (Fig. No. 2). La secreción de HPr está bajo el control tónico inhibitorio de un factor hipotalámico (PIF) el cual parece corresponder a la Dopamina (DA) (16, 17), aún cuando no se han podido excluir en forma concluyente la existencia de otras sustancias liberadas por estimulación dopaminérgica (Fig. No. 3). La HPr parece obedecer en su control a un esquema simple de

regulación aminérgica con exclusión de la participación de una neurona peptidérgica intermediaria, como las utilizadas para el control de la secreción de gonadotrofinas, ACTH, TSH y GH.

La HPr por otro lado ejerce un retrocontrol de asa corta positivo sobre la síntesis hipotalámica de DA (18), probablemente através de la circulación retrógrada (19) que de la hipófisis regresa al hipotálamo hecho que también podría estar asociado al papel de endorfina que se atribuye a la HPr.

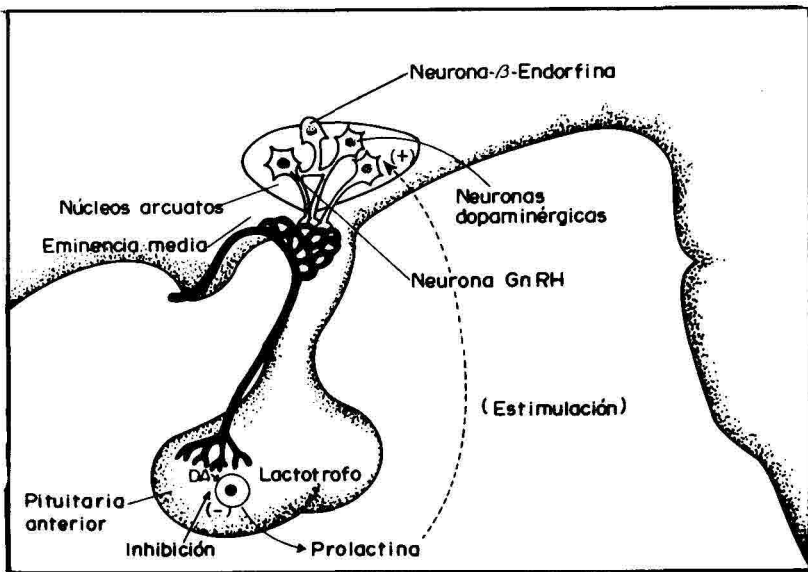


Fig. No. 2 CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

Las neuronas dopaminérgicas ejercen inhibición tónica sobre la secreción de prolactina. La Dopamina (DA) vertida al sistema porta hipofisiario actuando sobre los lactotrofos. La prolactina a través de la circulación retrógrada (¿) estimula la síntesis o liberación de DA a nivel hipotalámico estableciendo un retrocontrol.

## SINTESIS DE DOPAMINA

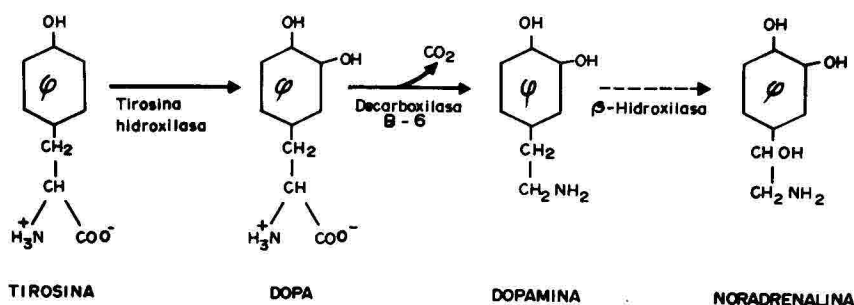


Fig. No. 3. ESQUEMA DE LA SINTESIS DE DOPAMINA

La hormona liberadora de TSH, el tripéptido TRH, es al menos farmacológicamente, un potente estimulador de la secreción de HPr (20), no obstante es posible que exista un factor fisiológico de la liberación de HPr (Fig. No. 1). Durante el sueño la secreción de HPr parece obedecer a un estímulo serotoninérgico-colinérgico (21) el cual puede bloquearse con ciproheptadina. La manipulación del seno mediada por fibras sensitivas aferentes al SNC, aumenta la liberación de HPr. Ha sido documentada (22) la elevación de la prolactinemia en situaciones de stress, estímulo mediado por la serotonina.

Los estrógenos aumentan la secreción del HPr probablemente relacionados con la proliferación hipofisiaria de células lactotrofas (23), igualmente se ha mencionado la posibilidad de una disminución en la síntesis de DA en favor de la Noradrenalina tal vez por acción directa

sobre la beta hidroxilasa o por competencia de los catecolestrogenos (Fig. No. 5) (24, 25) con la DA. En las mujeres que reciben anticonceptivos la posibilidad de desarrollar un prolactinoma parece depender de una anomalía preexistente la cual es desenmascarada por el efecto estrogénico (26).

En general los fármacos que depletan la DA o que antagonizan su unión a los receptores, aumentan la secreción de HPr (27), por el contrario los agonistas de la DA inhiben la secreción de HPr (28).

### SINDROME GALACTORREA-AMENORREA

El conocimiento del cuadro clínico de galactorrea y amonorreya que acompaña a los adenomas hipofisarios productores de HPr ha precedido en varios lustros a nuestros conocimientos fisiológicos y bioquí-

micos sobre la HPr; ya en 1.852 Chiari y colaboradores (29), luego Fronmel en 1.882 (30), describieron el cuadro de lactancia persistente con amenorrea y atrofia ovárica

post-parto. Por un tiempo, no obstante, se consideró la galactorrea como una característica de la acromegalia, hasta la publicación de Krestin en 1.932 (31) de dos casos de galactorrea-amenorrea en jóvenes nulíparas y no acromegálicas. Igualmente Argonz y Del Castillo en 1.953 (32) demostraron la existencia de este síndrome sin que mediara embarazo. En 1.954 Forbes y Albright (33, 34) describieron el síndrome en ocho pacientes quienes presentaban además tumor hipofisario, igualmente sin signos de hipersomatotrofismo.

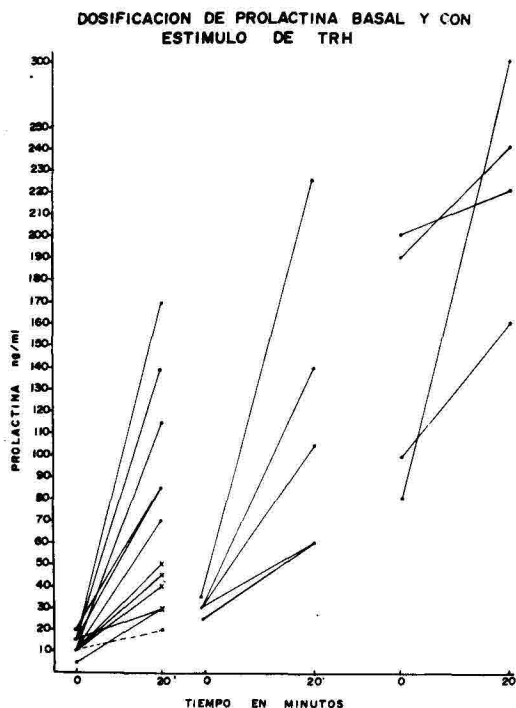


Figura No. 4

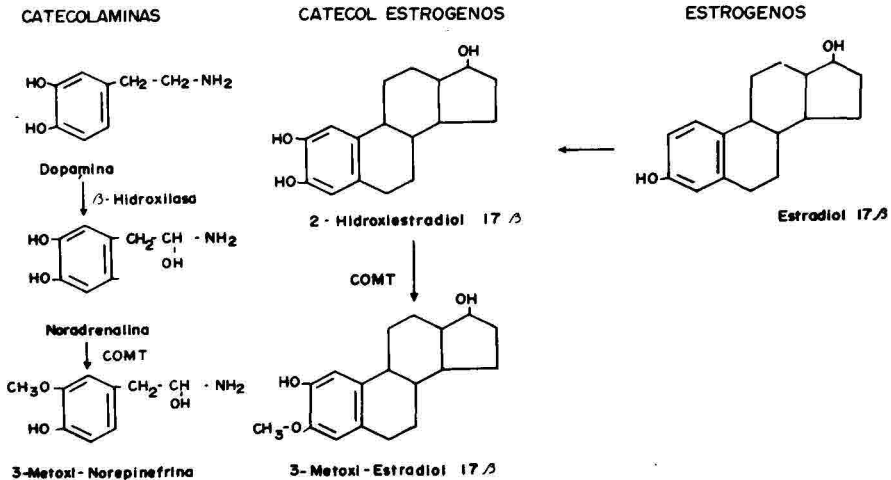
#### ESTIMULO DE LA SECRECION DE PROLACTINA CON TRH.

De izquierda a derecha: Controles normales, pacientes hipotiroideos pacientes con tumor hipofisario. Valores basales y a los 20 minutos después de aplicación IV de 500 ug de TRH.

Los nombres de estos investigadores han quedado ligados al síndrome de galactorrea-amenorrea: Chiari—Fronmel, galactorrea post-parto. Argonz—Del Castillo, galactorrea-amenorrea sin parto previo. Forbes—Albright, galactorrea-amenorrea asociadas a tumor hipofisario.

Estos epónimos en la actualidad tienden a desaparecer con la demostración inmediata, o luego de algunos años de seguimiento, del adenoma hipofisario. La historia natural de estos tumores debe implicar en primera instancia una patología en el control por los neurotransmisores, con compromiso de la llegada de la DA a los lactotrofos, compromiso que puede ir desde el caso obvio de una lesión tumoral cualquiera que comprima el tallo hipofisario hasta una posible malformación vascular del sistema porta hipofisario (Fig. No. 6). Otra posibilidad es la pérdida de receptores lactotrofos a la DA.





Similaridad estructural entre catecol estrógenos, catecolaminas y estrógenos. La misma enzima catecol-o-metil transferasa (COMT) inactiva catecolaminas y catecol estrógenos.

Fig. No. 5.

### ESQUEMA DE LA SIMILITUD ESTRUCTURAL ENTRE CATECOLESTROGENOS Y CATECOLAMINAS.

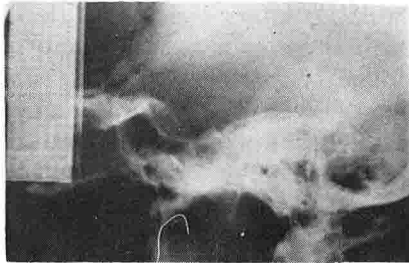
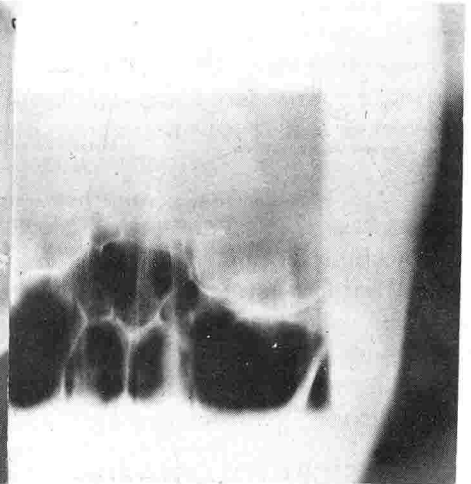
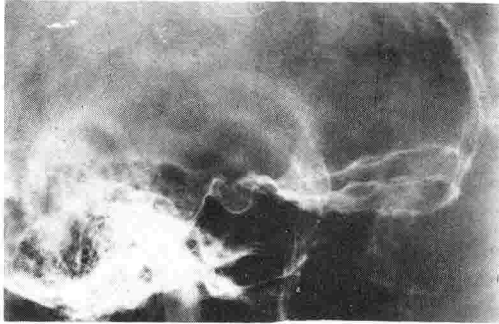
Competencia por la COMT.

## FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

Las investigaciones de hoy en día tienden a encontrar la explicación fisiopatológica de la amenorrea, la esterilidad y el hirsutismo que acompañan a la hiperprolactinemia. En efecto la demostración de receptores de HPr en cápsulas suprarrenales (35) y la presencia de elevados niveles de Dehidroepiandrosterona (DHEA) en los cuadros de hiperprolactinemia (36) parecen sugerir que esta última puede interferir la esteroidogénesis suprarrenal con desviación de la síntesis hormonal hacia una mayor producción de corticoides androgénicos (Fig. No. 7).

A nivel central, el aumento de los niveles de HPr estimula la síntesis de DA como parte del sistema de retrocontrol, sin embargo la DA por razones en muchos casos desconocidas, no ejerce su control inhibitorio sobre los lactotrofos, aunque si reprimen la síntesis o liberación de la hormona hipotalámica (Gn RH) estimulante de FSH y especialmente de LH (37) (Fig. No. 8).

En apoyo de lo anterior están algunas experiencias que muestran un aumento en las cifras de LH al aplicar antagonistas de la DA como es la Metoclopramida (38) en mujeres hiperprolactinémicas.



C.J.G. Paciente de 27 años de edad con 17 meses de amenorrea y un año de galactorrea, inicialmente recibió estrógenos. A) La Radiografía panorámica de Silla Turca aparece normal. B) Corte tomográfico correspondiente al lado izquierdo mostrando erosión de la parte posterior del piso. C) Corte tomográfico AP, el lado izquierdo del piso de la silla se encuentra inclinado hacia abajo y afuera. Diagnóstico radiológico: Microadenoma de localización posterior izquierdo. Reasumió menstruaciones normales y desaparición de la galactorrea después de dos meses de tratamiento con Bromocriptina.

G.R.C. Paciente de 43 años de edad quien presentaba galactorrea de 20 años de evolución, amenorrea de 9 años, desde hacía 6 meses compromiso importante de la visión. Hipofisectomizada. D) La Silla Turca muestra aumento en la dimensión AP, destrucción total del dorso y de las clinoides posteriores, el fondo se encuentra muy adelgazado. Continuó con galactorrea postquirúrgica que cedió al tratamiento con Bromocriptina.

## FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

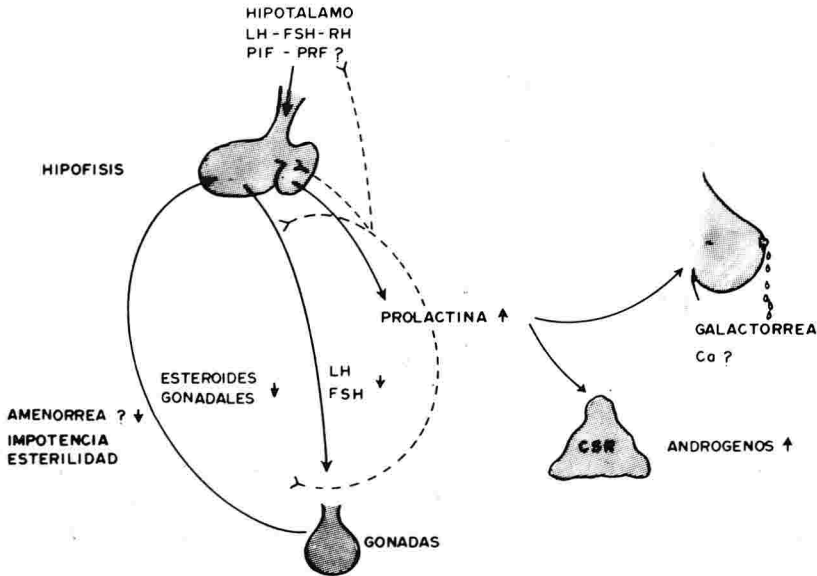


Fig. No. 7. FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

A nivel periférico la alta tasa de HPr interfiere con la esteroidogénesis ovárica, encontrándose bajos niveles circulantes de estrógenos y de progesterona (39). McNatty (40) ha demostrado baja secreción de progesterona por células de la granulosa cultivadas en presencia de altas concentraciones de HPr. Este efecto parece depender de la disminución en el número de receptores para LH (41). Un efecto semejante parece ocurrir con respecto a la esteroidogénesis testicular asociada a bajas cifras de testosterona en presencia de un exceso de prolactina circulante.

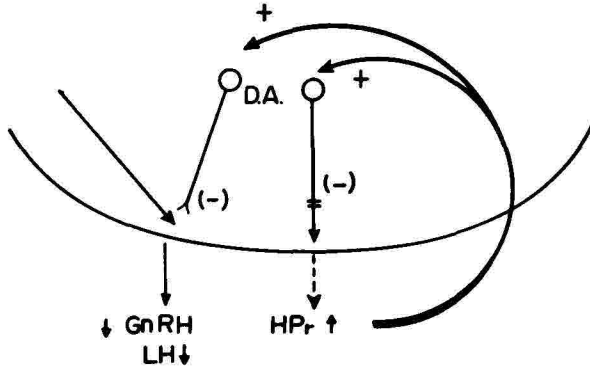
El sinergismo de estos factores: Bajos niveles de estrógenos, progestágenos y LH, junto con una resistencia ovárica por disminución de los recep-

tores para LH contribuyen a la aparición de la amenorrea, la esterilidad y la atrofia gonadal observada en los estados de hiperprolactinemia.

## ASOCIACION HIPERPROLACTINEMIA HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo acompañando a la hiperprolactinemia fue descrito por primera vez por Jackson (42) en 1.956. Desde entonces han sido publicados muchos informes al respecto. Suter (43) demostró hiperprolactinemia en 41 niños con hipotiroidismo primario y en 28 con hipotiroidismo hipotalámico. Kleimberg (44) también evidenció la asociación entre hipotiroidismo e hiperprolactinemia en su estudio de 235 casos.

**ESQUEMA ILUSTRATIVO DEL RETROCONTROL DE LA  
HP<sub>r</sub> SOBRE LA SINTESIS DE D. A.**



La interrupción del eje hipotálamo-hipofisiario dopaminérgico permite aumento en la secreción de HP<sub>r</sub> la cual estimula las células dopaminérgicas. El aumento de dopamina inhibiría la liberación de GnRH.

**Fig. No. 8.** Esquema de la alteración del retrocontrol por la hiperprolactinemia ocasionando bajos niveles de GnRH y LH.

Onishi (45) encontró 5 casos de galactorrea, 3 de amenorrea y 2 de oligomenorrea en 16 casos de hipotiroidismo primario. El TSH estuvo alto en todos y 10 de los 16 tenían HP<sub>r</sub> alta. La administración de hormona tiroidea produjo un descenso en los niveles de TSH así como de HP<sub>r</sub>.

La hiperprolactinemia del hipotiroidismo primario se ha explicado en base al exceso de TRH y a un aumento en la sensibilidad de las células lactotrofas (44, 45, 46). El hipotiroidismo hipotalámico es una entidad diferente en la cual parece coexistir una carencia de TRH, NA y DA a nivel hipotalámico (47).

El hirsutismo, la infertilidad y los

trastornos de los ciclos menstruales son componentes del cuadro de hipotiroidismo, estos mismos elementos se suelen encontrar en los estados de hiperprolactinemia.

La asociación hipotiroidismo-hiperprolactinemia parece ser una entidad muy frecuente y la inter-relación posiblemente pueda encontrarse en trastornos comunes de los neurotransmisores (48) (Fig. No. 9). En efecto la administración de DA disminuye niveles de TSH y de HP<sub>r</sub> al estímulo con TRH e inversamente la Reserpina, droga que depleta los depósitos de catecolaminas tiene el efecto sorprendente de bloquear la ovulación, disminuir la función tiroidea y aumentar la secreción de HP<sub>r</sub>.

## DIAGNOSTICO

La hiperprolactinemia constituye, tal vez, el signo más frecuente de las enfermedades hipotálamo-hipofisarias de la práctica clínica. (Fig. No. 10).

La incidencia de hiperprolactinemia en mujeres con amenorrea secundaria, sin evidencia de lesión radiológica de la silla turca varía entre 13 y 30% (49).

Estudios practicados en 235 pacientes de ambos sexos con galactorrea mostraron que el 20% presentaba evidencia radiológica de tumor hipofisario. Cuando se encontró amenorrea asociada al porcentaje fue

del 34% (44). Torner demostró una incidencia de galactorrea del 30% en pacientes de ambos sexos con hiperprolactinemia.

Otros estudios (51) en pacientes con tumor hipofisario muestran hiperprolactinemia en el 90% de los hombres aún cuando solo se detectó galactorrea en un 10%. Debe tenerse en cuenta que cerca de un 20% de los pacientes con microadenomas secretantes de HPr pueden tener una silla turca normal a las radiografías panorámicas, demostrándose las anomalías de ésta en los estudios tomográficos seriados o a la tomografía axial computarizada (52). Inversamente un examen post mortem de 1000 pituitarias mostró que cerca

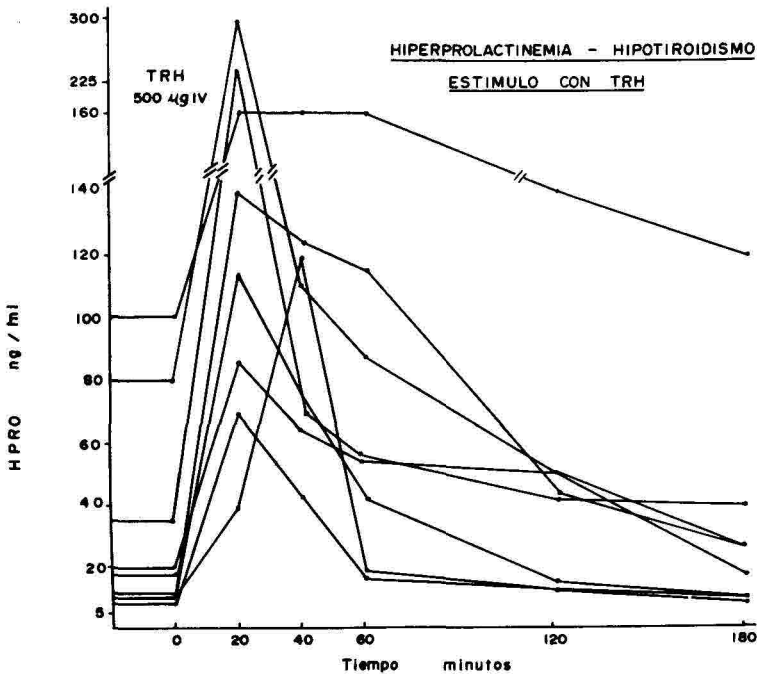


Fig. No. 9. Estímulo con TRH en pacientes hipotiroideos mostrándose hipersecreción de Prolactina.

## CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA

### DISMINUCION DE LA SINTESIS O LA ACCION DE NEUROTRANSMISORES

Neurólépticos ( Fenotiazinas, sulpiride )  
 Antihipertensores ( Reserpina,  $\alpha$  metildopa )  
 Antagonistas de la dopamina ( Metoclopramida )  
 Bloqueadores H<sub>2</sub> ( Cimetidina )  
 Opiáceos ( Morfina, metadona )

### INTERRUPCION DEL EJE HIPOTALAMO - HIPOFISIS

( Gliomas, craneofaringiomas, granulomas )

### TUMOR PITUITARIO NO SECRETANTE DE HPr CON EXTENSION SUPRASELAR

Prolactinoma

### SECUNDARIAS

Hipotiroidismo  
 Addison  
 Ovario poliquístico  
 Secreción ectópica de HPr  
 Estrógenos ( Anticonceptivos )

Fig. No. 10. Clasificación de las causas de Hiperprolactinemia.

del 30% de las personas normales pueden presentar microadenomas (53).

Los microadenomas pueden expandirse en el transcurso del tiempo ocasionando destrucción de la silla turca y lesión de las vías ópticas. De acuerdo con estos datos la dosificación basal de HPr en pacientes con galactorrea, amenorrea, infertilidad, impotencia parece indispensable.

La radiografía de la silla turca y posteriormente las tomografías en casos dudosos son armas de gran ayuda (52, 54). La utilización de pruebas dinámicas de estimulación con clorpromazina ó TRH ó de frenación con L-Dopa, DA ó Bromocriptina son métodos diagnós-

ticos los cuales junto con determinaciones seriadas de niveles basales de HPr permiten un estudio más preciso de la función hipotálamohipofisaria y la detección temprana de microadenomas antes de que aparezcan lesiones importantes (55).

### TRATAMIENTO

La normoprolactinemia puede obtenerse por medios quirúrgicos (56) con la resección del adenoma o microadenoma para lo cual se utilizan las vías de abordaje transfrontal o transesfenoidal, ésta última parece ser la vía de elección especialmente cuando se trata de adenomas pequeños. En general la menstruación reaparece después del tratamiento quirúrgico aún cuando los niveles

de HPr no hayan aún descendido a las cifras basales normales en un 50% de los pacientes; en estas condiciones puede presentarse embarazo aún con niveles de HPr entre 30 y 100 ng/ml. (57). El tratamiento quirúrgico se impone en presencia de destrucción de la silla turca y compromiso de la visión. El tratamiento médico de la hiperprolactinemia se hace en base a los agonistas de la DA como la 2 alfa bromoergocriptina, derivado del ácido lisérgico con un sustituyente de bromo en el carbono 2. Con dosis que oscilan entre 2.5 y 7.5 mg/día se observa desaparición de la galactorrea, normalización de las menstruaciones y en algunos casos gestación. Algunos informes han mostrado regresión de pequeños tumores hipofisarios (58). Sin embargo con la discontinuación de la droga en un seguimiento de 265 pacientes (57) se observó recurrencia de la hiperprolactinemia en un 85% de los casos aún después de cuatro años de tratamiento. Considerando el costo del tratamiento, algunos efectos secundarios de la droga como la hipotensión ortostática, los trastornos gastrointestinales y el pequeño porcentaje de curación (15%), la resección transesfenoidal practicada por manos hábiles, con una recurrencia de 7% en seis años (59), técnica sin mortalidad asociada, que no compromete otras funciones antehipofisarias, puede ofrecer un

tratamiento más definitivo, mientras que el tratamiento médico parece ser en gran medida paliativo y no curativo.

Existen algunos interrogantes sobre la teratogenicidad de la droga y sobre la evolución del prolactinoma durante el embarazo. En cuanto a esto último existe el peligro, por lo menos teórico de un desarrollo acelerado del tumor durante la gestación y una mayor propensión ¿(Riesgo - diátesis)? a presentarse isquemia hipofisaria intra-parto por el aumento del volumen pituitario (50, 60). No obstante los compromisos posibles del prolactinoma parecen depender del grado de desarrollo del mismo. Como medida preventiva se puede controlar durante el embarazo la evolución de los campos visuales y revisar radiológicamente la silla turca después del parto.

En cuanto a la teratogenicidad de la droga se ha podido observar que la incidencia del malformaciones en 1.000 niños de madres que recibían Bromoergocriptina durante el embarazo fue porcentualmente semejante a las de las madres controles con preñez normal (61). Debido a que la droga cruza la barrera placentaria y podría afectar los receptores dopamínicos del feto, se aconseja suspender la medicación durante el embarazo.

## REFERENCIAS

1. Niall, H.D., Hogar, M. L., Saner, R. et al. **Secuences of pituitary and placental lactogenic and growth hormone, evolution from a primordial peptide by gene reduction.** Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68 : 866 (1.971).
2. Stricker, P., Grueber, R. **Action du lobe De L' Hypophyse sur la montée laiteuse.** Compt Rend. Soc. Biol. 99 : 1978 (1.928).
3. Riddle, O., Bates R.N., Dykshorn, S.W. **The preparation, identification and assay of prolactin a hormone of the anterior pituitary.** A.M.J. Physiol 105 : 191 (1.933).
4. Evans, H.M. **The hypophyseal growth hormone, its separation from the hormones stimulating the thyroid, gonads adrenal cortex and mammary glands.** Ass. Res. Nervous Mental Diseases 17 : 175 (1.938).
5. Zimmerman, E.A., Defendini, R., Frantl, A.G. **Prolactin and Growth hormone in patients with pituitary adenomas: A correlative study of hormones in tumor and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmune assay.** J. Clin. Endocrinol. Metab. 38:577 (1.974).
6. Erdheim F., Stumme, E. **Libere die schwangerschafts weranderung der hypophyse.** Beitrage zur Pathologischen Anatomie 46, 1 (1.909).
7. Brauman, S.H., Brawman, H., Pasteels, J.L. **Immunoassay of growth hormone in cultures of human hypophysis by the method of complement fixation: Comparison of growth hormone secretion and the Prolactin Activity.** Nature 202:1116 (1.964).
8. Frantz, A.G., Kleimberg, D.L. **Prolactin: Evidence that is separate from growth hormone in human blood.** Science 170: 745 (1.970).
9. Kleimberg, D.L., Frantz, A.G. **Human prolactin measurement in plasma by in vitro-bioassay.** J. Clin. Invest. 50:1557 (1.971).
10. Hwang, P., Guyda, H., Friesen, H. **A radio immunoassay for human prolactin.** Proc. Nat. Acad. SCI. U.S.A. 68:1902 (1.971).
11. Shome, B., Parlow, A.F., **Human pituitary prolactin (h PRL) the entire linear amino-acid sequence.** J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:1112 (1.977).
12. Suh, H.K., Frantz, A.G. **Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts.** J. Clin. Endocrinol. Metab. 31:928 (1.974).
13. Sassin, S.F., Frantz, G., Kapen, S., Weitzman, G.D. **The nocturnal rise of human prolactin, its dependence of sleep.** J. Clin. Endocrinol. Metab. 37:436 (1.973).
14. Joseinovich, J.B., Merisko, K., Boccella, L. **Amniotic prolactin control over amniotic and fetal extracelular fluid water and electrolytes in the rhesus monkey.** Endocrinol Day 100:564 (1.977).
15. Macleod, R.M., Kimura, H., Login, I. **Inhibition of prolactin secretion by dopamine and piribedit (Et 495).** Growth hormone and related peptides. pag. 443 Muller A. Editor Elsevier N.Y. (1.976).
16. Ben-Jonathan, N., Oliver, C., Weiner, H.J., Mical, R.S., Porter, J.C. **Dopamine in hypophysical portal plasma of the rat during the oestrus cycle and throughout pregnancy.** Endocrinology 100:452 (1.977).
17. Leblanc, H., Jachelin, G.L., Abu-Fadil, S., Yen, S.S.C. **Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans.** J. Clin. Endocrinol. Metab. 43:668 (1.976).
18. Advis, J.P., Hall, T.R., Nodson, C.A., Mueller, G.P., Meites, J. **Temporal relationships and role of dopamine in "Short Loop" feedback of prolactin.** Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 155:567 (1.977).
19. Oliver, C., Mical, R.S., Porter, J.C. **Hypotalamic-Pituitary Vasculature: Evidence for retrograde blood flow in the pituitary stalk.** Endocrinology 101:598 (1.977)



20. Jacobs, L. S., Snyder, D.J., Wilber, J.F., Utiger, R.D., Daugnaday, W.H. Increased serum prolactin after administration of synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:996 (1.971).
21. Clemens, J.A., Sawyer, B.D., Cirembele, B. Further evidence that serotonin is a neurotransmitter involved in the control of prolactin secretion. *Endocrinology* 100:692 (1.977).
22. Noel, G.L., Suh, H.K., Frantz, A.G. Human Prolactin and growth hormone release during surgery and conditions of stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35:840 (1.972).
23. Coulan, C.B., et al Pituitary adenoma and oral contraceptives a case control study. *Fertil.* 31:25 (1.979).
24. Fishman, J. The catechol estrogens. *Neuroendocrinology* 4:363 (1.976).
25. Paul, S.M., Axelrod, J. Catechol estrogens: Presence in Brain and Endocrine Tissues. *Science* 197:657 (1.977).
26. Lloyd, A.M., Meares, J.D., Jacobi, J. Effects of oestrogens and bromocryptine on in vivo secretion and mitosis in prolactin cells. *Nature* 255:497 (1.975).
27. Kleimber, D.L., Noel, G.L., Frantz, A.G. Chlorpromazine stimulation and L-Dopa suppression of plasma prolactin in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:873 (1.971).
28. Del Pozo E., Vargas, L., Wyss, H., Tolis, G., Friesen, H., Wenner, R., Vetter, L., Uettwiler, A. Clinical and hormonal response to Bromocriptin (C B 154) in the galactorrhoea syndromes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39:18 (1.974).
29. Chiari, J., et al. In klinik der geburtshilfe und Gynaekologie. Pag. 362 (1.855).
30. Frommel, R.Z. *Tschr Geburtstn Gynaek.* 7:305 (1.882).
31. Krestin, D., Spontaneous lactation with enlargement of pituitary. A report of two cases. *Lancet* 1:928 (1.932).
32. Argonz, J., Del Castillo, E.B. A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 17:79 (1.953).
33. Forbes, A.P., Henneman, P.H., Griswold, G.C. et al. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary gonadotrophins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 13:79 (1.953).
34. Forbes, A.P., Henneman, P.H., Griswold, G.C., Albright, F. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary and normal lactation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 14:265 (1.954).
35. Shiu, R.P.C., Friesen, H.G. Properties of a prolactin receptor from the rabbit mammary gland. *Biochem. J.* 140:301 (1.974).
36. Carter, J.N., Tyson, J.E., Warne, G.L., McNeilly, A.S., Faiman, C., Friesen, H.G. Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:1973 (1.977).
37. Ahren, K., Fuxe, K., Hamberger, L., Hokfelt, T. Turnover changes in the tubero-infundibular dopamine neurons during the ovarian cycle in the rat. *Endocrinology* 88:1415, (1.971).
38. Quigley, M.E., Judd, S.J., Guilloiland, G.B., Yev, S.S.C. Effects of dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:717 (1.979).
39. McNatty, K.P., Sawers, R., McNeilly, A.S. A possible role of prolactin in control of steroid secretion by the human graafian follicle. *Nature* 250:653 (1.974).
40. McNatty, K.P., Sawers, R.S. Relationships between the endocrine environment within the graafian follicle and the subsequent secretion of progesterone by human granulosa cells in culture. *J. Endocrinol.* 66:391, (1.975).
41. Holt, J.A., Richardes, J.S., Midgley, A.R., Reichert, L.E. Effect of prolactin in LH receptors in rat luteal phase. *Endocrinology*, 98:1005, (1.976).

42. Jackson, W.P.U. **Post thyroidectomy hypothyroidism.** Hypoparathyroidism, exophthalmus and galactorrhoea with normal menstruation: Metabolic response to prebenecid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 16-9:1215, (1.956).
43. Suter, S.N., Kaplan, S.L., Aubert, M.L., Graumbach, M.M. **Plasma prolactin and thyrotropin and the response to thyrotrophin releasing factor in children with primary and hypothalamic hypothyroidism.** *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47:1015, (1.978).
44. Kleimberg, D.L., Gordon, L.N., Frantz, A.G. **Galactorrhoea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors.** *N. Eng. J. Med.* 296:589, (1.977).
45. Onishi, T.K., Miya, T., Aono, T., Shioji, T. T., Yamamoto y Okada, Kumahara, Y. **Primary hypothyroidism and galactorrhoea.** *Am. J. Med.* 63:373, (1.977).
46. Foley, T.P., Jacobs, L.S., Hoffman, W., Daughday, W.H., Blizzard, R.M. **Human prolactin and thyrotropin concentrations in the serums of normal and hypopituitary children before and after administration of synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) in man.** *J. Clin. Invest.* 51:2143, (1.972).
47. Costom, B.H., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L. **Effects of thyrotropin releasing factor on serum thyroid stimulating hormone and approach to distinguishing hypothalamic from pituitary forms of idiopathic hypopituitary dwarfism.** *J. Clin. Invest.* 50:2219, (1.971).
48. Lastra, G., Reyes-Leal, B., Hernandez C. **Hipotiroidismo e hiperprolactinemia.** Congreso Colombiano de Endocrinología, Cartagena, Colombia, (1.979).
49. Franks, S., Murray, M.A.F., Jequier, A.M. et al. **Incidence and significance of hyperprolactinemia in women with amenorrhoea.** *Clin. End. Metab. (Oxford)* 4:597 (1.975).
50. Thorner, M.O. **Prolactin** *Clin. End. Metab. (Oxford)* 6:201, (1.977).
51. Antunes, J.L., Housepian, E.M., Frantz, A.G. et al. **Prolactin secreting pituitary tumors.** *Ann. Neurol.* 2:148, (1.977).
52. Vezina, J., Sutton, T.J. **Prolactin secreting microadenomas** *Roentgenologic Diagnosis.* *Am. J. Roentgenology* 120:46, (1.974).
53. Costello, R.T. **Subclinical adenoma of the pituitary gland.** *Am. J. Pathol.* 12:205, (1.936).
54. Melancon, D., Bedard, F., Belanger, G., Ethier, R. **Radiological assessment of the pituitary fossa** *Clinical Neuroendocrinology.* Pag. 407 Tolis, G. et al Eds. Reven Press. N.Y., (1.979).
55. Lastra, G., Reyes-Leal, B., Hernandez, C. **Hiperprolactinemia exploración del eje hipotalamo-hipofisiario.** Congreso Colombiano de Medicina Interna. Cali, Colombia, (1.978).
56. Hardy, J. **Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary.** *Clin. Neurosurg.* 16:185 (1.969).
57. Tollis, G. **Prolactin Physiology and Pathology Neuroendocrinology.** Pag. 321 Krieger, D.T., Hughes, J.C. Editors Sinaver Ass. Inc. Publishers, Sunerland, Mass. (1.980).
58. Wass, J.A. et al. **Reduction of pituitary tumor size in patients with prolactinomas and acromegaly treated with bromocriptine or without.** *Lancet* 2:66, (1.979).
59. Tolis, G., Fanks, S. **Physiology and Pathology of Prolactin Secretion.** *Clinical Neuroendocrinology a Pathophysiologic Approach.* Pag. 291, Tolis, G. et al Eds. Reven Press N.Y., (1.979).
60. Frantz, A.G. **Prolactin.** *N. Eng. J. Med.* 298, No. 4., 201. (1.978).
61. Griffith, R.W., Turkaly, I., Braunn, P. **Outcome of pregnancy in mother given bromocriptine.** *Br. J. Clin. Pharmacol.* 5:227, (1.978).

# Medicina en la Gran Colombia

## (1819-1830)

Tomado del libro en impresión **BENEFICENCIA Y MEDICINA**, Hospital San Juan de Dios y Universidad Nacional.

**GUILLERMO LOZANO BAUTISTA \***

Una diferente etapa histórica ha sido iniciada. Lógicamente se requieren normas jurídicas que regulen la nueva orientación social y política. Así surge la Ley fundamental de la República de Colombia (17 de diciembre de 1.819). En su artículo 5o. dice: "La República de Colombia se dividirá en tres grandes Departamentos: Venezuela, Quito y Cundinamarca, que comprenderá las provincias de la Nueva Granada, cuyo nombre queda desde hoy suprimido. Las capitales de estos departamentos serán las ciudades de Caracas, Quito y Bogotá, quitada la adición de Santa Fé".

Estamos en el furor del nacionalismo incipiente. Así se explica que se supriman los nombres de Nueva Granada y el de Santa Fe, de claro ancestro hispánico.

En la Constitución de la República de Colombia, de 1821, en su título II,

---

\* Profesor de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia,;

artículo 6o., podemos leer: "El territorio de la República será dividido en Departamentos; los Departamentos en provincias; las provincias en cantones, y los cantones en parroquias". (50)

La educación constituye preocupación primordial de Bolívar y Santander. Según Jaime Jaramillo Uribe, "El nuevo estado necesitaba ampliar su clase dirigente y capacitarla para asumir sus nuevas tareas en la administración pública, en la conducción de las relaciones exteriores, en las mismas labores educativas y en las actividades privadas. Muchas de sus figuras más conspicuas se habían formado en la atmósfera de las reformas borbónicas y habían recibido la influencia de Mutis y de los españoles "ilustrados" de fines del siglo XVIII. Hombres como José Manuel Restrepo, Castillo y Rada, Estanislao Vergara y Zea habían sido lectores de Jovellanos y Feijoo y colaboradores directos de la Expedición Botánica. Tenían por lo tanto una clara idea de la importancia de la educación para el desenvolvimiento del país, sobre

todo de la educación técnica y de las “ciencias útiles”, por las cuales ellos mismos y los altos funcionarios de la administración colonial habían clamado inútilmente”. (51)

Con fecha 5 de julio de 1.820, Bolívar expide el “Decreto sobre patronato y dirección de colegios”. Veamos la esencia de su contenido:

Entre sus considerandos figuran: “Que la educación civil y literaria de la juventud es uno de los primeros y más paternos cuidados del gobierno”; “que la diferencia del método y régimen de enseñanza en los diversos establecimientos es embarazosa y perjudicial”, “que la dirección o patronato que ejercía la autoridad eclesiástica en los colegios-seminarios, era delegada por el Rey de España”; “que en nada se alteran las disposiciones canónicas sobre los seminarios, siempre que la autoridad eclesiástica continúe ejerciendo su inspección en derechos sobre becas, seminarios, sin mezclarse de la dirección general del establecimiento”.

En su parte resolutive decreta que “el patronato, dirección y gobierno de los colegios de estudios y educación establecidos en la República, pertenece al Gobierno, cualquiera que haya sido la forma de establecimiento”. Quedan expresamente incluidos dentro de este artículo” los colegios—seminarios que hay en toda la extensión de la República, cuyos jefes rectores, maestros y demás empleados dependerán del gobierno, y serán nombrados por él”. Bolívar sabe para qué es el poder.

En este mismo decreto se añade que “los Vicepresidentes de Departamentos como agentes inmediatos del Gobierno en sus respectivos Departamentos serán los patronos de los colegios y establecimientos de educación y el Ministro del Interior y Justicia queda encargado de su ejecución” (52)

Luego, el General Francisco de Paula Santander, como Vice-Presidente de la República encargado del poder ejecutivo, dicta varios decretos mediante los cuales crea diversos colegios, que aún hoy siguen cumpliendo su función docente y que hablan de la magnífica labor desarrollada entonces por el General Santander en su afán de fomentar la educación para cumplir las inmediatas necesidades de la República.

Un Decreto de diciembre 21 de 1.822 establece el colegio de San Simón “en la provincia de Mariquita, residente en Ibagué”. En su artículo primero dice: “Habrá en la provincia de Mariquita un colegio que se denominará de San Simón, se fija en la ciudad de Ibagué, y se destinará para su establecimiento el convento suprimido de Santo Domingo, con todas sus anexidades”. Y en el artículo sexto agrega: “El régimen interior del colegio de San Simón será el mismo que se observa en el de San Bartolomé de esta ciudad, hasta que se varíe por un plan general”.

(Otro decreto del 6 de diciembre de 1.838 establecerá en el colegio de San Simón de Ibagué una cátedra de Medicina. Así, este colegio, en un

principio tiene características de Colegio Mayor).

Entre otros colegios fundados por el General Santander está el de Santa Librada de Cali, en 1.823; el de San José de Guanentá, en San Gil, en 1.824; el de Vélez, también en 1.824, utilizando "el convento suprimido de San Francisco de Vélez" (53) Por decreto del 8 de noviembre de 1.824 crea otro en Cartagena. Igualmente funda el Colegio Boyacá, de Tunja, por decreto de mayo 17 de 1.822.

¿Qué pasa con la Universidad Tomística? Dejemos que responda G. Hernández de Alba: "Simulacro de Estudios Generales la única Universidad neogranadina, la Pontificia de Santo Tomás, permanece durante los primeros años de la Gran Colombia (1819-1826) en el usufructo de su facultad centenaria. Reducida durante los días coloniales solamente al ejercicio de otorgar títulos y grados, la política instruccional desarrollada por los virreyes liberales del siglo XVIII la obligó a convertirse en cuerpo de Universidad, con su regente de estudios, sus catedráticos ya no solamente para religiosos de la orden dominicana, sino con Aulas para estudiantes laicos; el cuerpo de doctores lo integraron los más notables criollos educados en los Colegios Mayores del Nuevo Reino. Tal estado de cosas, florecimiento aparente, no podía tolerarlo el Nuevo Estado en cuyas manos leyes sapientes y numerosas consagraban la facultad de vigilar y dirigir la educación e instrucción públicas, hasta trocar el viejo canon privado en la atribución más trascendental

del gobierno. La Tomista permanecería pero a fuer de entidad privada. El gobierno del General Francisco de Paula Santander levantaría los inmuebles cimientos de la verdadera Universidad Nacional". (54)

Producida la victoria en los campos de Boyacá, para la cual se ha contado con el apoyo de los gobiernos de Inglaterra y Francia, de hecho se produce en el país un cambio en su orientación política y un nuevo grupo, los criollos, toma las riendas del poder.

Dada la colaboración prestada por Francia a la causa de la Independencia, no es de extrañar que una vez lograda ésta comience a proyectarse su influencia. En el campo cultural será evidente a lo largo de todo el siglo XIX y buena parte, la primera mitad del siglo XX. En 1.823 vemos llegar a la capital los profesores franceses Pedro Pablo Broc y Bernardo Daste. El primero, "anatomista distinguido", mediante contrato con el gobierno se compromete a dictar lecciones prácticas de su especialidad y con tal objeto se abre un curso en el Hospital de San Juan de Dios, el 2 de noviembre de 1.823. Daste es nombrado catedrático de cirugía, en junio de 1824, por el Intendente de Cundinamarca y de acuerdo con el Prior del Convento-Hospital de San Juan de Dios. El Dr. Merizalde critica duramente dichos nombramientos en "La Gaceta de Colombia" y en el "Correo de Bogotá", en los cuales sostiene que Daste es un ignorante, a lo cual responde el profesor francés, iniciándose así una tensa discusión.

Broc funda en Bogotá el curso de Anatomía práctica, con disecciones en el cadáver, lo cual constituye una novedad en la ciudad y su clase cuenta con muchos alumnos. Estas prácticas se inician en una de las salas bajas del Hospital de San Juan de Dios, el sábado 2 de noviembre de 1.823.

Por aquella época se da mayor atención a los hospitales, se quita el casi monopolio que tienen los religiosos hospitalarios para tal menester y podemos suponer que en esta decisión influyen no poco los mencionados profesores franceses, pues ya sabemos que la Revolución Francesa introdujo un fuerte cambio en la organización hospitalaria de su país, donde a partir de ese momento primó la idea de laicización. Estas ideas de la revolución de 1.789 habrían de extenderse, junto con otras ideas políticas imperantes a partir de entonces e impuestas por la nueva clase en el poder, la burguesía. Mencionemos aquí que la misión científica francesa fue contratada en 1.822 por conducto de Zea, quien representaba en Europa al novato gobierno Colombiano.

Como curiosidades médicas anotemos que coincidiendo con los primeros años de nuestra vida republicana hacen furor en Bogotá dos enfermedades: el coto, sobre el cual escriben los doctores Gil de Tejada y Joaquín Camacho y la sífilis. En cuanto a la sífilis el pavor que inspiraba cuenta con abundante literatura. Según Ibáñez, desde 1810 la capital es ocupada por “diversos y numerosos cuerpos de ejército, uno de ellos originario de Europa, el cual, es seguro, transportó

el germen de la enfermedad...”

Las enseñanzas impartidas por los dos profesores, especialmente por el doctor Broc, y los conocimientos que tienen los profesores nacionales de la lengua francesa, son causas principales de la lengua francesa, son causas principales de que éstos se hagan fervientes partidarios de la escuela de Broussais y de las doctrinas médicas francesas. No obstante, algunos médicos nacionales, a la cabeza de los cuales se halla el Doctor José Joaquín García, se separan del famoso sistema.

A este núcleo de profesores se agregan más tarde los doctores ingleses Chayne, Davoren y Dudley, partidarios de las doctrinas de Brown, antagonista de Broussais. Sostienen larga lucha con el resto de profesores que ejercen en la capital. A falta de investigación propia, la gente dogmatiza sobre lo que se crea en el extranjero.

El 18 de abril de 1.825 una ley deroga la disposición que impedía a los hijos ilegítimos optar grados académicos.

La enseñanza de la Medicina continúa como en 1822 en los Colegios de San Bartolomé y del Rosario. (55)

**Fundación de la Universidad Central de Bogotá**

El cronista G. Hernández de Alba des-

cribe así el acto inaugural: “El 25 de diciembre de 1826, en acto solemní-sino verificado a las 11 de la mañana en la Iglesia de San Carlos (San Ignacio), el Director General de Estudios, el insigne maestro José Félix de Restrepo, inaugura la Universidad Central de Bogotá, cuyo primer Rector nombrado por el Gobierno es el venerable canónigo, prócer ilustre y presunto arzobispo de Bogotá, el primero nombrado por la República, doctor Fernando Caycedo y Flórez de tan larga experiencia en cuestiones educacionistas como catedrático y ex-rector del Colegio Mayor del Rosario. Entre los nuevos catedráticos es preciso mencionar al propio José Félix de Restrepo, a Francisco Soto, Vicente Azuero, el Doctor Arganil, Ignacio de Herrera, José María del Castillo y Rada, Tomás Tenorio, Estanislao Vergara, todos ellos profesores ansiosos de llevar la libertad ideológica a las aulas de la Universidad Central.

En manos eclesiásticas permanece la rectoría de la Universidad que tiene sus aulas en los dos colegios mayores. El Rosario defiende los fueros tradicionales sus luminosas Constituciones, las que dictara en 1654 su fundador inolvidable. Pronto rescatan su autonomía pero permanece con el mismo plan modificado y reformado conforme a los resultados e inconvenientes manifiestos por la hora en que fuera impuesto”. (56)

Año muy importante para la educación este de 1.826. Santander se incorpora a la Historia Nacional como el gran creador de centros docentes.

Veamos ahora los más importantes artículos de la ley que bajo su inspiración se expide el 18 de Marzo de 1826, “*sobre organización y arreglo de la instrucción pública*”.

Entre sus CONSIDERANDOS destaca una clarividente concepción educativa, expresada así:

“Que el país en donde la instrucción está más esparcida, y más generalizada la educación de la numerosa clase destinada a cultivar las artes, la agricultura y el comercio, es el que más florece por la industria y al mismo tiempo que la ilustración general en las ciencias y artes es una fuente perenne y un manantial inagotable de riqueza y de poder para la nación que las cultiva”, y complementada al decir: “que sin un buen sistema de educación pública y enseñanza adicional no puede difundirse la moral pública y todos los conocimientos útiles que hacen prosperar a los pueblos”.

Conceptos estos en plena vigencia en nuestros días.

En su parte resolutive hallamos que “la instrucción general se distribuirá en escuelas de enseñanza primaria y elemental en las parroquias y cabeceras de cantón, y en colegios nacionales; la enseñanza de ciencias generales y especiales se hará en “universidades departamentales y centrales”. Se intuye aquí la influencia de la universidad napoleónica.

En cuanto a la enseñanza en las universidades y colegios nacionales, se establece que “en la capital de cada departamento de Colombia, o en la del cantón más proporcionado por su localidad y circunstancias, habrá una universidad o escuela general” y se señalan las “enseñanzas o cátedras” que deben existir en las escuelas o universidades generales departamentales. Así, para filosofía y ciencias naturales: matemáticas, física, geografía y cronología, lógica, ideología y metafísica, derecho natural, historia natural, en sus tres reinos; y química y física experimental. (57)

Cada universidad debe contar con una biblioteca pública, un gabinete de historia natural, un laboratorio químico y un jardín botánico”. El espíritu de Mutis revive en su influencia.

“En las capitales de los Departamentos de Cundinamarca, Venezuela y Ecuador se establecerán universidades centrales que abracen con más extensión la enseñanza de las ciencias y artes”. La función a cumplir es más amplia. Deben tener todas las cátedras asignadas para las generales departamentales. Además, para la “clase de filosofía y ciencias naturales”: astronomía y mecánica analítica y celeste, botánica y agricultura, zoología y mineralogía, arte de minas y geognosia.

“Las universidades centrales comprenden también la escuela de Medicina, que aunque formará un cuerpo con las mismas universidades, se cuidará de colocarla en edificio o patio

separado, para su mejor arreglo y organización”.

“En las escuelas de medicina se enseñará la medicina, la cirugía y la farmacia, con arreglo a lo que disponga el plan de escuelas y método uniformes de enseñanza”. Una más se detecta la influencia de cuño napoleónico.

¿Cuál será la enseñanza médica?

Las cátedras contempladas en la ley son las siguientes: “De anatomía general y particular, de fisiología e higiene, de patología general y de anatomía patológica; de terapéutica y materia médica, de clínica médica, de cirugía y clínica quirúrgica, de farmacia y farmacia experimental, y de medicina legal y pública. Esta última enseñanza y la de higiene serán comunes a las universidades departamentales”.

“En las escuelas de medicina habrá una biblioteca pública, un anfiteatro y gabinete anatómicos, un laboratorio químico y farmacéutico, una colección de instrumentos quirúrgicos y un jardín de plantas medicinales. Y “el Bibliotecario enseñará la historia y la bibliografía de las ciencias médicas, y los directores del laboratorio químico y farmacéutico, del gabinete anatómico, de la colección quirúrgica y del jardín de plantas estarán encargados de la enseñanza de las respectivas ciencias, o de las que designe el plan y arreglo uniforme de enseñanza pública”.

En las disposiciones generales se dice



que “la enseñanza de cirugía práctica y obstetricia podrá separarse por ahora y enseñarse en los hospitales bajo un reglamento especial que formará desde luego la Dirección General y aprobará el Poder Ejecutivo”.

Los catedráticos deberán obtener sus cátedras “por oposición pública” y “los opositores” deberán tener los grados académicos correspondientes a cada profesión. (Esta modalidad para seleccionar personal docente sigue vigente en la España actual).

“En lo sucesivo sólo podrán obtenerse grados académicos en las universidades que se establecen por el presente decreto y con las formalidades y requisitos que contendrá el plan sobre establecimiento de escuelas y universidades y arreglo de su enseñanza”, se agrega. Esto significa, para el ejercicio médico, que la función antes cumplida por los Protomédicos - y transitoriamente por la Diputación médica - va a estar de ahora en adelante bajo control estatal a través de sus universidades.

En lo relacionado a las rentas para la enseñanza pública, establece: “A los edificios de conventos suprimidos u otros nacionales que sean a propósito para las universidades, escuelas de medicina, colegios nacionales o establecimientos de enseñanza pública, les dará el Poder Ejecutivo esta aplicación, salva siempre las disposiciones de los decretos de 3 y 11 de agosto del año 14 ” y en artículo siguiente dice: “las bibliotecas públicas que en el día existan en Colombia correrán a cargo de las universidades con

la calidad de públicas para el uso común”.

Finaliza esta ley con el artículo 75: “Se revocan por el presente decreto cualesquiera leyes, resoluciones, planes de estudios, constituciones o reglamentos que hayan regido hasta aquí en las universidades, colegios o escuelas de enseñanza pública”. En síntesis, la educación queda toda en manos del Estado.

Fue dado en Bogotá a 10 de Marzo de 1.826-16o., siendo Presidente del Senado Luis Andrés Baralt; Presidente de la Cámara de Representantes, Cayetano Arvello; Secretario del Senado, Luis Vargas Tejada y diputado Secretario de la misma Cámara de Representantes, Mariano Niño.

Su último párrafo trae el tradicional “Ejecútese”. FRANCISCO DE PAULA SANTANDER - “Por su Excelencia el Vicepresidente de la República Encargado del Poder Ejecutivo, el Secretario de Estado del Despacho del Interior, José Manuel Restrepo”.

Como colofón de este epígrafe transcribimos lo escrito por él varias veces citado G. Gernández de Alba: “En una palabra cuanto hoy constituye el estatuto nuestro y de las avanzadas escuelas europeas y americanas fue concebido en esta patria colombiana por los insignes varones Francisco de Paula Santander y José Manuel Restrepo, Secretario del Interior que autorizaron con sus nombres el memorable Plan de Estudios, de 3 de octubre de 1826, concreción intelingentísima y feliz de la citada Ley de Mayo”.

Importante desde nuestro ángulo médico es el decreto del 5 de diciembre de 1829, que complementa el del 3 de octubre de 1826. Conozcamos los artículos pertinentes.

“Simón Bolívar, Libertador Presidente de la República de Colombia, etc.”, al ocuparse de Medicina, establece que “en las Universidades Centrales habrá por lo menos una cátedra de medicina y otra de Anatomía. Donde haya fondos habrá también una de botánica, y las demás que se juzguen convenientes”. La Universidad Central nuestra es la de Bogotá.

El catedrático de Medicina dará sus lecciones por la mañana y por la tarde dará las suyas el de anatomía.

“Los cursos de medicina durarán cuatro años, de los cuales tres se estudiará anatomía, por la tarde, y uno por lo menos botánica, donde haya la cátedra; si no la hubiere se emplearán en el estudio de las ramas de medicina y anatomía que se juzguen más convenientes, de los que expresa el plan general de estudios, cuya elección se hará a juicio de la Junta de Gobierno”. (58)

“Concluídos los 4 años, podrán los estudiantes recibir el grado de bachiller. Mas para obtener los grados de licenciado y doctor en medicina, deberán asistir dos años o más a las lecciones de los catedráticos de medicina y anatomía, y concluídos podrán recibir dichos grados; de ellos solamente el de licenciado será necesario para ejercer públicamente la profesión”. Lo que hoy (1.980) aparece

como innovación educativa universitaria, la diferenciación entre “título profesional” y grados con fines académicos, está bien clara en este decreto de Bolívar (1.826). Es preciso añadir que España ha conservado hasta la fecha el título de licenciado como requisito para el ejercicio profesional, reservando el doctorado para fines académicos especialmente. Para obtener este último título es necesario: a) Aprobar el examen de “Reválida”, que se basa sobre las asignaturas que han conducido al título previo de licenciado; b) Cursar y aprobar el año de Doctorado; c) Elaborar y defender una tesis, trabajo éste cuya duración varía mucho, de acuerdo a la meta de quien la elabora.

Regresemos al decreto. “Después de obtener el grado de bachiller los cursantes de medicina, deberán asistir dos años a los hospitales y casas de enfermos, al lado de los profesores. Concluídos, y acreditándolo con los correspondientes certificados, se presentarán a examen a la facultad de medicina, acompañando los títulos que acrediten haber recibido los grados de bachiller y licenciado. Siendo aprobado por ella, quedarán habilitados para el ejercicio público de su profesión”. Como en el plan de Mutis e Isla, los estudiantes que terminan sus estudios en la facultad son “Bachilleres en Medicina”. Requieren los años de práctica hospitalaria para ser Licenciados.

“Los que hayan obtenido el grado de bachiller, con tres años de estudio de medicina, conforme al plan que ha

regido, deberán siempre llenar el estudio de los 6 años, para poder obtener los grados de licenciado y doctor. Aquellos que tuvieren más de 4 años de estudio, sólo practicarán el tiempo que les falte para completar los 6 años, y comenzará su práctica desde la publicación de este decreto". Entre los ocho años del programa de Mutis e Isla y los seis de este decreto, se deduce hubo otro de más corta duración. No nos queda claro el paso a dar entre licenciatura y doctorado.

Mediante decreto de noviembre 27 de 1.830, el general Rafael Urdaneta, encargado del poder ejecutivo, ordena: "La Biblioteca Pública de la capital queda incorporada a la Universidad Central de Cundinamarca". (59)

Vimos ya que mediante el decreto del 3 de octubre de 1.826, firmado por Santander y su Ministro José Manuel Restrepo, se organiza el plan de estudios para la facultad de medicina. Se inician tareas. Entre las cátedras que se dictan hay algunas en el Hospital de San Juan de Dios, tales como anatomía general y particular, y clínicas médica y quirúrgica.

En 1.827 el Dr. Francisco Quijano sucede al Dr. Broc en la cátedra de Anatomía, de donde puede inferirse que fue el primer profesor colombiano de dicha materia.

En 1.828 el Libertador determina mediante decreto las funciones de los síndicos y mayordomos del Hospital San Juan de Dios, extensivo a los demás de provincia. Establece en él que los síndicos deben "obrar y deman-

dar en juicio los créditos y fondos anuales que deben servir para alimentar y curar a los enfermos; tener una de las llaves del arca de tres llaves en que deban custodiarse los réditos y demás intereses de los hospitales; poner el visto bueno a los libramientos que gire el Prior o Hermano Mayor por las cantidades que sean necesarias para los gastos que deban hacerse en alimentar y curar a los enfermos; cuidar de que las cantidades así libradas se inviertan precisamente en los objetos a que han sido destinadas".

Con relación a los Mayordomos el decreto establece que tendrán que "custodiar una de las llaves del arca en que se guarden los intereses que pertenecen a los pobres; percibir bajo el correspondiente recibo las cantidades que librare el Prior o Hermano Mayor, con el visto bueno del Síndico, para los gastos que deban hacerse en alimentar y curar a los enfermos; comprar todo lo que sea necesario para los expresados objetos, y cuidar de que estos efectos no se apliquen o consuman en otros usos".

Veamos los artículos 3o. al 9o :

"Art. 3o. Luego que los Síndicos cobren o perciban alguna suma perteneciente a los Hospitales, convocarán al Prior o Hermano Mayor, que tendrá una de las llaves del arca en que deban custodiarse los intereses, y al Mayordomo, que será otro de los claveros, y en la presencia de ellos depositarán lo que hubiere recaudado, asentándose la partida con la debida claridad en un libro que se destinará al efecto, y estará a cargo del Síndico.

Cada partida en que se expresará el principal a que pertenecía, o la persona y motivo con que fue entregada, se firmará por el Prior o Hermano Mayor, por el Síndico, y por el Mayordomo. Sin estos requisitos no habrá fe alguna para acreditar el depósito.

Art. 4o. Siempre que sea necesario sacar del Arca alguna suma, se reunirán los tres claveros y en su presencia recibirá el Mayordomo la cantidad que hubiere sido librada por el Prior o Hermano Mayor, y a que hubiere puesto el visto bueno el Síndico. La entrega se asentará en un libro en que se ha de expresar el objeto a que se destina la suma, y estará firmada la partida por el Prior o Hermano Mayor, por el Síndico y por el Mayordomo. El libro se custodiará dentro de la misma arca, y no se abonarán las partidas que resulten entregadas sin el libramiento y los demás requisitos referidos.

Art. 5o. Cuando se redimiere algún principal se depositará en el arca con la debida separación, y en ningún caso y por ningún pretexto se hará uso de él, sino para imponerlo de nuevo, previas todas las formalidades legales. Quedan responsables in solidum a la devolución de cualquier suma de que se dispusiere en contravención a este artículo, no sólo los que ordenaren la entrega, sino también los que la ejecutaren.

Art. 6o. Los Mayordomos formarán cada 6 meses sus cuentas comprobadas y las presentarán a los Síndicos,

quienes después de haberlas revisado las pasarán al Prior o Hermano Mayor, para su aprobación. Con esta diligencia se devolverán al Síndico para que las agregue a las que él mismo debe presentar de su manejo, con el objeto de que le sirvan de comprobantes y puedan verse también por el que fenece las cuentas, quien hará al Prior y al Síndico que las hubiere aprobado los cargos correspondientes si no las encuentran legítimas.

Art. 7o. Los Síndicos presentarán el día 15 de Enero de cada año las cuentas documentadas de su manejo conforme al artículo 8o. (4o. de la Ley de 28 de Julio de 1.824). Los gobernadores de las provincias se las exigirán y harán fenecer arreglándose a la Ley 5a., libro 1o. de Indias, con las excepciones allí expresadas. Las cuentas fenecidas se custodiarán en el archivo del Gobierno de la Provincia y se dará al Síndico el documento que acredite el finiquito. Para que los Síndicos puedan presentar sus cuentas el día señalado, darán las suyas los Mayordomos los días 1o. de Enero y Julio de cada año.

Art. 8o. Donde quiera que haya habido Síndicos, de los Hospitales dispondrán los Gobernadores de las Provincias, que dentro del término perentorio de un mes, contando desde la publicación de este decreto, presenten sus cuentas comprobadas, y de no verificarlo, quedarán por el mismo hecho suspensos en su destino, del que se les privará si a los 15 días siguientes no dieren cuenta con pago de su manejo.

Art. 9o. Los Gobernadores de las Provincias supervigilarán por sí y por medio de los jueces políticos de los cantones donde haya hospitales, el exacto cumplimiento de las disposiciones del presente decreto, dando cuenta de las fallas o abusos que noten, e indicando los medios de remediarlos.

El Ministro Secretario de Estado del Despacho del Interior queda encargado de la ejecución de este decreto.

Dado en Bogotá, a 24 de Diciembre  
de 1.828.

SIMON BOLIVAR”

# Evolución de la cirugía en Colombia

## 1.760-1.867

ERNESTO ANDRADE VALDERRAMA \*

En trabajo anterior (1) nos referimos a la evolución de la cirugía en la primera época de nuestra Historia, Conquista y Colonia hasta la llegada al país médico José Celestino Mutis. Practicamente nada aportó la Medicina Indígena a su progreso y la situación en España de la cirugía hasta mediados del siglo XVIII, tampoco permitía ningún adelanto. La juventud de la colonia, como lo anota Hernández de Alba (3) se fue tras los estudios de filosofía, teología y Derecho, con decadencia notable de la medicina. Además existía aún un abismo insondable entre la Medicina y la Cirugía: de noble extirpe la primera, plebeya la segunda, ni se auxiliaban ni complementaban. En los dominios de la primera, no penetraba el discutible arte, "que enseña a curar con operación manual las enfermedades del cuerpo humano". Solo hasta mediados de ese siglo aparece en España el médico Martín Martínez de la Corte de Carlos III, quien en su obra "examen nuevo de cirugía moderna", inicia la reevalua-

ción del arte y fué su gran reformador el Cirujano Pedro Virgil. Mutis fué su discípulo nombrado por él catedrático de Anatomía en Madrid y también escogido para adelantar estudios de especialidad en los centros adelantados de Europa al lado de otro discípulo de Virgil, Antonio Gimbernat, célebre por su técnica para operar la Hernia crural, pero su vocación de Naturalista lo inclinó a venirse a América, acompañando como Médico al Virrey Messía de la Zerda y así llega a Cartagena a fines del año de 1.761. No acepta en Santa Fé el cargo de Protomédico ni de catedrático de Medicina, vacantes, sino el de Profesor de Matemáticas, pero la escasez de profesionales y el nivel tan bajo de la profesión lo obligan al ejercicio y a dedicar el tiempo que le dejan las investigaciones botánicas, a preparar la creación de estudios Médicos. Fué esta una lenta y penosa labor de cuarenta años de duración, que culminó primero con el Grado de Doctor, que confirió en 1.793 a Miguel de Isla y luego con la elaboración del plan de estudios de la Escuela de Medicina del Colegio Mayor del Rosario, que iniciaría los estudios en 1.802, bajo su Regencia

---

\* Profesor Titular de Cirugía, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia

y la rectoría del Dr. Isla. Aun cuando para la cátedra de Anatomía y Cirugía, en el primer año de estudios, había escogido al Dr. Honorato de Vila, cirujano de Barcelona, hubo de iniciarla el mismo Dr. Isla. El texto elegido para esta materia era el conocido en toda Europa, del famoso Cirujano Alemán Heister y la enseñanza incluía, durante los primeros cinco meses, prácticas de cadáver en el Hospital una vez por semana. El resto del tiempo se dedicaba a las operaciones de cirugía, con la enseñanza en cadáveres de las técnicas operatorias, siguiendo el texto de Gorter, y el aprendizaje en los pacientes hospitalarios de las mismas, desde la sencilla sangría, hasta la complicada Litotomía vesical. A este curso, además de los estudiantes regulares aspirantes al título de médicos cirujanos, carrera de cinco años, asistían los matriculados en la carrera de Cirujanos Romancistas, de tres años de duración, último vestigio de los barberos cirujanos, que sólo desaparecerían definitivamente con el Pensum de la Universidad Central en 1826. Tanto unos como otros, terminados los estudios, deberían adelantar tres años de práctica hospitalaria y en lo referente a la cirugía, deberían aprender de memoria los aforismos quirúrgicos de Boerhsve, los comentarios de Van Swieten, las operaciones de Heister y la cirugía de Gorter. Bajo la dirección del cirujano del Hospital, irían adquiriendo la habilidad y juicios necesarios.

Hasta 1.807 se direon estos cursos; en este año fallece Isla y es reemplazando por Gil de Tejada. Al año

siguiente muere Mutis y dos después, al estallar la guerra de la Independencia, se suspenden los estudios. Fué suficiente sin embargo para que de los egresados, unos se vincularan como cirujanos a los ejércitos, otros, José Felix Merizalde y Benito Osorio, continuaron cátedra de Medicina en los colegios de San Bartolomé y el Rosario y otros se dedicaron a la lucha política. Entre estos, sobresalió José Fernández Madrid, quien llegó a la Presidencia de las Provincias Unidas y de la Confederación Granadina. A los Cirujanos criollos, se unieron los de la Legión extranjera, como Blair, Mayne, Moore, quien fué médico del Libertador, y el célebre Foley cirujano poeta y loco a quien le tocó realizar en el Pantano de Vargas, la amputación del brazo al Coronel Rook, llegó a ser cirujano Mayor del ejército y médico del Presidente Santander.

Importante contribución de Mutis a nuestra Medicina fué su preocupación por los Bocios o Cotos (del Quechua Kcoto), endemia tan extendida y desde tanto tiempo atrás, pues ya fué señalada por Fray Bartolomé de las Casas en el siglo XVI. Mutis achacó la enfermedad, junto con otras endemias, como la Bubas, a la manera tan casual y arbitraria como se iban ubicando y crecían las poblaciones. En 1.793, publicó un trabajo titulado "Reflexiones sobre la enfermedad que vulgarmente se llama coto". Su interés fué transmitido a sus discípulos y así es como el más célebre de todos, Francisco José de Caldas promovió en 1808, la crea-



JOSE CELESTINO MUTIS

ción de un Premio para la obra que más contribuyera a la solución del problema. En el Semanario del Nuevo Reino de Granada, el mismo Caldas sugiere que las aguas son la causa de los cotos, y que el cambio de clima recetado para su cura, no era sino el cambio de agua bebida. En el mismo Semanario en 1809 se anotan las propiedades benéficas de las sales de Buga y Supía. Fernández Madrid, en 1810, escribe memoria sobre la Naturaleza, causas y curación del coto. Es de mencionar de este trabajo la importancia que se dá en el tratamiento a las Esponjas de Mar calcinadas y a la sal de Supía (Hoy sabemos, que por su contenido en I).

Pero el premio ofrecido lo obtuvo el trabajo de Joaquín Camacho: "Causas y curación de los cotos". Aquí se insiste en el valor de la Sal Marina. Fué en Colombia en 1.831, donde el Francés Boussingault indicó el em-

pleo de la Sal Yodada en la prevención del bocio, por primera vez en la historia de la Medicina.

Como epílogo de la herencia de Mutis debe mencionarse la fundación de la Real Academia Médicoquirúrgica y Farmaceuticoquímica, que bajo el dominio de Sámano hizo en Santa Fé el Dr. Pablo Fernández de la Reguera en 1817 y en la cual, a pesar de su corta vida, se alcanzaron a presentar temas médicos importantes. Entre los de Cirugía, estuvieron las fracturas de los cóndilos maxilares y de la clavícula, el hundimiento del cráneo y su fractura y las hernias.

Sin lugar a duda, la obra de Mutis en el campo médico fué trascendental. De él dijo Linneo: "Un hombre inmortal, que no borrará jamás edad alguna".

En 1823 llega traída por Santander la Primera Misión Francesa para la Medicina, y con ella se inicia nueva etapa siempre influenciada por los científicos de este país y que ha de perdurar hasta la iniciación de la II Guerra Mundial. Consideraremos ahora en forma suscita el primer período de ella, el correspondiente a la Cirugía PRELISTERIANA, que coincidentalmente termina en el año de la iniciación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional.

En el Hospital de San Juan de Dios y a cargo del Profesor Frances P. Broc se reinicia la cátedra de Anatomía en 1.823 y al año siguiente, por el Profesor B. Daste, la de Cirugía. En



1826 sale el Decreto sobre el plan de Estudios de la Facultad de Medicina Cirugía y Farmacia de la Universidad Central, que comienza a funcionar un año después. En 1.840, se posesiona de la cátedra de Anatomía y Cirugía el Profesor Colombiano, Andrés María Pardo. Esta Facultad va a durar hasta el año de 1.850, en que va a desaparecer debido a la ley sobre libertad de enseñanza. Algunos de sus discípulos van a continuar la enseñanza privada, que llega a ser escuela del Colegio de la Independencia en 1864 y que finalmente va a ser convertida en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, al ser creada esta en 1868 por el Presidente

ta. Mientras tanto en otros lugares del país, como Cartagena en 1833, Popayán en 1.835, Buga en 1.865, se inician Escuelas Médicas, que con vida accidentada, contribuyen al progreso Médico Nacional.

En el Hospital, también ocurren reformas, algunas de las cuales hoy serían de actualidad; por Decreto de 1.832, se dispuso que no deberían recibirse sino el número de enfermos que pudieran atenderse con toda comodidad y con el producto de sus rentas y que sólo en caso de una herida grave o accidente de la misma naturaleza, se recibirían todos los enfermos, los cuales sólo se mantendrían en el Hospital, hasta que aparecieran los deudos y se encargaran de ellos. La cirugía sólo podrían ejercerla, quienes tuvieran los títulos legales. En 1.835 se nombró Junta Administradora del Hospital, en 1.854 se presentó problema por el

alto número de heridos que llegaron al Hospital y finalmente en 1.867 el Hospital, como Institución del Estado de Cundinamarca se incorporó a la Universidad Nacional.

El descubrimiento de la Anestesia tuvo lugar en los Estados Unidos en 1846, pero solo llegó a Colombia y proveniente de Europa, veinte años después y fué en Medellín, donde en 1.864, se aplicó por primera vez el Cloroformo.

La antisepsia de Lister, también demoró en su llegada y la trajo de Alemania el Dr. Noguera, para ser iniciada en el Hospital de San Juan de Dios.

A pesar de estos, se comenzaron a practicar, en la etapa Prelisteriana, intervenciones progresivamente agresivas, practicadas las primeras por los Franceses ya mencionados, por el escocés R. Cheyne, radicado en Bogotá, el Inglés Fergusson en Medellín y luego por los discípulos colombianos. Entre estos, algunos viajaron a Francia y de allí trajeron las enseñanzas de los grandes cirujanos, sucesores de Dupuytren y Lisfranc. Francia tenía el cetro de la cirugía en la primera mitad del siglo XIX, recibido de los Ingleses Hunter y Cooper.

La figura más grande de nuestra cirugía, en este tiempo y posiblemente también dentro de toda la Medicina, fué la del Dr. Antonio Vargas Reyes (1.816 - 1.873): nacido en Charalá, egresado de la U. Central, con estudios en París, Profesor de Medicina y Cirugía en



**ANTONIO VARGAS REYES**

1.848, Editor de las primeras publicaciones médicas "La Lanceta" en 1852 y La "Gaceta Médica" en 1864, Fundador de la Escuela privada de Medicina en este mismo año y Primer Rector de la Facultad Nacional de Medicina. El nombre de él se halla vinculado a la primera realización de muchas operaciones así: en Cirugía General, la parotidectomía, toracotomía, amputación del seno por cáncer, sutura del colon, colostomía y fístula rectal. En cirugía ortopédica: las amputaciones, reconstrucciones de tendones, desarticulaciones de hombro, resecciones de maxilar superior, húmero y fémur. En neurocirugía, primera esquirlectomía con éxito. En cirugía vascular, la ligadura de arteria lingual y de Aneurisma de la femoral. La operación del labio leporino en Cirugía plástica, antrostomía del seno maxilar y operación de cataratas dobles en los órganos de los sentidos. Al final de su vida, vióse involucrado en el grotesco incidente

provocado en Bogotá por el tegua Miguel Perdomo, quien operó en forma casi pública a un cotudo de la ciudad, quien falleció a consecuencia de hemorragia operatoria, pero el Tegua, acusó al Dr. Vargas, de haberlo ordenado matar. La autopsia afortunadamente demostró que la herida por cuchillo, que había recibido el paciente, fué producida post-mortem. La vida del Profesor y el prestigio de la cirugía quedaron a salvo.

Otros cirujanos notables en Bogotá durante esta época Preclásica fueron: El Dr. Andrés M. Pardo, primer profesor colombiano de Anatomía y Cirugía en la Universidad Central. El Dr. Manuel Plata Azuero, graduado en París, con tesis sobre la úlcera simple del estómago, quien introdujo la banda de Esmarch para las amputaciones. Fué el cirujano del General Mosquera en su lesión de la mandíbula, quien hizo la primera traqueostomía y fué miembro fundador de la Academia de Medicina en 1.873. El Dr. Nicolás Osorio, también graduado en París, introductor de la jeringa hipodérmica y quien practicó la primera herniorrafia. El Dr. Fabio Malo, primer especialista en Oftalmología del país y el Dr. Leoncio Barreto, quien practicó en 1.864, la primera ovariectomía.

Egresados de la Facultad del Rosario, fueron el Dr. J.M. Martínez Pardo, quien inició la enseñanza médica en Santa Fé de Antioquia, en 1.837 y el Dr. J. Ignacio Quevedo, bogotano, radicado en Medellín quien según el Dr. M. Uribe Angel, fué el padre

**LEONCIO BARRETO**

del arte de curar en Antioquia. El practicó en dicha ciudad, la primera cesárea. También en Antioquia, por estos tiempos ejercieron la cirugía el Dr. F. Santamaría y los ingleses Drs. Fergusson y Jervis.

Eliminado ya definitivamente el barbero-cirujano, la posición del cirujano desde principios del siglo, fué igual a la del médico. La profesión fué cada vez más respetable y para fines del siglo, fué la más envidiable dentro de la medicina.

En conclusión, de este breve relato se desprende que Mutis, dejó senta-

**IGNACIO QUEVEDO**

das las bases de la reforma de los Estudios Médicos, que irían a incidir en el Siglo XIX, en un cambio radical en la posición del cirujano y su formación. Pasada la Independencia, se inició la influencia francesa, a la cual, durante más de un siglo, se debió el adelanto de la cirugía y la iniciación de las Especialidades. El cirujano más importante, el padre de nuestra cirugía, fué el Dr. Antonio Vargas Reyes, Fundador de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, fecha esta del despegue de la moderna enseñanza médico-quirúrgica en Colombia.

---

**BIBLIOGRAFIA**

1. Andrade, E. Evolución de la cirugía en Colombia. Prehistoria hasta 1.760. Boletín informativo. Sol. Col. Cirujanos, 2, 1980.
2. Bonilla, A. Precursores de la Cirugía en Colombia. Antares, Bogotá, 1954.
3. Briceño, R., y Hernandez, G. Historia de la Medicina en Colombia. (Schering, 1966).
4. Fernández, Madrid, J. Memoria sobre la naturaleza, causas y curación del coto. (Schering) Bogotá, 51:98.
5. Gutierrez, P.E. El sabio Mutis y la Medicina en Santa Fé, durante el Virreinato. Vol. Clin. Marly, 9, 2, 1, 1947.
6. Ibañez, P.N. Memorias para la historia de la Medicina en Santa Fé de Bogotá. Rev. Fac. Med. Bogotá, 35, 1967.
7. Patiño, J.F. Revisión histórica sobre el Bocio en Suramérica y la nueva granada. Bocio y Cáncer del tiroides. Bogotá, 1980.
8. Roselli, H. Papel de los médicos en la Independencia. Rev. Fac. Med. Bogotá, 36, 1, 1968.
9. Zubiría, De, R. Biografía del Dr. Antonio Vargas Reyes. Rev. Rac. Med. 36:1968.

## PRESENTACION DE CASOS

# Síndrome de pre-excitación tipo Mahaim

FRANCISCO MONTOYA \*

ALONSO GOMEZ \*\*

EDGAR OSUNA \*\*\*

### INTRODUCCION

En 1.930, Wolf, Parkinson y White publicaron una serie de casos caracterizados por taquicardia paroxística asociada a electrocardiograma con PR corto, deformación y ensanchamiento del complejo QRS. Wood y colaboradores elaboraron el concepto de un haz anormal comunicando aurículas y ventrículos, dotado de una capacidad de conducción más rápida que la vía nodal. Este haz fue encontrado en autopsias y es la base de la comprensión de los hallazgos clínicos y electrocardiográficos de estos pacientes (1.932 a 1.943). El haz anormal ha sido denominado haz de Kent quien había descrito anatómicamente esta estructura en 1.893.

Levy y otros han demostrado que el haz que atraviesa el anillo fibroso que separa aurículas y ventrículos puede comunicar: aurícula derecha con ventrículo derecho, aurícula izquierda con ventrículo izquierdo y septum auricular con septum ventricular. Los puntos de llegada del haz son muy variados y dan lugar a diversos tipos de electrocardiograma. La activación ventricular se inicia en una zona donde no existen vías amplias de conducción por lo que los primeros vectores de activación son lentos, observándose en la porción inicial del complejo QRS engrosamiento y lenta inscripción, fenómeno que se ha denominado ondal delta por su semejanza con la letra griega de esta denominación. La presencia de esta onda delta es responsable del ensanchamiento general del complejo QRS.

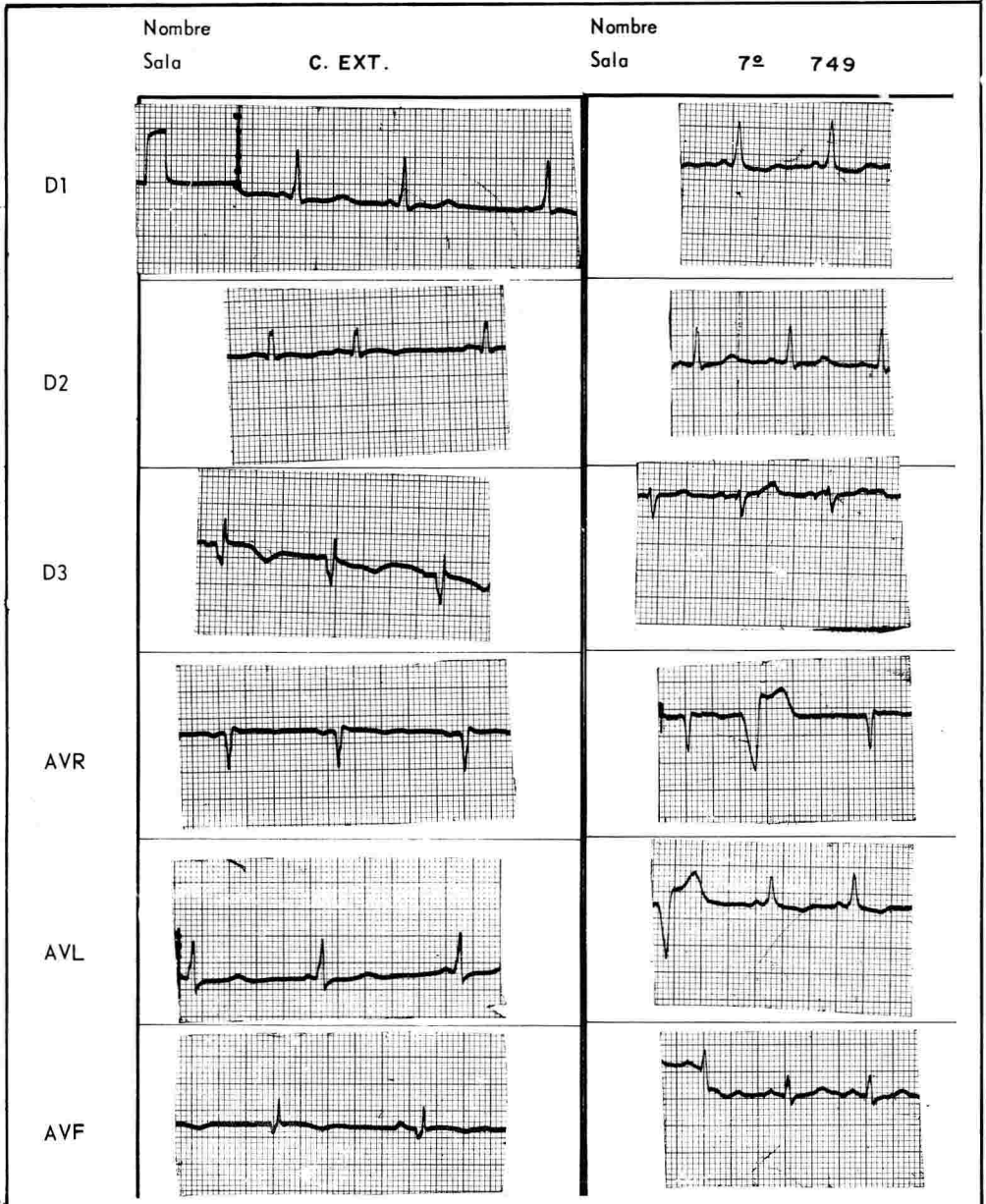
---

\* Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

\*\* Instructor Asistente de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

\*\*\* Ex-Interno Servicio de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

El AQRS de la delta es variable en el plano frontal situándose entre  $-30^{\circ}$   $+100^{\circ}$ ; si está próximo a  $+100^{\circ}$ , en AVF se observará una negatividad empastada de gran tamaño en la porción inicial del complejo QRS que semeja la imagen de un infarto del miocardio. Esta pseudoimagen aparecerá en la derivación AVL si el AQRS de



la onda delta está próximo a  $-30^{\circ}$ . El segmento ST y la onda T pueden oponerse a una onda delta si ésta es de tamaño suficiente, aumentando la semejanza con el electrocardiograma propio de la insuficiencia coronaria. En el plano horizontal (precordiales) la morfología del QRS dependerá del punto de llegada del haz anormal a los ventrículos.

El electrocardiograma de la pre-exitación puede confundirse con un bloqueo de rama o al contrario enmascarar un bloqueo si el haz anormal llega del mismo lado donde se encuentra la rama bloqueada. Por estas razones cuando existe onda delta es preferible no hacer otros diagnósticos electrocardiográficos. La figura No. 1 muestra una pseudoimagen de infarto diafragmático que desaparece al desaparecer la onda delta en un caso de W.P.W. inconstante.

La configuración del QRS cuando hay onda delta es el resultado de la suma de los estímulos que vienen por el haz anormal y la activación que cursa por la vía normal nodo-His. La onda delta y el ensanchamiento del QRS serán tanto más notorios cuando una mayor parte del estímulo global curse por el haz anormal.

En los casos de W.P.W. al acelerar artificialmente la aurícula con un marcapaso en esta posición el PR permanece sin cambio a diferencia del caso en el cual no existe haz de Kent donde se observa un alargamiento del espacio PR por bloqueo aurículo-ventricular. Esta maniobra produce en el W.P.W. un aumento del empastamien-

to, (onda delta de mayor tamaño) y de la anchura del complejo QRS. El bloqueo de la vía A-V normal con esta maniobra puede revelar un E.C.G. de pre-exitación que en condiciones basales permanece latente.

El E.C.G. de este tipo asociados a episodios de taquicardia paroxística constituye el síndrome de W.P.W. (40 a 80<sup>o</sup>/o de los casos en diversas estadísticas). La taquicardia paroxística supraventricular es la arritmia más frecuente 80<sup>o</sup>/o. La fibrilación auricular 15<sup>o</sup>/o y el 5<sup>o</sup>/o restantes se reparten entre flutter auricular y taquicardia ventricular. Es de notar la gran aceleración que sufren los ventrículos en los casos de fibrilación auricular o flutter asociados a W.P.W. ya que el paso de los estímulos por la vía anormal anula al efecto lentificador de los ventrículos provocado por el bloqueo aurículo ventricular que se observa en los pacientes que no presentan el síndrome.

#### TAQUICARDIA PAROXISTICA

Es necesario tener en cuenta para explicar los génesis del episodio paroxístico que la velocidad de conducción por el haz de Kent es la misma velocidad de conducción de la fibra muscular miocárdica o sea cinco veces mayor que la velocidad de conducción por la vía nodo-His. En cambio el período refractario del haz anormal es de mayor duración que el período refractario de la vía normal. Por su período refractario largo el haz de Kent no conduce el estímulo producido por una estrasístole auricular; este toma la vía nodal (período re-

fractario más corto que el haz de Kent), pasa al ventrículo, regresa al aurícula por el Kent iniciándose así un movimiento circular responsable de la taquicardia. En raras ocasiones la taquicardia se origina en una estrásistole ventricular caso en el cual se producirá taquicardia ventricular. Esta condición produce en el E.C.G. un segmento PR normal puesto que el estímulo atraviesa el nodo de lenta transmisión, y produce onda delta porque el haz termina en una zona ventricular pobre en tejido de conducción. Cuando este fenómeno se asocia a episodios de taquicardia paroxística se habla de síndrome de Mahaim. Aquí la producción de los episodios de taquicardia paroxístico puede ser explicada en forma similar a los episodios de W.P.W. pero hay que tener en cuenta en esta variedad que el haz anormal que conduce con la velocidad de la fibra miocardiaca es más lento que el haz normal que en estos casos está constituido solamente por el haz de His que como tejido especializado de conducción posee la mayor capacidad de rapidez en la conducción, sin embargo, el estímulo que pasa, por la vía anormal llega primero a los ventrículos debido a la longitud relativa de los dos haces (el haz de Mahaim es muy corto) formándose onda delta.

En 1.952 Lown Gannon Levine describieron un síndrome caracterizado por taquicardia paroxística, ECG que muestra PR corto y QRS normal en el cual anatómicamente se observa un haz anormal (haz de James que une la aurícula con el haz de His esquivando el nodo lentificador y lle-

gando al ventrículo por la vía del haz de His por lo que no se forma onda delta.

Se han descrito en autopsias la presencia de varios haces anormales en un solo paciente. La asociación del Haz de James y del Haz de Mahaim simulan la presencia del haz de Kent.

### CASO CLINICO

Paciente J.M.M.H. Clínica No. 204201 Hospital San Juan de Dios, de 72 años de edad. Durante sus 9 años de permanencia en Campo Hermoso (Casanare) fue en varias oportunidades picado por los "pitos". En esta localidad presentó por primera vez un episodio de palpitaciones seguido de pérdida de conocimiento que no dejó secuelas. Estos episodios se han presentado con mayor o menor severidad y con promedio de 2 veces al mes. Hace dos años ingresó a la U.C. I. de esta Institución por crisis de palpitaciones con diagnóstico de taquicardia ventricular.

Reingresa a U.C.I. meses después por presentar palpitaciones, el E.C.G. muestra PR normal, y presencia de onda delta (pre-exitación tipo Mahaim), observándose períodos de taquicardia con complejos que muestran QRS ensanchado (aspecto de taquicardia ventricular). Figura No. 2A y 2B.

Rayos X de tórax: Cardiomegalia a expensas de V.I. aorta opaca y desarrollada.

Reacción de anticuerpos antitripanosomas: Positiva 1/525.



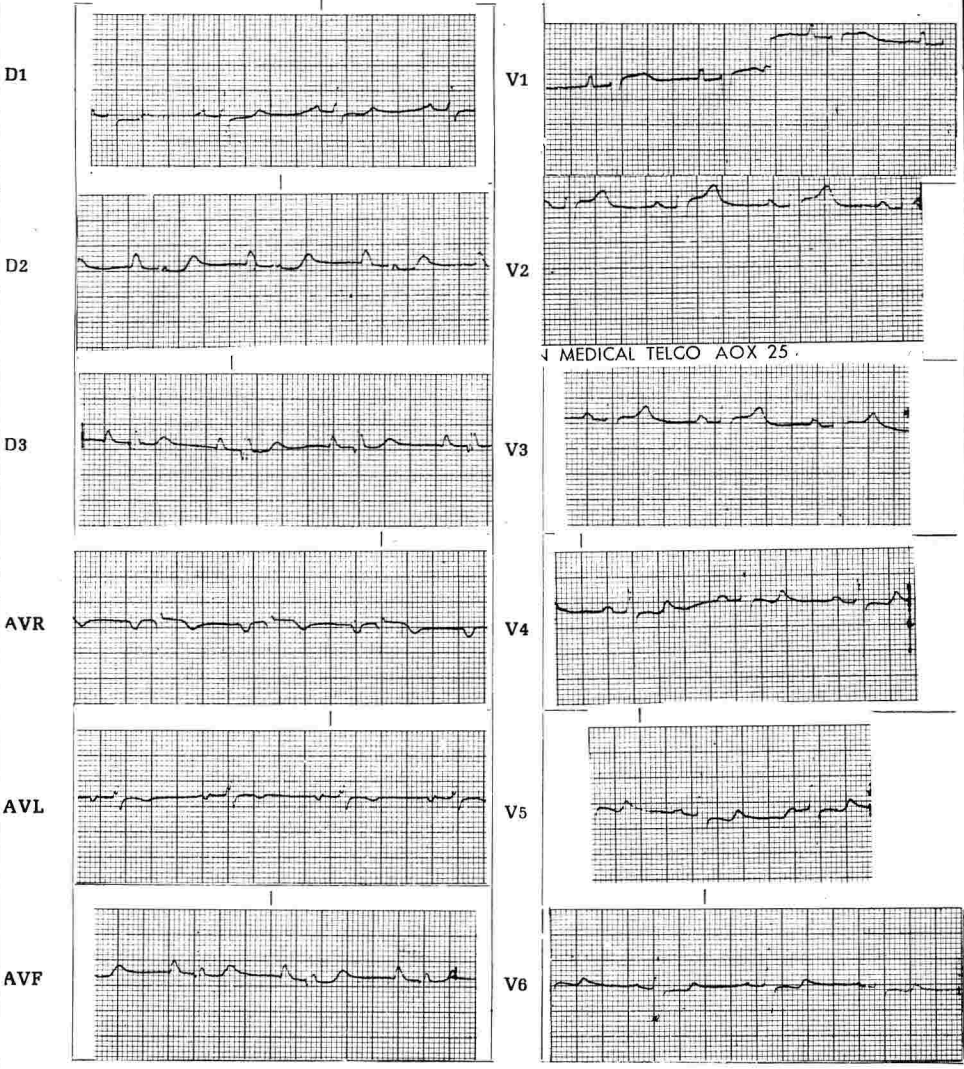
**CENTRO HOSPITALARIO SAN JUAN DE DIOS**

**ELECTROCARDIOGRAMA**

Nombre \_\_\_\_\_

Historia Clínica No. 204201

Sala \_\_\_\_\_



## CENTRO HOSPITALARIO SAN JUAN DE DIOS

No F.C. 2 B

## ELECTROCARDIOGRAMA

Nombre \_\_\_\_\_

Historia Clínica No. 204201

Sala \_\_\_\_\_



ASPECTO DE LA TAQUICARDIA

D2

VENTRICULAR

## CENTRO HOSPITALARIO SAN JUAN DE DIOS

No F.C. 3

## ELECTROCARDIOGRAMA

Nombre \_\_\_\_\_

Historia Clínica No. 204201

Sala \_\_\_\_\_

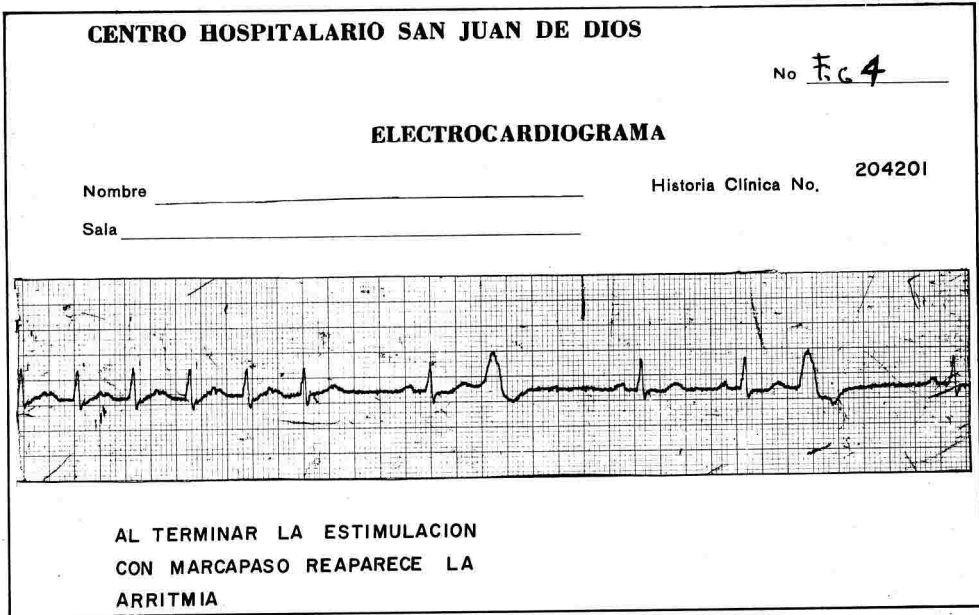


ALARGAMIENTO DEL PR CON MARCAPASO AURICULAR RÁPIDO - DESCARTA LA PRESENCIA DE HAZ DE KENT.

### ESTIMULO AURICULAR CON MARCAPASO

Al estimular la aurícula con una frecuencia de 138 se observa la desaparición de las extrasístoles ventriculares.

Se observó alargamiento del espacio PR como sucede en la conducción normal, lo que permite descartar la presencia de un haz de Kent, caso en el cual el PR no se modifica. La onda delta se mantuvo sin cambios. Figura No. 3.



Terminada la estimulación reapareció la arritmia con extrasístoles ventriculares unifocales aisladas. Fig. No. 4.

#### ELECTROGRAMA AURICULAR

Con esta técnica se observa con toda claridad el origen ventricular de las extrasístoles como puede observarse en la figura No. 5 que compara el trazado auricular con el trazo periférico. El complejo ventricular aparece aberrante, encuentra la aurícula en período refractario por lo que no

desencadena el episodio de taquicardia ventricular.

El concepto de que la extrasístole muy próxima a la Onda T procedente es más peligrosa que aquella que aparece más alejada del complejo anterior no es válido en los casos de pre-excitación. La figura No. 6 muestra dos extrasístoles ventriculares y es la extrasístole que aparece más alejada de la onda T la que desencadena la taquicardia ventricular. Los haces anormales hacen que la fisiopatología sea completamente diferente.

**CENTRO HOSPITALARIO SAN JUAN DE DIOS**

H. S. J. D. - 22

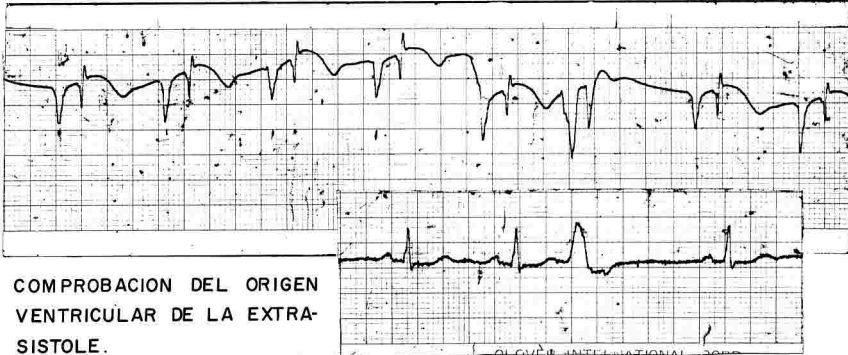
No Fig 5

**ELECTROCARDIOGRAMA**

Nombre \_\_\_\_\_

Historia Clínica No 204201

Sala **ELECTROGRAMA AURICULAR**



D2  
COMPROBACION DEL ORIGEN VENTRICULAR DE LA EXTRASISTOLE.

**CENTRO HOSPITALARIO SAN JUAN DE DIOS**

No Fig 6

**ELECTROCARDIOGRAMA**

Nombre \_\_\_\_\_

Historia Clínica No. 204201

Sala \_\_\_\_\_



D1

D2

D3

LA EXTRASISTOLE AISLADA TIENE LA MORFOLOGIA DEL COMPLEJO QUE INICIA LA TAQUICARDIA.

**RESUMEN**

Se presenta un caso de síndrome de Mahaim estudiado con electrograma auricular y marcapaso en la misma posición.

**SUMMARY**

A case of Mahaim Syndrome studied with auricular E.K.G. and pace-maker in the same position is presented.

Enero 1.979

**BIBLIOGRAFIA**

1. Shapiro, Mario: **Infarto agudo del miocardio**- Conferencia. Editorial Continental S.A. México D F. 1.977.
2. Constant, Learning: **Electrocardiography**. Little
3. Ferrer: **Mi. Amer-Journal of Medicine**- Vol. 62-715 - May. 77, New York.
4. Ryan G.F.: **Paradoxical Use of a demand pace-maker in tratmet of supraventricular tachycardia Due to the W.P.W. síndrome.**
5. Haft. Jacob F. **The His Bundle Electrogram Circulation** - Vol. XLVII - Abril 1.973-897.
6. Narula, Onkar. S. **Wolff-Parkison - White Syndrome - A Review Circulation** - Vol. XLVII Abril 1.973-872.
7. Moore, E. Neil et al: **Recent electrophysiologic Studies on the W.P.W. Syndrome.** The New England Journal of Medicine, Nov. 1.973-956.
8. Dreifus S; Nichols, H; Morse. D; Watanabe, y Truex, R. **Control of recurrent tachycardia of W. P.W. syndrome by surgical. Ligature of the A-V Bundle.** *Circulation* - Vol. XXXVIII, pag. 1030, Diciembre 1.968.
9. Sung, R. J.; Galband, H.; Castellanos, A.; Aranda, J.; Myernurg, R. **Clinical and electrophysiologic observations in patients with concealed accesory Atrioventricular Bypasstracts.** The American Journal of Cardiology. Vol. 40, Pag. 839, Dic. 1.977.
10. Durrer, D.; Roos, J.P. **Epicardial excitation of the ventricles in patients with Wolff - Parkison - White Syndrome** *Circulation*. Vol. XXXV - Pag. 15 - Enero 1.967.