

Revista del HOSPITAL ITALIANO de Buenos Aires





La superación de los antagonistas

**Unica ranitidina.
Descubierta y producida
por Glaxo,
a disposición
del cuerpo médico
argentino.**

Zantac
RANITIDINA *Glaxo*

ZANTAC inyectable

Ante la imposibilidad de la ingesta oral o cuando el riesgo lo impone.

***En la profilaxis de la hemorragia gastrointestinal por úlcera de stress en pacientes seriamente enfermos.**

Tratamiento: 1 ampolla de Zantac e.v.
3 ó 4 veces al día.

Mantenimiento: 1 comprimido 2 veces al día.

****En la profilaxis de la hemorragia recurrente en pacientes con úlcera péptica sangrante.**

Tratamiento: 1 ampolla de Zantac e.v.
3 ó 4 veces al día.

Mantenimiento: 1 comprimido 2 veces al día.

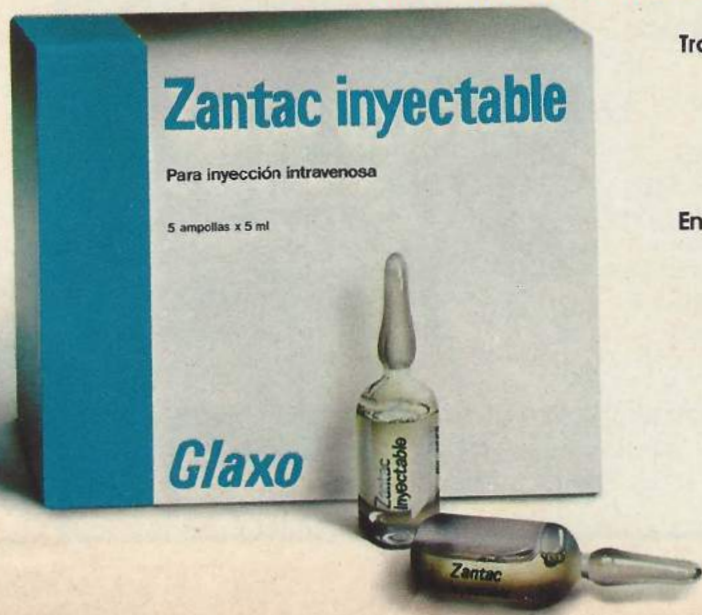
***** Antes de la anestesia, en pacientes con riesgo de aspiración ácida (Síndrome de Mendelson).**

Tratamiento: (A) 1 ampolla de Zantac e.v. la noche previa a la intervención.

(B) 1 ampolla de Zantac e.v. en el momento de la premedicación anestésica.

En las intervenciones

de urgencia: 1 ampolla de Zantac e.v. antes de la intervención.





SOCIEDAD ITALIANA DE BENEFICENCIA EN BUENOS AIRES HOSPITAL ITALIANO

PRESIDENTE: SR. ANTONIO MACRI
VICE PRESIDENTES: SR. FAUSTO BRIGHENTI
SR. ALFREDO LISDERO
DIRECTOR: DR. ENRIQUE BEVERAGGI

REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

DIRECTOR

Dr. Mario Perman

SECRETARIA EDITORIAL

Lic. Norma Caffaro de Hernández
Dr. Osvaldo Blanco

Normalización Bibliográfica

Bibl. María R. Revello

Ateneos

Dra. Elsa Nucifora

Novedades en Biomedicina

Dr. Raúl A. Gutman

COMITE DE REDACCION

Dr. Fernando Bonadeo	Dr. Jorge Manni
Dr. Hernán Doval	Dr. Domingo L. Muscolo
Dr. Eduardo dos Ramos Farías	Dr. Jorge Sivori
Dr. Raúl Gutman	Dr. Miguel Spivacow
Dr. Juan C. Lamattina	Dra. Margarita Telenta
Dr. Horacio Lejarraga	Dr. Emilio Varela

Dr. Osvaldo Velan

CONSULTORES

Dr. Arturo Arrighi	Dr. Raúl Oliveri
Dr. Enrique Beveraggi	Dr. Carlos Ottolenghi
Dr. Luis Bustos Fernández	Dr. Luis Petrachi
Dr. Günther Fromm	Dra. Lía Ricon
Dr. Carlos J. García Díaz	Dr. Jaime Roca
Dr. Carlos Gianantonio	Dr. Fritz Schajowitz
Dr. Hernán Herrero	Dr. Alberto Slepoy

Dr. German Welz

PUBLICACION DEL DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION

Jefe: Dr. Enrique S. Caruso
Sub-Jefe: Lic. Norma Caffaro de Hernández

Correo
Argentino
Central (B)

TARIFA REDUCIDA
Concesión N° 5084
FRANQUEO PAGADO
Concesión N° 6154

SUMARIO

Editorial: Un ejemplo de errores y aciertos en el pensamiento científico 302

Dr. Emilio Varela

Determinación de sustancias hidrosolubles ABO (H) en líquidos amnióticos 306

Dres. Francisco Raúl Carnese
y Adriana Ruth Dawidowski

Se determinó el estado secretor ABO(H) en 105 muestras de líquidos amnióticos de mujeres embarazadas de 16-20 semanas de gestación, con un método que permite asegurar el origen fetal de esas sustancias. Se observó una estrecha correspondencia entre el carácter secretor de los líquidos y las salivas de los recién nacidos.

Novedades en Biomedicina: Resonancia magnética nuclear 315

Dr. Raúl Gutman

De la práctica diaria: Angiosarcoma de bazo con metástasis en hígado 321

Dres. Ana Morandi, Ricardo Tubio y Juan Laforga

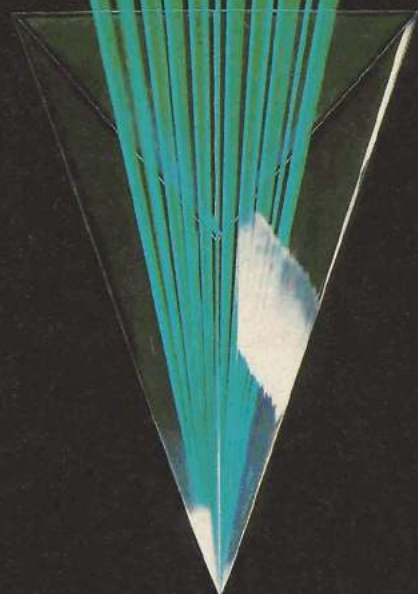
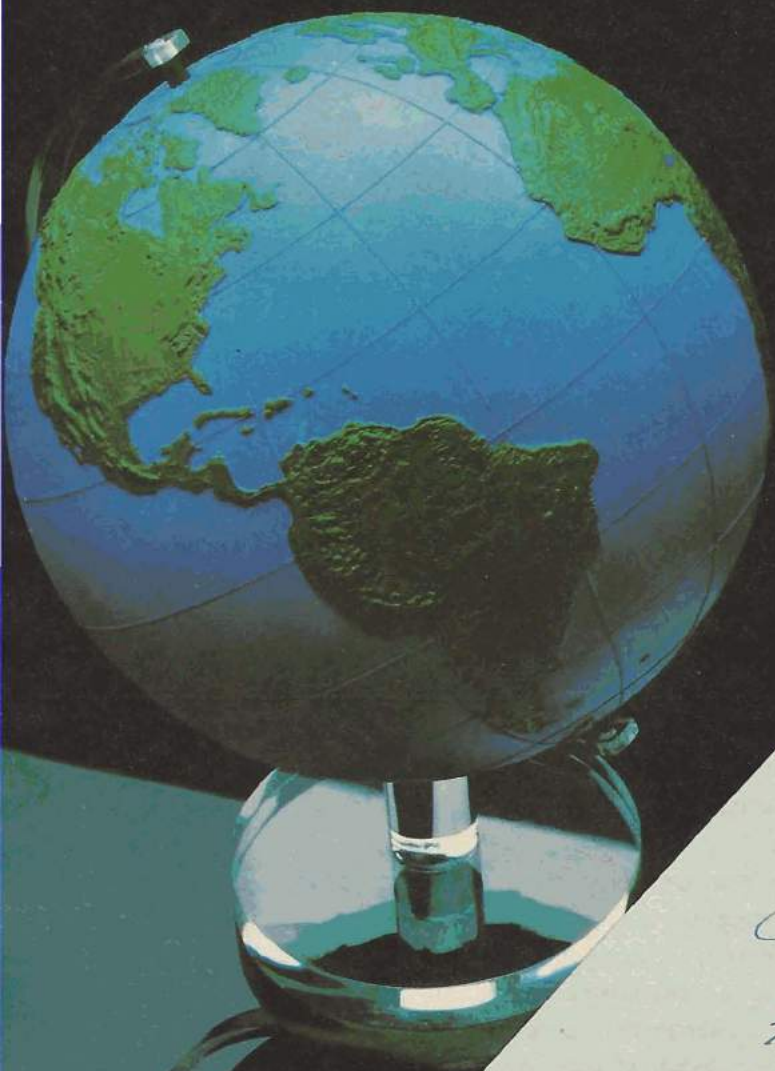
Se presenta un caso de angiosarcoma de bazo con metástasis en el hígado. Se muestra la anatomía patológica; se comentan aspectos clínicos y terapéuticos y la bibliografía del tema.

- Gammapatías monoclonales 327
- Dres. Elsa Nucifora, Isabel Annetta,
Guadalupe Pallotta, Dorotea Fantl, Alfredo Precerutti
y bioquímica Patricia Sorroche
- Se resume la experiencia de 122 pacientes con gammapatías monoclonales estudiadas según el protocolo de la sección hematología, entre enero de 1975 y setiembre de 1981. Se comparan y discuten los hallazgos en relación a los de la bibliografía referida.*
- Comentarios bibliográficos 346
- Dr. Jorge M. Mosquera, Dr. Enrique S. Caruso
- El DDI Informa 350

La Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires es una publicación del Departamento de Docencia e Investigación, Gascón 450, 2º piso, (1181) Capital. Es editada y distribuida en Argentina por Propulsora Literaria. Sarandí 86 - P.B. - 1º - Tel.: 48-3787 (1081) Capital.

Editor responsable: Carlos A. Rodríguez. Todos los derechos reservados inclusive los de traducción, en todos los países, incluidos los signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre derechos del autor. Queda hecho el depósito que marca la ley. Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por ningún medio electrónico o mecánico ni por fotocopia o grabación u otro sistema de reproducción o de información sin el permiso escrito del editor y los autores. Hecho el depósito legal en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 138428.

EXPERIENCIA



DR. FELIX FERNANDEZ
Hospital General

Calle 20 No. 320,
Aguila,
Tel. 610-316

*Continuar solo
con Tagamet
400 mg. noche*

Fernandez



EDITORIAL

LA COLITIS SEUDOMEMBRANOSA

(UN EJEMPLO DE ERRORES Y ACIERTOS EN EL PENSAMIENTO CIENTIFICO)

La colitis pseudomembranosa (C.S.M.) fue inicialmente descrita por Finney en 1893. A partir de allí se la observó esporádicamente en posoperatorios complicados, así como en enfermos en mal estado general, destacándose como un proceso grave, a menudo mortal. La introducción de antibióticos y sulfamidas en el tratamiento de los procesos infecciosos provocó un recrudecimiento de la CSM y permitió observar que la diarrea era una complicación relativamente frecuente de la terapéutica antimicrobiana.

Frente al interrogante etiopatogénico que planteaba esta entidad, la intuición médica se orientó hacia posibles alteraciones de la flora intestinal como mecanismo causal. Dos circunstancias hicieron sospechar la posibilidad que el *Staphylococcus aureus* fuera el agente productor de la enfermedad: el hallazgo de extendidos fecales con cocos Gram-positivos en los individuos afectados y el desarrollo de *Staphylococcus* en coprocultivos de los mismos pacientes. Si esta conclusión era válida, los antibióticos activos contra el *Staphylococcus* debían provocar una mejoría del cuadro, a pesar de la contradicción que significaba tratar con antibacterianos una diarrea provocada por antibacterianos. Efectivamente, la vancomicina (antibiótico al cual el germen en cuestión es especialmente susceptible) resultó muy eficaz.

Como bien dice DeBenedetti en su libro Los Caminos del Error Clínico: "Nuestro concepto de error clínico difiere a menudo radicalmente del de nuestros enfermos, para quienes el fracaso es la consecuencia casi inevitable de la equivocación. Estos pacientes no sospechan en lo más mínimo que el éxito es consecuencia a veces de verdaderos errores".

Paralelamente con estas conjeturas de la clínica, la investigación en animales había logrado un modelo experimental de colitis por antibióticos, y sería en última instancia la encargada de encontrar la respuesta al interrogante de la etiología de la CSM. En 1943 se vio que la penicilina era capaz de provocar una tiflitis hemorrágica mortal en el cobayo. Posteriormente se observó que otros antibióticos provocaban idéntico fenómeno y también que otras especies, como el hamster, podían ser igualmente afectadas.

En 1975, Bartlett y col. lograron transmitir la enfermedad de animales enfermos a animales sanos. Demostraron además que la sustancia responsable podía filtrarse a través de una membrana de 0.02μ , en virtud de lo cual no podía tratarse ya de una bacteria completa sino de un producto bacteriano o eventualmente un virus. Posteriormente, los mismos autores observaron que el agente etiológico era neutralizado con antitoxina gangrenosa; esto permitió deducir que se trataba de la toxina de un *Clostridium*. Finalmente buscaron en cultivos fecales especies de *Clostridium* que fueran capaces de reproducir la enfermedad en el hamster, y la única bacteria que evidenció esta propiedad fue el *Clostridium difficile*. (Bartlett y col., Gastroenterology 75, 778, 1978).

El *Clostridium difficile* (CD), bacilo prácticamente desconocido hasta ese entonces, es un anaerobio estricto muy difícil de cultivar (propiedad a la que debe

su nombre), que se encuentra en baja concentración en el intestino de diversos animales y a veces en el hombre. La identificación del CD como agente etiológico de la CSM quedó claramente establecida por los siguientes hechos (Bartlett, 1979):

1) El CD es recuperado en la materia fecal de la gran mayoría de afectados de CSM, pero es ocasionalmente hallado en adultos sanos.

2) Las heces de enfermos y hamsters con colitis inducida por antibióticos contiene una citotoxina que es excepcionalmente hallada en otras condiciones.

3) El CD produce *in vitro* una citotoxina idéntica a la aislada en las heces de los pacientes afectados de CSM.

4) Tanto los cultivos de CD como las heces de pacientes con CSM producen una enfermedad similar cuando se los inyecta intracecalmente en el hamster.

5) La citotoxina recuperada en la materia fecal de los enfermos con CSM y la producida en cultivos de CD *in vitro*, son neutralizados por la misma antitoxina, tienen idénticas propiedades físicas y peso molecular.

En la actualidad se sabe entonces que el CD es a través de su toxina el agente principal, sino el único, de la CSM. El *Staphylococcus* conservaría su rol patogénico en casos aislados.

El diagnóstico de esta entidad se apoya en los siguientes elementos:

1) Cuadro clínico de diarrea en un paciente previamente tratado con antibióticos. Casi todos pueden ser responsables, pero la lincomicina, la clindamicina y las cefalosporinas han sido los más habituales. Debe señalarse que la afección puede iniciarse intra-antibioticoterapia o días después de haber suspendido los antimicrobianos.

2) Endoscopia que muestra la presencia de seudomembranas características, las cuales se visualizan como placas blanco amarillentas. La histología puede completar este diagnóstico o demostrar seudomembranas no visualizadas macroscópicamente. Es posible que las seudomembranas se encuentren más allá del alcance del rectosigmoideoscopio; según Tedesco y col. (*Gastroenterology* 83: 1259, 1982) esto ocurriría en el 23% de los pacientes. Con el fibrosigmoideoscopio, que alcanza hasta los 60 cm, sólo un 10% de los casos quedarían sin diagnóstico, y en estos últimos una colonoscopia sería necesaria para alcanzar a visualizar las seudomembranas.

3) Estudio bacteriológico de las heces que comprende varios procedimientos: 3.1) Coprocultivo con metodología apropiada para el desarrollo del CD (Koransky y col., *Appl. Environ. Microb.* 35: 762, 1978; George y col. *J. Clin. Microb.* 9: 214, 1979); 3.2) Identificación de la citotoxina por métodos biológicos, investigando el poder citopático de la materia fecal sobre cultivos celulares y posterior neutralización, en caso positivo, mediante antitoxina de *Clostridium*; 3.3) Reacciones antígeno-anticuerpo entre toxina y antitoxina medidas por contrainmuno-electroforesis o inmunoensayo enzimático (ELISA).

En cuanto al tratamiento de la CSM, la droga de elección es la vancomicina, que se administra por vía oral en la dosis de 500 mg cuatro veces al día. Tiene

dos inconvenientes: no hay existencia de la misma en nuestro país y el tratamiento, que dura no menos de dos semanas, representa un costo de 30 dólares diarios*. La segunda droga de elección es la bacitracina y con ella nos manejamos habitualmente. Se emplea en la dosis de 25.000 UI por vía oral cada 6 horas, debiendo adquirirse en droguerías y fraccionarse en farmacias.

Algunos hechos de esta enfermedad dejan margen para la reflexión:

- Queda por resolver por qué el CD, así como su toxina, pueden encontrarse en una proporción importante de recién nacidos sin evidencia de enfermedad.

- Varios investigadores han asociado al CD con una distribución nosocomial y obtuvieron cultivos positivos en el ambiente hospitalario, así como en personal asintomático que se desempeñaba en áreas donde hubo casos de CSM. Vale decir que muchos pacientes podrían adquirir el germen del medio ambiental y tal vez sea importante extremar las medidas de higiene como el lavado de manos, instrumental y superficies posiblemente contaminadas. De hecho, la CSM se desarrolla habitualmente en un medio hospitalario, lo que puede ser debido a que el CD es adquirido en el nosocomio o bien a que estos enfermos susceptibles, polimedicaos con antibióticos y con defensas disminuidas se encuentran generalmente internados.

- Se trata de un proceso eminentemente iatrogénico que provoca, a través de la alteración de la ecología del intestino, condiciones que favorecen el desarrollo de un germen potencialmente patógeno pero prácticamente inofensivo en las condiciones naturales. Nada hay más amargo para un médico que cuando un acto suyo se convierte en agente de enfermedad: el "*primum non nocere*" hipocrático mantiene su plena vigencia a través de los siglos.

Dr. Emilio Varela

*Al momento de la publicación, la vancomicina se encuentra ya disponible en el mercado argentino.

Ahora en la Argentina

Estimado Doctor
Ahora puede Ud. prescribir en la Argentina

VANCOCCIN®

(vancomicina, Lilly)

Antibiótico altamente efectivo sobre gérmenes Gram positivos, con acción selectiva frente al estafilococo, aun frente al estafilococo meticilino resistente.



El uso de vancomicina aumenta día a día en el tratamiento de estafilococcias con serio riesgo de vida y otras infecciones bacterianas, incluyendo endocarditis infecciosa, en pacientes alérgicos a la penicilina.

En un trabajo llevado a cabo sobre 55 pacientes con endocarditis bacteriana, muchos de los cuales habían sido tratados previamente con otros antibióticos, el resultado arrojado fue de 87% de éxito.¹

1. Joseph F. Geraci y Walter R. Wilson, Clínica Mayo, 1981.



Estudios realizados con un modelo animal, en hamsters, y corroborados en experiencias clínicas sobre humanos, mostraron que el clostridium difficile es la causa más importante de la colitis pseudomembranosa, asociada al uso de antibióticos.

Una toxina producida por este organismo es responsable de la enfermedad y puede ser detectada en las heces de los pacientes.

El Clostridium difficile es muy sensible a la vancomicina, la cual es altamente efectiva en el tratamiento de la enfermedad y también remarcadamente libre de efectos secundarios severos cuando es administrada por vía oral.²

2. Fekety, R. y col., Departamento de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Michigan.

INDICACIONES

ENDOCARDITIS BACTERIANA
SEPTICEMIA
NEUMONIA
OSTEOMIELITIS.
COLITIS SEUDOMEMBRANOSA
ENTEROCOLITIS
ESTAFILOCOCCICA



UNICA
PRESENTACION
Frasco ampolla
por 500 mg



ELI LILLY ARGENTINA S.A.

DETERMINACION DE SUSTANCIAS HIDROSOLUBLES ABO(H) EN LIQUIDOS AMNIOTICOS

Dres. Francisco Raúl Carnese* y Adriana Ruth Dawidowski**

RESUMEN

Se desarrolló un método de absorción-inhibición de la aglutinación con el fin de detectar el estado secretor ABO(H) en líquidos amnióticos de mujeres embarazadas de 16-20 semanas de gestación, intentando inactivar la acción de potenciales contaminantes de origen materno y tratando de demostrar la procedencia fetal de esas sustancias. Se estudiaron 105 líquidos y los resultados se compararon con los obtenidos a partir de las salivas y sangres de cordón de los recién nacidos. Se observó una estrecha correspondencia entre los fenotipos secretores detectados en los líquidos y los hallados en las salivas respectivas. Esta correlación representó al 98% de los casos. Se empleó una lectina anti-H de alto título que en diluciones apropiadas permitió demostrar las bajas concentraciones de H presentes en esa etapa del desarrollo fetal. Dado el estrecho ligamiento entre los loci secretor y el de la distrofia muscular miotónica (Dm), la determinación del carácter secretor fetal puede ser utilizado en forma indirecta para el diagnóstico prenatal de la Dm.

INTRODUCCION

La aplicación de métodos que posibilitan estudiar el complemento cromosómico, medir la actividad enzimática en células fetales cultivadas y los niveles de alfa-feto-proteínas en los líquidos amnióticos, permiten detectar prenatalmente, en líquidos obtenidos por amniocentesis en el segundo trimestre del embarazo, aberraciones de origen genético. No obstante, en la actualidad no existen métodos directos adecuados para el diagnóstico prenatal de numerosos desórdenes genéticos producidos por la acción de genes alélicos o multifactoriales. Para estos casos, un método indirecto de potencial utilidad involucra el empleo de genes marcadores ligados al locus causal de la enfermedad hereditaria.

La existencia de un estrecho ligamiento entre el locus de la distrofia muscular mio-

tónica (Dm), que es una forma de distrofia muscular causada por un gen autosómico dominante y el locus secretor de sustancia ABO(H)¹⁻²⁻³, que está controlado por un par de genes alelomórficos. Se dominante y se recesivo, permite, en familias cuyos individuos tienen riesgo de desarrollar la enfermedad, y cuando el fenotipo secretor de sus miembros confiere información adecuada, pronosticar con un 92% de probabilidades al portador del gen mutante¹. Por lo tanto, como las sustancias grupoespecíficas ABO(H) están presentes en los humores corporales de los secretores, en los líquidos amnióticos de embarazos a término⁴⁻⁵⁻⁶ y a partir de la novena semana de gestación⁷, la determinación del fenotipo secretor puede ser utilizado en forma indirecta para el diagnóstico prenatal de la Dm. Para ello, es necesario resolver algunos problemas metodológicos que se plantean para su correcta caracterización. Por ejemplo, en individuos no secretores de sustancias ABO(H),

* Jefe de Sección Citogenética. Laboratorio Central.

** Ex becaria del Laboratorio de Inmunogenética de la Fundación de Genética Humana.

que representan aproximadamente el 20% de la población, se detectaron pequeñas concentraciones de estas sustancias en el tracto gastrointestinal⁸, pudiendo ser éste uno de los orígenes de las trazas de esos antígenos hallados en líquidos amnióticos de no secretores⁹. A su vez el suero posee sustancias ABO(H) hidrosolubles que pueden interferir las reacciones en los casos de líquidos contaminados con sangre materna, siendo el origen de resultados falsos positivos o negativos cuando no hay correspondencia ABO(H) entre la madre y el feto. Asimismo, algunos autores postulan que por diversos mecanismos puede existir alguna forma de contribución materna de esas sustancias y que, por consiguiente, esas determinaciones no reflejen el estado secretor del feto sino el de la madre⁴. Es por todo ello que en el presente trabajo se intenta: 1) inactivar la acción de esos potenciales contaminantes y 2) demostrar el origen fetal de las sustancias grupoespecíficas ABO(H).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 105 muestras de líquidos amnióticos con el objeto de detectar la presencia de sustancias hidrosolubles ABO (H). La edad gestacional de las mujeres en el momento de la amniocentesis transabdominal varió entre 16 y 20 semanas con un promedio de 17,5 semanas. Se obtuvieron en cada caso 20 ml de líquido amniótico, de los cuales 15 ml fueron empleados (Laboratorio de Citogenética de la Fundación de Genética Humana) con el fin de analizar el complemento cromosómico y medir los niveles de alfa-fetoproteínas y los 5 ml restantes se utilizaron para este estudio.

Los líquidos se centrifugaron en condiciones de esterilidad durante 10 minutos a 1.000 r.p.m. y los sobrenadantes se colocaron en frascos estériles y se conservaron hasta su estudio a -20° C.

Se empleó una técnica de absorción-inhibición de la aglutinación⁷ con algunas va-

TABLA I
COMPARACION DE RESULTADOS OBTENIDOS EN LIQUIDOS AMNIOTICOS, SALIVAS Y SANGRES DE CORDON DE RECIEN NACIDOS

Líquidos amnióticos	Salivas de niños	Sangres de cordón	Total
Se/ de A y H	Se/ de A y H	Grupo A	43
Se/ de B y H	Se/ de B y H	Grupo B	3
Se/ de A, B y H	Se/ de A, B y H	Grupo AB	2
Se/ de A y B	Se/ de A, B y H	Grupo AB	2
Se/ de H	Se/ de H	Grupo O	38
se/se	se/se	Grupo A	7
se/se	se/se	Grupo AB	1
se/se	se/se	Grupo O	9
Se/ = Secretores se/se = No secretores			

riantes referidas a la dilución de los sueros anti-A y anti-B (Ortho Diagnostic, Inc., Raritan, New Jersey) de títulos 1:512 y de un mismo lote, y la lectina anti-H de *Ulex europeus*, que fue preparada en nuestro laboratorio de acuerdo al método de Goldsmith, K.L.G. (comunicación personal a Etcheverry S.B. cita N° 11), de título 1:64. Se los utilizó con una dilución de trabajo 1:8 para anti-A y anti-B y 1:4 para anti-H, con 16 unidades aglutinantes en los tres casos. Posteriormente se realizaron diluciones seriadas de 1:1 a 1:16 en tubos pequeños, a cada una de estas diluciones que contenían 0.1 ml se le agregó 0.1 ml de líquido amniótico libre de células, sin diluir. Luego incubaron durante 2 horas a temperatura

Madres y niños no secretores y de iguales grupos sanguíneos	10 (9,5%)
Madres y niños secretores y de iguales grupos sanguíneos	55 (52,3%)
Madres y niños de diferentes grupos sanguíneos o estados secretores	40 (38,0%)
Total	105 (99,8%)

ambiente con agitación cada 15 minutos. Por último, una gota de cada dilución se enfrentó a hematíes homólogos A₂, B y O al 2% en salina. Se centrifugó 1 minuto a 1.000 r.p.m. y se procedió a la observación macro y microscópica.

Las muestras de salivas de los niños fueron recogidas sobre papel de filtro entre los 30-40 días de vida. Posteriormente, los papeles de filtro fueron cortados en 15 trozos de 0,5 cm² de superficie. Se efectuaron diluciones seriadas de los sueros y lectina hasta 1:16. A cada una de las diluciones se le adicionó el papel de

filtro y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación cada 15 minutos. Luego 1 gota del sobrenadante de cada dilución se enfrentó a una gota de hematíes homólogos A₂, B y O al 2% en salina.

Tanto los líquidos amnióticos como las salivas de los niños que disminuían en 2 o más tubos los títulos de los sueros fueron considerados secretores de sustancias ABO (H); en cambio, cuando los títulos disminuían un tubo o no variaban se los clasificó como no secretores.

Para todas las determinaciones se realizaron lecturas macro y microscópicas y el grado de aglutinación se fijó convencionalmente desde +++ = aglutinación completa hasta 0 = negativo.

Los controles consistieron en salivas conocidas de secretores y no secretores de grupos sanguíneos A, B y O, como también así los líquidos amnióticos libres de células postincubación con los sueros y lectina respectivos, que se enfrentaron a hematíes no homólogos. Mediante el "método cualitativo de los dos tubos"¹⁰ se determinó el estado secretor en las salivas de los matrimonios y con el método de aglutinación en tubos se tipificaron en el sistema ABO(H) a los padres y las sangres de cordón de los recién nacidos.

Se aplicó el método de ji-cuadrado para comparar las proporciones de secretores y de los grupos sanguíneos ABO(H) entre la muestra de los padres y poblaciones de origen étnico similar, como también así con las de los líquidos amnióticos y las sangres de cordón de los recién nacidos.

RESULTADOS

De los 105 líquidos amnióticos estudia-

“S”
uavidad

“S”
eguridad

DEXON “S”

100 % Sutura de ácido poliglicólico



DG
DAVIS+GECK SUTURAS

CYANAMID DE ARG. S.A.
Charcas 5051 - 1475 Bs. As. - Tel.: 772-4031

TABLA III

COMPARACION ENTRE EL ESTADO SECRETOR DE LAS PAREJAS Y LAS DETERMINACIONES REALIZADAS EN LOS LIQUIDOS AMNIOTICOS

Matrimonios			Total	Líquidos amnióticos					No secretores
				Secretores de					
				H	H,A	H,B	H,A,B	A,B	
♀	♂								
se/se	x se/se		5						5
Se/	x se/se		17	8	5				4(23.5%)*
se/se	x Se/		12	2	3	1			6(50.0%)
Se/	x Se/		70	27	35	2	2	2	2(2.85%)
**Se/aberrante	x Se/		1	1					
Total			105	38	43	3	2	2	17

* Porcentajes de líquidos amnióticos no concordantes con el carácter secretor de la madre.
 ** Muestra de saliva de una mujer de grupo sanguíneo B que secreta H pero no B. En el líquido amniótico y saliva del recién nacido se detecta H y la sangre de cordón es de grupo sanguíneo O.

dos, 17 (16.2%) son no secretores y 88 (83.8%) son secretores de sustancias ABO (H). De estos últimos 43 secretan A y H; 3 B y H; 2 A, B y H; 2 A y B y en 38 sólo se detecta H.

Todas estas determinaciones concuerdan con el carácter secretor de las salivas de los niños (Tabla I), salvo en dos líquidos donde se detectó A y B pero no H, aunque su presencia pudo demostrarse en las salivas respectivas de los recién nacidos. En un primer ensayo tampoco se logró detectar H en dos muestras que secretaban A y que fueron correctamente tipificadas en una segunda experiencia cuando se empleó la lectina anti-H sin diluir y con diluciones seriadas hasta 1:64, obteniéndose luego de la incubación con los líquidos amnióticos títulos de 1:8 en un caso y 1:16 en el otro. Lamentablemente no fue posible repetir el estudio con las otras dos muestras por no contarse con

suficientes volúmenes de líquido. Por otra parte, las sustancias ABO(H) secretadas en los líquidos amnióticos como en las salivas de los secretores se corresponden con los grupos sanguíneos eritrocitarios tipificados a partir de las sangres de cordón respectivas (Tabla I). A su vez, no se observó una disminución significativa de los títulos de los antiseros y lectina en 17 líquidos amnióticos que fueron clasificados como no secretores; de éstos, 9 eran de grupo sanguíneo O, 7 de A y 1 de AB (Tabla I).

De la combinación entre los grupos sanguíneos y estados secretores de las madres y los hijos se demuestra que el 38% difieren entre sí por sus grupos y/o caracteres secretores, mientras que el 61.8% comparten las mismas estructuras antigénicas (Tabla II).

Si comparamos el estado secretor de los padres y las determinaciones realizadas en

los líquidos correspondientes se observa que de padres no secretores no se detectan sustancias ABO(H) en los líquidos amnióticos, de madres secretoras y padres no secretores un 23.5% son no secretores, de madres secretoras y padres secretores un 2.85% son no secretores y de madres no secretoras y padres secretores el 50% son no secretores (Tabla III).

Por último, debemos señalar que la muestra de los padres es representativa de la población por no presentar diferencias significativas con las proporciones de secretores determinadas en poblaciones de origen étnico similar¹¹ (X^2 para 1 G.L. = 0,0833 ; P entre 0.70-0.50), así como tampoco con las proporciones eritrocitarias ABO(H) halladas en una población de 2.100 personas de la ciudad de Buenos Aires¹² (X^2 para 3 G.L. = 3,62 ; P entre 0.50-0.30) (Tabla IV). Igualmente, tampoco existen diferencias significativas entre las proporciones de secretores de la muestra parental y las halladas en los líquidos amnióticos (X^2 para 1 G.L. = 0,4838 ; P entre 0.70-0.50). Lo mismo se observa al comparar los grupos sanguíneos parentales y los determinados a par-

tir de las sangres de cordón de los recién nacidos (X^2 para 2 G.L. = 0,774 ; P entre 0.70-0.50) (Tabla V).

DISCUSION

De los resultados obtenidos se comprueba que la sustancia H no pudo ser demostrada en dos líquidos de individuos de grupos sanguíneos AB. Asimismo, se detectaron bajas concentraciones en dos muestras de grupos A, lo cual nos evidenciaría que los niveles de H en esa etapa del desarrollo fetal estarían sustancialmente disminuidos. Otros investigadores⁹⁻¹³ también observan concentraciones variables de H en líquidos de secretores de grupos A y/o B, y dificultades en diferenciar secretores de no secretores de grupos sanguíneos O con el empleo de la lectina anti-H diluida 1:6 a 1:16. En cambio, con las diluciones empleadas por nosotros, se logró detectar H en el 98% de los líquidos sin que se manifestaran divergencias con las salivas controles correspondientes. Consideramos que la correcta determinación de H evita

TABLA IV								
GRUPOS SANGUINEOS Y ESTADO SECRETOR EN LA MUESTRA PARENTAL Y POBLACIONES CONTROL								
	Carácter Secretor		Total	Grupos Sanguíneos				Total
	Secretores	No secretores		O	A	B	AB	
Muestra Parental	170 (81.33%)	39 (18.66%)	209	98 (46.66%)	91 (43.33%)	14 (6.66%)	7 (3.33%)	210
Población Control	377 (80.00%)	94 (19.95%)	471	994 (47.33%)	812 (38.66%)	216 (10.28%)	78 (3.71%)	2100

$x^2 = 0,0833$ para 1 G.L.; P entre 0.70-0.50 $x^2 = 3,62$ para 3 G.L.; P entre 0.50-0.30

conceptuar como secretores aberrantes (en estos casos, secretores de A y/o B pero no H) a secretores normales de esas sustancias.

Además, con nuestras diluciones de los antisueros y lectina, logramos evitar la actividad de los potenciales contaminantes de origen materno señalados por Harper⁷. Si bien es cierto que existe un 61.8% de niños cuyas estructuras antigénicas concuerdan con las de las madres y que, por lo tanto, no puede descartarse la acción de posibles contaminaciones, en ninguno de estos casos se observaron discrepancias entre el estado secretor de los líquidos amnióticos y las sustancias antigénicas correspondientes detectadas en los recién nacidos. No obstante, el 38% no comparte los mismos antígenos, pero, se comprueba una estrecha correspondencia entre las sustancias grupoespecíficas de origen fetal y las determinadas a partir de las salivas y sangres de cordón respectivas (Tabla II).

A su vez, los 17 líquidos de no secretores pudieron ser correctamente tipificados sin que las pequeñas concentraciones de sustancias ABO(H) probablemente presentes

en los humores de los no secretores interfieran en las reacciones (Tabla I).

Coincidentemente con otros autores⁶⁻⁷⁻⁹⁻¹³⁻¹⁴, el porcentaje de líquidos amnióticos no concordantes con las estructuras antigénicas maternas, pero sí con la de los recién nacidos, nos demuestra que el estado secretor de los líquidos refleja el carácter secretor del feto y no el de la madre (Tabla III).

Por consiguiente, consideramos que con esta metodología es posible determinar el estado secretor en líquidos amnióticos de mujeres embarazadas de 16-20 semanas de gestación con una seguridad del 98 por ciento.

El estado secretor del feto nos revela además, en un 80% aproximadamente de los individuos secretores ABO(H), el correspondiente grupo sanguíneo eritrocitario. Sin embargo, una información más directa nos es aportada por la detección ABO (H) sobre la superficie de las células fetales que puede ser de gran utilidad como control de las determinaciones realizadas en el líquido amniótico libre de células. Estos estudios fueron realizados con estas muestras y los datos obtenidos están

TABLA V

GRUPOS SANGUINEOS Y ESTADO SECRETOR EN LA MUESTRA PARENTAL
Y EN LOS LIQUIDOS AMNIOTICOS

	Carácter Secretor			Grupos Sanguíneos			
	Secretores	No secretores	Total	O	A	B + AB	Total
Muestra Parental	170 (81.33%)	39 (18.66%)	209	98 (46.66%)	91 (43.33%)	21 (10.00%)	210
Líquidos amnióticos y sangre cordón	88 (83.80%)	17 (16.19%)	105	47 (44.76%)	50 (47.61%)	8 (7.61%)	105

$\chi^2 = 0,4838$ para 1 G.L.; P entre 0.70-0.50

$\chi^2 = 0,774$ para 2 G.L.; P entre 0.70-0.50

siendo evaluados para su presentación en una próxima comunicación.

Por último, creemos que la sensibilidad y reproductibilidad de metodologías que permitan detectar la actividad de genes marcadores en las primeras etapas del desarrollo fetal, junto con el avance experimentado en los estudios sobre mapas cromosómicos y la consecuente dilucidación de nuevos grupos de ligamiento de interés, en especial los comprometidos con la transmisión de enfermedades hereditarias, nos brindarán información adecuada para el asesoramiento genético y el diagnóstico prenatal.

AGRADECIMIENTOS

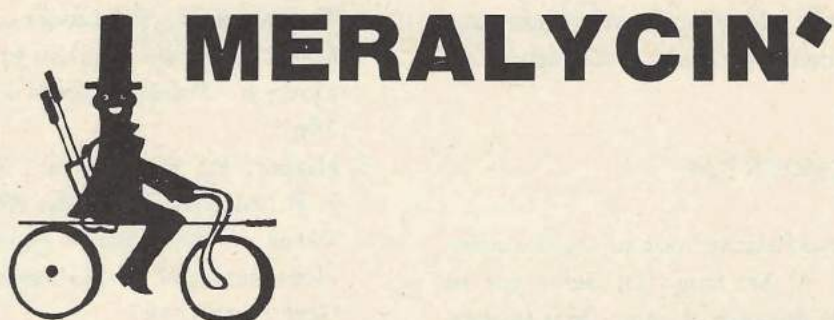
Al Dr. Marcos Palatnik por su asesoramiento técnico. Al Sr. Hugo Di Bello por su cooperación durante el curso de la investigación. A la Sra. Zeldá Spector por colaborar en la obtención de las muestras de salivas de los niños. Al cuerpo médico de la Fundación de Genética Humana.

BIBLIOGRAFIA*

1. Renwick, J. H.; Bolling: An analysis procedure illustrated on a triple linkage of use for prenatal diagnosis of myotonic dystrophy. *J. Med. Gen.* 8: 399, 1971.
2. Renwick, J. H.; Bunday, S. E.; Ferguson-Smith, M. A.; Izatt, M. M.: Confirmation of linkage of the loci for myotonic dystrophy and ABH secretion. *J. Med. Gen.* 8: 407, 1971.
3. Insley, J.; Bird, G. W. G.; Harper, P. S.; Pearce, G. W.: Prenatal prediction of myotonic dystrophy. *Lancet* 1: 806, 1976.
4. Freda, V. J.: A-B-O(H) blood group substances in the human maternal-fetal barrier and amniotic fluid. *Am. J. Obst. Gynec.* 76: 407, 1958.
5. Hostrup, H.: Influence of foetal A and B blood-group substances on the immunization of pregnant women. *Vox Sang.* 9: 301, 1964.
6. Turowska, B.; Bromboszcz, A.: Substancje grupowe ABO w płynie owodniowym. *Przegląd Lekarski* 10: 731, 1967.
7. Harper, P.; Bias, B. W.; Hutchinson, J. R.; McKusick, V. A.: ABH secretor status of the fetus: a genetic marker identifiable by amniocentesis. *J. Med. Gen.* 8: 438, 1971.
8. Szulman, A. E.: The ABH antigens in human tissues and secretions during embryonal development. *J. Histochem. Cytochem.* 13: 752, 1965.
9. Teichler-Zallen, D.; Doherty, R. A.: Amniotic fluid secretor typing validation for use in prenatal prediction of myotonic dystrophy. *Clin. Gen.* 18: 257, 1980.
10. Palatnik, M.; Sá e Benavides, M. J. F.; Salzano, F. M.: ABH salivary secretion and white/black gene flow in a Brazilian population. *Hum. Biol.* 41: 83, 1969.
11. Etcheverry, S. B.: Secreción salival de sustancias grupoespecíficas ABH y Lewis en indígenas tobas del Chaco Argentino. Tesis. La Plata, Universidad Nacional, 1977.
12. Slepoy, A.; Bujas, M.; Scordo, N. D. de; Carnese, R.; Egea, I.: Epidemiolo-

*Bibliografía normalizada.

- gía de la incompatibilidad matrimonial. Rev. Arg. Transf. 4: 15, 1978.
13. Gibson, S. L.M.; Ferguson-Smith, M. A.: The secretor status of the foetus. Clin. Gen. 18: 97, 1980.
14. Arcilla, M. B.; Sturgeon, P.: Lewis and ABH substances in amniotic fluid obtained by amniocentesis. Pediat. Res. 6: 853, 1972.



**SU FUNCION ES
IMPEDIR LA
ATEROGENESIS**

◆ **TIADENOL
DISPROVENT**

Disprovent
ESPECIALIDADES MEDICINALES

NOVEDADES EN BIOMEDICINA: RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Dr. Raúl Gutman

INTRODUCCION

La resonancia magnética nuclear (RMN), es una técnica que utiliza las propiedades magnéticas que presentan ciertos núcleos atómicos con el fin de obtener información acerca de la concentración y el milieu fisicoquímico en que se encuentran dichos átomos (para el caso de las células o tejidos, estos átomos se encuentran inmersos en moléculas inorgánicas o bien en complejas micro o macro moléculas orgánicas). Dicho en otras palabras, la RMN posibilita inferir sobre la composición de la materia viva en estudio sin interferir o alterar en modo alguno los procesos biológicos bajo observación. Originalmente, esta técnica fue concebida por el físico norteamericano Isidor Rabi, quien la utilizó para informarse de las propiedades magnéticas intrínsecas de los núcleos atómicos, trabajos que le valieron finalmente el Premio Nobel en 1944. La RMN ha sido utilizada en biomedicina en forma creciente y con carácter experimental en los últimos ocho o diez años como una forma no invasiva de examinar in vivo a diferentes procesos metabólicos en organismos intactos, incluyendo a seres humanos.

El principio en el cual se basa esta técnica puede sintetizarse de la siguiente manera. Ciertos núcleos atómicos (para el caso de la materia viva se han utilizado hasta el presente los núcleos de hidrógeno, los de fósforo 31 o los de carbono 13) tienen propiedades magnéticas, debido a lo cual estos núcleos se polarizan cuando la muestra que los contiene es colocada dentro de un campo magnético uniforme. El comportamiento de estos átomos puede ser luego observado mediante el uso

de ondas radiales de muy baja energía, las cuales al interaccionar con el campo magnético del átomo polarizado, actúan como si éste fuera un verdadero transmisor, con una frecuencia de onda (resonancia) altamente característica para dicho átomo. Más aun, dentro del rango de su frecuencia característica, es posible delinear pequeñas subáreas donde se irán a ubicar específicamente las resonancias de las diferentes moléculas en las cuales se hallan incluidos los átomos bajo estudio. Es así como se puede identificar, medir cuantitativamente y, más aún, evaluar el comportamiento dinámico de la composición molecular de partes dadas de un organismo vivo en forma totalmente incruenta y sin interferir con su función. La información obtenida es clasificada en forma de espectros de alta resolución, siendo luego estos espectros analizados por espectrómetros especiales computarizados que los expresan ya sea como perfiles espectrales (ver más adelante) o bien mediante una variante de RMN en imágenes bidimensionales y (en el futuro) tridimensionales.

Para no hacer la explicación tan abstracta, tomemos como ejemplo el caso de la RMN del fósforo 31 en el músculo esquelético. En este tejido, el fósforo está contenido fundamentalmente en los nucleótidos (recordemos que los nucleótidos principales del músculo son el ATP, ADP, AMP y NAD), en la fosfocreatinina o bien en forma de fosfato inorgánico. El análisis espectrométrico de las resonancias del antebrazo por ejemplo, nos permite saber en forma altamente específica la cantidad de fósforo contenido en cada una de las moléculas referidas. Además, la resonancia



cia del fosfato inorgánico nos proporciona información indirecta de alta sensibilidad acerca del pH intracelular y sus rápidas variaciones dinámicas durante, por ejemplo, el ejercicio.

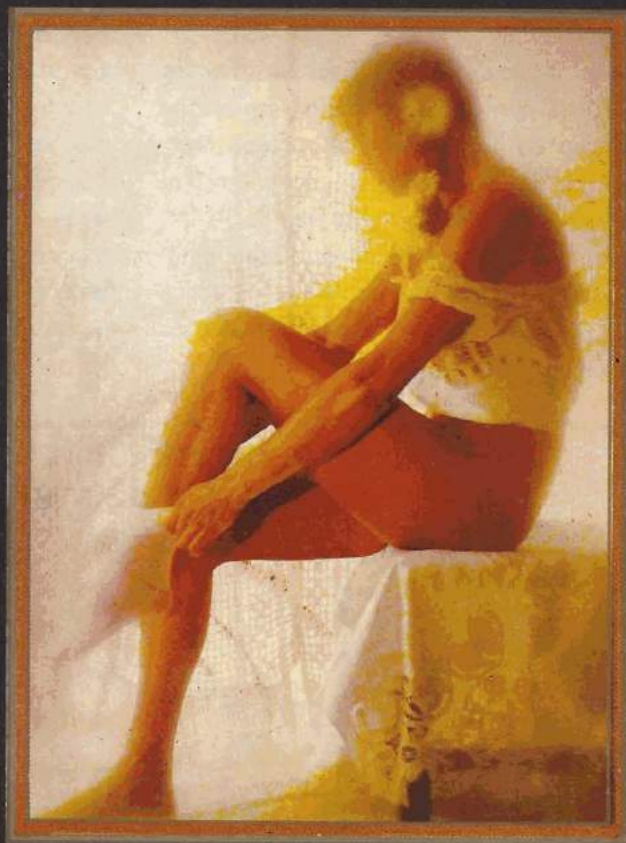
Deseamos comentar a continuación acerca de algunos temas discutidos en una reunión que tuvo lugar a comienzos del mes de abril de este año en la Universidad de Oxford, Inglaterra, en lo que fue denominado el Primer Meeting de Oxford de Resonancia Magnética Tópica (TMR). La TMR es una de las formas de aplicación práctica de la RMN que ha permitido, al posibilitar la observación de resonancias provenientes de regiones corporales específicas en seres humanos, las primeras aplicaciones clínicas directas de esta tecnología.

CONCEPTOS BASICOS REFUTADOS POR HALLAZGOS CON LA RMN

Parte de las grandes expectativas que suscitó la RMN se basan, como señaláramos, en la posibilidad que brinda esta técnica de examinar el trabajo de tejidos de órganos vivos en su estado natural y permitir por ende un mejor entendimiento de cómo funciona el metabolismo de sus células, cómo son controladas diferentes funciones y cómo se lleva a cabo la compleja coordinación entre ellas. El profesor Douglas Wilkie (University College, Londres) describió en esta reunión los resultados de algunos de sus experimentos con la TMR que contradicen ideas aceptadas tradicionalmente acerca de cómo las células regulan uno de sus procesos metabólicos más importantes: la denominada glicolisis. Recordemos que la glicolisis consiste en una serie de pasos durante los cuales la glucosa

es convertida en ácido láctico, proceso durante el cual es liberada una gran cantidad de energía que es almacenada químicamente en una serie de moléculas ricas en enlaces fosfato de alta energía, constituyendo el ATP una de ellas. Estos enlaces de alta energía son la principal fuente energética de la célula para todos los procesos que la requieren; en el caso del músculo, por ejemplo, para producir la contracción muscular. Durante muchos años se creyó que la velocidad de la glicolisis, o sea la cantidad de moléculas de ATP requeridas, estaba controlada directamente por la concentración intracelular de ADP. Recordemos que el ATP, al romper el primero de sus enlaces de alta energía (liberando energía y fósforo inorgánico), es convertido en ADP y, finalmente, por ruptura de su segundo enlace fosfato en AMP. Tradicionalmente todos fuimos enseñados que las bajas concentraciones intracelulares de ADP, representan la señal química directa de que hace falta incrementar los niveles de energía intracelular y, por lo tanto, de acelerar el proceso de glicolisis con regeneración de ATP. El grupo de trabajo del Dr. Wilkie sometió a prueba este axioma utilizando la TMR para medir en el antebrazo humano los niveles de los diferentes metabolitos que contienen fósforo. A ese fin, procedieron a aislar temporalmente de la circulación los músculos del antebrazo por medio de un lazo y registraron las señales de TMR mientras el antebrazo permanecía en reposo y a continuación de que el sujeto realizara ejercicios musculares simples. Las señales recogidas con la TMR indicaron que los niveles de los diferentes metabolitos que contenían fósforo encontrados con el brazo en reposo eran prácticamente idénticas a las re-

NADEM FORTE



**Antiinflamatorio
y restaurador
del tono venoso**

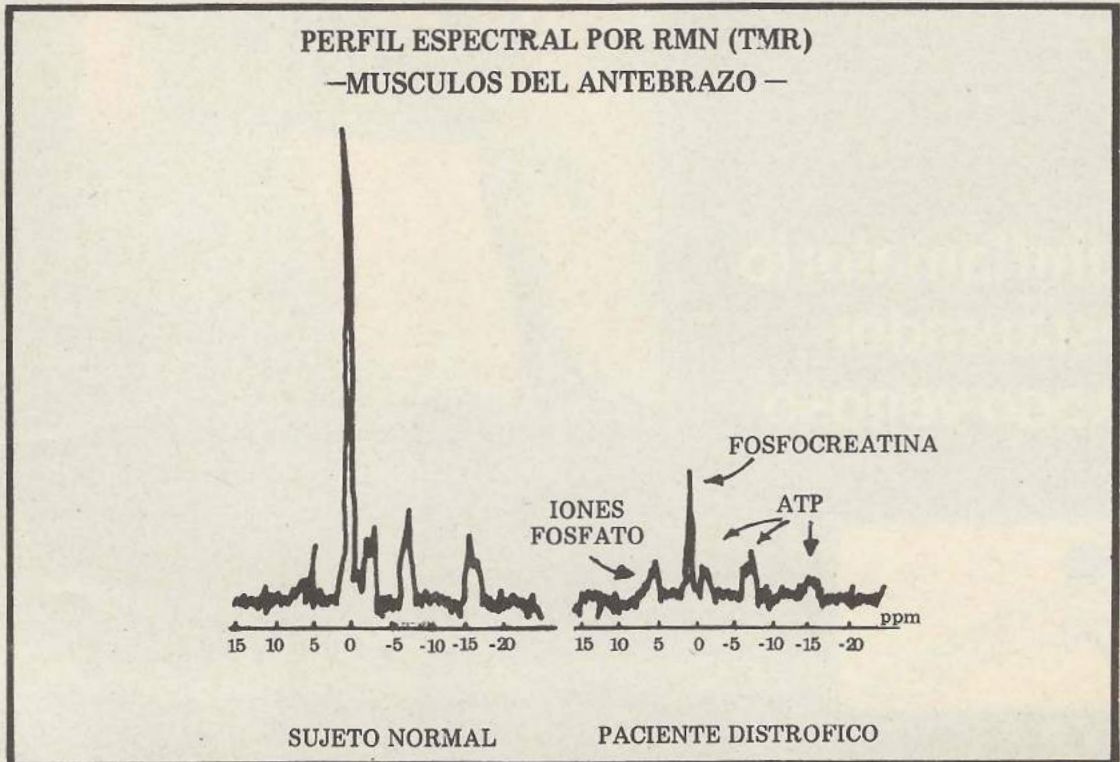


gistradas durante el ejercicio, a pesar de que la velocidad de la glicolisis en el músculo bajo ejercicio estaba de 200 a 300 veces más acelerada que en el músculo en reposo. El Dr. Wilkie sugiere en base a sus resultados, que la glicolisis muscular no es regulada por los cambios en los niveles intercelulares de ADP o AMP, sino más bien por algún otro evento conectado en forma directa con la concentración muscular.

El autor sugiere que miles de estudiantes en todo el mundo están siendo imbuidos en conceptos biológicos básicos incorrectos acerca de los mecanismos de control de la glicolisis. Es probable que la RMN, con otros experimentos de este tipo, puedan arrojar dudas y/o nuevos conceptos acerca de cómo son regulados diferentes procesos metabólicos.

DIAGNOSTICO DE MIOPATIAS CON TMR

Los equipos de TMR para uso clínico disponibles hasta el momento de efectuarse dicha reunión no eran lo suficientemente grandes como para poder examinar el cuerpo entero. Recién hacia fines de este año se va a disponer de un equipo que, evaluando la resonancia del fósforo 31, pueda efectuar estudios corporales totales con interés regional definido. Los primeros afortunados en esta área de trabajo serán los colegas del Hospital John Radcliffe, de Oxford, los cuales han obtenido un subsidio especial de 800 mil dólares (que es el costo de este primer prototipo) para los ensayos clínicos. Por lo tanto, el trabajo clínico efectuado hasta el presente se ha limitado al uso de la TMR para monitorear diferentes circunstancias fisioló-



gicas o patológicas en la musculatura de las extremidades.

El principio bajo el cual se efectuaron estos estudios es que el tejido enfermo debiera mostrar señales anormales de TMR que reflejaran las anormalidades en el metabolismo muscular ocasionados por la enfermedad en cuestión. El primer éxito clínico con el uso de la TMR, fue su utilización en el diagnóstico de una inusual afección muscular denominada síndrome de Mc Ardle y que fuera recientemente comunicado en el *New England Journal of Medicine* (vol. 304, pág. 1338, 1981). En esta inusual miopatía, los pacientes carecen de la enzima encargada de hidrolizar el glucógeno y producir ácido láctico durante el ejercicio, generando en el proceso ATP y fosfocreatina. El análisis del espectro de resonancias del músculo del paciente en estudio reveló que el pH intramuscular no caía durante el ejercicio (por falta de producción de ácido láctico) en contraposición a controles normales en los cuales se producía una significativa caída del pH por la acumulación de dicho metabolito. También se registró en el paciente una notable disminución del contenido de fosfocreatina y ATP intramuscular por las razones expuestas. Recientemente, un grupo de investigadores ingleses comunicó la utilidad de la TMR en el diagnóstico de una variedad de miopatías, incluyendo deficiencias de la fosfofructokinasa y la distrofia de Duchenne (*Lancet* 27 marzo; pág. 725, 1982). Es de destacar que varios de los pacientes estudiados venían con diagnósticos previos erróneos o bien habían sido catalogados como neuróticos.

DETERMINACION POR RMN DE LA VITALIDAD DE UN RIÑÓN DONADO PARA TRANSPLANTE

En el transcurso del último año, el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear Clínica del Hospital John Radcliffe, se dedicó a examinar cada uno de los riñones que fueron utilizados en la Unidad de Trasplante de la Universidad de Oxford. El objetivo era establecer la capacidad de la TMR para predecir si el riñón a ser trasplantado iba a funcionar o no luego del trasplante y, simultáneamente, obtener información acerca de cuál era la mejor manera de preservar el riñón donado hasta el momento de ser implantado en el paciente receptor. Al respecto, el doctor George Radde comunicó que aquellos riñones que mostraban señales de TMR indicadoras de altos niveles de ATP y bajos niveles de iones fosfato eran los de mejor pronóstico luego del trasplante. Además, un fiel indicador de que un riñón tenía baja viabilidad era el descenso del pH intraparenquimatoso, proceso que comienza desde el mismo momento en que el donante fallece o en que el riñón es retirado del donante vivo. Mediante la utilización de la TMR para monitorear esta acidificación, el grupo del Dr. Radde encontró que perfundiendo estos riñones con una solución de citrato se protegía al órgano del incremento de la acidez durante un tiempo significativamente más prolongado que con el uso de otros medios de preservación.

Comentado acerca de la significancia de sus resultados, el doctor Brian Ross, un miembro de este grupo de Oxford, pronosticaba que llegaría el momento en que las informaciones obtenidas por TMR in-

dicarán al cirujano acerca de si conviene o no proceder al implante de un órgano dado. En el momento en que la TMR de cuerpo entero se haya instalado en Oxford, planean hacer un seguimiento del riñón ya implantado, tratando de observar signos muy precoces de rechazo y, por ende, la utilización precoz de terapéuticas inmunosupresivas en forma adecuada para prevenir el rechazo.

IMAGENES POR RMN

Aún quizás sin constituir la utilidad de mayor potencial biomédico, el diagnóstico por imágenes obtenido mediante una variante del principio de RMN (tiempo de "recuperación de la inversión") será, probablemente, la aplicación clínica de mayor difusión en el futuro inmediato. Dada la abundancia de hidrógeno en el organismo, éste provee de señales suficientemente intensas como para obtener imágenes detalladas por resonancia de órganos y otros detalles anatómicos en una forma similar a la que proveen los rayos X en el tomógrafo axial computado.

En el transcurso de los últimos dos años han aparecido las primeras comunicaciones clínicas sobre imágenes por RMN en hígado y cerebro. Un estudio preliminar parece conferir ventajas a la RMN sobre el ultrasonido y la centellografía en cuanto a la sensibilidad para diagnosticar cirrosis y en la especificidad para diferenciar lesiones ocupantes hepáticas (*Lancet*, mayo 2, 1981, pág. 963). En diez pacientes con esclerosis múltiple, la TC mostró la presencia de 19 diferentes lesiones ce-

rebrales, mientras que las imágenes por RMN en los mismos pacientes fue capaz de revelar otros 112 focos de lesión que no habían sido detectadas por la TC (*Lancet*, nov. 14, 1981, pág. 1063).

Si bien estos estudios son preliminares, es lógico esperar que las imágenes por RMN, al brindar una imagen basada en la composición química de los tejidos enfermos, constituya una importante adición a las técnicas de imágenes ya disponibles de ultrasonido, centellografía y TC, debido a que posibilitará una inferencia sobre la etiopatogenia de la imagen anómala.

CONCLUSIONES

El potencial promisorio de la RMN en investigación biomédica y en la clínica (utilizando ya sea sus perfiles espectrales o por producción de imágenes) se fundamenta en la exclusiva posibilidad que ella brinda para obtener información acerca de la naturaleza química (estática y dinámica) subyacente en la intimidad de diferentes procesos metabólicos en tejidos u órganos sanos y enfermos, en una forma totalmente incruenta y sin interferir con los fenómenos bajo estudio.

Para un aprovechamiento efectivo de sus múltiples potencialidades, su futura incorporación a la medicina cotidiana requerirá, más que con cualquier otra tecnología médica, de una práctica a la que concurren profesionales de variada experiencia en medicina asistencial (en sus diferentes ramas y especialidades) con profesionales formados en disciplinas biomédicas básicas.

DE LA PRACTICA DIARIA

ANGIOSARCOMA DE BAZO CON METASTASIS EN HIGADO

Dres. Ana Morandi*, Ricardo Tubio** y Juan Laforga***

El angiosarcoma primitivo de bazo es un tumor raro, habiéndose comunicado 56 casos hasta la fecha en la bibliografía mundial a nuestro alcance; el primero, comunicado por Langhans y colaboradores en 1879¹, se trataba de un paciente de 30 años de edad con múltiples tumores vasculares en bazo e hígado.

Creemos de interés comentar el caso de una paciente portadora de esta patología, cuya rápida evolución no difiere de los anteriormente comunicados, para enfatizar la falta de una terapéutica efectiva para el control de la enfermedad.

HISTORIA CLINICA

Mujer de 60 años que se internó por primera vez en abril de 1980 por hematemesis, dolor abdominal y signos de shock hipovolémico con hematocrito de 23%; se transfundió, mejoró y se dio de alta.

A los 15 días presentó nuevo episodio de shock hipovolémico y se constató esplenomegalia.

La tomografía computada mostró una imagen compatible con hematoma subcapsular de bazo, con adherencias al diafragma e hígado y con múltiples nódulos de 5 a 8 mm de diámetro. Se realizó esplenectomía y biopsia hepática.

El bazo pesó 1.110 g, medía 24x15x8 cm, la cápsula era lisa, brillante y transparente, con una zona esfacelada a través de la cual salían abundantes coágulos. Al corte se observaron zonas grisáceas firmes que alternaban con otras hemorrágicas.

El diagnóstico anátomo-patológico fue:

angiomas de bazo e hígado (Fotos 1 y 2).

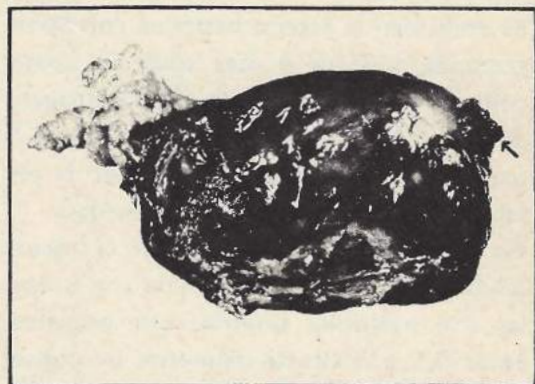


Foto 1: Pieza de esplenectomía - Extenso hematoma subcapsular y ruptura de uno de los polos (flecha).

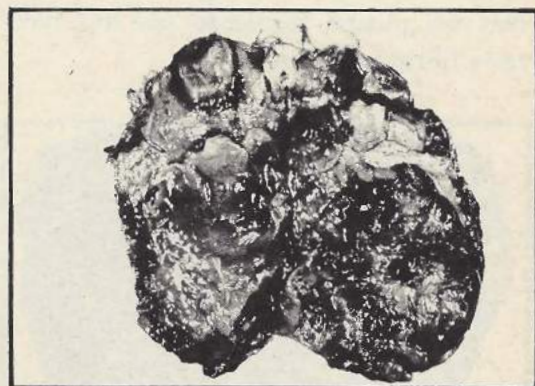


Foto 2: Superficie de corte: se observan extensas áreas hemorrágicas y otras sólidas blanco grisáceas.

La paciente mejoró su estado general y fue dada de alta. Luego de una semana presentó otro cuadro de shock hipovolémico, con dolor en hipocondrio derecho y distensión abdominal; mejoró con transfusiones. Estos cuadros de shock los repitió en varias oportunidades, por lo cual se le indicó una nueva tomografía computada, en la cual se observó el hígado aumentado de tamaño y con múltiples zonas

Servicio de Patología
* Subjefe de Servicio
** Residente de 3° año
*** Becario de 2° año

hipodensas y una arteriografía hepática mostró aumento de la vascularización en dichas zonas.

Se embolizó la arteria hepática con Spongostan®, y a los 4 días apareció fiebre, coluria, ictericia y gran hepatomegalia dolorosa, lo cual fue mejorando, pero la paciente falleció a los 4 meses de la primera manifestación de su enfermedad.

En la autopsia se constató que el hígado pesaba 3.860 g. La superficie era irregular con múltiples nódulos que oscilaban entre 0,5 y 5 cm de diámetro, de consistencia blanda renitente, hemorrágicos y friables. Al corte, ocupaban el 80% del parénquima hepático. No se observaron metástasis en otros órganos, salvo un derrame pleural izquierdo por una pleuresía fibrinosa. (Foto 3).



Foto 3: Superficie de corte del hígado: se observan múltiples nódulos hemorrágicos (flecha), que reemplazan al parénquima normal (V = vesícula).

ANATOMIA PATOLOGICA

El angiosarcoma de bazo no difiere histológicamente de igual tumor observado en otros órganos de la economía. El tumor puede producir infiltración difusa

o formar un nódulo único. Se halla constituido por una proliferación de células endoteliales atípicas que forman capilares bien diferenciados, o luces vasculares rodeadas por cordones sólidos de células tumorales.

En algunos tumores se observan escasas atipias y mitosis, lo que dificulta el diagnóstico de malignidad; otros, por el contrario, muestran gran atipia y frecuentes mitosis atípicas. Sin embargo, la imagen histológica no influye sobre la evolución y el pronóstico de este tumor que es siempre fatal en forma rápida. Son tumores de rápido crecimiento, por lo que suelen presentar extensas áreas de necrosis y hemorragia, así como infiltración a órganos y tejidos vecinos. (Fotos 4 a 12).

COMENTARIOS

El angiosarcoma de bazo es un tumor poco frecuente, su rareza está demostrada por la escasa bibliografía: Chen y colaboradores² realizaron una revisión de la misma, recopilaron 55 casos hasta marzo de 1978, y todos los casos fueron comunicados en forma individual.

Parece más frecuente en el sexo masculino (30 hombres y 24 mujeres). La edad de manifestación osciló entre 1 año y medio y 84 años; solamente 3 pacientes pertenecían a la edad pediátrica³ y se observó predominio en la quinta década de la vida (15 casos).

La hepatomegalia, esplenomegalia o ambas se observaron en el 55% de los casos, y 18 pacientes tuvieron hemoperitoneo secundario a la ruptura del bazo.

La anemia se observó en el 70% de los casos y la anemia hemolítica microangio-

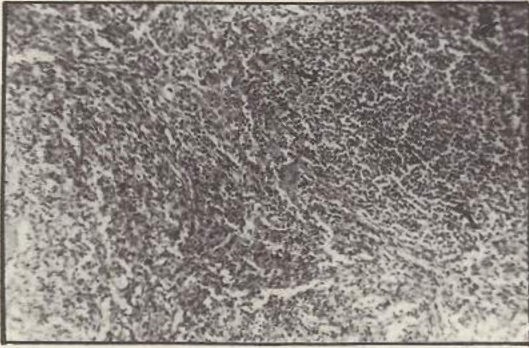


Foto 4: Microfotografía del bazo (100x Hematoxilina-eosina = H.E.). Se observa infiltración difusa de un angiosarcoma. A la izquierda se reconoce un folículo linfoide (flechas).

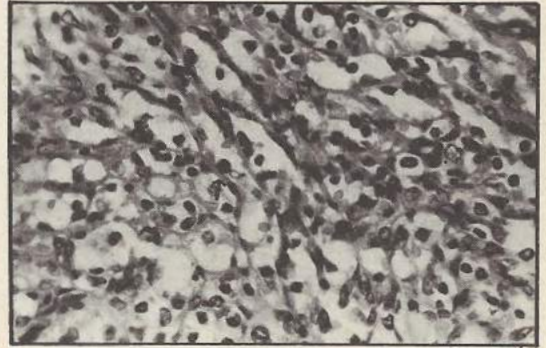


Foto 5: Microfotografía a gran aumento (400x; H.E.). Se observan capilares atípicos; las células endoteliales tienen atipia leve (flecha).

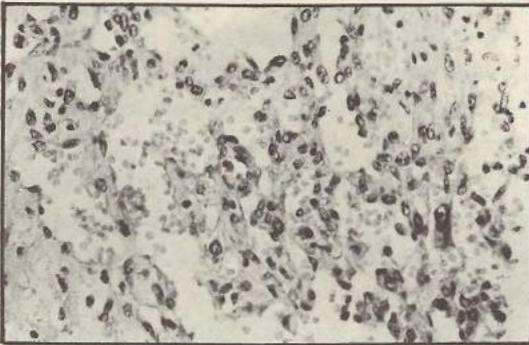


Foto 6: Microfotografía (250x; H.E.) en la que se observa proliferación tumoral con formación de capilares atípicos y acentuado pleomorfismo nuclear.

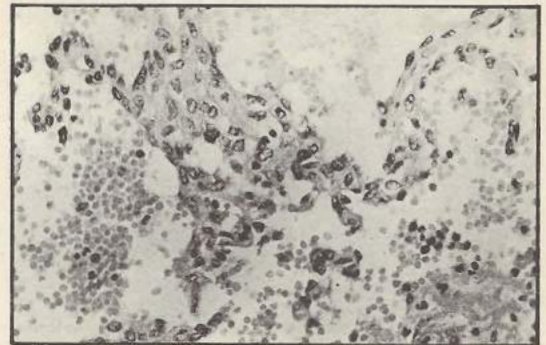


Foto 7: Microfotografía (250x; H.E.) en la que se observan grandes cavidades separadas por tabiques con células tumorales.

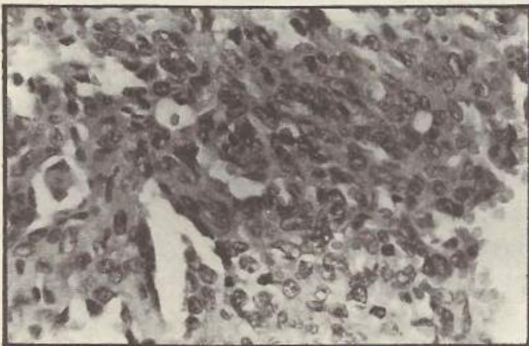


Foto 8: Microfotografía (400x; H.E.) a mayor aumento se observan áreas sólidas, con aisladas luces vasculares.

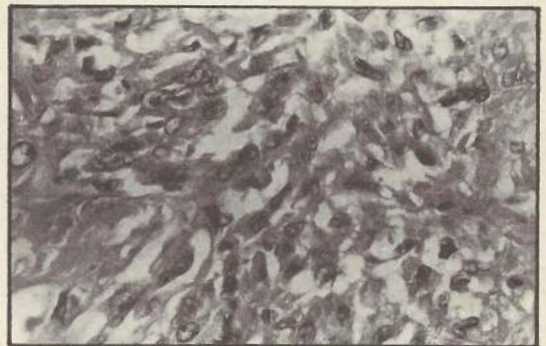


Foto 9: Microfotografía a gran aumento de otra zona sólida (400 x; H.E.). Con la técnica de Gomori para retículo, se observa que la proliferación de las células tumorales se produce por dentro de la membrana basal (foto 10).

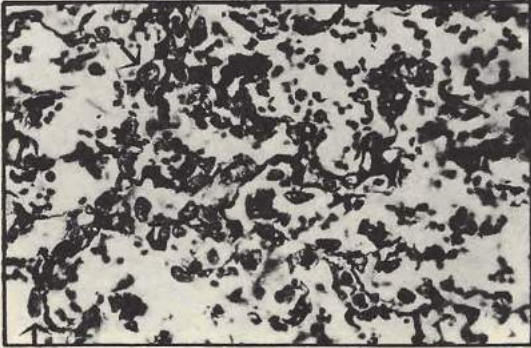


Foto 10: Microfotografía (400x; retículo de Gomori) proliferación de células tumorales en la luz vascular (flecha indica núcleo célula tumoral por dentro de la membrana basal).

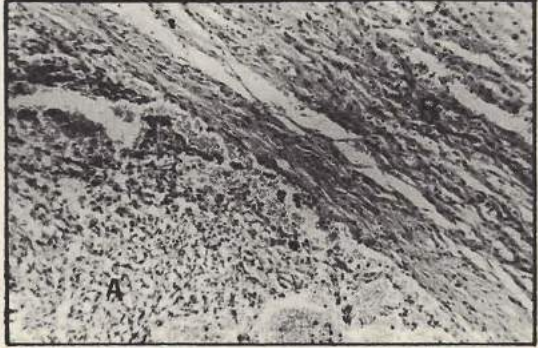


Foto 11: Microfotografía de las metástasis hepáticas - A: proliferación tumoral; B: parénquima hepático comprimido y con fenómenos de necrobiosis (100x; H.E.).

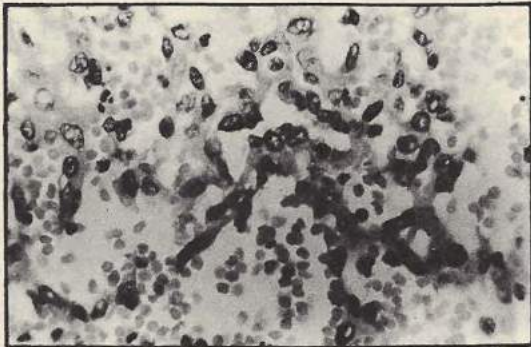


Foto 12: Microfotografía gran aumento de la proliferación tumoral en el hígado, con iguales características histológicas a las observadas en bazo (400 x; H.E.).

pática se observó solamente en tres casos⁴⁻⁵⁻⁶.

La sobrevida a los 6 meses fue de un 20%, uno solo de los pacientes sobrevivió 5 años⁷.

De los 56 pacientes, 48 presentaron metástasis (86%). El hígado fue el órgano más afectado (40 casos), siguiéndole el pulmón y huesos (14 casos cada uno) y ganglios linfáticos (13 casos). Ninguno de los pacientes comunicados tenía antecedentes de contacto con tóxicos (cloruro de vinilo, arsénico y thorotrast), hecho

observado en la mayoría de los angiosarcomas hepáticos con metástasis en bazo. Sin embargo, Ishack⁸ en una revisión de 55 casos de angiosarcoma hepático, en sólo 3 halló antecedentes de contacto con tóxicos, y todos los pacientes fallecieron en el lapso de un año. Las metástasis se produjeron en orden de frecuencia en bazo, pulmón, ganglio y hueso. Esta semejanza en las metástasis nos indica que en general los angiosarcomas de causa desconocida frecuentemente son de presentación simultánea en hígado y bazo. No existe un parámetro que nos permita afirmar categóricamente en cuál de los órganos se halla el primitivo; sin embargo, como otros autores^{9/10}, nos inclinamos a creer que el tumor primitivo se hallaba en el órgano que mostró el nódulo de mayor tamaño; en nuestro caso se halló en el bazo.

El tratamiento de elección es el quirúrgico, cuyo éxito depende de la existencia o no de metástasis; otros tratamientos utilizados sin éxito son la quimioterapia por vía general o por administración intraarterial. En nuestra paciente se realizó em-

Su paciente aguanta bien

"Ya no se siente raro o mareado"

"Ya no está confuso"

"Esa sensación de hormigüeo ya no lo molesta"

"Los dolores de pecho dejaron de ser un problema"

"Ya no se siente agitado"

"Y respirar ya no le resulta doloroso"

"La ansiedad no lo mantiene más despierto por las noches"

"Sus piernas ya no duelen ni se hinchan"

"Las manos y los pies fríos son cosas del pasado"

"En resumen, no ha habido recurrencia de episodios tromboembólicos"

Información sobre el producto

Composición:

1 cápsula contiene: Persantin®, 75 mg, Acido acetilsalicílico, 330 mg.

Presentación:

Asasantin®, cápsulas: envases con 20 y 50 cápsulas.



**Boehringer
Ingelheim**
Alemania

Representantes y Distribuidores
en la República Argentina:
C.H. Boehringer Sohn S.A.
Chile 80 - Tel. 33-7041/49
1093 Buenos Aires

Presentación:
Envases con 20 y 50 cápsulas (\$213.061 y \$479.393, vigentes al 30.11.1982).

Asasantin®
sabe porqué
¿Quiere saber usted también?

bolización de la arteria hepática con Spongostan® con la finalidad de producir la necrosis tumoral, lo que fue logrado parcialmente.

CONCLUSIONES

El angiosarcoma de bazo es un:

- 1) Tumor poco frecuente que predomina en el sexo masculino durante la quinta década de la vida.
- 2) La sobrevida es de un 20% a los seis meses.
- 3) Las metástasis se producen en orden de frecuencia en: hígado, pulmón, huesos y ganglio linfático.
- 4) Ausencia de exposición a tóxicos (cloruro de vinilo, arsénico y thorotrast).
- 5) Falta de un tratamiento efectivo debido al diagnóstico tardío y por la poca sensibilidad del tumor a los citostáticos y a la radioterapia.

BIBLIOGRAFIA*

1. Langhans, T.: Pulsirende cavernose geschwulst der milz mit metastischen knoten en der liber. *Virchows Arch. (Pathol. Anat., 75: 273-291, 1879).*
2. Chen K. T. K.; Bolles, J. C.; Gilbert, E. F.: Angiosarcoma of the spleen. *Arch. Pathol. Lab. Med., 103: 122, 1979.*

3. Ferrara, G.; Ghione, R.: L'angiosarcoma primitivo della milza. *Rass. Fio-siopat. Clin., 27: 759, 1955.*
4. Russell Autry, J.; Weitzner, S.: Hemangiosarcoma of spleen with spontaneous rupture. *Cancer, 35: 534, 1975.*
5. Dawson, D.; Dawson, A. A.: Microangiopathic haemolytic anaemia associated with malignant haemangio-endothelioma. *J. Clin. Path., 24: 456, 1971.*
6. Hophner, C.; Dufour, M.; Pluot, M.: Hemangioendotheliosarcome splenique avec erythrophagocytose et angiopathic thrombotique. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.), 356: 66, 1972.*
7. Abrahams, A. M.; Howell Hughes, J.: Haemangio-endothelioma of the spleen. *Br. J. Surg., 40: 68, 1952.*
8. Ishak, K. G.: Mesenchymal tumors of the liver. En: Okuda, K.; Peters, R.L.: *Hepatocellular carcinoma. New York, John Wiley & Sons, 1976, cap. 12.*
9. Araha, G. V.; Gold, J.; Grage, T. B.: Hemangiosarcoma of the spleen: report of a case and review of previously reported cases. *J. Surg. Oncol., 8: 481, 1976.*
10. De Navasquez, S.: Angioblastoma of the spleen with metastases in the liver. *J. Pathol., 42: 651, 1936.*

* Bibliografía normalizada.

GAMMAPATIAS MONOCLONALES

Dres. Elsa Nucifora*, Isabel Annetta**, Guadalupe Pallotta*,
Dorotea Fantl*, Alfredo Precerutti* y bioquímica Patricia Sorroche***

RESUMEN

Se estudiaron 122 pacientes portadores de gammapatía monoclonal, según un protocolo que incluyó inmunolectroforesis en sangre y orina, dosaje de la banda monoclonal, y resto de inmunoglobulinas; punción y biopsia de médula ósea y estudios radiográficos del esqueleto. Setenta y ocho pacientes resultaron ser portadores de mieloma múltiple, que fueron distribuidos de acuerdo a estadio (según clasificación propuesta por Durie y Salmon) y a presencia o no de insuficiencia renal. Un paciente tuvo una macroglobulinemia de Waldenström y 11 tuvieron linfomas. Treinta y dos pacientes pertenecían a la población portadora de una banda monoclonal de significado indeterminado; ocho tenían diagnóstico de cáncer (no linfomas), dos con enfermedad inflamatoria o infecciosa crónica, tres hemopatías varias (una leucemia aguda mielomonocítica, una anemia hemolítica autoinmune en lupus eritematoso sistémico, una aplasia roja pura); cuatro pacientes con cardiopatía isquémica y 14 sin evidencias de enfermedad de base. Se detectó una banda monoclonal transitoria en un paciente portador de un seudotumor inflamatorio del hígado.

Se destaca la importancia de la banda monoclonal como marcador tumoral y el valor del seguimiento de los pacientes portadores de la misma para tener diagnósticos definitivos.

Muchas de las enfermedades neoplásicas se producen por la proliferación de un solo clon celular. Esta aseveración está fundamentada en la detección de marcadores que demuestran una identidad genética para todas las células anómalas (es el caso del cromosoma Phi [Filadelfia] en la leucemia mieloide crónica). Cuando las células del clon tienen en común la producción y secreción de inmunoglobulinas, se obtiene como resultado la aparición de moléculas proteicas idénticas en características estructurales y comportamiento biológico, por eso aparecen como una banda homogénea en el proteinograma que se denomina banda monoclonal o gammapatía monoclonal (BM-GM), término acuñado por Waldenström¹.

Las enfermedades linfoproliferativas malignas de tipo B son monoclonales², aunque la monoclonalidad no siempre se expresa por una paraproteína sérica; a veces, la monoclonalidad se evidencia porque las células expresan sobre su superficie o en su interior inmunoglobulinas de tipo monoclonal, sin secretarlas³. El hecho de encontrar estas inmunoglobulinas intracitoplasmáticas, en la superficie celular o circulantes, está en relación con diferentes estadios madurativos de la progenie proliferante⁴⁻⁵. Por otra parte, dicha proliferación resulta a veces en la superproducción de fragmentos de inmunoglobulinas, inmunoglobulinas incompletas, cadenas pesadas o livianas. Las enfermedades linfoproliferativas malignas del tipo B son⁵: el mieloma múltiple, la enfermedad de cadenas livianas, la enfermedad de cadenas pesadas (alfa, gamma y mu), la

* Sección Hematología y Oncología - Servicio de Clínica Médica.

** Residente de 4° Año de Clínica Médica.

*** Sección Proteínas de Laboratorio Central.

macroglobulinemia de Waldeström, la amiloidosis, la leucemia linfática crónica y los linfomas B (GM primaria).

Cuando se detecta una BM sin evidencias de un trastorno linfoproliferativo, se denomina gammapatía monoclonal de "significado desconocido" o indeterminado⁶. A su vez, las gammapatías monoclonales de significado indeterminado o benignas pueden aparecer acompañando a otras enfermedades (de acompañamiento) o sin enfermedad coexistente, tal como queda aclarado en el Cuadro N° 1⁷.

MATERIAL Y METODO

El presente trabajo, desarrollado entre enero de 1975 y septiembre de 1981,

muestra el estudio realizado por la Sección Hematología y Oncología de 122 pacientes portadores de una banda monoclonal (BM) en suero, o hipogammaglobulinemia con proteinuria de Bence Jones (BJ).

El protocolo de trabajo fue el siguiente:

a) Estudio Bioquímico

1. Tipificación de la BM por inmunoelectroforesis con antisuero total y monoespecífico.
2. Dosaje de la BM y del resto de las inmunoglobulinas, por inmunodifusión cuantitativa.
3. Investigación de la proteinuria de Bence

CUADRO 1

CLASIFICACION DE GAMMAPATIAS MONOCLONALES	
<i>(Modif. de Osserman)</i>	
1) Primarias	2.1.2) Neoplasias no reticulares.
1.1) Mieloma	2.1.2.1) Intestino.
1.2) Enfermedad de cadenas livianas.	2.1.2.2) Tracto biliar.
1.3) Enfermedad de cadenas pesadas Gamma.	2.1.2.3) Mama.
1.4) Enfermedad de cadenas pesadas Alfa.	2.1.2.4) Otras.
1.5) Enfermedad de cadenas pesadas Mu.	2.1.3) Enfermedades neurológicas.
1.6) Macroglobulinemia de Waldeström.	2.1.3.1) Panancefalitis esclerosante subaguda.
1.7) Amiloidosis.	2.1.3.2) Esclerosis lateral amiotrófica.
1.8) Leucemia linfática crónica.	2.1.3.3) Miopatías.
1.9) Linfomas "B"	2.1.4) Lipodistrofias.
2) De significado indeterminado	2.1.4.1) Enfermedad de Gaucher.
2.1) De acompañamiento:	2.1.4.2) Hipercolesterolemia familiar.
2.1.1) Procesos inflamatorios e infecciones crónicas.	2.1.4.3) Xantomatosis.
2.1.1.1) Osteomielitis.	2.1.5) Pasajeras o transitorias.
2.1.1.2) Tuberculosis.	2.1.5.1) Hipersensibilidad a drogas (sulfonamidas).
2.1.1.3) Infección crónica del tracto biliar.	2.1.5.2) Infecciones virales.
2.1.1.4) Pielonefritis.	2.1.5.3) Cirugía cardíaca (prótesis valvular).
2.1.1.5) Artritis reumatoidea.	2.2) Sin enfermedades coexistentes.
2.1.1.6) Otras.	

Jones en orina de 24 horas (previa concentración), y de proteinuria de acompañamiento por inmunolectroforesis urinaria.

b) Estudio Citológico

Con punción aspiración de médula ósea y, a partir de 1978 con biopsia ósea.

Los criterios usados para el diagnóstico de mieloma múltiple fueron:

a) *Citológico*: presencia de infiltrados plasmocitarios en médula ósea (mayor del 25%)⁸⁻⁹.

b) *Bioquímico*: presencia de BM en suero con o sin proteinuria de BJ.

c) *Radiológico*: lesiones osteolíticas y/o síndrome osteopénico.

Con respecto a los linfomas malignos se empleó la clasificación de Rapaport para su ubicación nosológica¹⁰.

RESULTADOS

De los 122 pacientes, en 91 se hizo diagnóstico de BM primaria, siendo: 78 (86%) mieloma múltiple (M.M.), 11 (12%) linfomas, una enfermedad de Waldeström y una enfermedad de cadenas pesadas Alfa. El 27% de los MM eran enfermedad de cadenas livianas.

El diagnóstico de BM de significado indeterminado incluyó a 31 pacientes (25%): poco más de la mitad (58%) fueron de acompañamiento, encontrando 8 tumores sólidos (4 adenocarcinomas, 3 carcinomas epidermoides y 1 indiferenciado). Un 6% estaba asociado a procesos inflamatorios o infecciosos crónicos (enfermedad de Chagas, hepatitis crónica activa con antígeno de superficie de hepatitis-B positivo, en un paciente en hemodiálisis crónica). En un 10% se encontraron enfermedades

hematológicas varias (anemia hemolítica autoinmune, aplasia roja pura, leucemia mieloblástica aguda); un 13% de los pacientes tenían enfermedades cardiológicas (angor, infarto agudo del miocardio). En un paciente se detectó una BM transitoria (asociada a pseudotumor inflamatorio de hígado). Un 42% de los pacientes se presentaron sin enfermedad coexistente (*Cuadro N° 2*).

EDAD Y SEXO

La edad de los pacientes fue similar en ambos grupos.

De los 78 pacientes con MM, 43 (55%) eran hombres y 35 (45%) mujeres; la mayor incidencia de la enfermedad se presentó en la séptima década de la vida. De los pacientes con diagnóstico de BM de significado desconocido, el 71% eran hombres.

INMUNOELECTROFORESIS SERICA Y URINARIA

En los pacientes con MM encontramos: 33 (42%) cuya BM correspondía a inmunoglobulina G (IgG) y 16 (21%) a IgA. Respecto de la cadena liviana 27 (55%) eran kappa (K) y 15 (31%) lambda (λ); en 7 no se tipificó. Fueron encontrados 21 pacientes con diagnóstico de enfermedad de cadenas livianas, 6 (29%) kappa y 15 (71%) lambda.

En 7 pacientes con MM la inmunoglobulina no fue tipificada; en uno se hallaron 2 BM (IgG-IgA). Debido a la forma en que se seleccionaron los pacientes no hay MM no secretor¹¹⁻¹²⁻¹³.

La incidencia de BM en la población de linfomas fue del 4%. De los 11 pacientes

CUADRO 2

GAMMAPATIAS MONOCLONALES
(resultados en 122 pacientes)

1) Primarias: 91 pacientes (75%)	2.1.2) Asociadas a "enfermedades cardiológicas" (13% de 31)
1.1.) 78 mielomas (86% de 91)	2 angor
1.1.1) Ig completa (74% de 78)	2 infarto agudo de miocardio.
1.1.2) Enfermedad de cadenas livianas (26% de 78)	2.1.3) Asociadas a enfermedades hematológicas (10% de 31)
1.2) 11 linfomas (12% de 91)	1 anemia hemolítica autoinmune
1.3) 1 enfermedad de Waldeström (1% de 91)	1 aplasia roja pura
1.4) 1 enfermedad de cadenas pesadas alfa (1% de 91)	1 leucemia mieloblástica aguda
2) De significado indeterminado	2.1.4) Asociadas a procesos inflamatorios o infecciosos crónicos (6% de 31)
31 pacientes (25%)	1 enfermedad de Chagas
2.1) De acompañamiento (58% de 31)	1 hepatitis crónica activa Ag HBs +
2.1.1) Asociadas a tumores sólidos (26% de 31)	2.1.5) Transitoria (3% de 31)
4 adenocarcinomas	1 asociada a pseudotumor inflamatorio de hígado.
3 carcinomas epidermoides	2.2) Sin enfermedad coexistente (42% de 31)
1 carcinoma indiferenciado	

con linfoma, en 5 (46%) la BM era IgM, en 2 (18%) eran IgG, en 1 era IgA y en 1 era doble IgG-IgA, en dos no se tipificó.

En los 8 pacientes portadores de tumores sólidos, 5 (63%) eran IgG, 1 era IgA, en dos no se tipificó.

En los 23 restantes, con BM de significado desconocido, en 9 la BM era IgG, en 3 IgA, y en 4 IgM.

DOSAJE

En los MM, la BM fue mayor de 2 g por cien ml en el 85% de los casos. Se encontró descenso de las otras inmunoglobulinas en el 74% y proteinuria de BJ en el 79 por ciento.

En las BM de significado indeterminado, la BM fue mayor de 2 g en el 42% de los casos; el descenso de las inmunoglobulinas se documentó en el 11% y no se halló proteinuria de BJ.

INSUFICIENCIA RENAL

En los pacientes con MM a inmunoglobulina completa, la incidencia de insuficiencia renal fue del 28%; en la enfermedad de cadenas livianas del 67% y en las gammapatías de significado desconocido del 3 por ciento.

DISCUSION

El hallazgo de una BM nos enfrenta a un gran número de posibilidades diagnósticas, a veces muy evidentes y otras veces difíciles de comprender. La incidencia de BM en la población general es variable según los distintos autores, Axelsson¹⁴ estudio 6.995 sueros hallando BM en el 0.9 por ciento de la población general; cifras similares fueron halladas por Mackler¹⁵ Jensen la encontró en el 0.1%. Se sabe que en estos datos tiene mucha importan-

cia la edad; la BM está en el 1% de los integrantes de una población de 25 a 70 años, en un 3% en mayores de 70 años y en un 19% en mayores de 95 años de edad. Es interesante revisar cómo se distribuyen los diagnósticos de enfermedad de base en la BM. Nosotros encontramos un 75% de BM "primarias". Este porcentaje es muy alto comparado con estudios similares de otros centros⁶ en los cuales el mayor número corresponde a las BM de origen indeterminado. Consideramos que nuestra diferencia deriva de que, de alguna manera, existe una selección previa de pacientes hacia el Servicio de Hematología.

GAMMAPATIA MONOCLONAL PRIMARIA

En el grupo de GM primarias el diagnóstico más frecuente es el de *mieloma múltiple*. De las 91 GM primarias, 78 (86%) fueron mielomas. Mackler¹⁵ refiere un 22 por ciento de la población general para "neoplasias reticulares" (incluye las enfermedades linfoproliferativas B), un 33% para otras neoplasias y un 45% sin diagnóstico de neoplasia.

En los Cuadros 3 y 4 ilustramos los signos y síntomas más conspicuos en estos casos. Resaltamos el hecho de que un 13% de los pacientes estaban asintomáticos¹⁶. Este dato es ya conocido, aunque el porcentaje difiere según las características de la población estudiada. Por ejemplo Kapadia¹⁷, que realizó un estudio en autopsias de MM sólo encontró un 3% de pacientes asintomáticos; evidentemente una gran parte de los síntomas tiene relación con el tamaño de la masa tumoral y también a mayor masa mayor es el riesgo.

El dolor óseo es un síntoma importante, aproximadamente un 65% en las principales series. En forma similar a Kyle¹⁸ que lo encontró en el 68%, nosotros lo observamos en el 60%. Ocurre especialmente en las zonas que soportan peso (columna vertebral, pelvis), es difuso y mal precisado. Cuando hay una localización franca, sobre todo si fue precedida por un trauma (aún mínimo) debe sugerir una fractura patológica.

El examen físico fue normal en el 62% de los casos. La pérdida de peso se vio en el 25% de los pacientes. Habitualmente es moderada y en forma excepcional se observa caquexia.

CUADRO 3

MIELOMA: SINTOMAS*			
Comparación con otras series			
	Nuestra Casuística	Kyle (1975)	Kapadia (1980)
Asintomático	13 %		3 %
Dolor óseo	60 %	68 %	63 %
Pérdida de peso	25 %		15 %
Astenia - anorexia	20 %		
Sínd. Anémico	16 %		23 %
Sínd. Digestivo	9 %		
Lumbalgia ó lumbociatalgia	6 %		
Artralgias	4 %		10 %
Fiebre	1 %	1 %	

* En 78 pacientes

CUADRO 4

MIELOMA: SIGNOS*			
Comparación con otras series			
	Nuestra Casuística	Kyle (1975)	Kapadia (1980)
Ex. físico normal	62 %		
Hepatomegalia	14 %	21 %	26 %
Esplenomegalia	4 %	5 %	13 %
Adenopatías	4 %	4 %	10 %
Polineuropatía	6 %		6 %
Lesiones cutáneas	6 %		
Artropatía	3 %		
Masas extraóseas	3 %		5 %

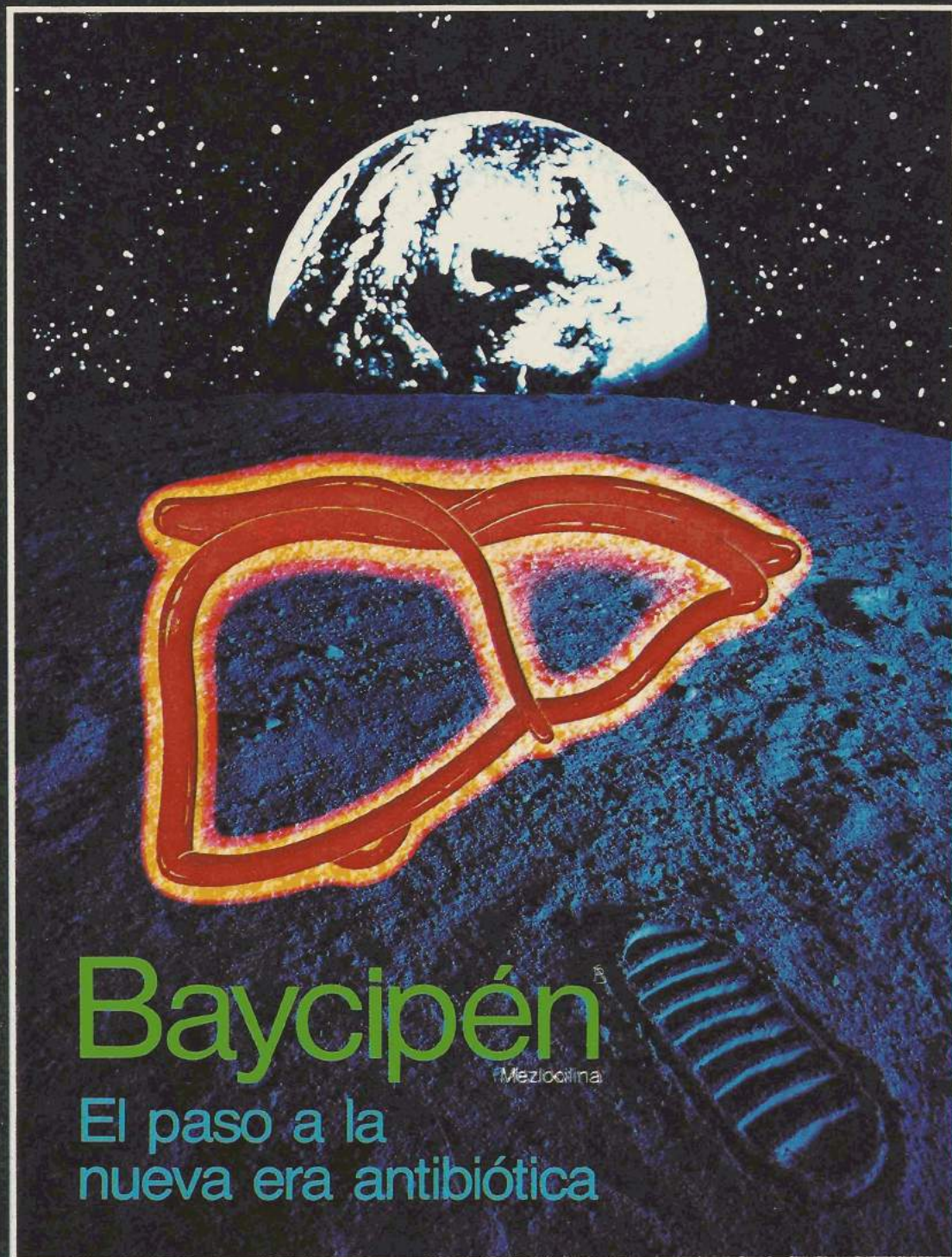
* En 78 pacientes

De los datos de laboratorio (Cuadro 5), la anemia es el más importante. Puede ser que el paciente se sepa portador de una anemia crónica que no ha respondido a

diferentes intentos terapéuticos. Si bien la eritrosedimentación (ESG) es un dato inespecífico de enfermedad, cuando se la encuentra elevada en un paciente con ane-

CUADRO 5

MIELOMA: LABORATORIO*			
Comparación con otras series			
	Nuestra casuística	Kyle (1975)	Kapadia (1980)
Anemia	62 % (menos 12 gr.)	62 % (Idem)	81 % (menos 12.4 gr.)
Leucopenia (menos 4000/mm ³)	10 %	16 %	6 %
Plaquetopenia (1) (menos 100000/mm ³)	8 %	13 %	29 %
Aumento de la VSG (más 50 mm 1° h)	55 %	76 %	
Hipercalcemia (2) (mayor 10.2 mg %)	22 %	30 %	46 %
Hiperuricemia (3) (mayor 7.9 mg %)	51 %	50 %	52 %
Fosfatasa alcal. (4) elevada	28 %	25 %	
Insuficiencia renal	28 % (Creatinina mayor 2 mg)	33 % (Creatinina mayor 2 mg)	41 % (B.U.N. mayor ó igual a 40 mg %)
Crioglobulinas	4 sobre 7 pacientes	5 %	3 %
* En 78 pacientes			
(1) Tres pacientes sobre 37 estudiados.			
(2) Doce pacientes sobre 55 estudiados.			
(3) Treinta y dos pacientes sobre 63 estudiados.			
(4) Dieciséis pacientes sobre 58 estudiados.			



Baycipén^{LD}
Mezlocilina

El paso a la
nueva era antibiótica

En las infecciones
de las vías biliares
90% de éxito terapéutico

Presentaciones:
Para uso intramuscular Baycipen 0,5 g y Baycipen 1 g
Para uso endovenoso Baycipen 2 g



Bayer Argentina S.A.
División Farma Empedrado 2435
Buenos Aires / Argentina.

mia y dolores óseos debe hacer pensar siempre en mieloma múltiple. La característica elevación de la ESG está ligada a la presencia en suero de la banda monoclonal (entre otros factores menos importantes). Cuando la proteína anómala no se acumula en sangre (como ocurre en la enfermedad de cadenas livianas en ausencia de insuficiencia renal), este aumento de la ESG no se produce.

Los pacientes con MM tienen tendencia a la leucopenia y aun cuando sufren una infección no suele observarse leucocitosis importante. Nosotros encontramos cifras inferiores a 4.000 elementos/mm³ en un 10% de los casos.

El término "Enfermedad de cadenas livianas" (ECL)¹⁹⁻²⁰ se aplica en aquellos casos en que hay síntesis sólo del fragmento referido de la molécula de inmunoglobulina. Conceptualmente, esta entidad no difiere del MM a inmunoglobulina completa; sin embargo, con la ausencia de la BM en sangre desaparecen los síntomas atribuibles a la misma (por ejemplo, síndrome de hiperviscosidad). Como las cadenas libres en la circulación filtran a través del glomérulo y son parcialmente reabsorbidas por el túbulo renal, su presencia tiene importancia crucial en el desarrollo de las lesiones renales²¹⁻²²⁻²³. Esto explica la mayor incidencia de insuficiencia renal en los pacientes con ECL o en aquellos que tienen un MM que además de producir inmunoglobulinas completas tengan cadenas livianas libres (BJ). Hemos encontrado un 67% de insuficiencia renal entre los portadores de ECL y sólo un 28% en aquellos casos con síntesis de inmunoglobulina completa. Hay tres situaciones en las que se puede detectar una BM en el suero de un paciente con ECL: 1) caída del filtra-

do glomerular; 2) formación de polímeros no filtrables; 3) gran masa tumoral (excepcional como único factor). Lo habitual es que los pacientes con ECL tengan hipogammaglobulinemia; en estos casos, y ante la sospecha clínica de una discrasia plasmocelular, la búsqueda en orina de BJ por técnicas específicas permite el diagnóstico. En los estudios proteicos encontramos una preponderancia de componente monoclonal IgG; no hemos tenido cuadros clínicos de MM con inmunoglobulina M (que, aunque muy raros, están reportados en la literatura²⁴). En relación con otros estudios, tenemos una incidencia más alta de ECL (27% en nuestra casuística, 17% para Kyle y 16% para Kapadia), probablemente debido a que estudiamos a todos los portadores de hipogammaglobulinemia. Son conocidas las dificultades que se presentan cuando se emplean técnicas comunes de evaluación de proteínas en orina para la búsqueda de proteinuria de BJ. Con la técnica de inmunoelectroforesis de proteínas urinarias, hay uniformidad en el hallazgo global de que 80% de la población portadora de MM y sus variantes tienen proteinuria de BJ.

El dosaje de la paraproteína fue mayor de 2 g% en el 85% de los pacientes de

CUADRO 6

MIELOMA: TIPIFICACION (Inmunoelectroforesis)*			
Comparación con otras series			
	Nuestra Casuística	Kyle (1975)	Kapadia (1980)
IgG	42 %	59 %	68 %
IgA	21 %	23 %	16 %
Cadenas livianas	27 %	17 %	16 %
Proteinuria Bence-Jones	79 % (IEF)	49 % (Test del calor)	50 % (Test del calor)
		80 % (IEF)	75 % (IEF)

* En 78 pacientes

nuestra serie, y en el 83% de la serie de Kyle¹⁸. La cuantificación de la proteína monoclonal es importante por distintas razones²⁵: 1) la cantidad de componente M es considerada de importancia pronóstica; 2) la cuantificación seriada sirve para evaluar la respuesta al tratamiento; y 3) altos niveles de componente M pueden resultar en un síndrome de hiperviscosidad. Por otra parte, se documentó descenso de las otras inmunoglobulinas en el 74% de los pacientes; éste es un dato más para evaluar el disturbio inmunológico que presentan estos enfermos.

En cuanto a los hallazgos radiológicos, se encontraron lesiones líticas en el 25% de los casos, osteoporóticas en el 8%, fracturas patológicas en el 3% y lesiones combinadas en el 40%; las radiografías fueron normales en el 25%. Estos datos no discrepan significativamente con la literatura, y aunque no hemos hecho estudios comparativos con otras técnicas de diagnóstico por imágenes, se considera que las mismas no aportan mayor ayuda diagnóstica que la radiología convencional²⁶.

Al analizar las causas de muerte de los pacientes con mieloma múltiple, cabe destacar que, como resultado de las medidas terapéuticas actuales, se ha logrado mejoría en cuanto a la calidad y cantidad de sobrevivencia, pero no a la remisión completa de la enfermedad (salvo excepciones), por lo cual la mayoría de los pacientes fallecen portando la misma, si bien la causa final de muerte puede no estar en estrecha relación con la masa tumoral; cuando lo está, hablamos de muerte por mieloma, que ocurrió en un tercio de los pacientes en nuestra serie. La infección y la insuficiencia renal fueron causa de muerte también en un tercio de los casos respectiva-

mente. Estos resultados son similares a los de las grandes casuísticas de mieloma¹⁷⁻¹⁸. El paciente portador de mieloma múltiple es un huésped inmunocomprometido, tiene una tendencia espontánea e inducida por los citostáticos a la leucopenia²⁷ y grosera alteración del sistema inmune. De las infecciones registradas en nuestros pacientes (no necesariamente mortales), el mayor porcentaje corresponde a las bacterianas (94%); de ellas, un 50% tienen localización pulmonar y el germen más frecuentemente implicado es el neumococo, un 20% tienen localización urinaria (*Escherichia coli*). En los estudios autópsicos¹⁷ hubo una mayor incidencia de infecciones por gérmenes Gram-negativos, que fueron la causa final de muerte. Savage²⁸, describe una patente bifásica de infección bacteriana en los pacientes con mieloma múltiple, citando que las infecciones a neumococo y a *Haemophilus influenzae* ocurren en el momento de la presentación y en los pacientes que responden a la quimioterapia y son responsables del 8% de las muertes debidas a infección; en cambio, las infecciones a bacilos Gram-negativos y a *Staphylococcus aureus* ocurren en pacientes con enfermedad activa, avanzada y en aquellos que responden a la quimioterapia con neutropenia y son habitualmente mortales (92% de las muertes por infección).

Hemos aplicado retrospectivamente para esta población la clasificación propuesta por Durie y Salmon²⁹ (Cuadro N° 7) para ubicar a los pacientes en distintos estadios, con significación pronóstica. De alguna manera los parámetros que se toman en cuenta son expresión de la masa tumoral o sus consecuencias directas (así al estadio III corresponde una gran masa



tumoral, que es menor para el estadio II). El otro parámetro que divide cada estadio en A y B es la ausencia (para A) y presencia (para B) de insuficiencia renal, independiente de la masa tumoral. En nuestra población, un 32% correspondía a estadio I, un 28% a estadio II y un 40% a estadio III (Cuadro N° 8). Las curvas de sobrevida (Cuadro N° 9) demuestran diferencias estadísticamente significativas entre los tres estadios. La sobrevida media para el estadio I fue de 78 meses, para el II fue de 12 meses y para el estadio III de 8 meses. Como parámetro aislado en cuanto a pronóstico, la insuficiencia renal es el más importante (Cuadro N° 10), en la población global hemos encontrado una neta diferencia entre los pacientes sin insuficiencia renal (A) con una sobrevida media de treinta meses y los pacientes con insuficiencia renal (B) cuya sobrevida me-

dia es de tres meses. Considerando el estadio III y la influencia de la existencia de insuficiencia renal en la sobrevida, los pacientes del grupo A tienen una sobrevida media de 19 meses, mientras que en los del grupo B es de un mes aproximadamente (Cuadro N° 11). En este último grupo se incluyen pacientes que fueron diagnosticados en períodos tan avanzados de la enfermedad que no tenían acceso a instancias terapéuticas (por ejemplo: insuficiencia renal crónica terminal). En cuanto a la diferencia de sobrevida entre los mielomas a inmunoglobulina completa y a cadenas livianas (Cuadro N° 12), la misma está en estrecha relación con la mayor incidencia de insuficiencia renal en los últimos: ECL 4-5 meses y MM con Ig completa 36 meses de sobrevida media.

No hemos efectuado búsqueda sistemática de amiloidosis en la evaluación de pacientes portadores de gammapatías monoclonales; esta actitud sigue los lineamientos de otros grandes centros¹⁸ basada en la contraindicación de procedimientos agresivos como biopsias parenquimatosas en relación con la aparición de complicaciones: hemorragia y/o infección. Consideramos de utilidad su búsqueda rutinaria

CUADRO 7

ESTADIOS DE MIELOMA (Durie and Salmon)	
ESTADIO I:	(Masa celular menor de 0.6 células x 10 ¹² /m ² = baja). Todo lo siguiente: 1) Hemoglobina mayor de 10 g%. 2) Calcio sérico normal (menor o igual a 12 mg%). 3) Rx normal o plasmocitoma óseo solitario. 4) Baja producción de componente "M". a) Ig G menor de 5 g%. b) Ig A menor de 3 g%. c) Componente "M" de cadenas livianas en orina (electroforesis) menor de 4 g por mil en 24 hs.
ESTADIO II:	(Masa celular entre 0.6 y 1.20 células x 10 ¹² /m ² = intermedia). Todos los que no entren en los estadios I y III.
ESTADIO III:	(Masa celular mayor de 1.20 células x 10 ¹² /m ² = alta). Uno o más de los siguientes: 1) Hemoglobina menor de 8.5 g%. 2) Calcio sérico mayor de 12 mg%. 3) Lesiones óseas líticas avanzadas. 4) Alta producción de componente "M". a) Ig G mayor de 7 g%. b) Ig A mayor de 5 g%. c) Componente "M" de cadenas livianas en orina (electroforesis) mayor de 12 g por mil en 24 hs.
SUBCLASIFICACION: (para I, II y III). "A": Función renal relativamente normal (creat: menor 2 mg%) y "B": Función renal anormal (creat: mayor o igual 2 mg%).	

CUADRO 8

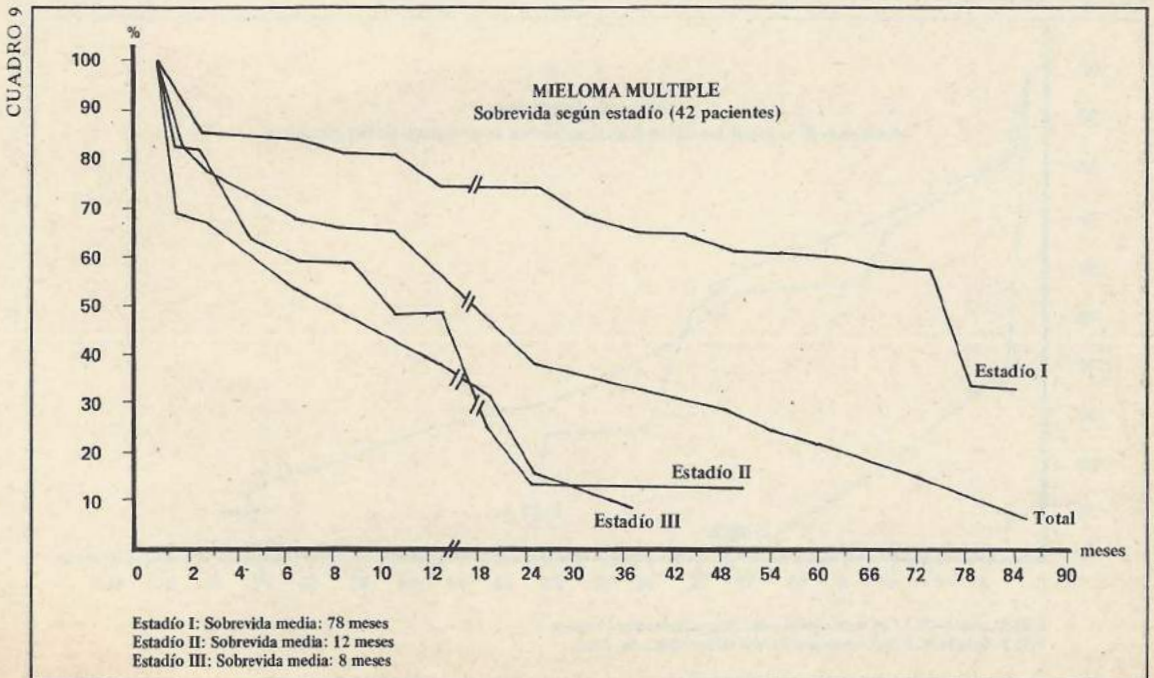
MIELOMA*		
Distribución de acuerdo a estadio según Durie y Salmon.		
	N° de pacientes	%
Estadio I A	23	32
Estadio I B	2	
Estadio II A	13	28
Estadio II B	9	
Estadio III A	20	40
Estadio III B	11	
TOTAL	78	
* En 78 pacientes Estadios "A": 56 pacientes (72%). Estadios "B": 22 pacientes (28%)		

en la punción biopsia ósea, ya que ésta es efectuada como elemento diagnóstico de mieloma (aunque no tenemos aún concluidos los datos). En esta serie hay cuatro pacientes con diagnóstico de amiloidosis que tenían importantes manifestaciones clínicas de la misma. Uno de ellos (portador de mieloma) tenía una hepatomegalia pseudotumoral (imágenes compatibles con hígado metastásico en la tomografía computada de abdomen) y desarrolló luego un síndrome nefrótico (el diagnóstico se hizo por punción biopsia ósea). Otro paciente inició su sintomatología con síndrome nefrótico y luego se documentaron elementos compatibles con miocardiopatía; con respecto a esto, los estudios ecocardiográficos (incruentos), han sido considerados por nosotros como métodos de gran ayuda diagnóstica por falta de riesgo en su realización y por poder reiterarse en el seguimiento. Los hallazgos ecocardiográficos³⁰ con modo M (mo-

nodimensional) incluyen: 1) tamaño normal del ventrículo izquierdo (V.I.) en el 100% de los casos; 2) engrosamiento del septum ventricular en el 88%, de la pared posterior del V.I. en el 77% y de la pared anterior del ventrículo derecho en el 79%; 3) reducción global de la función del V.I. en el 62%; 4) agrandamiento de la aurícula izquierda en el 50%; y 5) derrame pericárdico en el 58%. El modo B (bidimensional) provee hallazgos adicionales: 1) engrosamiento de los músculos papilares en el 40% de los casos; 2) engrosamiento de las válvulas y 3) las paredes cardíacas engrosadas presentan una apariencia "granular brillante" (granular sparkling) característica; este último hallazgo se considera virtualmente diagnóstico de amiloidosis cardíaca.

GAMMAPATIAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

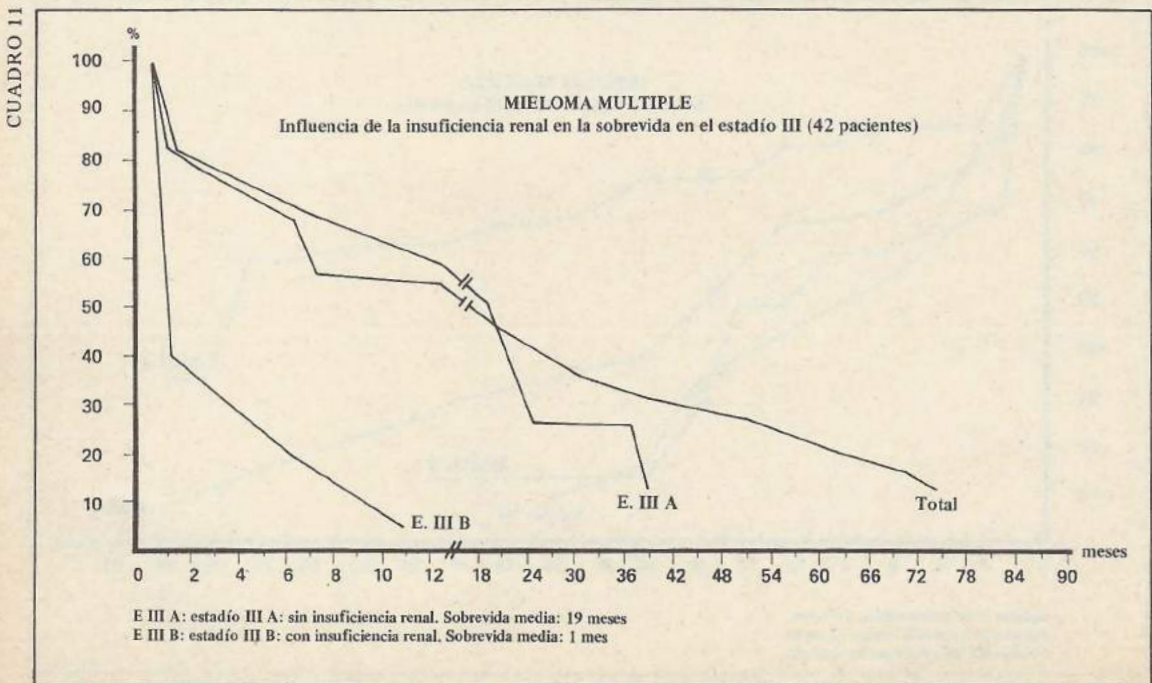
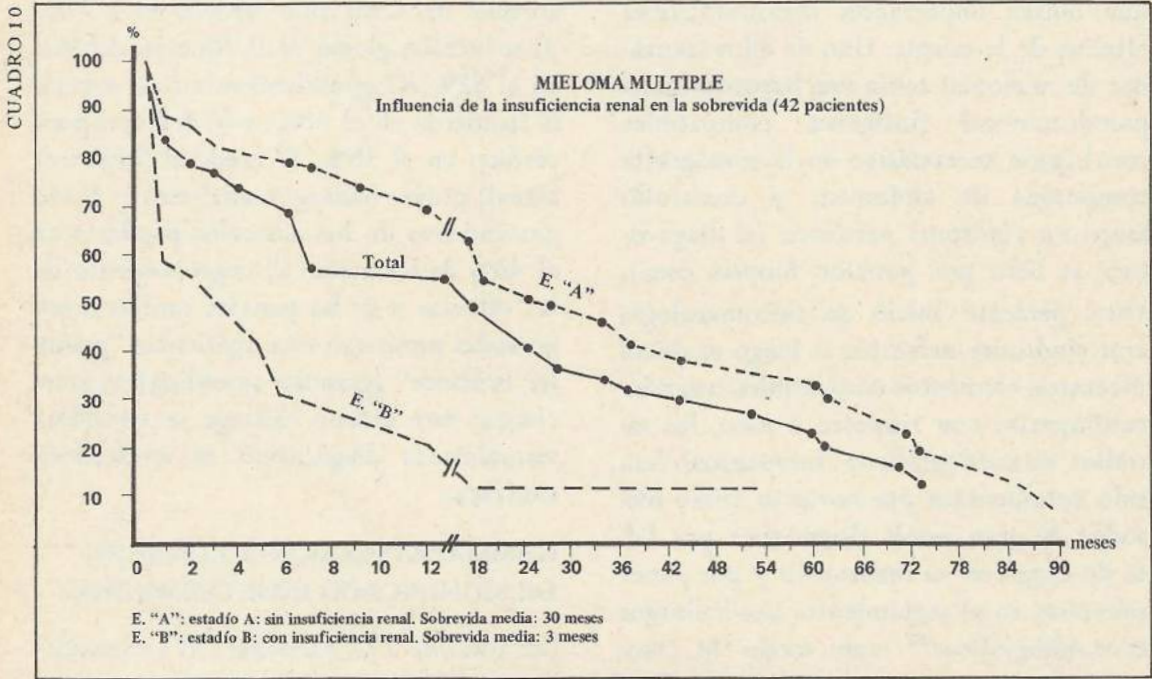
Del total de 122 pacientes, 31 se conside-





raron portadores de una gammapatía monoclonal de significado indeterminado (25%). Se denomina gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GM-

SI)⁶, también llamada secundaria, asintomática³¹ o benigna a la que se presenta sin evidencias de una enfermedad linfoproliferativa de tipo B, lo cual no exclu-

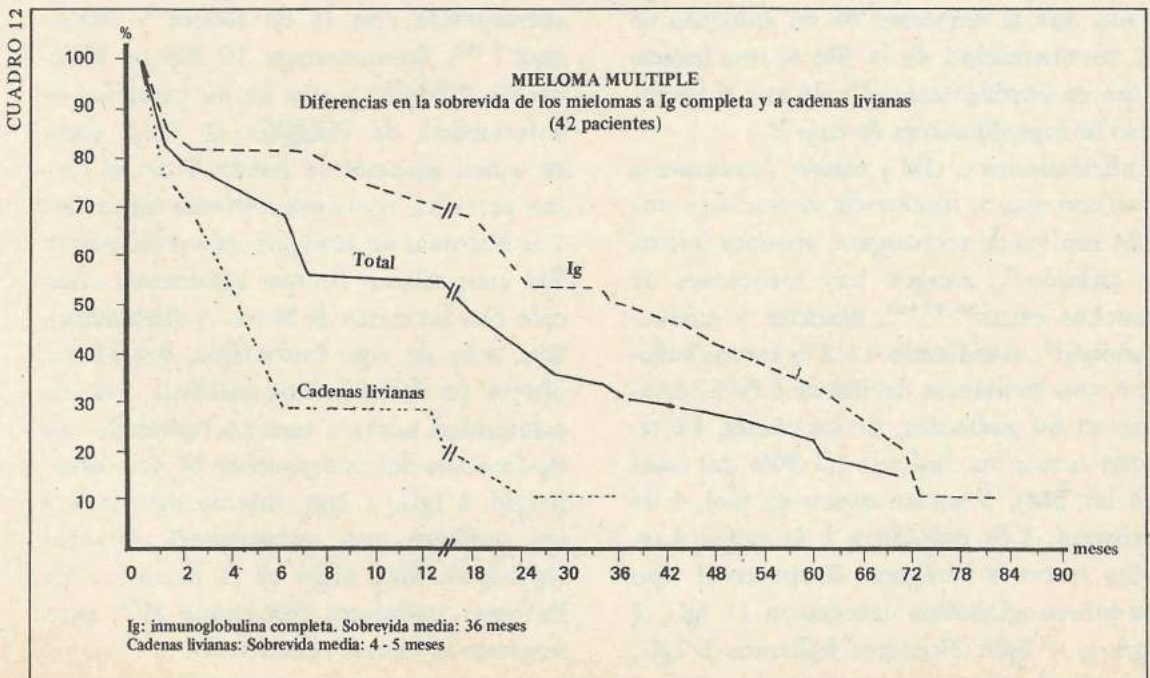


ye la existencia de otra enfermedad de base concomitante⁶⁻³²⁻³³. Consideramos la denominación creada por Kyle⁶ de GMSI como la más apropiada, dado que no se puede predecir el momento de la detección de la BM la evolución ulterior; de hecho, hay pacientes que presentan una BM como manifestación inicial y desarrollan una enfermedad linfoproliferativa maligna de tipo B varios años después⁶⁻³¹⁻³³⁻³⁴, por lo cual es fundamental el seguimiento de los mismos.

En hospitales generales (Clínica Mayo⁶), aproximadamente un tercio de los pacientes tienen una GM primaria (siendo la enfermedad de base mieloma, amiloidosis o macroglobulinemia) y los dos tercios restantes integran el grupo de GMSI.

Hemos dividido a los pacientes en portadores de GMSI "de acompañamiento"⁷ (es decir en relación con alguna enfermedad general) y sin diagnóstico de base. Al primer grupo pertenecen 17 pacientes

que se distribuyeron de la siguiente manera: asociadas a neoplasias (excluyendo linfopatías), 8 pacientes (26%): 4 adenocarcinomas, 3 carcinomas epidermoides, 1 carcinoma indiferenciado; 4 pacientes con cardiopatía isquémica de base, 1 con anemia hemolítica autoinmune (meses después se diagnosticó lupus eritematoso sistémico), 1 con aplasia roja pura (hiperplasia difusa de timo) y 1 paciente con leucemia mielomonocítica (que tenía 2 años de diagnóstico de GM cuando hizo el cuadro leucémico), hecho poco frecuente de acuerdo con la literatura³⁶. En relación con procesos crónicos, un paciente portador de enfermedad de Chagas y un paciente con hepatitis crónica activa, antígeno de superficie de hepatitis B positivo, con insuficiencia renal crónica por poliquistosis renal en plan de hemodiálisis. Se detectó una GM transitoria en un paciente portador de un pseudotumor inflamatorio de hígado. En el 60% de los



casos el dosaje de la BM estuvo entre 1 y 2 g%; la proteinuria de Bence Jones fue negativa en 9 casos estudiados; el descenso de las otras inmunoglobulinas se presentó en el 11% de los casos (contra 74% en los mielomas); la incidencia de insuficiencia renal fue del 3% y la causa de muerte no estuvo relacionada con la BM. Clásicamente, se han considerado algunos criterios como característicos de una GM "benigna", entre ellos: 1) baja concentración de componente M (menor de 3 g/dl para Ig G y de 1 g/dl para Ig M); 2) concentración normal del resto de las inmunoglobulinas séricas; 3) ausencia de proteinuria de Bence Jones; y 4) hallazgo de menos de 5% de células plasmáticas en la punción de médula ósea. Sin embargo, los mismos no son concluyentes⁶⁻³⁴ y es imposible predecir a través de ellos la evolución posterior del paciente, por lo cual insistimos en la reexaminación periódica (cada 6 a 12 meses) como hecho fundamental; ésta incluye estudios proteicos, dado que la detección de un aumento en la concentración de la BM es una indicación de posible desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa de tipo B.

Refiriéndonos a GM y cáncer, los tumores que con mayor frecuencia se asocian a una BM son los de rectosigma, próstata, mama y pulmón³⁷, aunque hay menciones de muchos otros³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰. Mackler y colaboradores¹⁵, estudiando 11.275 sueros hallaron una incidencia de BM de 0.84%; estudiaron 60 pacientes, de los cuales, 18 tenían tumor no linfoide (el 30% del total de las BM), 5 tenían tumor en piel, 4 de próstata, 3 de pulmón y 2 de vejiga; 4 tenían tumores benignos. Respecto al tipo de inmunoglobulina detectaron 11 IgG, 2 IgA y 4 IgM. Nosotros hallamos 5 IgG,

1 IgA (que se comportaba como crioglobulinemia sintomática) y 2 no tipificadas. Se desconoce qué determina la aparición de una BM en relación con una neoplasia no linfoproliferativa, se postula que la misma evidencia una respuesta humoral a antígenos tumorales³⁷.

Completan esta población 14 pacientes sin evidencias de enfermedad de base; 3 de ellos tenían IgG, 3 IgA, 2 IgM y el resto no fueron tipificadas. El grupo de Mackler¹⁵ encontró 27 sobre 60 pacientes: 25 eran IgG, 2 IgA y ninguna IgM. Este dato alerta sobre la importancia de buscar enfermedad de base en portadores de banda M tipo IgM.

GAMMAPATIA MONOCLONAL EN LINFOMAS MALIGNOS

La incidencia de banda M en linfopatías malignas en nuestra serie es del 4% que se corresponde con la de Moore y Alexanian⁴¹⁻⁴². Encontramos 10 BM en linfoma no Hodgkin y una en un portador de enfermedad de Hodgkin de larga data, en quien apareció la banda M en el último período, concomitante con infección. Los linfomas no Hodgkin que presentaban BM eran difusos (lo que igualmente coincide con los datos de Moore y Alexanian). Seis eran de tipo linfocítico, dos histiocíticos (o de linfocitos grandes), uno de celularidad mixta y uno no tipificado. La tipificación del componente M demostró: 5 IgM, 2 IgG, 1 IgA, una no tipificada y un paciente con gammapatía biclonal (IgM-IgG). Hay citas en la literatura de linfomas nodulares con banda M⁴³, pero nosotros lo hemos encontrado.

“S”
Suavidad

“S”
Seguridad

DEXON “S”

100 % Sutura de ácido poliglicólico



DG
DAVIS+GECK SUTURAS

CYANAMID DE ARG. S.A.
Charcas 5051 - 1475 Bs. As. - Tel.: 772-4031

GAMMAPATIA BICLONAL

Hemos detectado dos gammapatías biclonales en pacientes portadores de mieloma múltiple y linfoma, respectivamente. Con respecto a las mismas, Kyle⁴⁴, revisando 57 casos, encuentra que el 65% corresponden a una GMSI, el 19% con diagnósticos de enfermedad linfoproliferativa (incluyendo linfoma, macroglobulinemia de Waldeström, leucemia linfática crónica y linfopatía no clasificada) y el 16% con diagnóstico de mieloma múltiple.

BIBLIOGRAFIA*

1. Williams, W. J.; Beutler, E.; Erslev, A. J.; Rundles, R. W.: Hematology. New York, McGraw Hill, 1972.
2. Berard, C. W.; Greene, M. H.; Jaffe, E. S.; Magrath, I.; Ziegler, J.: A multidisciplinary approach to non-Hodgkin's lymphomas. *Ann. Int. Med.* 94: 218, 1981.
3. Alper, C. A.: B-lymphocyte malignancy. *N. Engl. J. Med.* 289: 154, 1973.
4. Siegal, F. P.; Good, R. A.: Human lymphocyte differentiation markers and their application to immune deficiency and lymphoproliferative. *Clin. Haematol.* 6: 355, 1977.
5. Sweet, D.; Colomb, H.; Ulmann, J.: Chronic lymphocytic leukaemia and its relationship to other lymphoproliferative disorders. *Clin. Haematol.* 6: 141, 1977.
6. Kyle, R. A.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am. J. Med.* 64: 814, 1978.
7. Osserman, E. F.: Plasma cell dyscrasias. En: Beeson, P. B.; McDermott, W.; Wyngaarden, J. B.: *Cecil textbook of medicine*. 15 ed. Philadelphia, Saunders Co., 1979. p. 1852.
8. Graham, R. C.; Bernier, G. M.: The bone marrow in multiple myeloma: correlation of plasma cell ultrastructure and clinical state. *Medicine* 54: 225, 1975.
9. Maldonado, J. E.; Brown, A. L.; Bayrd, E. D.; Pease, G. L.: Ultrastructure of the myeloma cell. *Cancer* 19: 1613, 1966.
10. Rappaport, H.: Tumors of the hemopoietic system. In: *Atlas of tumor pathology*. Washington, Armed forces institute of pathology, Sect. 3, fasc. 8, 1966.
11. Mancilla, R.; Davis, G. L.: Nonsecretory multiple myeloma. Immunohistologic and ultrastructural observations on two patients. *Am. J. Med.* 63: 1015, 1977.
12. Joyner, M. V.; Cassuto, J. P.; Dujardin, P.; Schneider, M.; Ziegler, G.; Euller, L.; Masseyeff, R.: Non-secretory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 43: 559, 1979.
13. Gach, J.; Simar, L.; Salmon, J.: Multiple myeloma without M-type proteinemia. Report of a case with immunologic and ultrastructure studies. *Am. J. Med.* 50: 835, 1971.
14. Axelsson, U.; Bachmann, R.; Hallen, J.: Frequency of pathological proteins (M-components) in 6.955 sera from adult population. *Acta Med. Scand.* 179: 235, 1966.
15. Makler, M. T.; Uyeda, Ch.; Perkash, A.: Monoclonal gammopathies and neoplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 64: 705,

* Bibliografía normalizada.

- 1975.
16. Kyle, R. A.; Elveback, L. R.: Management and prognosis of multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 51: 751, 1976.
 17. Kapadia, S. B.: Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine* 59: 380, 1980.
 18. Kyle, R. A.: Multiple myeloma. Review of 869 cases. *Mayo Clin. Proc.* 50: 29, 1975.
 19. Shustik, C.; Bergsagel, D. E.; Pruzanski, W.: and light chain disease: survival rates and clinical manifestations. *Blood* 48: 41, 1976.
 20. Stone, M. J.; Frenkel, E. P.: The clinical spectrum of light chain myeloma. A study of 35 patients with special reference to the occurrence of amyloidosis. *Am. J. Med.* 58: 601, 1975.
 21. Fer, M. F.; McKinney, T. D.; Richardson, R. L.; Hande, K. R.; Oldham, R. K.; Greco, F. A.: Cancer and the kidney: renal complications of neoplasms. *Am. J. Med.* 71: 704, 1981.
 22. Koss, M. N.; Pirani, C. L.; Osserman, E. F.: Experimental Bence Jones cast nephropathy. *Lab. Invest.* 34: 579, 1976.
 23. Tubbs, R. R.; Gephardt, G. N.; McMahon, J. T.; Hall, P. M.; Valenzuela, R.; Vidt, D. G.: Light chain nephropathy. *Am. J. Med.* 71: 263, 1981.
 24. Zarrabi, M. H.; Stark, R. S.; Kane, P.; Dannaher, Ch. L.; Chandor, S.: IgM myeloma, a distinct entity in the spectrum of B-cell neoplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 75: 1, 1981.
 25. Paredes, J. M.; Mitchell, B. S.: Multiple myeloma. Current concepts in diagnosis and management. *Med. Clin. North Am.* 64: 729, 1980.
 26. Waxman, A. D.; Siemsen, J. K.; Levine, A.M.; Holdorf, D.; Suzuki, R.; Singer, F. R.; Bateman, J.: Radiographic and radionuclide imaging in multiple myeloma: the role of gallium scintigraphy: concise communication. *J. Nucl. Med.* 22: 232, 1981.
 27. Perri, R. T.; Hebbel, R. P.; Oken, M. M.: Influence of treatment and response status of infection risk in multiple myeloma. *Am. J. Med.* 71: 935, 1981.
 28. Savage, D. G.; Lindenbaum, J.; Garrett, T. J.: Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann. Intern. Med.* 96: 47, 1982.
 29. Durie, B. G. M.; Salmon, S. E.: A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36: 842, 1975.
 30. Siqueira-Filho, A. G.; Cunha, C. L. P.; Tajik, A. J.; Seward, J. B.; Schattnerberg, T. T.; Giuliani, E. R.: M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 63: 188, 1981.
 31. Ritzmann, S. E.; Loukas, D.; Sakai, H.; Daniels, J. C.; Levin, W. G.: Idiopathic (asymptomatic) monoclonal gammopathies. *Arch. Intern. Med.* 135: 95, 1975.
 32. Carter, A.; Tatarsky, I.: The physiological significance of benign monoclonal gammopathy: a study of 64 cases. *Br. J. Haematol.* 46: 565, 1980.
 33. Hickman, S.; Avioli, L. V.: Benign monoclonal gammopathy. *Arch. Intern. Med.* 142: 349, 1982.

34. Noorgaard, O.: Three cases of multiple myeloma in which the preclinical asymptomatic phases persisted throughout 15 to 24 years. *Br. J. Cancer* 25: 417, 1971.
35. Kyle, R. A.; Greipp, P. R.: "Idiopathic" Bence Jones proteinuria. Long-term follow-up in seven patients. *N. Engl. J. Med.* 306: 564, 1982.
36. Law, I. P.; Koch, F. J.; Cannon, G. B.; Herberman, R. B.; Oldham, R. K.: Acute myelomonocytic leukemia associated with paraproteinemia. *Cancer* 37: 1359, 1976.
37. Solomon, A.: Homogeneous (monoclonal) immunoglobulins in cancer. *Am. J. Med.* 63: 169, 1977.
38. MacKenzie, M. R.; Fudenberg, H. H.: Macroglobulinemia: an analysis for forty patients. *Blood* 39: 874, 1972.
39. Michaux, J. L.; Heremans, J. F.: Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia. A classification of diseases associated with the production of monoclonal-type immunoglobulins. *Am. J. Med.* 46: 562, 1969.
40. Migliore, P. J.; Alexanian, R.: Monoclonal gammopathy in human neoplasia. *Cancer* 21: 1127, 1968.
41. Moore, D. F.; Migliore, P. J.; Schullenberger, C. C.; Alexanian, R.: Monoclonal macroglobulinemia in malignant lymphoma. *Am. J. Med.* 72: 43, 1970.
42. Alexanian, R.: Monoclonal gammopathy in lymphoma. *Arch. Intern. Med.* 135: 62, 1975.
43. Crisp, D.; Pruzanski, W.: B-cell neoplasms with homogeneous cold-reacting antibodies (cold agglutinins). *Am. J. Med.* 72: 915, 1982.
44. Kyle, R. A.; Robinson, R. A.; Katzman, J. A.: The clinical aspects of biclonal gammopathies. Review of 57 cases. *Am. J. Med.* 71: 999, 1981.



Lasix[®] TA

Hipertensión

La

efectividad de Lasix[®]

con un nuevo perfil diurético.

Química Hoechst S. A.
División Farmacéutica
25 de Mayo 460, Buenos Aires - Tel. 32-3036/39

Envases de 30 cápsulas

Hoechst



COMENTARIOS BIBLIOGRAFICOS

EYE SURGERY: AN INTRODUCTION TO OPERATIVE TECHNIQUE

Eisiner Georg, Berlin. Springer. Verlag,
1980.

Prof. Dr. Jorge M. Mosquera*

El libro "Cirugía Ocular" del Dr. Georg Eisiner cubre brillantemente un notorio vacío en la oftalmología en lo que se refiere a la técnica quirúrgica considerada en el estricto significado del término: "conjunto de procedimientos de un arte o ciencia"; es decir que se desarrolla en él la descripción y definición de los principios que rigen el accionar de los distintos instrumentos quirúrgicos y el mejor aprovechamiento de los mismos.

La obra se divide en nueve capítulos, de los cuales el primero está dedicado a la clasificación del instrumental y a explicar el modo de acción de cada una de las variedades del mismo.

Especialmente claros son los ítems relativos a los varios tipos de pinzas y su adecuado manejo, así como a los portaagujas.

También se destaca el subtítulo que comenta las diferentes variedades de suturas, sus indicaciones y limitaciones de acuerdo a la incisión y a los tejidos en que éstas se efectúan, y en el apartado "Corte de tejidos", la manera de trabajar de las tijeras, cómo obtener con ellas un escalón controlado, merced a un surco previo y la forma del mismo, serán de gran utilidad aún para cirujanos prácticos avezados.

El capítulo II desarrolla el concepto de "cámaras de presión" oculares y es aconsejable leerlo con atención, ya que el advenimiento de la cirugía extracapsular de la catarata con vistas a la implantación de lentes intraoculares en la cámara posterior, ha actualizado la necesidad de técnicas depuradas para la extracción del núcleo del cristalino, y en este punto especial las explicaciones de las Figuras N° 120 y N° 126 son de indispensable lectura para una comprensión cabal de la técnica quirúrgica exitosa, complementándose con las específicamente redactadas a estos fines en el capítulo VII. Puede agregarse que los textos e ilustraciones dedicados a los métodos de estabilización de la cámara vítrea y estrategias quirúrgicas de seguridad en esta área son de óptima calidad.

Excelente redacción y esquemas cubren los capítulos sobre preparación del campo operatorio y aquellos en que se consideran las modalidades quirúrgicas especiales para intervenciones en la conjuntiva, córnea y esclera, iris y cristalino (capítulo III a VII), donde se dan las normas generales para actuar en estos territorios oculares sin entrar a considerar métodos específicos para patologías determinadas.

De gran actualidad es el contenido del capítulo VIII en el que el manejo de líquido de baja y alta densidad dentro del ojo con fines diversos (irrigación, limpieza, reconstrucción tectónica) está detalladamente tratado y finamente ilustrado. Por último, el capítulo IX, en el que se explicita el mecanismo de acción de elementos sofisticados, como vitrectomos y facofragmentadores por ultrasonidos o "cánulas de fragmentación" pone un excelente fi-

* Jefe de Servicio de Oftalmología.

nal a este volumen.

La edición del libro es óptima y merecen una especial mención las 357 figuras dibujadas por P. Schneider, muy claras e ilustrativas y con un adecuado texto aclaratorio.

La extensión del libro es aceptable (189 páginas), está traducido a un inglés correcto y comprensible; el índice es muy claro y el autor no incorporó referencias bibliográficas.

Quien redacta este comentario recomienda vivamente la lectura atenta de la bella obra del Dr. Eisner en la seguridad de que se obtendrá de ella un importante perdurable beneficio.

CHEST TRAUMA. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Werner Glinz. Berlín, Springer, Verlag, 1981

Dr. Enrique S. Caruso*

A pesar de las numerosas publicaciones existentes sobre el tema, este libro sobre "Traumatismo Torácico" logra distinguirse por el excelente y actualizado enfoque que presenta y su carácter eminentemente didáctico. En una extensión relativamente corta -269 páginas- logra abordar con acierto y muy buen nivel todos los aspectos que interesan en esta patología.

Los destinatarios de este libro son varios. Se extiende desde los alumnos de últimos cursos, pasando por residentes de áreas quirúrgicas, médicos clínicos y cirujanos con actividad en emergencia, hasta el especialista en cirugía torácica, quien puede

encontrar en esta publicación un ordenado y magnífico compendio del tema. El libro tiene su material bien organizado, es de fácil lectura y comprensión. Con mucha claridad describe cada una de las lesiones y sus tratamientos más acertados. El enfoque fisiopatológico es correcto y moderno. Las definiciones de conductas, si bien no son absolutamente personales pues coinciden con la literatura existente, se hallan suficientemente avaladas por la experiencia y estadística personal del autor.

El Dr. Glinz divide al libro en dos partes y veinte capítulos. La primera parte (capítulo 1 al 9) está dedicada a las consideraciones generales de evaluación y tratamiento de las lesiones torácicas y de algunas extratorácicas que pueden acompañarlas. Se destaca el capítulo 3 por presentar una buena descripción de los estudios radiológicos torácicos, incluyendo excelentes ejemplos en imágenes.

También vale mencionar el capítulo 4 dedicado a la insuficiencia respiratoria en el traumatizado y el capítulo 8 por su práctico enfoque del tratamiento del paciente en una unidad de cuidado intensivo.

La segunda parte (capítulo 10 al 20) se ocupa de cada una de las distintas lesiones que pueden presentarse en un traumatismo de tórax; la descripción y fisiopatología de las mismas son acertadas. En todas ellas hace una correcta mención del diagnóstico y del enfoque terapéutico.

Merecen ser destacados el capítulo 10 dedicado a las fracturas costales y de esternón y los capítulos 16, 17 y 18 por el excelente y muy buen documentado análisis de las lesiones cardiovasculares.

El libro escrito en inglés, tiene una muy buena presentación, excelente papel y en-

* Jefe Sección Cirugía Torácica.

cuadernación. Los gráficos y dibujos son de primer nivel, claros y muy didácticos. Las radiografías que se exponen son de extraordinaria claridad y calidad de reproducción; en ella es posible ver hasta los más pequeños detalles radiológicos. Presenta un buen diseño tipográfico, legible

y sin errores. Las citas bibliográficas están correctamente distribuidas, son suficientes y actualizadas. Facilita su empleo el hecho de estar distribuido por capítulo y tema. En síntesis, es un libro recomendable para todo aquel interesado en esta patología.

nuevo antiasmático

de efecto broncodilatador veloz y sostenido



ISTADIL

Reproterol Clorhidrato

ISTADIL amplía la luz bronquial veloz y sostenidamente, sin modificar el ritmo, frecuencia cardíaca, presión arterial y E.C.G.

ISTADIL no se acumula en el organismo, permitiendo la administración prolongada en los casos crónicos, con fines profilácticos, sin riesgos de sobreactividad.

Comprimidos

Aerosol

Injectable EV

Disprovent
ESPECIALIDADES MEDICINALES

PROMOCION Y VENTAS: Canalejas 1080 - Tel.: 431-0343 - BUENOS AIRES.

REGLAMENTO DE PUBLICACION

La **Revista del Hospital Italiano** acepta para su publicación trabajos de temas generales, tanto de contenido asistencial como experimental, escritos por miembros del hospital o de otras instituciones invitados especialmente.

Cuando un artículo es aceptado para su publicación, la **Revista** se reserva el derecho de realizar cambios de forma o de estilo que no alteren el sentido del texto, no obstante lo cual, los conceptos vertidos por los autores son de absoluta responsabilidad de los mismos, tanto en los aspectos científicos como legales. Los trabajos —antes de ser aceptados en forma definitiva— podrán ser devueltos a sus autores para que efectúen algún cambio sugerido.

Los trabajos han de ser remitidos al Departamento de Docencia e Investigación de la siguiente manera:

Manuscrito: tipeado en hoja tamaño oficio, de un solo lado, a doble espacio, con márgenes amplios y la numeración colocada en el ángulo superior derecho. En la portada figurará el título del trabajo, nombres completos de sus autores, cargo y servicio donde fue realizado. El orden utilizado para los trabajos originales será el siguiente: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión, Resúmenes y Bibliografía. Para los trabajos de actualización: Introducción, Descripción de resultados o ejemplos clínicos, Discusión, Resumen y Bibliografía.

Resumen: Cada trabajo tendrá un resumen de hasta 250 palabras, el cual debe expresar en forma concreta, y no descriptiva, los motivos del trabajo, los resultados principales y las conclusiones más importantes.

Ilustraciones y tablas: Serán presentadas en forma de fotografía, anotando al dorso el nombre del trabajo, número de figura, tabla o gráfico y la orientación del mismo, indicando con una flecha cuál es la parte superior.

Las fotografías de las tablas, gráficos o dibujos serán en blanco y negro, en papel brillante, de un tamaño mínimo que permita leer las leyendas con claridad. Deberán provenir de originales realizados por profesionales o de calidad equivalente, con tinta china o letras superponibles sobre fondo blanco. Los títulos y textos se deben adjuntar mecanografiados en hoja aparte y numerados de manera que permitan una adecuada comprensión de la

ilustración por sí misma y en forma independiente del texto original.

Se aceptará un máximo de cinco ilustraciones por trabajo, las cuales deberán completar el texto original, no debiendo repetir información vertida en el mismo. No se aceptarán tablas con datos que puedan ser explicados en dos o tres párrafos de texto, debiéndose obtener la conformidad de la Secretaría de Redacción para el caso de un mayor número de tablas o gráficos, o cuando se considere necesario la inclusión de fotografías en color.

Bibliografía: Las citas bibliográficas serán presentadas de acuerdo con el orden de aparición en el texto.

- Para revistas: autor, título del trabajo en el idioma original, nombre de la publicación (utilizando las abreviaturas del Index Medicus), volumen, página y año. Ejemplo: Rusky E. A., Rostand S. G.: Mycobacteriasis in patients with chronic renal failure. Arch. Inter. Med., 14:57, 1980.
- Para libros: autor, título del trabajo en el idioma original, lugar, editor y fecha. Ejemplo: Madden J. L.: Atlas de técnicas de cirugía. Vol. 2. Ed. México, Interamericana, 1967.
- Para capítulos de libros: autor, título del capítulo, editor, nombre del libro, edición, lugar, fecha, capítulo y página. Ejemplo: Bertolasi C. A. Técnicas de cirugía cardíaca, Buenos Aires, Inter-Médica, 1980, cap. 6, pág. 151.

Toda la bibliografía debe encontrarse disponible en la biblioteca del Hospital; caso contrario, el autor principal debe comprometerse a suministrar el artículo para fotocopiarlo por si alguien lo solicitase.

Autorizaciones: Corresponde a los autores obtener los permisos de editoriales para reproducir gráficos, tablas o textos y presentarlos por escrito a la Secretaría de Redacción; caso contrario, el material no será publicado.

Evaluación: Todo trabajo será evaluado por dos revisores y posteriormente se dará la respuesta a los autores, la cual se producirá entre las dos y cuatro semanas de ser presentado el mencionado trabajo. Toda situación no prevista en los párrafos precedentes será resuelta por la Secretaría de Redacción o el Departamento de Docencia e Investigación.

EL DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL ITALIANO INFORMA

Lista de Cursos 1983

- *Curso de Observación de Lactantes*
Servicio de Salud Mental Pediátrica
Desde abril a junio
Coordinadora: Lic. K. Di Tella
- *Curso de "Computación Logo"*
Servicio de Salud Mental Pediátrica
Desde abril a noviembre
Coordinador: Dr. A. Battro
- *Curso Teórico-práctico para Técnicos en Electroencefalografía*
Servicio de Electroneurofisiología
Desde el 15 de abril al 20 de diciembre
Coordinador: Dr. R. Moreno
- *Curso de Enfermedades Reumáticas en la Infancia*
Servicio de Pediatría
Desde el 26 al 29 de abril
Coordinador: Dr. Earl Brewer (Houston, USA)
- *Seminario de Actualización Perinatólogica en Enfermedad Hemolítica por Incompatibilidad Sanguínea*
Servicio de Obstetricia
Del 19 al 20 de mayo
Coordinador: A designar
- *Curso de Patología Vestibular*
Servicio de Otorrinolaringología
Desde el 13 al 17 de junio
Coordinador: Prof. Dr. A. Pirás
- *Curso de Anatomía Quirúrgica del Temporal*
Servicio de Otorrinolaringología
Desde el 30 de junio al 8 de julio
Coordinador: Prof. Dr. A. Pirás

- *Curso de Psicosis Infantil*
Servicio de Salud Mental Pediátrica
Desde el 18 al 22 de junio
Coordinador: Dr. F. Fabreguez

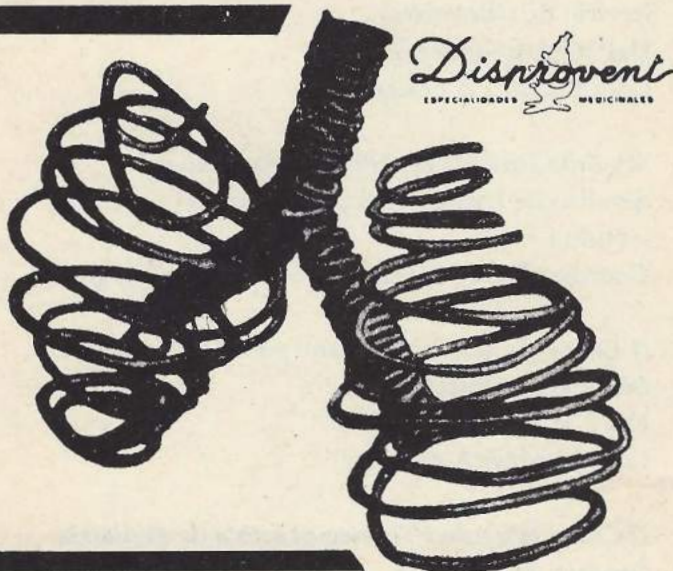
- *V Curso de Actualización Perinatólogica para Obstétricas*
Servicio de Obstetricia
Del 18 al 22 de julio
Coordinador: A designar

- *Curso de Test de Bender*
Servicio de Salud Mental Pediátrica
Desde el 3 al 31 de agosto
Coordinador: Lic. A. Rosencovich

- *VII Curso Básico Intensivo de Ginecología*
Servicio de Ginecología
Desde el 22 al 26 de agosto
Coordinadores: Prof. Dr. A. Arrighi, Dr. J. C. Lamattina y Dr. H. Guixá

BIOTAER
CON DEXAMETASONA

de elección obligada
en aerosolterapia





- *Curso de Psicoprofilaxis Quirúrgica*
Servicio de Salud Mental Pediátrica
Desde el 7 al 28 de setiembre
Coordinador: Dr. C. Robles Gorriti
- *Curso de Actualización en Pediatría*
Servicio de Pediatría
Desde el 12 al 16 de setiembre
Coordinador: Dr. C. Gianantonio
- *Seminario de Actualización Perinatólogica en Diabetes y Embarazo*
Servicio de Obstetricia
Desde el 15 y 16 de diciembre
Coordinador: A designar
- *Curso de Nuevos Criterios en el Examen Vestibular*
Servicio de Otorrinolaringología
Del 23 al 25 de setiembre
Coordinador: Prof. Dr. A. Pirás
- *III Curso Intensivo de Monitoreo Fetal para Médicos*
Servicio de Obstetricia
Del 26 al 30 de setiembre
Coordinador: A designar.
- *Segunda Jornada de Técnicos Radiólogos*
Servicio de Diagnóstico por Imágenes
Octubre
Coordinadores: Comisión Técnicos Radiólogos
- *II Curso de Monitoreo Fetal para Obstétricas*
Servicio de Obstetricia
Del 7 al 11 de noviembre
Coordinador: A designar
- *II Curso Intensivo Teórico-práctico de Pediatría*
Servicio de Pediatría
Fecha: A confirmar
Coordinadores: Dres. H. Lejarraga y O. Blanco.

SOLO LAS SOMBRAS... NO TIENEN SOMBRA

La sombra es la confirmación de la existencia. Es el espectro, la apariencia, la proyección de la realidad, el apéndice del ser.

Todo lo que existe tiene sombra. La poseen las personas y las cosas, lo material y lo inmaterial. La tienen los árboles y las nubes, el humo y el cigarrillo, el pensamiento y las ideas.

También la vida, la verdad, la justicia, la razón y la moral tienen su sombra.

La sombra es un atributo propio de la originalidad. Tener sombra es ser original pues la presencia de aquella está condicionada a su existencia.

Sólo las sombras. . . no tienen sombra.

Las sombras no tienen anatomía ni planos ni colores; son opacas, sin brillo ni fragancia.

Antes o después, siguen siempre el paso del original: si lo preceden, anuncia pero no definen el verdadero volumen del que imitan; si lo siguen, son meros recortes imprecisos, indefinidos, que se van desdibujando al deshilacharse.

Los equipos técnicos de investigación de los Laboratorios Roche dedicados exclusivamente a la síntesis y elaboración de productos originales —sin quererlo— también fabrican sombras.

ROCHE

NUEVO
AMINOGLUCOSIDO

Netromicina[®] $\frac{IM}{IV}$

Sulfato de netilmicina **Inyectable**

EL AMINOGLUCOSIDO DE TERCERA GENERACION



*Aumenta los beneficios
Disminuye los riesgos*

AUMENTA LOS BENEFICIOS

- N** Amplio espectro de acción contra gérmenes gram - y estafilococos.
- N** Mayor actividad bactericida frente a cepas resistentes a otros aminoglucósidos.
- N** 90% de eficacia comprobada en una amplia gama de indicaciones.

DISMINUYE LOS RIESGOS

- N** Menor incidencia de oto y nefrotoxicidad que los aminoglucósidos disponibles para vía sistémica.
- N** 3 a 4 veces menos nefrotóxica
- N** 4 a 5 veces menos ototóxica que el sulfato de gentamicina, patrón en esta categoría de antibacterianos.

SIMPLIFICA LA POSOLOGIA

- N** 2 veces al día para la mayoría de las infecciones en pacientes adultos (150 mg/12 hs).

Presentaciones: Netromicina[®] Inyectable se encuentra disponible en las siguientes formas:

ADULTOS: Cajas de 2 ampollas de 150 mg/1,5 ml
PEDIÁTRICA: Cajas de 2 ampollas de 15 mg/1,5 ml
Cajas de 2 ampollas de 25 mg/1 ml

Venta bajo receta archivada



ESSEX (ARGENTINA) S.A.I.C.
Representante de
SCHERING CORPORATION U.S.A.

U. S. A.