## SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

**Se presenta el caso de una prostituta con signos clínicos y evaluación inmunológica compatibles con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (S.I.D.A.).**

**La paciente es drogadicta y presenta severa infección por micobacteria, candidiasis oral, herpes genital y elevados títulos de anticuerpos contra** *Toxoplasma gondii* **y** *Herpes virus.* **La evaluación inmunológica muestra anergía cutánea, inversión de la relación linfocitos T estimuladores/linfocitos T supresores (OKT4/OKT8) e hipergammaglobulinemia policlonal. No hay antecedentes de administración de drogas inmunosupresoras ni evidencia de enfermedad maligna u otro padecimiento debilitante. Este caso llama la atención debido a que el S.I.D.A. es poco frecuente en mujeres, a que las prostitutas no han sido consideradas como población de alto riesgo, así como también por sus implicaciones epidemiológicas en un puerto marítimo como Cartagena.**

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (S.I.D.A.) se ha observado con frecuencia creciente en los últimos dos años. Descrito inicialmente en homosexuales de sexo masculino (1), se presenta también con mayor frecuencia en heterosexuales drogadictos (2), haitianos (3), hemofílicos que reciben concentrados de factor VIII (4) y mujeres cónyuges de homosexuales afectados (5, 6).

El cuadro clínico es secundario a una profunda alteración del sistema inmunológico que se acompaña de severas infecciones por gérmenes oportunistas y *lo* de sarcoma de Kaposi, con evolución generalmente mortal (7). Se desconoce la causa de la inmunodeficiencia, pero el comportamiento clínico y la epidemiología de la entidad sugieren como factor etiológico un agente infeccioso transmisible (8-12) aunque también se han considerado otros mecanismos capaces de inducir inmunosupresión (13-15). La principal alteración inmunológica consiste en depresión de la respuesta inmune celular asociada a una inversión de la relación linfocitos T estimuladores/linfocitos T supresores (OKT4/OKT8), debida generalmente a un incremento de los supresores (13, 16).

Los casos reportados de S.I.D.A. se han concentrado principalmente en Los Angeles y en Nueva York (17); en otros lugares de América y Europa se han informado casos esporádicos, aunque cada vez con mayor frecuencia (18, 19). El presente es un informe del primer caso diagnosticado en Cartagena (Colombia), correspondiente a una prostituta que había mantenido múltiples contactos sexuales con visitantes norteamericanos y de otros países.

Presentación del caso Mujer mestiza de 23 años, drogadicta (marihuana y "bazuco"), natural de Cali (Colombia) y residente desde hace 5 años en Cartagena (Colombia), tiempo durante el cual ha frecuentado barcos extranjeros anclados en el puerto, estableciendo relaciones sexuales con visitantes norteamericanos, europeos y latinoamericanos.

Ingresa al Hospital Universitario de Cartagena el 5 de enero de 1984 por síntomas que se habían iniciado tres meses antes consistentes en astenia, adinamia, pérdida de peso, "mareo", vómito y diarrea. Recibió tratamiento sintomático sin mejoría, apareciendo posteriormente fiebre, caída del cabello y del vello axilar y púbico, vesículas en mucosa oral y artralgias. Ocho días antes del ingreso se intensificaron la fiebre y la diarrea, que se acompañaron de mialgias y tos con esputo purulento.

Al examen de admisión se encontró paciente en pésimo estado nutricional, pálida y severamente enferma, con T.A.: 80/60, T: 38.5°C, P: 100/min., FR: 28/min., Peso: 36 kg, Talla: 1.59 m. Lesiones costrosas en labios, manchas violáceas en lengua y mucosa de carrillos, alopecia difusa; estertores crepitantes en ambos campos pulmonares; hepatomegalia lisa y dolorosa de 4 cms por debajo del reborde costal, sin esplenomegalia o adenopatías; atrofia severa de piel y músculos; flujo vaginal, presencia de vesículas y úlceras herpéticas en labios mayores, vagina, región perianal y recto; sistema nervioso central normal. Una semana después de hospitalizada se observaron placas blanquecinas en lengua y mucosa oral.

El laboratorio mostró Hb: 6.8 g%; leucocitos: 4500/mm$^3$, neutrófilos: 66%, linfocitos 32%, eosinófilos 2%; la morfología de los leucocitos es normal con hipocromía y microcitosis de los eritrocitos, plaquetas de 190.000 mm$^3$ y vsg de 72 mm/h. Proteínas totales en 8.3 g, con albúminas de 2.5 g y globulinas de 5.8 g, creatinina 0.9 mg/dl, nitrógeno ureico 1.8 mg/dl, SCOT: 85 U/L (normal: 0-18 U/L), SGPT: 32 U/L (normal: 0-22 U/L), fosfatasa alcalina 88 UI (normal: 9-35 UI). Hierro sérico: 54 mg/dl, capacidad libre: 156 mg/dl, capacidad total 206 mg/dl, transferrina 225 mg/dl. porcentaje de saturación de transferrina 26%, pruebas de coagulación normales. Urocultivo con más de 200.000 colonias por ml de E. coli y de *Enterobacter aerógenes.* Abundantes tricomonas

Figura 1. *N· tese el severo deterioro del estado nutricional.*

Figura 2. *Lesiones y úlceras herpéticas en vulva y región perianal.*

en examen microscópico del flujo vaginal; crecimiento de candida albicans en cultivo de material procedente de las lesiones blanquecinas de la cavidad oral. La baciloscopia seriada de esputo utilizando coloración de Ziehl Nielsen mostró abundantes bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en todas las muestras examinadas. El estudio microbiológico del líquido cefalorraquídeo fue negativo.

El VDRL fue positivo 1:1, FT A-ABS positivo 1:10, anticuerpos antinucleares negativos (IF), antígeno de hepatitis B negativo, títulos de IgG contra *Toxoplasma gondii* por inmunofluorescencia indirecta: 1:4096 (los títulos de IgM fueron negativos para el mismo parásito); anticuerpos contra herpes virus (IgG por Elisa): 1:2560; anticuerpos IgG contra citomegalovirus (Elisa): 1:320; anticuerpos antirrubeola (Elisa): 1:160. La prueba de aglutinación-latex para mononucleosis infecciosa fue negativa.

En el estudio inmunológico se encontró hypergammaglobulinemia policlonal e inmunoelectroforesis con igual resultado. La investigación de cadenas livianas libres en orina resultó negativa. No se ha investigado la presencia de complejos inmunes circulantes, aunque no hay evidencia de ellos en la inmunoelectroforesis. La IgG es de 3100 mg/dl (normal entre 1200-1800 mg/dl); IgA: 500 mg/dl (normal entre 150-250 mg/dl); IgM: 316 mg/dl (normal entre 160-340 mg/di); IgD: 33 mg/dl (normal entre 1-5 mg/dl); IgE (Elisa): 1200 KU (normal entre 70-150 KU); C3: 170 mg/dl (normal entre 80-130 mg/dl); Cr: 46 mg/dl (normal entre 20-50 mg/dl).

Se practicaron dos estudios de linfocitos T, mostrando el primero de ellos leucocitos totales de 4000/mm$^3$ con 60% de neutrófilos y 40% de linfocitos. Linfocitos T totales (OKT3): 58%; linfocitos T estimuladores (OKT4): 22%; linfocitos T supresores (OKT8): 40%. Relación OKT4/OKT8: 0.55 (normal entre 1.0-1.7 para diez mujeres sanas de edades entre 18 y 28 años). En el segundo se encontraron leucocitos totales de 3800 mm$^3$ con 50% de neutrófilos y 50% de linfocitos. Linfocitos T totales (OKT3): 35%; linfocitos T estimuladores (OKT4): 6%; linfocitos T supresores: 37%. Relación OKT4/ OKT8: 0.16. El examen de linfocitos se hizo con inmunofluorescencia indirecta, antes de administrársele sangre total.

Las pruebas cutáneas para hipersensibilidad retardada con PPD, tricofitina, toxoide tetánico y candidina fueron negativas. La sensibilización con dinitroclorobenceno fue negativa. El fenotipo HLA de esta paciente es: A: 1, 2; B: 8, 41; C: -, -; DR: 3, -. No fue posible demostrar anticuerpos linfocitotóxicos contra células autólogas o alogénicas a temperatura ambiente. No se hizo estudio de estimulación linfocitaria con mitógenos o antígenos corrientes.

Los valores normales citados en la evaluación inmunológica corresponden a los obtenidos en el laboratorio de inmunología del Hospital Universitario de Cartagena.

Los RX de tórax del ingreso mostraron infiltrado pulmonar en ambos campos pulmonares sugiriendo proceso inflamatorio agudo. El estudio radiológico de huesos largos y cráneo fue normal. Una biopsia de piel mostró atrofia de epidermis; la de la lengua mos-

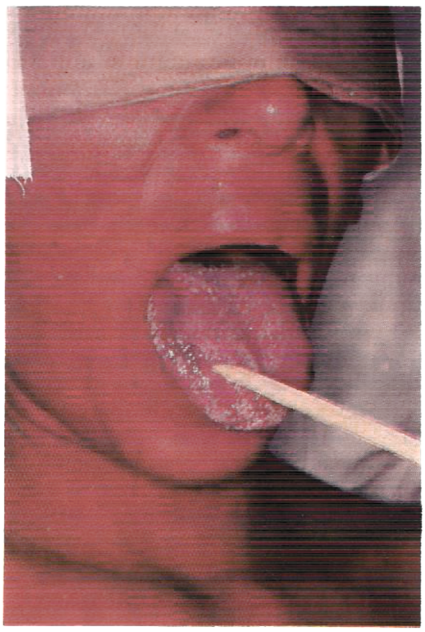

Figura 3. *Lesiones y placas blanquecinas en mucosa oral y lengua. En el estudio microbiológico se aisló* Candida albicans.

tró infiltración mononuclear inespecífica, sin formación de granulomas. El estudio histológico de medula ósea resultó normal y en una biopsia de ganglio (inguinal) se encontró hiperplasia angiofolicular reactiva.

En el momento de escribir este informe la paciente ha evolucionado en forma desfavorable con relación al ingreso y recibe terapia con estreptomicina, isoniacida, rifampicina, ketoconazol, pirimetamina-sulfadiacina, hiperalimentación oral y ha recibido 4 transfusiones de sangre fresca total.

## DISCUSION

El S.I.D.A. ha sido definido como una entidad consistente en sarcoma de Kaposi y/o infecciones oportunistas severas en menores de 60 años previamente sanos, que no presentan padecimiento o condición inmunosupresora subyacente (20). Como corresponde a un defecto de la inmunidad celular, el tipo de infección oportunista es variable e incluye a gérmenes como *Pneumocystis carinii,* varias especies de microbacterias, *Candida albicans, Criptococus neoformans. Toxoplasma gondii* y múltiples virus (3, 21).

La enfermedad es poco frecuente en mujeres (5%) y la mayoría de ellas han estado en contacto con hombres afectados (6. 22). Nuestra paciente es prostituta y había tenido relaciones sexuales durante los dos últimos años con personas provenientes de países donde el síndrome ha sido descrito incluso con características epidémicas: y aunque es drogadicta, no acostumbra la administración endovenosa de drogas. Por lo anterior consideramos que en este caso la enfermedad fue transmitida por contacto sexual, llamando la atención las variadas posibilidades de diseminación del problema entre distintos países. Ya ha sido descrita la presentación del S.I.D.A. en homosexuales franceses meses después de haber mantenido relaciones sexuales con norteamericanos de Los Angeles y Nueva York (23). La presentación de un caso en un puerto marítimo comercial y turístico obliga a tomar medidas preventivas dadas las conocidas costumbres de prostitución alrededor de los buques. Por otro lado, debe incluirse a las prostitutas en el grupo de población con alto riesgo a adquirir el síndrome. Las posibilidades de que el "bazuco" y la marihuana induzcan inmunosupresión será motivo de futuros estudios.

Esta paciente presenta infección simultánea por BAAR, candida albicans, además de elevados títulos de anticuerpos contra toxoplasma, citomegalovirus y herpes-virus, estos últimos asociados con lesiones herpéticas en genitales y cavidad oral. Al mismo tiempo el estudio inmunológico demuestra una severa depresión de la respuesta inmune celular con marcada reducción del cuociente OKT4/OKT8, originada tanto en el aumento de linfocitos T supresores (OKT8) como en una marcada disminución de los linfocitos T estimuladores (OKT4). Esta alteración de la relación OKT4/OKT8 fue descrita inicialmente por Gottlieb (24), y aunque el fenómeno no es exclusivo de este síndrome, es una de sus características más sobresalientes estando presente en la mayoría de los casos estudiados.

La hipergammaglobulinemia policlonal es otro de los hallazgos casi constantes en el S.I.D.A. (13). Nuestra paciente tiene marcada elevación de IgG, IgA, IgE e IgD. Los niveles elevados de IgD no han sido descritos corrientemente y deben destacarse por la circunstancia de que esta inmunoglobulina se asocia con la IgM en la membrana de los linfocitos B y hasta ahora la mayoría de los casos reportados presentan niveles normales de IgM. El fenómeno aparentemente paradójico de la hipergammaglobulinemia con aumento simultáneo de la cantidad de linfocitos T supresores ha comenzado a estudiarse con detalle encontrándose posibles alteraciones intrínsecas de los linfocitos B (25). En este caso no fue posible detectar anticuerpos IgM contra toxoplasma mediante inmunofluorescencia. Esta alteración de la respuesta inmune primaria es otra condición interesante descrita en el S.I.D.A., no solo para toxoplasma, sino también para citomegalovirus (26-28).

## SUMMARY

The case of a prostitute with clinical signs and immunological evaluation consistent with Acquired Immunodeficiency Syndrome is reported.

The patient is a 23 year-old previously healthy woman with history of marihuana and "bazuco" abuse. She has also had multiple sexual partners in the last 3 years, most of them of Northamerican and European origin.

She presented with Mycobacterium pulmonary infection, oral candidiasis, genital herpes - like lesions and high titers of IgG antibodies to Toxoplasma gondii, herpes virus and cytomegalovirus.

Immunological investigation revealed cutaneous anergy, abnormal ratio of T helper to T suppressor cells and hypergammaglobulinemia with elevated IgG, IgA, IgE and IgD levels.

This patient represents a case of Immunodeficiency Syndrome acquired by a prostitute with heterosexual relations with visitors from countries where the syndrome has been described.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Francisco Leal (Bogotá) y Alberto Dávila por los estudios serológicos de herpes-virus, citomegalovirus y rubeola. A Hortencia Barrios por los estudios serológicos para toxoplasma y treponema. A Sara Argote y Margarita Hernández por su calificada ayuda técnica en los estudios inmunológicos.

A. CARMONA
L, CA RA BAL LO
A. SOTOMAYOR

## BIBLIOGRAFIA


1 Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. Morbid Mortal Weekly Rep 19 8 1;30:250-252.

2.- SMALL CB, KLEIN RS, FRIEDLAND GH, et al. Community acquired opportunistic infection and defective cellular immunity in heterosexual drug abuser and homosexual men. Am J Med 1983; 74: 433-441.

3 .- VIEIRA J, FRANK E, SPIRA TJ, LANDESMAN SH. Acquired immunodeficiency in Haitians: Opportunistic infections in previously healthy Haitians immigrants. N Eng J Med 1983; 308: 125-129.

4. - Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. Morbid Mortal Weekly Rep 1982; 31: 365-367.

5 . - MASUR H, MICHELIS MA, WORMSER GP, et al. Opportunistic infections in previously healthy women: inicial manifestation of a community-acquired cellular immunodeficiency. Ann Intern Med 1 982; 97: 533 5 39.

6.- HARRIS C, BUTKUS C, KLEIN R, et al. Immunodeficiency in female sexual partners of men with the acquired immunodeficiency syndrome. N Eng J Med 1983; 308: 1.181-1.184.

7 . - MENITOVE. J, ASTER R, CASPER J, et al. T lymphocites subpopulations in patiens with classic hemophilia treated with cryoprecipitate and lyophilized concentrates. N Eng J Med 1983; 308: 83-86.

8. - MARX JL. New disease baffles medical community. Science 1982: 217: 618-621.

9.- AMMANN A, WARA D. DITZ S, et al. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmisión by means of blood products. Lancet 1983; 1: 956-958.

10.- LONDON WT, MADDEN DL. GRAVELL M, et al. Experimental transmisión of Simian acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and Kaposi-like skin lesions. Lancet 1983; ii: 869-873.

11.- MCDONALD MI, HAMILTON J. DURAK DT. Hepatitis B surface antigen could harbos the infective agent of AIDS. Lancet 1983; ii: 882-884.

12.- RAVENHOLT RT. Role of Hepatitis B virus in Acquired Immunodeficiency Syndrome. Lancet 198 3; ii: 885-886.

13.- TALAL N, SHEARER G. A clinician and a scientist look at acquired immune-deficiency syndrome (AIDS). Immunol Today 1983; 4: 180-1 84.

14.- SHEARER G, HURTENBACH U. Issperm immunosuppresive in male homosexuals and vasectomized men? Immunol Today 1982; 3: 153-1 54.

15.- ANGERSON DJ, TARTER TH. Immunosuppresive effects of mouse seminal plasma components in vivo and in vitro. J Immunol 1982; 128: 535-539.

16.- KORNFELD H, VANDE STOUWE R, LANGE M, et al. T Lymphocites subpopulations in homosexual men. N Eng J Med 1980; 307: 729-73 1.

17. - Centers for Disease Control. Epidemiological aspects of the current outbreak of Kaposi Sarcoma and opportunistics infections. N Eng J Med 1982; 306: 248-252.

18.- ANDREANI T, LE CHARPENTIER I, BROUET J, et al. Acquired immunodeficiency with intestinal cryptosporidiosis: possible transmisión by Haitian whole blood. Lancet 1983; i: 1.187-1.191.

19.- PINCHING AJ. JEFFRIES DJ. DONAGHY M, et al. Studies of cellular immunity in homosexuals in London. Lancet 1983; ii: 126-130.

20.- Update on Acquired Immune-deficiency Syndrome (AIDS) - United States. Morbid Mortal Weekly Rep 1982; 31: 507-514.

21.- SIEGAL FP, LOPEZ C, HAMMER GS, et al. Severe acquired immuno-deficiency in male homosexual, manifested by chronic perianal ulceratibe herpes simplex lesion N Eng J Med 1981; 305: 1.439- 1.444.

22.- LYON MF, LOUTIT JF. X linked factor in acquired immunodeficiency syndrome? Lancet 1983; i: 768.

23.- ROZENBAUM W, KLATZMANN D, MAYAUD C, et al. Síndrome de inmuno-depresión en cuatro homosexuales. Press Medícale 1983; 5: 439-444.

24.- GOTTLIEB MS, SCHROFF R, SHANKER HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Eng J Med 1981; 305 : 1.425-1.431.

25.- CLIFFORD LANE H, MASUR H, EDGAR L, et al. Abnormalities of B cell activation and immunoregulation in patiens with the acquired immunodeficiency syndrome. N Eng J Med 1983; 309: 45 3-458.

26.- LUFT BJ, CONLEY F, REMINGTON JS, et al. Outbreak of Central-nervous-system toxoplasmosis in Western Europe and North America. Lancet 1983; i: 781-783.

27.- PITCHENIK AE, FISCHL MA, DICKINSON G, et al. Opportunistic infections and Kaposi's Sarcoma among Haitians: evidence of a new acquired immunodeficiency state. Ann Inter Med 1983; 98: 277-284.

28.- DYLEWSKY J, CHOU S, MERIGAN T. Absence of detectable IgM antibody during cytomegalovirus disease in patiens with AIDS. N Eng J Med 1983; 309: 493.


Dr. Alberto CarmonaA.: Profesor, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Jefe Unidad de Infectología, Hospital Universitario. Cartagena Dr. Luis Caraballo G.: Profesor de Inmunología, Departamento de Microbiología y Parasitología. Jefe Sección de Inmunología, Universidad de Cartagena, Hospital Universitario, Cartagena. Dr. Aristides Sotomayor; Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena,

## DISQUERATOSIS CONGENITA

**Se presentan dos nuevos casos de disqueratosis congenita, los primeros en la literatura médica colombiana, así como el cuarto y quinto casos de sexo femenino, haciendo hincapié en sus características clínicas, asociación y relación con neoplasia maligna y alteraciones hematopoyéticas pancitopénicas, que la convierten en una enfermedad dermatológica potencialmente letal.**

La disqueratosis congénita en una genodermatosis de incidencia baja caracterizada por alteraciones múltiples de la piel, faneras y mucosas así como de otros órganos, asociada o no a una pancitopenia, semejante a la enfermedad de Fanconi, con fuerte propensión genética hacia la malignidad; de aquí que su curso sea potencialmente letal (1-3).

A partir de 1906, cuando Zinsser describió el primer caso, hasta el presente, han sido informados 62 casos en la literatura mundial, todos hombres a excepción de tres casos descritos en mujeres (4-6). El propósito de esta comunicación es dar a conocer dos casos más de esta enfermedad en pacientes del sexo

**Fígura 1.** *Primer caso. Cabello corto, grueso y quebradizo. Hipoplasia* **y** *separación de los dientes. Pigmentación reticulada en piel seca* **y** *delgada, de tronco* **y** *extremidad superior.*

femenino, siendo los primeros de la literatura médica colombiana.

**Caso 1** Mujer de 25 años dedicada a oficios domésticos, procedente de Chicoral (Tolima), admitida en el servicio de ginecología del Hospital Federico Lleras de la ciudad de Ibagué en abril de 1977, por metrorragias y leucorrea de seis meses de evolución. La paciente es hija única de padre desconocido, del cual no aporta dato alguno y madre viva sin alteración alguna referente a la enfermedad descrita; tiene una hija (segundo caso) de 10 años de edad (de padre desconocido), con cambios clínicos similares que se describirán más adelante.

En su valoración prequirúrgica fue remitida al servicio de dermatología por presentar alteraciones en piel y sus apéndices (Figuras 1 y 2). Al examen se encontró una mujer de aspecto enfermizo, delgada y envejecida, con presión arterial de 100/50, frecuencia cardíaca de 60 por minuto; talla de 158 cm, peso de 38 kg; piel de color pardo cobrizo, xerótica y atrófica.

El examen dermatológico mostró pequeñas máculas hiperpigmentadas en disposición moteada, reticulada, que rodea pequeñas áreas o islotes irregulares de hipopigmentación, algunas con aspecto atrófico y telangiectasias finas. Estos cambios discrómicos se apreciaban en cuello, tronco y extremidades, siendo prominentes en cuello, hombros y pecho, distribuidas al azar, con pápulas foliculares pigmentadas en extremidades donde predominaban en superficie dorsal y/o de roce. Cambios distrófico-atróficos con ausencia de varias uñas, tanto en las manos como en los pies; donde permanecen restos ungueales se insinúan los pliegues ungueales lateral y proximal, los cuales están ausentes donde no hay uña. La parte terminal de los dedos se aprecia en forma de huso, aplanada en sentido dorsoventral, con ausencia o pérdida parcial de huellas dactilares, hiperqueratosis palmoplantar con marcada hiperhidrosis y zonas de maceración maloliente. Cabello escaso, corto, grueso, deslustrado y quebradizo, con áreas de alopecia difusa, de aspecto atrófico, escasez de cejas, pestañas y vello tanto axilar

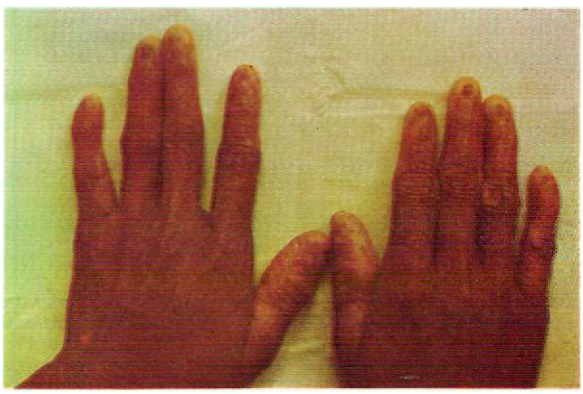

**Figura** *2. Primer caso Cambios distróficos y atroficos con ausencia de varias uñas.*

como pubiano, Hipoplasía de dientes con caries y separación de los mismos, así como ausencia de varios de ellos. Sudoración corporal disminuida en general y ausente en las zonas discrómicas.

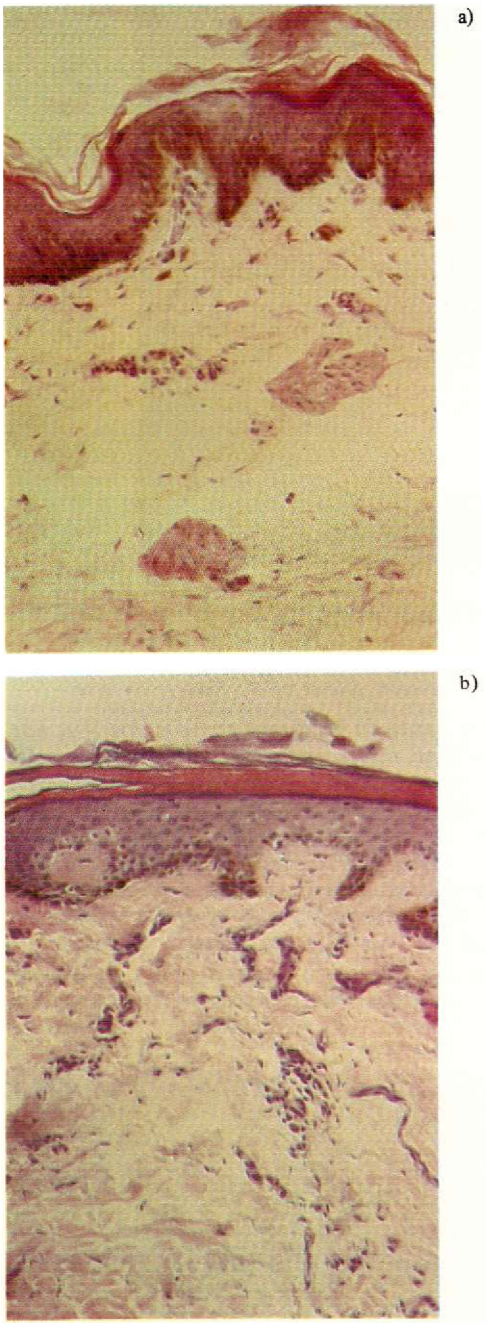


**Figura 3.** *a) Primer caso. Estudio histopatotógico de piel del tórax que muestra hiperqueratosis, pigmentación acentuada de la epidermis con infiltrado linfocitario perivascular discreto en dermis así como ausencia de anexos, b) Estudio histopatológico de cuero cabelludo que muestra hiperqueratosis, epidermis delgada e hiperpigmentada con incontinencia del pigmento; edema papilar e infiltrado linfocitario perivascular escaso en dermis.*

Las anteriores alteraciones descritas se iniciaron a los pocos años de vida y se han venido acentuando con el crecimiento, quedando definidas en la adolescencia. El laboratorio de rutina mostró hemoglobina de 13 gr, hematocrito de 40, leucocitos de 4.550 con 57% de neutrofilos, 43% de linfocitos, rsg de 15 mm y serología positiva )l/4).

Una biopsia de piel del tórax mostró una epidermis delgada, plegada e hiperpigmentada en todas las capas, con incontinencia del pigmento y presencia de melanófagos en dermis; infiltrado linfocitario perisvascular ligero, edema papilar leve y estructuras anexiales mínimas (Figura 3a). La biopsia del cuero cabelludo reveló epidermis delgada, hiperqueratosis, aumento e incontinencia del pigmento en la basal con moderado edema papilar e infiltrado linfohistiocitario perivascular, encontrándose unos pocos folículos pilosos atrofícos (Figura 3b).

El estudio histopatológico del cuello uterino informó carcinoma escamocelular in situ con notable anaplasia y gran número de mitosis y focos de ulceración superficial con moderado infiltrado linfoplasmocitario, por lo que se practicó histerectomía.

**Caso 2** Niña de 10 años de edad, hija de la paciente descrita en el caso 1, estudiante de segundo de primaria, en buen estado de salud, muy parecida a la madre en su aspecto físico, con presión arterial de 90/50, frecuencia cardíaca de 72 por minuto, talla de 11 5 cm y 25 kg de peso, piel de color pardo claro, seca. Cabello seco, deslustrado, grueso y tosco; cejas y pestañas escasas, ausencia de vello corporal, dientes separados con caries y piorrea así como ausencia de varios de ellos. Cambios distróficos y atrofícos en uñas; acentuación de pliegues e insinuación de queratodermia palmar, la cual es ya manifiesta en plantas, e insinuación de pequeñas zonas o áreas de pigmentación en tronco con promedio de hombros y pecho (Figura 4).

La hemoglobina fue de 12,5 gr, hematocrito de 40%, leucocitos de 7.100, neutrófilos de 40%, linfocitos 55; eosinófilos 4% y monocitos de 1%, vsg de 5 mm/hora. No se le practicó estudio histopatológico.

## DISCUSION

En el año de 1906, Zinsser describió un desorden ectodérmico en dos hermanos de 18 y 29 años, quienes presentaban cambios de pigmentación, leucoplaquia y distrofia ungueal; el mismo síndrome fue informado en 1926 por Cole, Rausch Kole y Toomey, y posteriormente, en el mismo año Engman agregó dos casos más (7, 8),

Desde 1906 hasta 1957 habían sido informados doce casos (4), pero ya en 1965 había 25 casos (9), en 1972 llegaron a 32 (10) y en la actualidad se encuentran un total de 62 casos bien documentados en la literatura médica mundial (11-13). El nombre de

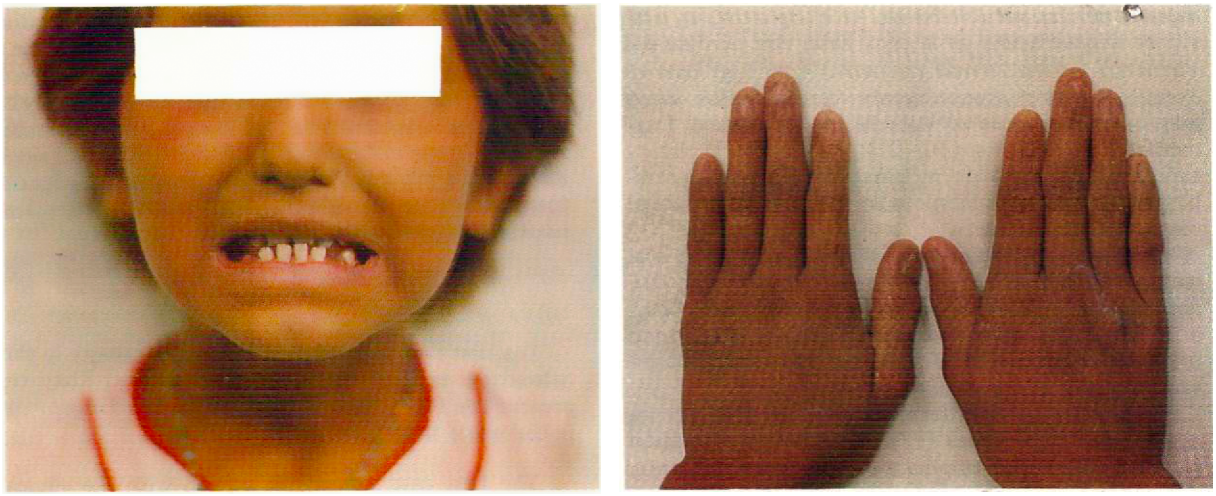

**Figura 4.** *Segundo caso. En cara se aprecian cambios discretos semejantes a los del primer caso, en cabello, cejas, pestañas y dientes. Cambios distróficos ungueales.*

disqueratosis congénita fue propuesto por Jansen (14) en el año de 1950; también se conoce como el Síndrome de Zinsser-Cole-Engman o el de Cole-Rauschkolb-Toomey. Se define como una enfermedad hereditaria rara, con tendencia familiar definida (13). Garb (9) en 1947 sugiró una herencia recesiva ligada al sexo, la cual es cuestionable por su presencia en mujeres (4-6) que sugiere una posible heterogeneidad genética con formas recesivas autosómicas y ligadas al cromosoma X(7).

Costeiio y Bunche (15, 16) han dividido los hallazgos clínicos de la enfermedad en mayores y menores. Los caracteres clínicos mayores se encuentran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** *Caracteres clínicos mayores de la disqueratosis congénita.*

1. Hiperpigmentación reticulada con áreas hipopigmentadas en cara, cuello, tórax, espalda y brazos. Ocasionalmente en muslos y piernas; a veces con aspecto atrófico y con finas telangiectasias, lo cual puede ser similar al cuadro clínico de poiquilodermia atrófica vascular.
2. Cambios distróficos y pérdida de uñas, las cuales son cortas, fragmentadas, friables y se desprenden fácilmente. En ocasiones se acompañan de cambios inflamatorios periungueales dando un aspecto de panadizo con infección bacteriana y micótica sobreagregada.
3. Leucoplaquia en mucosas con predominio de la oral y anal; consiste en lesiones anaplásicas irreversibles, que pueden dar origen a neoplasia invasiva (carcinoma espinoceluiar).

**Se consideran formas frustras (17) a aquellos casos que solo presentan cambios de pigmentación a nivel de piel y cambios distróficos, a menos que desarrollen leucoplaquia más tarde, ya que ésta se puede encontrar en áreas poco o difícilmente detectables como tracto gastrointestinal, o en otras mucosas como uretra, pelvis renal (15) y conjuntiva (4). Los caracteres clínicos menores (15, 16) más importantes se encuentran relacionados en la Tabla 2.**

Los cambios histopatológicos no son tan marcados ni tan numerosos: se aprecia epidermis atrófica, con

**Tabla 2.** *Caracteres clínicos menores de la disqueratosis congénita.*

1. Epífora causada por queratinización y obliteración del punto lacrimal; ectropion de los párpados inferiores por blefaritis repetida y conjuntivitis bulosa con cicatrización mínima.
2. Cambios distróficos en cabellos, vellos, cejas y pestañas, con disminución o escasez de ellos y/o calvicie prematura (3).
3. Malformación y malposición de dientes, fácilmente desprendibles y probablemente delineados; piorrea, gingivitis y caries (18).
4. Queratodermia e hiperhidrosis palmoplantar.
5. Membrana timpánica transparente por ausencia de su capa más externa y malformación del oído medio (8).
6. Disfagia y divertículo esofágico en un 2 0% de los casos (7).
7. Erupción ampollosa en manos sometidas a traumatismos, así como cianosis en manos y pies.
8. Otros hallazgos menos comunes como retardo mental, esquizofrenia, silla turca pequeña, calcificaciones intracraneanas (12). bajo peso, desnutrición, esplenomegalia, sudoración disminuida (19), anomalías urogenitales (pigmentación del pene, testículos pequeños y estrechez del meato (14, 15),

algunas células vacuoladas en su citoplasma, en ocasiones degeneración de la capa basal con pérdida del pigmento (incontinencia pigmenti) y melanófagos en dermis superior especialmente cerca de los vasos sanguíneos; a veces se aprecia tejido elástico fragmentado y colágeno (20, 21); no existe, y ello es característico, exudado inflamatorio (7). Dichos cambios no son patognomónicos ni son utilizados para el diagnóstico.

El riesgo de enfermedad maligna como complicación o asociado a la disqueratosis congénita se considera bastante frecuente en los casos informados (20% a 25%); todos esos neoplasmas fueron carcinomas originados en la piel o en mucosas (oral y anal), observados entre los 20 y 40 años de edad (16).

La ocurrencia de enfermedad de Hodgkin, adenocarcinoma del páncreas (13), carcinoma del pulmón (22), así como el carcinoma uterino del caso presente, nos indican que esta tendencia hacia la transformación maligna puede afectar a otros órganos diferentes a piel y mucosas. La causa de este riesgo incrementado de malignidad se desconoce; varios autores creen que se deba a una vigilancia inmune defectuosa (13) basados en la ausencia de hipersensibilidad retardada en varios pacientes (11, 23), respuesta defectuosa de los linfocitos a estimulación mitogénica (16) y atrofia tímica post-morten (3). Por lo anterior, la disqueratosis congénita se clasifica en el grupo de enfermedades que presentan propensión genética hacia la malignidad, como son también el síndrome de Bloom, la xeroderma pigmentosa, el síndrome de Down y el síndrome del nevo basocelular, entre otros (20).

En cerca del 50% de los casos se ha informado asociación con síndrome de Fanconi con cambios hematopoyéticos similares a los observados en la enfermedad o síndrome de Erlich-Fanconi (3-5, 9-11, 17, 19, 23). En el síndrome de Fanconi puede presentarse leucoplaquia, pigmentación dopa positivo en patrón reticulado con áreas hipocrómicas, telangiectasias, sudoración en palmas y plantas, genitales subdesarrollados, etc. Los cambios comunes a las dos enfermedades hacen difícil su diferenciación, por lo cual Francis W. Lynch, en el informe de Cole y colaboradores (22), dice: "Es imposible establecer si la disqueratosis congénita y la enfermedad de Fanconi están esencialmente relacionadas o si la anemia de las dos es únicamente similar o si la coexistencia es meramente coincidencial siendo ambos defectos congénitos". El piensa, como muchos otros autores, que la disqueratosis congénita es una enfermedad distinta que se puede asociar a otras.

La disqueratosis congénita acompañada de hemopatía constitucional llega a ser una de las más serias genodermatosis máxime si se añade la posibilidad del desarrollo de un carcinoma escamocelular.

Es obligatorio hacer diagnóstico diferencial con la poiquilodermia atrófica vascular, que se caracteriza por la triada de discromía, atrofia y telangiectasias, cambios estos que se encuentran como vimos en la disqueratosis congénita; pero hay que recordar que la poiquilodermia no es una entidad o enfermedad, sino un hallazgo físico de etiología múltiple, contándose a la disqueratosis congénita como causal de dichos cambios; hay otras entidades que conducen a ella como las enfermedades del tejido conectivo (dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica), enfermedades congénitas (xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom), parapsoriasis en placa, micosis fungoide, enfermedad de Hodgkin, etc.

SUMMARY

The first two cases of dyskeratosis congenita in the Colombian medical literature are reported. They represent the fourth and fifth reported cases in women in the world literature.

The first case is a young woman with the clinical signs of the disease: reticulate hyperpigmentation, loss of nails, hyperkeratosis of palms and soles, and atrophic skin; leukoplakia was not present. The second is the daughter of the first case; she has well established dystrophic nail changes, early hyperpigmentation and hyperkeratosis of palms and soles; as in the first case, leukoplakia was not present.

The association of dyskeratosis congenita with pancytopenia and the high incidence of squamous cell carcinoma, that develops in areas of leukoplakia, are discussed.

M. CAMPOS

BIBLIOGRAFIA

1.- ZEUGHAN I. Diskeratusis congenita. En: DENIS J, DOBSON RL, McGUYRE J, eds. Clinical Dermatology. Hagerston. Harper &, Row. 1976; Unit 1-34.

2.- ORTEGA, JA, SWANSON VL, LAN O IN G BH, et al Congenital Dyskeratosis. Am J Dis Child 1972; 124: 701-705.

3.- INOUES S, MEKAN1K G, MANALLTI M, et al. Dyskeratosis Congenita with Pancytopenia. Another constitucional anemia. Am J Dis Chil 1973; 126: 389-396.

4.- WORROW JM, CHAPEL H, HITCH JM. Diskeratosis Congénita. Arch Derm 1963; 88: 340-347.

5.- ADDISON M, RICE MS. The Association of Diskeratosis Congénita and Fanconi's Anemia. Med J Aust 1965; 1: 797-799.

6.- MARSHALL J, VAN DER MENLEN H. Diskeratosis Congénita Its ocurrence in the Female. Br J Derm 1965; 77: 162-164.

7.- GORLIN RJ, PINDBORG JJ, COHEN MM. Síndrome de Cabeza y Cuello, la. ed. McGraw Hill. New York; 1979: 130-133.

8.- MILGROM H, et al. Diskeratosis Congénita. Arch Derm 1964; 89: 345-349.

9.- BRYAN H, et al. Diskeratosis Congénita. Jama 1965; 192: 203-208.

10.- STEIER W, et al. Dyskeratosis Congénita. Blood 1972; 39: 510-521.

11. - GUTMAN A, et al. X. Linked dyskeratosis congénita with pancytopenia. Arch of Derm 1978; 114: 1.667-1.669.

12.- MILLS SE, et al. Intracranial Calcifications and dyskeratosis congènita. Arch Derm 1979; 115: 1.437-1.439.
13.- CONNOR JM, TEAGUE RH. Dyskeratosis Congènita. Report of a large kindred. Br J Derm 1981; 105: 321-325.
14.- JANSEN LH. The So-Called Dyskeratosis Congènita. Dermatológica 195 1; 103: 167-177.
15.- COSTELLO MJ, BUNCKE CM. Dyskeratosis congénita. Arch Derm 1956; 73: 123-127.
16.- SIRINAVIN C, TROWBRIDGE AA. Dyskeratosis congènita: Clinical features and genetic aspects. Journal of Med gent 1975; 12: 339-354.
17. - GARB J. Dyskeratosis congènita. Arch Derm 1958; 77: 704-712.
18.- WALD C, DINER H. Dyskeratosis congènita with associated Periodontal. Disease. Oral surg 1974; 37: 736-744.
19.- KOSZEWSKY BC, HUBBARD TF. Congenital anemia in hereditary ectodermal displacía. Arch Derm 1956; 74: 159-164.
20.- EFROM ML, GALLGHER WF. Dyskeratosis Congénita. FITZPATRICK T, et al. Dermatology in general Medicine, la. ed. McGraw HilL New York; 1971: 1.109-1.111.
21.- LEVER WF, CHAUMBURG-LEVER G. Histopathology of the skin. 5a. Edition, Philadelphia. J.B. Lippincott Co. 63; 975.
22.- COLE HN, COLE Jr. HN. LASCHEID WP. Dyskeratosis Congènita. Arch Derm 1957; 76: 7 12-720.
23.- SCOGGINS RB y col. Dyskeratosis congénita with Fanconi type anemia: Investigations of inmunologic and other defects. Clinical Research 1971; 19: 409-416.

Dr. Marlio Campos R.: Jefe Servicio de Dermatología, Hospital General de Neiva.

## CARTAS AL EDITOR

### "ANALISIS COMPARATIVO DE LOS TRABAJOS DE INVESTIGACION PUBLICADOS EN DOS REVISTAS MEDICAS COLOMBIANAS DURANTE 1980, 1981 Y 1982"

He leído con muchísimo interés el artículo "Análisis Comparativo de los Trabajos de Investigación Publicados en Dos Revistas Médicas Colombianas Durante 1980, 1981 y 1982" publicado en el número 6 Vol. 8, 1983 de Acta Médica Colombiana por mis colegas y amigos Y. Takeuchi y A. Morillo. Sin embargo, aunque estoy totalmente de acuerdo en los planteamientos generales y con la necesidad de utilizar mecanismos estadísticos más estrictos en nuestros trabajos de investigación, tengo algunas inquietudes sobre los métodos utilizados en este trabajo que quisiera plantear.

1. No estoy de acuerdo con la utilización de intervalos de confianza hecha por los autores para evaluar la diferencia entre los promedios de artículos publicados por ambas revistas (pág. 297). La inferencia estadística, base de este análisis, se define como el procedimiento por el que se llega a inferencias respecto de una población, con base en los resultados que se obtienen a partir de una muestra extraída de esa población. Los procedimientos de estimación son entonces útiles cuando: a) la población de interés, aunque finita, es tan grande que sería prohibitivo un examen del ciento por ciento por problemas de costos, o b) la población de interés es infinita. Obviamente ninguno de estos dos es el caso de este estudio, en el cual es posible conocer a μ sin necesidad de recurrir a estimaciones basadas en el promedio (X) o en la desviación estándard (σ). No veo entonces cómo resultó significativa la pequeña diferencia entre el promedio de artículos por número de revistas (6.6 ± 2.1 vs. 7.4 ± 1.1). Asumiento una distribución normal, que dudo, un test "t" a partir de 6 me da un valor de 0.28 que no es significativo. En caso de que la distribución no sea normal se haría imperativa su normalización, tal vez utilizando logaritmos en vez de números naturales.

2. Me parece curioso que en la tabla 1 se señale un valor de "p" a unos valores porcentuales, cuando es bien sabido que estas cifras no deben utilizarse en pruebas estadísticas.

3. En la tabla 2 encuentro igualmente curioso que se señale un valor de "p" significativo a la diferencia en ensayos clínicos no controlados en ambas revistas, cuando lo que se utilizó fue una prueba de contingencia múltiple y el valor de "p" es entonces la sumatoria de todas las diferencias. De hecho, al repetir los cálculos que posiblemente hicieron los autores, se obtiene un $X^2 = 17.75$, 4 g-1 con mayores aportes en las diferencias observadas y esperadas en los ensayos clínicos no controlados (donde se puso el asterisco) pero también, y similar, en los ensayos clínicos controlados aleatorizados (5.45 y 5.32 respectivamente). Sin embargo, una tabla de 2 X 2 con corrección de Yates no da valores significativos (0.089 y 0.156, 1 gl, respectivamente) lo cual confirma que el valor de "p" es global, y muestra que las diferencias entre los artículos originales de ambas revistas no son debidas a exceso o defecto de uno solo de los tipos de trabajos.

4. Finalmente, en la página 299 se señala que no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la utilización de pruebas estadísticas en los artículos de investigación publicados en las dos revistas. Sin embargo, una simple tabla de 2 X 2 con corrección de Yates de los totales (10 de 35 vs. 7 de 13) da un valor de $X^2 = 3.868$, 1 gl lo cual es significativo a un nivel de $p < 0.05$. ¿Por qué no se le dio valor a este resultado?

Creo que si mis críticas tienen alguna validez, ilustrarían un punto central de la evaluación de trabajos

de investigación: nadie está nunca satisfecho con los métodos empleados por otro.

J. BERNAL

Dr. Jaime Bernal V.: Director Universitas Médica, Universidad Javeriana, Bogotá.

RESPUESTA

Agradecemos la acogida editorial que se dio a nuestro artículo "Análisis comparativo de los trabajos de investigación publicados en dos revistas médicas colombianas durante 1980, 1981 y 1982" y nos permitimos hacer las siguientes observaciones a los puntos de la carta del Dr. Jaime Bernal.

1. La diferencia entre los promedios de artículos publicados en las dos revistas no se evaluó directamente con el uso de intervalos de confianza. Para ello se aplicó la denominada prueba de la t para el contraste de dos medias independientes que utiliza la distribución t en lugar de la distribución normal.

Aplicando la siguiente fórmula de Colton (1)

$$t_{nT-nC-2GL} = \frac{\bar{x}_T - \bar{x}_c}{\sqrt{s^2(1/nT + 1/nC)}}$$

$$s^2 = \frac{(nT-1)s^2T + (nC-1)s^2C}{(nT-1)+(nC-1)}$$

encontramos una diferencia significativa al mismo nivel publicado (pág. 297). En la discusión de los resultados (pág. 299) se había recalcado la reserva con que se debía tomar este resultado ya que el intervalo de confianza en la comparación de esos promedios era demasiado amplio, lo cual podría indicar que el tamaño de la muestra (número de revistas analizadas) era insuficiente para demostrar esta diferencia.

2. Como es bien sabido, existen tres formas de expresar los resultados de una distribución binomial: número, proporción y porcentaje; desde luego, las relaciones críticas para estas tres expresiones son idénticas y para evitar los decimales algunos prefieren utilizar los porcentajes. En todo caso, analizamos el contraste entre las proporciones de artículos originales y el total de artículos, por medio de la relación crítica de la diferencia de proporciones (con corrección por discontinuidad) relativa al error estándar de la diferencia según la siguiente fórmula (ob. cit.).

$$Z_c = \frac{\frac{xT - 1/2}{nT} - \frac{xC - 1/2}{nC}}{pq(1/nT + 1/nC)}$$

$$p = \frac{xT + xC}{nT + nC} \qquad q = 1 - p$$

3. El análisis de la tabla 2 se hizo realizando una tabla de contingencia 2 X k. Se observa que el chi cuadrado da una diferencia significativa de los tipos de trabajos de las dos revistas de $p < 0.005$ con mayor contribución de ensayos clínicos no controlados y ensayos clínicos controlados aleatorizados. Creemos que no se debe utilizar una tabla 2X2 con corrección de Yates para comparar la diferencia en la cantidad absoluta entre ensayos clínicos no controlados ni para comparar la diferencia entre los ensayos clínicos controlados aleatorizados en las dos revistas. Es necesario comparar la proporción de ensayos clínicos de cada tipo en relación con el total de artículos en cada revista ya que no es lo mismo comparar 5 contra 6 que 5/54 contra 6/15; para ello hicimos un análisis similar al del segundo punto. Así encontramos que hay una mayor proporción de ensayos clínicos no controlados y de ensayos clínicos controlados aleatorizados en Universitas Médica que en Acta Médica Colombiana con un $p < 0.01$. El valor de p asignado en la tabla 2 no provino del chi cuadrado global sino del análisis individual de la diferencia entre las proporciones de los dos tipos de trabajos entre una y otra revista.

4. Finalmente, analizamos nuevamente los resultados de la tabla 4 y no encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la utilización de pruebas estadísticas en los artículos de investigación publicados en las dos revistas. El análisis se hizo con la tabla 2X2 con corrección de Yates de los totales y también aplicando la fórmula descrita en el segundo punto para la relación crítica de la diferencia de proporciones. Además de la cautela con que interpretamos nuestros hallazgos valdría la pena considerar en qué medida los resultados son necesariamente representativos de las dos revistas teniendo en cuenta la forma como se obtuvo la muestra.

Agradecemos al Dr. Bernal el celo meticuloso con que analizó nuestro artículo y lamentamos no participar de la opinión expresada en su párrafo final pues creemos que la evaluación de los trabajos de investigación debe satisfacer criterios objetivos cualquiera que sea el sujeto a quien se les aplique.

Y. TAKEUCHI
A. MORILLO

(1) Colton T. Estadística en Medicina. Barcelona. Salvat Editores s.a. 1979.

CONTROL BIOLOGICO DEL PALUDISMO

Deseo referirme al artículo publicado por el Dr. William Rojas y colaboradores titulado "Control bio-

lógico del paludismo con *Romanomermis Culicivorax*" el cual apareció en el Vol. 8 No. 5 de 1983.

El artículo expresa que hubo una reducción de la prevalencia de la malaria en las áreas estudiadas debido a la siembra del *R. culicivorax.* Sin embargo, los autores del trabajo no tienen datos anteriores a la siembra sobre la densidad y especies de anofelinos además de la prevalencia de la malaria en diferentes épocas del año. Es sabido que ambos parámetros sufren profundos cambios durante las diversas estaciones o períodos climáticos de las áreas maláricas. La prevalencia de la malaria en una misma área varía de una población a otra, como es el caso de los Llanos Orientales en donde localidades distantes únicamente 10 kms tienen índices de prevalencia diferentes. Este fenómeno se debe a que las condiciones de transmisión no son siempre las mismas y dependen de factores como la presencia de criaderos permanentes, el número de los mismos, la cercanía a las viviendas, etc.

De este modo creo que es muy prematuro y aventurado asumir, sin estudios epidemiológicos longitudinales de prevalencia y de vectores, que la diferencia observada entre ambas poblaciones distantes 100 kms una de la otra, se deba a la acción del *R. culicivorax.*

C.A. ESPINAL

Dr. Carlos A. Espinal: Jefe Unidad Inmunología de Malaria, Instituto Nacional de Salud, Bogotá.

RESPUESTA

Nuestro artículo sobre "Control biológico del paludismo con *Ramonomermis culicivorax"* es un informe preliminar y como tal debe tomarse. No obstante queremos hacer varios comentarios sobre las críticas del Dr. Carlos Espinal. En ninguna parte se dice en él que "hubo reducción de la prevalencia de la malaria en las áreas estudiadas debido a la siembra del *R. culicivorax".* La palabra debido no fue utilizada en nuestro artículo. La reducción en la prevalencia de malaria es obvia de acuerdo con los datos que revelan nuestros hallazgos. Los hechos no se discuten, la causa de ellos sí. Que esta reducción se deba o no a nuestra intervención con el *Romanomermis culicivorax* es algo que no puede afirmarse categóricamente pero que tampoco puede negarse ni ignorarse. Si este nemátodo está reciclando en los criaderos, es decir si se está reproduciendo en ellos, y lo está haciendo y si solo puede hacerlo pasando por larvas de mosquitos y si prefiere las de anopheles, es posible que la reducción en la prevalencia de malaria en El Valle, Chocó, se deba a su acción.

La anotación de que la prevalencia de malaria en los Llanos Orientales cambia de una comunidad a otra, no es información novedosa. En nuestro artículo se informa cómo ella es distinta en Nuquí en relación con El Valle.

Respetamos el concepto del Dr. Espinal en el sentido de que nuestra asunción es "prematura y aventurada", pero no la compartimos. El nemátodo en cuestión no lo descubrimos nosotros, sus efectos contra larvas de mosquitos está ampliamente demostrado; se emplea regularmente en los arrozales de California y lo sembramos en las proporciones y cantidades adecuadas. Es posible que en nuestro medio no actúe o lo haga a medias, pero lo que creemos muy importante, es la posibilidad de que sí actúe y de que se convierta en un procedimiento útil para disminuir la prevalencia de malaria en algunas zonas de Colombia.

W. ROJAS

## COMENTARIOS A LA LITERATURA

### USO CLINICO DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

La hemoglobina $A_{1C}$ ($HbA_{1C}$) es uno de los varios tipos de hemoglobina normalmente presente en los hemolisados de eritrocitos provenientes de personas sanas. La hemoglobina A (HbA), por un proceso no enzimático de modificación post-sintética adquiere de manera casi irreversible una o dos moléculas de glucosa. La adición de la glucosa a la HbA se hace por medio de un enlace covalente a uno o ambos de los grupos amino-terminales de las cadenas beta; esta reacción es lenta, progresa continuamente a lo largo de la vida del eritrocito y es directamente proporcional a la concentración de glucosa en la sangre. En virtud de lo anterior, la concentración de $HbA_{1C}$ refleja la concentración promedio de glucosa por un período de varias semanas.

Varios estudios publicados han demostrado que la medición de $HbA_{1C}$ en una sola muestra de sangre es un índice preciso de los niveles de glicemia durante las seis a doce semanas inmediatamente anteriores. La publicación reciente de Hathan (N. Engl. J. Med. 1984; 310: 341-346) establece claramente su utilidad práctica en el manejo clínico rutinario de pacientes diabéticos. En ella se comparan los métodos tradicionales de evaluación del grado de control de la glicemia tales como la historia, las determinaciones de glucosa urinaria y los niveles de glicemia en ayunas y postprandial, con la concentración promedio de glucosa derivada de la concentración de $HbA_{1C}$ Los resultados muestran una disparidad importante entre el

promedio de glicemia estimado clínicamente por médicos expertos en el manejo de estos pacientes y el calculado a partir de las mediciones de $HbA_{1C}$

La demostración de las limitaciones de los métodos convencionales de evaluación del paciente diabético presentada por Nathan, indica que las determinaciones de HbA1c deben entrar a formar parte del programa de monitoreo rutinario del control de glicemia. Sin duda la cuantificación de los niveles de HbA1c y el cálculo del promedio de glicemia derivado de aquellos, permite hacer una apreciación objetiva y por lo tanto adecuada del control glicémico de un paciente.

Goldstein (Diabetes 1982, Suppl. 3: 70-78) encontró la medición de $HbA_{1C}$ de gran utilidad, particularmente por motivar al paciente a fijar y cumplir metas de autocontrol y por ser una prueba que, al menos en su experiencia, permite identificar pacientes tratados con insulina con riesgo alto de hipoglicemia severa. Sus pacientes con niveles de $HbA_{1C}$ dentro de los límites normales tuvieron una frecuencia alta de episodios hipoglicémicos.

La HbA1c es en resumen un instrumento valioso para el manejo rutinario de pacientes diabéticos siempre y cuando el clínico adquiera la experiencia necesaria para interpretarla y usarla apropiadamente.

J. PORTOCARRERO

## HIPOGLICEMIA REACTIVA: ¿UN ARTIFICIO DE LABORATORIO?

La hipoglicemia reactiva es actualmente un diagnóstico de moda. La misma impresión tienen los endocrinólogos de la Clínica Mayo quienes la colocan a nivel de "epidemia". Por ello emprendieron un trabajo (Hogan MJ, Service FJ, Sharbrough FW y Gerich JE. Mayo Clin Proc 1983; 58: 491-496), que aunque viene a corroborar hallazgos de estudios previos, es más completo y objetivo y por lo tanto permite ser más categórico en sus conclusiones.

Los autores estudiaron 33 pacientes referidos por síntomas sugestivos de hipoglicemia post-prandial (los denominaremos "hipoglicémicos") y los compararon con 36 sujetos normales cuya distribución por sexo y edad era casi idéntica.

Inicialmente sometieron a los "hipoglicémicos" a una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) prolongada a cinco horas. Monitorizaron cuidadosamente los siguientes parámetros: glicemia, insulinemia, glucagonemia, epinefrina y norepinefrina plasmáticas, frecuencia cardíaca y registro electroencefalográfico. El 58% de los pacientes presentaron síntomas durante la curva, aunque solo dos terceras partes tuvieron glicemias inferiores a 60 mg/dl y en ningún momento menores de 45 mg/dl. Aún más, solo en nueve de ellos los síntomas coincidieron con la glicemia más baja y el único parámetro alterado fue la epinefrina que se elevó en seis.

Posteriormente sometieron al mismo grupo y al de sujetos normales a una prueba similar, excepto que la carga de glucosa se reemplazó por un desayuno mixto, equivalente en carbohidratos (1 gramo/kg de peso). Nuevamente nueve de los pacientes "hipoglicémicos" presentaron síntomas aunque ninguna glicemia fue inferior a 75 mg/dl y en esta ocasión ninguno de los parámetros estudiados difirió en relación al grupo control. Siete de ellos habían presentado síntomas durante la CTGO. Una clara evidencia de que ambas pruebas son comparables fue el hecho de que las curvas de glicemia, insuliniemia y glucagonemia fueron casi idénticas. Ninguno de los sujetos normales presentó síntomas durante la prueba del desayuno.

En contraste, dos pacientes con insulinoma comprobado que fueron sometidos a la misma prueba de comida mixta, presentaron franca hipoglicemia con marcada elevación de insulina, catecolaminas y frecuencia cardíaca. Uno permaneció asintomático. El otro presentó leve fatiga que coincidió con cambios electroencefalográficos transitorios.

Este estudio descarta definitivamente la relación entre el síndrome "hipoglicémico" y la glicemia, y parece despejar la duda que existía respecto a la posibilidad de una discordancia entre la glicemia y la neuroglucopenia en este grupo de pacientes, ya que no hubo variaciones electroencefalográficas. Aunque el efecto metabólico de la carga de glucosa y la de comida mixta fueron perfectamente comparables, la CTGO indujo un elevado porcentaje de síntomas que podríamos considerar facticios. Por ello los autores sugieren retirar la CTGO del estudio rutinario de la hipoglicemia reactiva y preferir el desayuno mixto que redujo notoriamente la incidencia de este síndrome y demostró ser muy útil en el diagnóstico diferencial con el insulinoma.

Un comentario final: aunque nuestra experiencia es similar a la de los autores (sin haber hecho un estudio tan completo) nos ha llamado la atención la frecuencia con que estos pacientes "hipoglicémicos" presentan una CTGO comúnmente denominada "plana" que hemos interpretado como normal para la edad (la mayoría son jóvenes). El promedio de edad de los pacientes estudiados por estos autores fue de 40 años (rango: 17 a 65) y el patrón de sus curvas fue el clásicamente considerado "de libro" (¿por ser menos jóvenes?). Nosotros hemos preferido atribuir el síndrome "hipoglicémico" a una distonía neurovegetativa originada probablemente como una respuesta al estrés, y el hecho de que algunos de los pacientes estudiados en la Clínica Mayo presentaran elevación de catecolaminas concomitante con los síntomas durante la CTGO, parece apoyar esta hipótesis.

P. ASCHNER